

Monica IENCIU | Felicia ROMOȘAN

Mircea LĂZĂRESCU

| *coordonatori* |

# SCHIZOFRENIA TULBURĂRILE DE SPECTRU

**Monica IENCIU**

**Felicia ROMOȘAN**

**Mircea LĂZĂRESCU**

*(Coordonatori)*

**SCHIZOFRENIA  
ȘI TULBURĂRILE  
DE SPECTRU**

Editor: Gabriel Timoceanu  
Coperta: Cristina Vlădilă  
Paginare: Alina Guțuleac  
Tipar: BrumaR

Editura BrumaR  
300050 Timișoara, str. A. Popovici 6  
tel./fax: + 40 256 203 934; 293 441  
e-mail: office@brumar.ro  
www.brumar.ro

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**  
**IENCIU, MONICA**

**Schizofrenia și tulburările de spectru / ed.: Felicia**  
Romoșan, Mircea Lăzărescu. - Timișoara: Brumar, 2012  
ISBN 978-973-602-722-2

I. Lăzărescu, Mircea

616.895.8:615

**Monica IENCIU**

**Felicia ROMOȘAN**

**Mircea LĂZĂRESCU**

*(Coordonatori)*

**SCHIZOFRENIA  
ȘI TULBURĂRILE  
DE SPECTRU**

**B R U M A R**



## Cuprins

<i>Cuvânt înainte</i> .....	7
I. Istoricul conceptului de schizofrenie .....	9
<b><i>Mircea Lăzărescu</i></b>	
II. Epidemiologia schizofreniei .....	23
<b><i>Mircea Lăzărescu</i></b>	
III. Etiopatogenia schizofreniei .....	37
a. Generalități .....	37
<b><i>Lucian Ile, Mircea Lăzărescu</i></b>	
b. Etiopatogenia biologică.....	39
<b><i>Liana Dehelean</i></b>	
c. Etiopatogenia psihosocială .....	70
<b><i>Lucian Ile, Mircea Lăzărescu</i></b>	
d. Modelul diateză (vulnerabilitate) stres.....	96
<b><i>Mircea Lăzărescu</i></b>	
IV. Tabloul clinic al schizofreniei.....	109
<b><i>Mircea Lăzărescu</i></b>	
V. Evoluția și prognosticul schizofreniei.....	151
<b><i>Monica Ienciu</i></b>	
VI. Tratamentul schizofreniei.....	179
a. Tratamentul psihofarmacologic în schizofrenie .....	179
<b><i>Virgil Enătescu</i></b>	
b. Tratamentul nemedicamentos .....	215
<b><i>Monica Ienciu</i></b>	
VII. Spectrul schizofreniei .....	229
<b><i>Mircea Lăzărescu</i></b>	
VIII. Tulburarea schizoafectivă.....	235
<b><i>Cristina Bredicean, Roxana Mihalcea, Zsolt Popovici</i></b>	
IX. Tulburările psihotice acute și tranzitorii .....	279
<b><i>Felicia Romoșan, Radu Romosan</i></b>	
X. Tulburările delirante persistente .....	311
<b><i>Ion Papavă, Sorana-Raluca Papavă</i></b>	
XI. Importanța primului episod de psihoză în contextul psihiatriei moderne.....	351
<b><i>Ileana-Pepita Stoica</i></b>	
INDEX .....	396



## ***Cuvânt înainte***

*Cărțile de specialitate cu intenție monografică sunt periodic necesare în plan internațional și în cadrul diverselor culturi. Lucrările centrate pe schizofrenie sunt, în mod paradoxal, puține în literatura ultimelor decenii. Actuala încercare, prima în literatura română, răspunde unei nevoi de informare a specialiștilor și a tuturor celor interesați de domeniu.*

*Schizofrenia este un subiect dificil de abordat deoarece conturul său nosologic continuă să fie dezbătut, mai ales în ultima perioadă, în care gândirea, clinic, e orientată de ideea continuumului și a spectrelor. Corelația cu alte tulburări psihotice funcționale (endogene) nu este încă suficient clarificată, iar problemele pe care le ridică patologia schizo-afectivă, cea delirant persistent neschizofrenă și mai ales primul episod de psihoză, rămân în actualitate. În plus, însăși conceptul de psihoză, pentru care schizofrenia a fost considerată un prototip, se află sub focul dezbaterilor de „deconstrucție” și reconceptualizare de către echipele ce elaborează DSM-V și ICD-10.*

*Ținând seama de cele menționate, cartea nu se limitează strict la schizofrenie, ci abordează corelația acesteia cu alte stări psihotice. Mai ales problema primului episod de psihoză apare ca fiind de mare actualitate.*

*Cartea a fost elaborată de membrii Clinicii Psihiatrice Timișoara, în care interesul pentru psihozele funcționale s-a manifestat încă din 1985, continuând și în prezent. Autorii cărții au comunicat și publicat rezultatele cercetărilor în plan național și internațional.*

*Capitolele cărții tratează aspectele esențiale ale problemelor, fără pretenție de exhaustivitate. Intenția este de a integra cunoștințele tradiționale și actuale în orizontul noilor direcții de cunoaștere.*

*Mulțumim pentru redactare d-nei Jeni Blajovan.*

Ienciu Monica

Romoșan Felicia

Lăzărescu Mircea





# Istoricul conceptului de schizofrenie

## Istoric

Schizofrenia este o importantă tulburare de care se ocupă psihiatria, poate cea mai semnificativă boală a acestei specialități. Istoria conceptului acestei boli e interesantă din multe motive. Astfel, s-a pus întrebarea dacă ea a existat înainte de sec. XIX, fapt ce ar deosebi-o de manie, depresie, obsesionalitate, paranoide etc. Apoi, conceptul de schizofrenie nu a fost unitar în cursul secolului XX. În sfârșit, există o istorie recentă, care ridică problema reconceptualizării bolii.

Istoria clasică începe cu circumscrierea de către Kraepelin, la Clinica din München, a unei boli pe care, în ediția a patra a tratatului său, o denumește „demență precoce”, redescoperind o formulare mai veche a lui Morel. (1) Kraepelin reunește catatoniea lui Kahlbaum, hebefrenia lui Haeker și demența paranoică – descrisă de el – într-o unică boală, caracterizată prin debut la vârstă precoce și o evoluție deficitară care afectează predominant funcțiile cognitive, conducând la o deteriorare dementială specială („vesanică”). Al doilea moment semnificativ îl constituie apariția în 1911 a cărții lui Bleuler, care lucra la Spitalul Bürgöltzi, lângă Zürich, intitulată *Demenția Praecox, oder die Gruppe der Schizophrenien*. Deși referința la boala circumscrișă de Kraepelin e explicită, decupajul și interpretarea sunt altele. În prim-plan nu mai e pusă deteriorarea cognitivă dementială – Bleuler a comentat și forme ușoare, simple sau latente de schizofrenie –, ci un concept psihopatologic, cel al fragmentării, pentru care el introduce neologismul grecesc „schizis”, termenul german fiind cel de „spaltung”. Bleuler consideră că aspectul primar al bolii nu îl constituie simptomele „productive”, ca delirul și halucinațiile, ci dezorganizarea disociativă a psihismului, a cărei principale manifestări au fost, ulterior, rezumate prin „cei patru A”: Autism, Ambivalență, Afect neadecvat, Asociații de idei

relaxate. Această dezorganizare a funcțiilor psihice superioare ar permite „eliberarea” (în sensul doctrinei lui Jackson) a unor conținuturi ale inconștientului, manifestate prin delir halucinator. În această interpretare Bleuler a fost influențat de psihanaliză, prin tânărul Jung care a lucrat la Bürgöltzi și a fost elev și adept al lui Freud. Boala descrisă de Kraepelin și cea descrisă de Bleuler s-au acoperit doar parțial una pe alta, în cursul răspândirii conceptului de schizofrenie în Europa și lume.

Conceptele utilizate de cei doi psihiatri – în afară de denumirea de schizofrenie – se sedimentaseră în cadrul psihopatologiei descriptive observaționale realizată în sec. XIX în azilele de psihiatrie (2). Demența s-a impus ca desemnând o deteriorare cognitivă, care se produce predominant la vârsta a treia și are un substrat organic. Dar „demența vesanică” din schizofrenie se manifestă ca o perturbare cognitivă diferită de demența organică. Instalarea precoce a acestei „demențe” se corela și ea cu o idee venită din secolul XIX, cea a degenerescenței, concept cultivat de psihiatria romantică. La fel, noțiunea de „disociație” era comentată în psihopatologie cu diverse înțelesuri clinice, între care și cel de „stări disociaive de conștiință”, direcție care s-a și păstrat în descrierea histeriei. Dar sensul dat de Bleuler termenului, mai ales prin ambivalență și „autism” (noțiune inventată de el), a pus o amprentă asupra disociației schizofrene.

E de reținut și faptul că Bleuler, comentând formele ușoare și latente de schizofrenie, a deschis calea ideii de continuum și de spectru schizofren. Această idee a avut și un răsunset în epocă, Kretschmer (3) comentând pentru schizofrenie – și, în paralel, pentru bipolar și epileptic – forme de tranziție de la normalitate și genialitatea schizotimă, până la tulburarea de personalitatea schizoidă și boala clinică schizofrenă.

Expansiunea conceptului de schizofrenie, în Europa, a fost progresivă. După Germania și Elveția, Franța a adoptat noțiunea de schizofrenie, dar predominant în varianta lui Bleuler. Prima carte a scris-o Minkowski (4), care a lucrat cu Bleuler și a încercat chiar să dezvolte ideea de autism. Această poziționare au avut-o constant francezii până la sintezele din anii '70 ale lui Ey (5). În Franța, delirul halucinator persistent a fost tot timpul considerat o altă boală decât schizofrenia.

La mijlocul sec. XX se mai notează contribuția scandinavă a lui Langfeld (1937) care diferențiază între o schizofrenie nucleară, ce afectează structura personalității printr-o marcată depersonalizare și derealizare; și, pe de altă parte, o tulburare schizofreniformă la apariția căreia participă deseori factori stresanți, are coloratură afectivă, durează mai puțin și prezintă un prognostic bun. Această prezentare prefigurează diferențierea ce o va adopta DSM-III între schizofrenie și tulburarea schizofreniformă.

Kraepelin a fost invocat în cursul sec. XX ca un autor ce a polarizat domeniul psihozelor endogene între schizofrenie și psihoza maniaco-depresivă. Această interpretare nu corespunde întru totul realității, deoarece psihiatrul de la München a admis separat și delirul cronic sistematizat, paranoia și parafrenia. Iar între cele două boli de bază menționate a indicat forme intermediare, exact în sensul în care Kasanin a definit ulterior tulburarea schizoafectivă. Ceea ce nu a comentat însă suficient Kraepelin a fost domeniul psihozelor scurte și tranzitorii, pe care psihiatria franceză l-a descris încă din sec. XIX ca „bouffé delirante”. Entitate care s-a impus apoi tot timpul alături și distinct de schizofrenie și delirul halucinator cronic. În Germania, o cazuistică similară a fost comentată de continuatorii lui Wernike, mai ales de Kleist și Leonhard (6). Ultimul se ridică autoritar împotriva spiritului nivelator clinic, pe care l-au impus continuatorii lui Kraepelin, propunând împărțirea psihozelor endogene în fazice, cicloide și sistematice. Descrierile sale clinice sunt mult mai variate decât cele tradiționale, mai ales în domeniul psihozelor cicloide. Schizofrenia e considerată ca fiind sistematică și nesistematică, iar în cadrul tulburărilor fazice sunt comentate și depresia monopolară și mania monopolară.

În acest context se cere menționată contribuția lui Schneider. (7). Acesta publică după al Doilea Război Mondial, tot la München, o listă cu 10 „simptome de prim rang” (comentatorii oscilează între 9 și 12 simptome) (a se vedea Tabelul I), a căror prezență, în lipsa unei suferințe organice, ar indica, prin ele însele, schizofrenia (acestea au fost publicate inițial în „Nervenarzt”, dar răspândirea internațională se produce după război). Aportul lui Schneider a fost important, dar, așa cum subliniază Berrios (8), el se înscrie într-o „istorie discontinuă a schizofreniei”. Schizofrenia,

identificată pe baza simptomelor de prim rang, se intersectează doar parțial cu schizofrenia lui Kraepelin sau cu cea a lui Bleuler. Schneider nu introduce un criteriu de durată sau evolutiv pentru schizofrenie, ca și Kraepelin, și niciun context clinic mai precis. De fapt reconstituirea cazuisticii, considerată de Schneider drept schizofrenie, arată că ea cuprindea cazuri de parafrenie, paranoia, psihozele marginale ale lui Kleist etc. De altfel, și în prezent, simptomele de prim rang Schneider sunt identificate ca prezente în toate tipurile de psihoze funcționale neschizofrene. Actualmente se acordă importanță duratei, intensității, interpretării și contextului sindromatic al acestor simptome, pe când Schneider folosea în diagnosticul de schizofrenie doar intuiția clinică.

– voci care comentează	O voce halucinatorie comentând propriile acțiuni la persoana a treia
– voci care discută sau argumentează	Două sau mai multe voci halucinatorii care discută sau argumentează aspecte ale sinelui intim (owner)
– sonorizarea gândirii	A auzi propriile gânduri ca sonore
– inserția gândirii	Inserția de către o sursă exterioară a unor gânduri ce nu mai sunt resimțite ca proprii
– retragerea gândirii	Retragerea gândurilor din minte de către o forță străină
– înregistrarea gândirii	Experiența că propriile gânduri sunt înregistrate astfel încât sunt accesibile altora
– controlul voinței	Experiența că propria voință e controlată de forțe exterioare
– controlul acțiunii	Experiența că actele executate de propriul corp sunt acțiuni ale unei agenții exterioare și nu ale propriului sine
– pasivitate somatică	Funcțiile corporale sunt controlate de către influențe străine
– percepția delirantă	Atribuirea unei semnificații total neadecvate unei percepții normale

Tabel 1. Simptomele de prim rang Schneider (după Liddle) (9)

Psihiatria britanică a preluat conceptul de schizofrenie în tradiția sa continentală compozită, incluzând simptomele de prim rang Schneider. Dar, cu precizarea că, în schizofrenie, acestea trebuie să fie „interpretate” delirant, paranoid, în corelație cu delirul de supraveghere și de referință. Importanța simptomelor de prim rang Schneider s-ar datora valorii lor discriminative.

În SUA, conceptul de schizofrenie a fost larg și lax, datorită dominației psihanalizei și a concepției „reactive” impusă de Adolf Mayer. Această laxitate a făcut ca, în perioada anilor '60, '70, mișcarea antipsihiatrică, ce s-a afirmat și în Europa, să aibă o intensitate deosebită în SUA, schizofrenia fiind principalul cadru nosologic disputat. Acest fapt a determinat o serie de luări de poziție după 1970, menite să asigure psihatriei și studierii schizofreniei un loc sigur printre științele medicale. Rezultatul s-a concretizat în apariția în 1980 a DSM-III.

În anii '70 ai sec. XX, în perioada premergătoare apariției DSM-III, în SUA au avut loc câteva evenimente științifice în ceea ce privește schizofrenia. În 1972 au apărut criteriile de cercetare a școlii din St. Luis (Feighner et al) (10), care selectau, după principii expuse în prealabil de Robins și Guze, 14 entități clinice, pentru care erau expuse criterii provizorii selective de circumscriere; și care erau propuse pentru a fi validate prin studii prospective multicentru. Delimitarea schizofreniei implica: – cel puțin 6 luni de evoluție fără remisiune și fără simptome afective preeminente: – două grupe de criterii dintre care unul simptomatic, constând din prezența a cel puțin unul din 2 clase: a) idei delirante sau halucinatorii neasociate cu perplexitate sau cu o dezorientare semnificativă; b) dificultăți de comunicare ca urmare a lipsei de comunicare logică și comprehensivă a discursului (în caz de mutism, se impune o decizie diferită). Al doilea criteriu se referă la prezența a cel puțin 3 din următoarele: celibatar, adaptare socială și profesională prealabilă mediocră; antecedente familiale de schizofrenie; absența alcoolismului și abuzului de droguri; apariția bolii înainte de 40 de ani. Aceste criterii restrictive și care preselestează o cauzistică orientată spre cronicitate au fost utilizate pentru studierea unor cazuri nucleare, de referință. Se poate remarca că pentru diagnosticul de schizofrenie e suficient ca

pacientul să prezinte sau simptome halucinator delirante sau simptome dezorganizante; această opțiune se va menține în criteriile DSM-III-IV, permițând selectarea unor loturi paralele, unele halucinator delirante și altele cu dezorganizare. Au apărut apoi, în SUA, multe încercări de operaționalizare criteriologică a schizofreniei, așa cum sunt (11): indexul schizofrenic New Haven, criteriile lui Taylor și Abrams, criteriile de cercetare (Research Diagnostic Criteria – RDC) care reluau mai nuanțat proiectul St. Luis utilizând o scală specială pentru simptomatologie (SADS – Spitzer & Endicott – 1977). Această simptomatologie și altele, care le-au urmat, propuneau pentru circumscrierea schizofreniei criterii care nu se suprapun într-un tot în între ele.

Până la apariția DSM-III se desfășurase, începând cu 1973, și studiul internațional pilot al OMS asupra schizofreniei (International Pilot Study of Schizophrenia – IPSS) (12), în 10 țări, studiu care a folosit o listă de simptome din care cele ale lui Schneider jucau un rol important. S-a folosit un manual, PSE-9, care conținea definiții pentru simptome, un interviu semistructurat pentru aplicare și un sistem computerizat, CATEGO, pentru prelucrarea datelor. Studiul OMS indica faptul că schizofrenia e o boală prezentă peste tot pe glob, o psihoză serioasă, o boală a umanității.

Data apariției DSM-III, 1980, poate fi considerat un moment de bilanț pentru psihiatrie în general, incluzând schizofrenia (13). În DSM-III și apoi în DSM-IV, tulburările psihice sunt circumscrie prin definiții operaționale ce conțin criterii de includere și excludere; un număr minim din itemi sunt necesari pentru ca un diagnostic pozitiv să fie prezent. Tulburările sunt prezentate ca entități sau categorii suprapersonale a căror prezență la individ trebuie investigată și, dacă e găsită, afirmată. Se acceptă comorbidități. Nu se acceptă conceptul de psihoză „endogenă”, iar termenul de „psihotic” e vag definit, în mare prin simptome caracteristice schizofreniei, în primul rând delirurile, halucinațiile și dezorganizarea verbală și comportamentală severă. Tulburarea bipolară – vechea psihoză maniaco-depresivă a lui Kraepelin – nu mai e considerată psihoză, episoadele maniacale și depresive putând eventual prezenta „aspecte” psihotice. S-a acceptat ulterior o tulburare

schizo-afectivă, care nu e clar definită longitudinal, dar se înțelege că ea se poate manifesta sub formă de episoade distincte de episoadele afective cu delir necongruent. În DSM-III-IV, diagnosticul se face pe 5 axe, pe axa 2 plasându-se tulburările de personalitate, între care e menționat un tip schizoid și unul schizotipal. Durata de sub 6 luni caracterizează tulburarea schizofreniformă, cea peste 6 luni, schizofrenia propriu-zisă. În simptomatologie, accentul e pus pe manifestările pozitive, în primul rând pe delir (bizar) și pe halucinații; e, totuși, menționată și dezorganizarea în vorbire, gândire și comportament. Simptomatologia negativă e considerată ca mai importantă în afara episodului productiv, dar intră în calculul duratei episodului. Evoluția e înțeleasă cu tendință la recăderi și stări defective psihice și sociale.

Viziunea lansată în DSM-III a fost reluată și dezvoltată în edițiile ulterioare DSM-IV și DSM-IV-TR, fiind, în prezent, în pregătire DSM-V. Ea a fost adoptată și de OMS în ICD-10 (1992); și se menține în principiu pentru noua versiune ICD-11, în pregătire. Circumscrierea schizofreniei, în ultimele decenii, a avut la bază aceste două instrumente de diagnostic.

Istoria recentă a schizofreniei gravitează în jurul câtorva teme:

a) Conceperea dimensională a schizofreniei ca o combinație de simptome pozitive și negative. Aceasta s-a dezvoltat după 1980 în psihiatria anglo-saxonă. Ea apare prima dată explicit în cartea lui Wing și Brown, *Institutionalism and schizophrenia* din 1970 (14). Autorii susțineau și demonstau că simptomele negative sau deficitare pot fi accentuate și întreținute de hospitalism, de substimularea psihosocială; deși, deficitul de spontaneitate, intenționalitate și sociabilitate pragmatică e o componentă bazală a bolii. Iar suprastimularea psihosocială peste o anumită limită, poate reactiva sau agrava simptomele pozitive halucinator delirante, care reprezintă cealaltă componentă de bază a schizofreniei. În 1980, Crow (15) a lansat ideea schizofreniei de tip I, predominant organică și cronică, ce se manifestă prin simptome deficitare și se însoțește de lărgirea ventricolilor laterali; și schizofrenia de tip II ce se manifestă prin simptome predominant productive și ar fi urmarea unei hiperfuncții dopaminergice în contextul limbic, corectabilă prin neuroleptice. Generalizarea internațională a acestei



partajări s-a realizat prin elaborarea de către Andreasen (16), (17), a două scale de evaluare separate, una pentru simptomele negative, cealaltă pentru simptomele pozitive, ultima cuprinzând și mare parte din simptomatologia dezorganizantă a lui Bleuler și simptomele de prim rang Schneider. Partajarea între simptome pozitive și negative a fost apoi unanim acceptată. Dar, în jurul anilor '90 ai sec. XX, cercetătorii au acordat o importanță tot mai mare unei a treia dimensiuni. Analizele factoriale ale simptomatologiei schizofreniei, abordată într-o perspectivă dimensională, au sugerat o dimensiune dezorganizantă cognitivă (Liddle) (18) distinctă de cea pozitivă (a distorsiunii realității prin delir halucinator) și cea negativă (a cărui centru ar fi sărăcia psihomotorie). Aceste trei dimensiuni rămân centrale pentru simptomatologia schizofreniei, reflectându-se și în instrumentul de evaluare cantitativă a simptomatologiei psihozelor, cel mai utilizat în prezent care e PANSS. Perspectiva dimensională a schizofreniei este dezbătută și în cadrul actualului proiect DSM-V. Pe lângă abordarea globală, ea implică și una centrată pe cele trei sindroame ale schizofreniei: delirant (paranoid), negativ (anafectiv) și dezorganizant (cognitiv comportamental).

b) Descrierea inițială a schizofreniei și primele studii s-au făcut pe o populație azilară, fapt ce implică o preselectie și efectele secundare induse de instituționalism. În ultimul timp se au în vedere schizofrenii care trăiesc în comunitate, ceea ce modifică ponderea și pregnanța simptomatologiei și domeniile de interes în ceea ce privește depistarea și îngrijirea. Astfel, în prezent există preocupări sistematice pentru faza prodromală și pentru plasarea și analiza primului episod de psihoză în perspectivă longitudinală. De asemenea, există un interes crescut nu doar pentru terapie, ci și pentru reabilitarea psihosocială vocațională, pentru calitatea vieții și susținerea comunitară.

În aceeași perioadă în care s-a lansat DSM-III, adică în anii '80 ai sec. XX, s-a impus și doctrina vulnerabilitate/stres, care a fost concepută, inițial special pentru schizofrenie, de către Spring și Zubin (19). Conform acesteia se cere avută în vedere vulnerabilitatea personalistică și accentuarea acesteia înainte de apariția unui prim episod clinic. În acest sens a crescut interesul pentru perspectiva genetică și developmentală, pentru cumulul

de factori ce pot acționa prenatal, perinatal și postnatal pentru markerii de vulnerabilitate, factorii declanșatori și cei ce favorizează recăderile. Studiarea persoanelor vulnerabile a atras atenția și asupra familiilor schizofrenilor. Studiile școlii din Bonn (20) au arătat vulnerabilități psihice, exprimate prin trăiri subiective detectabile prin interviu, cu mulți ani înainte de apariția bolii. În ultimii ani și în prezent se desfășoară ample proiecte de cercetare, de orientare cognitivă și fenomenologică, pentru clarificarea particularităților psihice ale persoanelor vulnerabile.

c. În corelația cu tendința actuală de înțelegere a nosologiei psihiatrice în perspectiva spectrelor malade – care combină perspectiva categorială cu cea dimensională luând în considerare și terenul personalistic și familia – a fost adus în discuție, pentru cercetare, „spectrul schizofren”. Acesta a fost abordat din mai multe unghiuri:

– Într-o înțelegere restrânsă, spectrul schizofren include pe lângă schizofrenie, tulburarea schizotipală, tulburarea de personalitate schizoidă și persoanele normale marcate de „schizotaxie” (Meehl) (21). Simptomatologia din aceste clase este inventariată la rudele de rangul întâi, avându-se în vedere și problema vulnerabilității biologice, prezența unor markeri biopsihici. Această înțelegere a spectrului schizofren ridică problema interferenței cu spectrul autist, mai ales pentru formele dezorganizant negative. Această problemă nu e tranșată și se află în prezent în plină dezbateră, mai ales, deoarece personalitățile schizoide se înscriu clar în acest spectru. O înțelegere puțin mai largă a spectrului schizofreniei ar include și psihozele delirante persistente, inclusiv cele halucinatorii, înțelese prin zona lor de tranziție spre schizofrenie (cu prezența simptomelor de paranoide schizofrenă).

– Într-o înțelegere mai largă apare în discuție interferența dintre spectrul schizofren și spectrul afectiv, de obicei înțeles ca spectru bipolar (22). Legătura ar face-o episoadele schizo-afective, și cele afective cu delir incongruent și psihozele acute și tranzitorii. În acest sens apare problema „continuumului psihotic” (23), implicându-se astfel întreaga arie a psihozelor endogene.

d) Una din problemele în plină dezbateră actuală este cea a relației schizofrenie/psihoze (24). Conceptul de psihoză s-a constituit

în sec. XIX vizând o serie de tulburări psihice grave, ce necesită sprijin și internare. În prima parte a secolului XX, odată cu creșterea interesului pentru etiopatogenia bolilor psihice, tradiționalele tulburări „psihotice” au fost împărțite în funcție de condiționare: – patologie organic cerebrală; – stări toxice și general maladive; – reacții față de stres psihosocial intens. În raport cu aceste situații, a rămas o clasă de psihoze considerate „endogene” sau funcționale, pentru care se bănuia o etiopatogenie cel puțin parțial organic cerebrală, care însă nu putea fi decelată. În sistematica lui Kraepelin, schizofrenia, boala maniaco-depresivă, paranoia și parafrenia erau incluse în acest cadru, fapt ce s-a perpetuat până la apariția DSM-III. DSM-III (1980) utilizează termenul de „psihoză” doar adjectival, în înțeles de tulburare „psihotică”. Fără a se formula o definiție explicită, Glosarul manualului DSM-IV-TR listează simptome ce sunt considerate ca psihotice, enumerând delirul, halucinațiile necriticte, stările de pronunțată dezorganizare ideoverbală, comportamentală și cele catatonice. Dar acestea erau tocmai manifestările specifice schizofreniei pozitive. S-a introdus astfel o neclaritate între principalele manifestări schizofrene și calificativul de psihotic. În acest context, schizofrenia negativă – care, bine analizată, are și simptome dezorganizante – apare ca nepsihotică. Ea este și tratată ca atare în unele ediții ale manualului Kaplan (1999), realizându-se o simetrie cu tulburările afective: așa cum tulburarea bipolară se poate manifesta cu sau fără simptome psihotice, la fel și schizofrenia ar avea manifestări ce nu pot fi etichetate psihotice. Problema este amplu dezbătută în cadrul revizuirilor în vederea DSM-V (25) și ea e în acord cu conceptul de spectru schizofren, care se întinde în direcția schizotipiei și schizotaxiei. În acest context se așteaptă o definiție mai clară și operațională a conceptului de „psihoză”, distinctă explicit de conceptul de schizofrenie și aplicabilă în toată psihiatria, inclusiv la capitolele tulburărilor induse de substanțe sau condiționate organic.

e) Un alt aspect al istoriei recente a schizofreniei se referă la înțelegerea ei în perspectivă evoluționistă, ca un preț plătit pentru rapida dezvoltare a creierului social. De peste două decenii, Crow (27) susține

ideea că, în cadrul celor aproximativ un milion de ani cât a durat antropogeneza, ultimii 150.000 de ani au avut o importanță deosebită pentru dezvoltarea limbajului articulat și a creierului social, fapt corelat cu asimetria interemisferică și cu cromozomii sexuali. În dezvoltarea psihismului specific uman, detectarea intențiilor celorlalți a fost un factor de selecție adaptativă esențial, necesar pentru asigurarea alianțelor cooperative și coordonarea acțiunilor. Se consideră că pentru om coordonarea socială era mai importantă adaptativ decât dezvoltarea capacităților individuale de obținere a resurselor și de apărare, ceea ce a dus la o rapidă dezvoltare a creierului social. Cooperarea se bazează, desigur, pe comunicarea lingvistică, dar și pe cea nelingvistică, care permite înțelegerea intuitivă a intențiilor celuilalt în situație – capacitatea de „mentalizare” sau ToM – pe inhibiția pulsionilor agresive și pe controlul acțiunilor, prin intermediul funcțiilor executive, în contextul unei normativități supra-personale. Dezvoltarea rapidă a acestor funcții ar fi lăsat loc liber erorilor de copiere și selectare. O bună sinteză informațională în aceste direcții cu ierarhizarea și ordonarea informațiilor după importanță, este și ea o funcție recentă a psihismului uman; și astfel, fragilă.

Ipoteza evoluționistă a fost dezvoltată în ultimii ani de multe echipe de cercetare care analizează felul în care recente achiziții filogenetice ale psihismului uman sunt fragile, atât prin transmiterea genetică, cât și prin specificul speciei om de-a realiza dezvoltarea creierului până la finalul programat în afara uterului, într-un mediu social cu un intens bombardament informațional. Schizofrenia e interpretată de unii autori ca un preț plătit pentru ampla dezvoltare a creierului social în ultimii 150.000 ani.

f) O problemă, care continuă să apară intermitent în dezbateri, este dacă schizofrenia, ca boală, a existat și înainte de sec. XIX. Analiza cazuistică de arhivă nu impune pregnant acest fapt, dacă schizofrenia nu e redusă la o psihoză halucinator delirantă obișnuită și la catatonie. Au fost aduse în discuție argumente ca: o mutație la nivelul funcționării creierului social odată cu epoca revoluției industriale și informatice; modificarea de înțelegere și afirmare a persoanei umane, care, din această perioadă, trebuie să se manifeste mai autonom și

responsabil în mijlocul agoriei vieții sociale; creșterea, în ultimele două secole, a bombardamentului informațional și a competiției sociale etc. Desigur, nu e vorba de a accepta apariția unei noi boli psihice. Discuția se poate purta în legătură cu faptul că dezvoltarea recentă a socio-culturii occidentale a adus, în prim plan, un tip și un nivel de solicitări, de pretenții de performanțe, care pot evidenția mai bine unele vulnerabilități psiho-cerebrale latente, pe care dezvoltarea filogenetică și istorică a creierului și psihismului uman le-a făcut posibile. Heterogenitatea tabloului clinic al schizofreniei, constând din intersecția mai multor macrosindroame, e și azi constatată, la fel ca la descrierea inițială a bolii. De aceea, nu e exclus ca tabloul clinic să varieze parțial în funcție de parametrii ce caracterizează socio-cultura. Problema care se pune nu e de a descoperi caracteristicile ultime ale unei boli ascunse, care a existat la fel de când omul a devenit om, ci de a clarifica ce structuri funcționale psihice adaptative sunt perturbate în acest caz, și în ce modalitate, expresivitatea fenotipică a acestor perturbări putând varia, până la un punct, cultural.

Probabil nu se va renunța complet la conceptul categorical de schizofrenie, așa cum propunea, la un moment dat, Bentall, în numele dimensionalității (29). Dar, orice concept se utilizează în prezent, în cercetare și în practică, dublat de parametrii de caracterizare operațională explicită. Schizofrenia are nevoie de așa ceva încă de pe acum, mai ales în intersecția ei cu conceptul de psihoză. Dezbaterea pe aceeași temă se află în plină desfășurare (25).

Schizofrenia, așa cum s-a decantat ea în cursul istoriei psihiatriei și cum e analizată în prezent, ocupă un loc special în cadrul acestei specialități.

În concluzie, istoria schizofreniei continuă să se scrie. Tulburarea nu e riguros definită în marginile ei. Dar zona sa nucleară e unanim acceptată și recunoscută ca o patologie proprie, ce poate fi identificată, diagnosticată și cercetată. Schizofrenia, în specificul ei, se diferențiază de alte psihoze endogene printr-o dezorganizare logico-semantică specifică și prin ancorarea unui subiect neasertiv într-o instanță abstractă a logosului. Patologia afectivă are o importantă componentă corporal biologică (pe parametrii inhibiție/dezinhibiție și biopsihoritmicitate),

în spatele problematizării psihopatologice a valorii sinelui, în relația sa cu lumea. Relaționarea interpersonal socială, gestionată de creierul social, joacă un rol central în patologia delirantă (și halucinatorie) neschizofrenă, în care subiectul e interesat de poziționarea sa în raport cu alții, în marginea unor preocupări ce derivă din probleme situaționale concrete (gelozie, boală, persecuție). În schizofrenie, pe lângă această distorsionare a relației cu alții, predominant pe diagrama intim public (cu teme de referință, supraveghere, transparență, influență) întâlnim un deficit major de sinteză, de coerență centrală ierarhizată, în instanța logosului, cu trăirea într-un univers de abstracții vagi și depersonalizante.

## ***Bibliografie***

1. Postel J, Quétel CI. *Nouvelle histoire de la Psychiatrie*. Toulouse: Ed.Privat, 1983.
2. Berrios GE. *The history of mental symptoms. Descriptive psychopathology since the nineteenth century*. University Press, 1996.
3. Kretschmer E. *Le structure du corp et le caractere*. Paris: Ed.Payor, 1930.
4. Minkowski E. *Schizophrenia*. București: Ed.Trei, 1999.
5. Ey H, Bernard P, Brisset CH. *Manual de psychiatrie*. Paris: Ed.Masson, 1978.
6. Leonhard K. *Classification of Endogenous Psychoses*, 5-th edition. Irvington Publishers, 1979.
7. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*, 15 Aufl.Stuttgart, New York: Georg Thieme, 2007.
8. Berrios GE. Schizophrenia: a conceptual history. In: Gelder MG, Andreasen NC, Lopez Ibor Jr, Gedder JR (Eds). *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press, 2009:567-571.
9. Liddle PF. Descriptive clinical feature of schizophrenia. In Gelder MG, Andreasen NC, Lopez Ibor Jr. Gedder JR (Eds). *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press, 2009:567-571.
10. Feighner JP, Robins EG, Guze E et al. Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research. *Arch of Gen Psychiat*, 1972.
11. Hardy-Bayle MC, Olivier V, Sarfati V, Chevalier JF. *Contemporaines de la clinique des troubles schizophréniques*. *Enycl.Med.Chir.Elsevier Paris, Psychiatrie*, 1996:37-282-A-20.
12. Sartorius N, Leff J, Jablenski et al. The International pilot study of schizophrenia: Five-year follow up findings. In: Hafner H, Gatt, WF, Janzarik W (Eds). *Search for the causes of schizophrenia*. Heidelberg, Springer Verlag, 107-113, 2000.
13. Sadler JZ. *Value and psychiatric diagnosis*. Oxford University Press, 2005.
14. Wing JK, Brown GW. *Institutionalism and schizophrenia. A comparative study on three mental hospitals (1960-1968)*. Cambridge University Press, 1970.

15. Crow JT. The two syndromes concept: origin and current status. *Schizophr Bull* 1985;11:471-485.
16. Andreasen NC. *Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa, 1984.
17. Andreasen NC. *Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City, IA:University of Iowa; 1983.
18. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A reexamination of the positive negative dichotomy. *Brit J Psychiat* 1987; 151:145-151.
19. Zubin J, Spring B. Vulnerability – a new view of schizophrenia. *Journal Abnorm Psychosis* 1977;88:103-126.
20. Huber G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen. *Nervenarzt*. 1983;54:23-32.
21. Meehl PE. Schizotaxia revisited. *Arch Gen Psychiat* 1989; 46:935-944.
22. Marneros A, Akiskal HS (eds). *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge University Press, 2007:299.
23. Marneros A, Andreasen MC, Tsuang MT (eds). *Psychotic Continuum*. Springer Verlag. 1995:167.
24. Lăzărescu M. Conceptul actual de psihoză. *Psihiatru.ro* 17 (2);2009:13-21.
25. Taminga CA, Sirovotka PJ, Regier DA, van Os J. Deconstructing Psychosis. Refining the Research Agenda for DSM-V. *American Psychiatric Publishing*, Washington DC, 2010.
26. Fuji D, Ahmad I. *The spectrum of Psychotic Disorders*. Cambridge University Press, 2007.
27. Crow TJ. A Darwinian approach to the origins of psychosis. *Brit J Psychiat*, 1995; 167:12-25.
28. Brüne M. Schizophrenia – an evolutionary enigma? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2003;28:41-53.
29. Burns JK. *The descent of Madness. Evolutionary Origins of Psychosis and the Social Brain*. Routledge, 2007.





## Epidemiologia schizofreniei

Datele epidemiologice sunt utile, în primul rând, pentru a evalua magnitudinea problemei pe care o ridică o boală, în cazul nostru, schizofrenia, într-un loc și timp determinat; precum și în viitorul previzibil. Și, în consecință, pentru a avea un ghid în alocarea resurselor necesare asistării și tratării ei. În al doilea rând, ele sprijină clarificări în ceea ce privește etiopatogenia tulburării. În schizofrenie, aceasta este plurifactorială astfel încât, dacă boala apare mai frecvent la persoane expuse anumitor condiții, se poate infera că acestea participă la cumulul factorilor extragenetici, de mediu, care o condiționează. Epidemiologia participă astfel la o mai bună cunoaștere și înțelegere a bolii și sugerează direcții de acțiune.

În mod tradițional, epidemiologia studiază: incidența, prevalența, comorbiditatea, mortalitatea. De asemenea, ea are în vedere factorii demografici ai sexului, vârstei și reproductibilității și alte particularități ale celor predispuși. Sunt studiate și aspecte socio-culturale, privitor la zone cu incidență și prevalență crescută și redusă, factori socio-economici, raportul urban/rural, relația cu industrializarea și migrația etc. Un alt set de probleme, urmărite în cazul epidemiologiei schizofreniei, se referă la teren: noxe și suferințe ce acționează prenatal, perinatal și în cursul vieții; precum și la caracteristici individuale care se manifestă înainte de debutul bolii într-un mod semnificativ crescut în raport cu media populației (1, 2, 3, 4, 5).

Cercetarea epidemiologică e corelată cu identificarea cazurilor, fapt ce depinde de definiție, eșantioane și instrumente de ridicare a datelor. Toate acestea comportă aspecte speciale în cazul schizofreniei.

## Aspecte metodologice

Identificarea cazurilor s-a făcut prin diverse metode care, toate, au avantaje și dezavantaje: detecția în populația clinică, cercetarea populațională în teren (metoda „din ușă în ușă”) și studiul unor cohorte formate pe baza anului de naștere. Evidențele medicale obișnuite nu înregistrează toate cazurile existente, 10-20% nefiind internate sau în contact medical actual. Informațiile sunt mai bune dacă se cumulează mai multe registre de cazuri bine organizate, care funcționează mult timp în zone geografice stabile și bine cunoscute. Cercetarea în teren, prin consultații directe, e dificilă și cere personal calificat; ea s-a realizat în unele țări scandinave. Se poate aborda populația generală dintr-o zonă sau eșantioane semnificative ale acesteia. Dacă e abordată doar o comunitate restrânsă, rezultatele pot fi ne semnificative pentru alte comunități. Se mai utilizează și metoda testării unei populații largi prin tehnici de screening; iar în a doua fază, sunt studiate direct și detaliat cazurile problematice. Studiul cohortelor anuale, dacă e bine organizat, e util pentru evidențierea unor factori de risc specifici.

Concepția diagnostică e importantă, deoarece în funcție de ea un caz poate fi înregistrat sau nu. Studiul anglo-american din anii 60 a arătat ce mare diferență poate fi între specialiști în evaluarea schizofreniei, diagnosticul medicilor englezi fiind mult mai restrictiv. Primul studiu mai riguros a fost făcut de OMS în anii 70 în 10 țări din 4 continente folosind instrumentul PSE-9-CATEGO, în care schizofrenia nucleară se definește mai ales prin simptomele de prim rang Schneider. Ulterior s-au folosit criteriile din DSM-III-IV și ICD-9-10. Totuși, concepția despre schizofrenie a cercetătorilor, chiar bazându-se pe aceste sisteme de diagnostic poate fi mai largă sau mai îngustă. În epidemiologie nu se înregistrează doar cazurile nucleare ci și cele marginale. Ca instrumente s-au folosit interviuri complet structurate (DIS pentru DSM-III R/IV) și CIDI pentru ICD-10) care pot fi aplicate și de nespecialiști, având astfel o marjă de eroare mai mare. Si interviuri semistructurate ample, care se aplică de specialiști și au o înaltă fidelitate. Așa e PSE-SCAN elaborat pentru ICD-10 și SCID pentru DSM-III-R. Acestea sunt însă extrem de laborioase și costisitoare.

Un alt aspect metodologic se referă la eşantionare și la caracteristicile demografice generale ale populației abordate, cum ar fi natalitatea, durata medie de viață, statusul socio-economic, asigurarea cu servicii de sănătate etc.

Identificarea cazurilor e corelată, în primul rând, circumscrierii sau definiției bolii. Încercări de evaluare epidemiologică a schizofreniei s-au făcut din prima jumătate a sec. XX, prin studiile lui Luxemburger (1928), Klempera (1939), Essen-Möller (1956), Heynall (1996), folosindu-se diverse metodologii. Ansamblul cercetărilor clasice și recente permite o viziune destul de adecvată privitoare la epidemiologia schizofreniei. Deși, multe probleme continuă să rămână deschise.

### **Prevalența, incidența și riscul de boală**

Prevalența se definește ca numărul de cazuri la 1000 de persoane cu risc, prezente în populație la un moment dat sau într-o perioadă dată. Prevalența punctiformă evidențiază cazurile ce prezintă simptome active la o dată anumită. Pentru stabilirea prevalenței reale ea se cere completată cu informații despre episoadele anterioare. Se mai pot utiliza evidențele medicale și registrele de cazuri. Studiile din ultimele 6 decenii indică o prevalență între 1,4 și 4,6 la 1000 de persoane cu risc. O prevalență de 2,3 ori mai ridicată decât rata regională sau națională a fost găsită în unele zone izolate din Finlanda și Croația. La cealaltă extremă, o cvasiabsență a schizofreniei, corelată cu o înaltă rată a depresiei, a fost găsită la izolatul hutteriților din South Dakota – SUA. O prevalență redusă a fost raportată și la unele populații insulare din Pacific. Două evaluări riguroase, făcute în Taiwan și separate de 15 ani, în care s-au produs schimbări sociale, au arătat că, în acest interval, deși morbiditatea mentală a crescut în ansamblu, prevalența schizofreniei a scăzut de la 2,1 la 1,4, la 1000. Rezultatele studiului NIMH-ECA din SUA, care au indicat o prevalență mult mai mare decât media, au fost comentate critic din punct de vedere metodologic.

Incidența se referă la numărul de cazuri noi, ce apar anual într-o populație definită, la 1000 de persoane cu risc. Ea este dificil de stabilit în schizofrenie din cauza debutului insidios, a perioadei de prodrom și a

nepedistării cazurilor. Incidența poate fi, totuși, aproximată prin cazurile ce se internează și, mai ales, prin cele ce ajung la un prim contact cu serviciile medicale sau echivalente. În acest sens sunt utile evidențele serviciilor de specialitate, dacă o zonă este bine acoperită din acest punct de vedere; precum și registrele de cazuri ce funcționează timp îndelungat. Mai există o dificultate care constă în definirea largă sau restrictivă a schizofreniei. Sinteza a 17 studii, efectuate până în 1997, indică o incidență între 0,17 și 0,54, la 1000 de persoane/an. Studiile ce au utilizat criteriile restrictive arată o incidență de 3 ori mai mică decât cele ce au folosit criteriile largi. O altă metaanaliză a 27 de studii, efectuate între 1985 și 1997, arată o medie a incidenței de 0,2, cu oscilații între 0,04 și la 0,58 la 1000 de persoane. Cercetările au metodologii diferite. Problema incidenței este însă importantă pentru că ea poate evidenția factori ambientali care influențează apariția tulburării, considerați ca intervenind în etiopatogenie.

Riscul morbid reprezintă probabilitatea ca un individ, născut într-o anumită populație, să facă boala, dacă e urmărit toată perioada de risc a bolii, care, pentru schizofrenie, e considerată cea dintre 15 și 44 (sau 54) ani. Aceasta este evaluată la 1%.

Comorbiditatea, în schizofrenie, e importantă. Pe primul loc se plasează: abuzul de substanțe: alcool, stimulante, benzodiazepine, halucinogene și antiparkinsoniene. Consumul de alcool a fost întâlnit în anul ce precede internarea la 57%, iar consumul de droguri (predominant cannabis și cocaină) la 24-41% din pacienți. Mai ales consumul de cannabis a atras atenția în ultimul timp. El exacerbează simptomele, poate precipita recăderile și e un predictor semnificativ nefavorabil pentru evoluție, la bilanțul de la 2 ani. Înainte de debutul oficial prin internare, nu e clar însă în ce măsură acest consum e secundar simptomelor ce progresează, determină sau accentuează – precipită simptomatologia. Sau e condiționat de factori etiopatogenici comuni cu boala. Fumatul este de 2,3 ori mai frecvent la schizofrenici decât în populația generală. S-a discutat privitor la posibilitatea ca el să fie determinat de faptul că nicotina ameliorează unele deficite neurocognitive și trăiri senzoriale speciale, prin interacțiunea între receptorii nicotinic și sistemul glutamatergic și dopaminergic, acționând ca un fel de automedicație.

Bolile somatice sunt frecvente și deseori insuficient tratate, parțial din cauza dezinteresului și izolării pacienților. Există o susceptibilitate crescută la infecții, în special la tuberculoză, o rată mai mare decât media pentru diabet, arterioscleroză și ischemie cardiacă ideopatică. Și la fel pentru boli genetice rare ca porfirie și boala celiacă. În schimb, s-a constatat o rată mai scăzută de artrită reumatoidă.

Se întâlnește o frecvență crescută a unor tulburări dismorfice minore. S-a mai notat asocierea cu calcifierea ganglionilor bazali, stenoza apeductului lui Sylvius, agenezia corpului colos și hemiatrofie cerebrală.

40-80% dintre pacienții cu schizofrenie spitalizați și 20-43% dintre cei din ambulator au, la data evaluării, o boală somatică.

Mortalitatea, în schizofrenie, a fost constant înregistrată ca fiind crescută în raport cu populația generală. Majoritatea studiilor indică o creștere a acesteia cu 2,6%. Ea este mai mare la bărbați, prin accidente și suicid. Speranța de viață e mai redusă cu 20%, față de populația generală, mai redusă la bărbați. În schimb, e redusă mortalitatea prin cancer, probabil prin neatingerea vârstei la care această boală e mai frecventă.

Cea mai comună cauză de deces e suicidul evaluat la 9,6 la bărbați și la 6,8 la femei. Suicidul se întâlnește la fel de frecvent sau mai des decât în depresia majoră. Printre factorii care accentuează riscul de suicid la cei bolnavi de schizofrenie se numără: sexul masculin, vârsta tânără, evoluția bolii cu multe recăderi, existența conștiinței deteriorării, comorbiditatea cu consumul de substanțe și întreruperea medicației. Riscul e deosebit de mare la cei ce au mai avut tentative.

Fertilitatea e scăzută și la bărbați și la femei, fapt confirmat prin mai multe studii. Pe de o parte, intră în joc redusul contact interpersonal, rata crescută a celor necăsătoriți – mai ales bărbați – și divorțul frecvent. Dar, chiar în cuplul stabil, fertilitatea e redusă, inclusiv la bărbați. În ultima perioadă, unele studii indică creșterea fertilității la femeile cu schizofrenie. Boala se transmite însă constant, în ciuda acestei fertilități scăzute, probabil prin intermediul rudelor sănătoase, adaptate și performante.

Vârsta și sexul. Există o concordanță a observațiilor și cercetărilor care plasează majoritatea debuturilor de schizofrenie între 15 și 45 (54) de ani; cu toate că se acceptă posibilitatea apariției bolii și în afara

acestor limite. La bărbați, debutul e mai precoce, între 0 și 24 de ani și evoluția este mai nefavorabilă. La femei există un vârf al debutului în jur de 30 de ani și o evoluție clinică și socială mai favorabilă. Odată cu creșterea vârstei, raportul se inversează, debutul tinzând să fie tot mai frecvent la femei. În familiile cu mai mulți membri afectați nu există o deosebire între bărbați și femei privitor la vârsta debutului. În India, raportul femei/bărbați este inversat.

Unele studii au constatat creșterea riscului pentru schizofrenie odată cu creșterea vârstei tatălui.

Particularități premorbide. Se constată la pacienții ce ajung să fie afectați de schizofrenie: o mai redusă dezvoltare a QI, performanțe cognitive, academice, profesionale și sociale mai reduse, o structură caracterială caracterizată printr-o redusă asertivitate, hiperemotivitate, impulsivitate sau răceală afectivă, relații sociale stabile reduse. Rata căsătoriilor și a stabilirii unor relații interpersonale stabile e scăzută la ambele sexe în raport cu media înainte de debutul bolii, predominant la bărbați. Bărbații sunt mai frecvent celibatari.

Toate datele epidemiologice indică o afectare care precede cu mult debutul bolii, fapt concordant cu teoria neurodevelopmentală.

### **Epidemiologia și etiopatogenia schizofreniei**

Epidemiologia e importantă pentru relevarea factorilor ce pot interveni în etiopatogenia multifactorială și cumulativă, a schizofreniei. Intervenția factorilor genetici e indiscutabilă, dar transmisia se face nedominant și implică multe gene. Există însă evident o agregare familială cu risc semnificativ crescut pentru copii, mai ales dacă ambii părinți sunt bolnavi și pentru frați. Riscul pentru gemenii monozi-goți e evoluat, în medie, la 50%. Toate datele indică însă intervenția unor factori suplimentari. Studiarea evoluției gemenilor adoptați nu a clarificat suficient problema. Datele epidemiologice, relevate de unele cohorte particulare, au atras atenția asupra unor factori speciali de mediu, care intervin în vulnerabilizarea cazurilor, în creșterea circumstanțială a vulnerabilității, favorizând declanșarea episodului sau recăderilor.

Observațiile și studiile în această direcție s-au cumulat din diverse direcții, datele existente și cercetarea putând fi grupate în două clase.

A. Factorii care cresc riscul pentru schizofrenie, acționând direct asupra individului biologic în cursul ontogenezei.

B. Factorii ecologici care cresc riscul pentru schizofrenie prin caracteristicile ambianței socio-umane.

În ambele clase constatările epidemiologice sunt doar un prim pas pentru elaborarea unor ipoteze interpretative. Cercetările s-au făcut în diverse momente și locuri cu variate metodologii, utilizând sau nu loturi martor și referindu-se la definiții ale schizofreniei uzuale în circumstanțele respective. Datele existente sunt însă importante pentru programele viitoare de cercetare.

### **Factori vulnerabilizanți ce acționează asupra individului biologic**

În această direcție s-au evidențiat influențe ce acționează în perioada intrauterină, perinatală și postnatală.

Prenatal s-au constatat corelații cu sezonul nașterii, cu stări infecțioase, nutriția și suferințele mamei gestante.

Infecția gripală în timpul sarcinii a fost adusă în discuție după ce s-a constatat că există un procent crescut dintre schizofrenii care se nasc – în emisfera nordică – în lunile de trecere de la iarnă la primăvară. Faptul se corelează cu o expunere a mamei, în trimestrul doi al sarcinii, la infecții virale. Studii mai țintite s-au impus după ce s-a constatat, în Finlanda, o rată crescută a schizofreniei la cei născuți după epidemia de gripă din 1957. Relația a fost confirmată ulterior. S-a stabilit că riscul cel mai mare este dacă mama contractează o gripă în jurul lunii a 6-a de sarcină. În cazul în care gripa e contactată în primul sau al treilea trimestru de sarcină riscul e de 4 ori mai mic. În trimestrul doi se petrec unele faze speciale ale maturării neuronale. Observațiile sunt concordante cu teoria neurodevelopmentală a perturbării migrării ulterioare a neuronilor și a realizării conexiunilor interneuronale finale. S-a avansat și ipoteza unui virus lent, care se poate reactiva în adolescență. De asemenea s-a discutat acțiunea neurotoxică a unor



neuraminidaze, precum și intervenția anticorpilor antigripali materni. Nu s-au exclus nici efectele nespecifice ale infecției.

Pe lângă infecția gripală au fost studiate și incriminate alte infecții materne: rubeola, toxoplasmoza gondi, herpes.

Studii puține, dar riguroase au arătat că persoanele cu schizofrenie au o neobișnuită rezistență sau susceptibilitate la bolile autoimune. De exemplu, artrita reumatoidă se întâlnește rar în schizofrenie. S-a demonstrat și o corelație între schizofrenie și boli autoimune ca: tulburări tiroidiene, diabet tip I, boala celiacă.

O altă corelație s-a evidențiat între schizofrenie și diverse suferințe materne din timpul sarcinii sau probleme corelate nașterii; faptul e valabil pentru cazurile ce au o încărcătură genetică. Dintre suferințele materne s-au adus în discuție, prin argumente epidemiologice, mai multe aspecte:

- probleme nutriționale; faptul a fost comentat în urma foametei din Olanda, din timpul războiului;

- complicații ale sarcinii (preeclampsie, diabet), complicații ale nașterii (asfixie, atonie uterină, travaliu dificil ce necesită cezariană); suferințe ale mamei care condiționează anomalii fetale (greutate mică la naștere, circumferința scăzută a craniului). Ansamblul acestor condiții a fost găsit ca și crescând riscul pentru schizofrenie la cei marcați genetic. Mai mulți autori au considerat că factorul principal este hipoxia și că e vorba de o „cale finală comună de afectare relativ nespecifică“;

- s-a mai cercetat, ca factor ce ar putea crește riscul pentru boală, masa fetală a mamei; a atras atenția mai ales obezitatea, cu eventualitatea utilizării de amfetamine.

O concluzie generală ar fi că diverse suferințe prenatale și perinatale ar crește riscul de boală la cei marcați genetic.

Există și studiile în care apariția bolii a fost corelată cu un traumatism cranian la vârsta adultă, debutul fiind la 1-2 ani după acesta.

### **Factorii de ecologie umană**

Studiile epidemiologice au relevat frecvența crescută a schizofreniei în diverse contexte sociale. Se pot menționa:

- *Clasa socială.* Încă din 1930 s-a evidențiat o frecvență crescută a bolii la populația dezavantajată economic. Faptul a beneficiat de două

interpretări: – sărăcia condiționează condiții precare pentru perioada intrauterină, naștere și dezvoltare; amplifică stresorii psihosociali, fapt ce favorizează boala; – în zona socială cu nivel scăzut economic se agregă persoanele neperformante. Constatările macroeconomice mai vechi au făcut loc unor cercetări mai individualizate și analitice, deoarece ambele ipoteze pot juca un rol. Există studii care indică existența unui nivel socio-economic crescut la părinții celor ce manifestă schizofrenie și trăiesc la un nivel socio-economic redus.

– *Vecinătatea*. Studii de psihiatrie socială de la jumătatea secolului XX au indicat faptul că, în orașe, procentul schizofrenilor e mai mare în zonele cu densitate mare și relații interpersonale reduse. Persoanele ce trăiesc în cartiere aglomerate stau de obicei singure, nu au familie și prieteni și suportă presiunea drogurilor. Aceste aspecte le diferențiază de persoanele ce locuiesc în cartiere rezidențiale. Nu ar fi vorba doar de condițiile de viață corelate cu un nivel economic mai scăzut, ci și de un mediu care cultivă indiferența și substimularea psihosocială. Această ambianță poate agrava predispoziția spre schizofrenie; dar poate și selecta persoanele care preferă izolarea.

– *Emigrarea și statutul de străin*. Frecvența crescută a schizofreniei printre emigranți a atras atenția după studiul lui Odegn (1931) care indică o frecvență mult mai mare a bolii printre norvegienii plecați în SUA decât la cei rămași acasă. A fost invocat stresul și izolarea socială la care sunt supuși emigranții. Dar și o preselecție, în sensul că cei ce emigrează sunt mai ales cei care nu se adaptează suficient în mediul lor nativ și nu preferă ordinea și stabilitatea. Studii mai recente la afrocaraibienii din Marea Britanie au indicat o rată crescută la emigranți, dar mai ales în a doua generație. Faptul trimite în plan secund ipotezele menționate, rămânând în discuție totuși problema aculturației și a rejecției discriminatorii; desigur, pe lângă mulți alți factori vulnerabilizanți biologic, ca expunerea la boli ce nu sunt frecvente în țara de origine. Problema emigrării se pune însă în prezent altfel, mobilitatea populațională crescând mult în ultimele decenii, perfecționându-se și canalele de adaptare mai rapidă și ușoară la noi parametri culturali.

– *Rezidența urbană* s-a dovedit a se corela cu mai multe cazuri de schizofrenie decât cea rurală. Studii mai analitice au arătat că importanța

semnificativă are nu atât rezidența în momentul apariției bolii, ci și cea a nașterii și locului în care subiectul a petrecut primii 15 ani de viață. Și din această perspectivă, în mediul urban se întâlnește mai multă schizofrenie decât în cel rural.

– *industrializarea* în țările în curs de dezvoltare s-a dovedit că e corelată cu creșterea ratei bolii. De fapt, studiile OMS remarcău o rată mai scăzută a schizofreniei în țările neindustrializate prin comparație cu cele din Europa și America; dar cu o frecvență mai mare a psihozelor scurte și tranzitorii și a celor afective. Din această perspectivă pot intra în discuție atât particularități biopsihologice etnice, cât și modele culturale și sociale.

Datele epidemiologice ce rezultă din studierea ambianței sociale sunt sugestive, dar necesită interpretări. La fel ca în cazul noxelor ce acționează asupra individului corporal (a organismului, a creierului) se cere ținut seama de plurifactorialitatea etiopatogenică a bolii. Ca remarcă generală se poate reține faptul că suprasolicitările prin stres și adaptare pot favoriza manifestarea bolii; și că pot funcționa stretegiile sau mecanisme de agregare în anumite segmente sociale a celor predispuși la schizofrenie sau a celor cu manifestări subclinice sau defective.

Epidemiologia poate colecta date sugestive asupra factorilor de mediu, extragenetici, care pot vulnerabiliza creierul în cursul ontogenezei. Precum și a factorilor de mediu social ce pot favoriza vulnerabilizarea, apariția, exprimarea sau agregarea bolii. Între acești doi poli interveni însă, constant și fundamental, structura propriului psihism centrat de un sine – „self” – conștient, care se manifestă printr-o continuă asertare și evaluare în mijlocul vieții sociale, utilizând – conștient și preconștient – variate mecanisme de adaptare și apărare. Caracteristicile individuale precum și particularitățile relaționărilor interpersonale proxime, rețeaua socială proximă, și în primul rând, cea familială, acționează continuu, la nivel intim în multiple modalități: formativ, educativ, stimulant și structurant, protectiv și prin filtrarea stresorilor, sollicitant etc. Desigur, subiectul și ambianța proximă a familiei se influențează și se modelează reciproc, printr-un continuu proces de feedback și feed-before.

Asupra acestor aspecte epidemiologice nu se poate exprima.

## ***Bibliografie***

1. Eaton WW, Chuan-Yu Chess. Epidemiology. În: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. *Textbook of Schizophrenia*. The American Psychiatric Publishing. Washington DC, London, England, 2006:17-37.
2. Jablenski A, Epidemiology of schizophrenia. În: Gelder MG, Andreasen NC et al. *New Oxford textbook of Psychiatry*. Oxford University Press, 2009:385-597.
3. Brown AS, Bresnahan M, Suner ES. Schizophrenia: Environmental Epidemiology. În: Kaplan *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincot Williamns & Wilkins, 2005:1371-1381.
4. Patel JK, Pinols DA, Breier A. Schizophrenia and Other Psychoses. În: Tasman A et al. *Psychiatry*. Third Edition, Wiley-Blackwell, John Wiley&Sons, 2008:1201-1281.
5. Ladea M.Schizofrenia. În: Prelipceanu D *Psihiatrie Clinică*. București: Ed.Medicală, 2011:351-45.



# ETIOPATOGENIA SCHIZOFRENIEI

## Generalități

Există, în istoria și în actualitatea modelării schizofreniei, teorii care permit afirmarea *multifactorialității* în ce privește cauzalitatea, evoluția și expresia semiologică. Chiar dacă de la Kraepelin încoace, cercetătorii au încercat să izoleze precis markeri neurobiologici (cu siguranță însoțiți de entuziasmul dat de progresul tehnologic), datele arată eterogenitate a rezultatelor și o participare mai mult sau mai puțin consistentă a factorilor non-biologici. Conceptul de leziune neurodevelopmentală statică și/sau de proces cerebral degenerativ în schizofrenie poate fi greșit, fapt susținut de studii ce arată reversibilitate în evoluție până la nivel de morfologie cerebrală (1). Aceeași ambiguitate sau, mai bine zis, incompletitudine se poate observa în ce privește zona mai specifică a geneticii schizofreniei. Deși identificarea clară a genelor schizofreniei a eșuat până acum, ipoteza genetică e puternic investită. Discursul comun al cercetătorilor este similar cu cel în cazul bolilor „complexe”: un număr mare de gene, cu efecte mărunte, combinate cu factori de mediu, răspunde de etiologie, chiar dacă pentru etiologia psihotică lipsește suportul experimental (2).

Toate aceste date par să conducă la ipoteza multifactorialității în ce privește participarea etiologică și participarea semiologică.

În continuare vor fi prezentate 3 mari teorii etiopatogenice: teoria biologică, teoria psihosocială și teoria vulnerabilitate/stres.

## ***Bibliografie***

1. Falkai P. *A desperate search for biomarkers in schizophrenia. What is going wrong?* World Psychiatry, 2011,10:1.
2. Klar A.J.S. *A proposal for re-defining the way the aetiology of schizophrenia and bipolar human psychiatric diseases is investigated.* J Biosci 2010; 35 (1):11–15.

## **Etiopatogenie biologică**

Schizofrenia este considerată o boală cu etiopatogenie multifactorială implicând mai multe gene ce interacționează cu factorii ambientali. Factorii biologici cunoscuți ca intervenind în etiopatogenia schizofreniei sunt reprezentați de gene ce cresc riscul de a dezvolta boala, precum și de o serie de modificări anatomice, histologice și biochimice la nivelul unor structuri corticale și subcorticale ce realizează circuite importante în procesarea cognitivă. Genele implicate în etiopatogenia schizofreniei codifică proteine cu rol în neurodezvoltare și în funcționalitatea sinapsei cerebrale. Aceste gene sunt situate în regiuni cromozomiale care codifică și sinteza moleculelor semnal ale sistemului imunitar (interleukine/citokine). De asemenea, trebuie subliniat faptul că între sistemul nervos central (SNC) și sistemele imunitar și endocrin există strânse relații reciproce.

În prezent, importanța factorilor biologici în etiopatogenia schizofreniei a devenit preponderentă, lăsând în plan secundar rolul factorilor psihologici și sociali. Cu toate acestea, tratamentul schizofreniei, deși bazat pe administrarea medicației antipsihotice, nu va fi niciodată eficient dacă vor fi ignorate intervențiile psihosociale. Calitatea relației terapeutice cu pacientul schizofren și familia acestuia influențează semnificativ aderența la tratament.

O dezbateră interesantă este măsura în care schizofrenia apare secundar tulburărilor de neurodezvoltare și/sau este urmarea neurodegenerării. Murray și colaboratorii au propus o clasificare neurodevelopmentală a schizofreniei în forme congenitale și forme care apar la adult. Formele congenitale apar mai frecvent la bărbați, din cauza tulburărilor de neurodezvoltare, prezintă modificări structurale cerebrale și afectare cognitivă, au debut precoce și prognostic prost. Cazurile cu debut la adult sunt mai frecvente la femei, prezintă evoluție episodică cu simptomatologie pozitivă și au etiopatogenie asemănătoare tulburărilor afective (1).

Argumentele care susțin ipoteza afectării neurodezvoltării (2) sunt:

– prezența unor anomalii fizice minore;



- apariția unor disfuncții neurologice, cognitive și comportamentale cu mult înaintea debutului bolii;
- evoluție și prognostic diferite comparativ cu bolile degenerative clasice;
- dilatare ventriculară și volum cortical redus la debutul bolii;
- prezența unor anomalii ce privesc: numărul, densitatea și morfologia neuronilor, precum și a unor anomalii ale proteinelor implicate în funcționalitatea sinapselor;
- absența post-mortem a semnelor neurodegenerării (absența astrogliei).

Argumentele care stau la baza ipotezei neurodegenerării (3) sunt:

- evoluția (naturală) progresivă a bolii trecând prin mai multe stadii: asimptomatic, prodromal cu mici bizarerii și simptome negative subtile (adolescență), activ cu simptome pozitive și negative evoluând episodic (adult tânăr), stabil cu predominanța simptomelor negative și disfuncțiilor cognitive (adultul matur);
- răspunsul diferit la tratament pe parcursul bolii: răspuns mai rapid și cu remisiune bună a episodului la debutul bolii, respectiv răspuns lent la tratament și remisiune parțială a simptomelor alături de apariția simptomatologiei reziduale odată cu evoluția bolii.

Ipoteza neurodezvoltării se bazează pe descoperirea asocierii între schizofrenie și genele care codifică proteine implicate în controlul migrării neuronale și al sinaptogenezei. Studiile efectuate pe copiii care mai târziu au dezvoltat schizofrenie au arătat că aceștia prezentau tulburări motorii, tulburări de limbaj și de scris (4). Manifestările clinice ale bolii apar însă în adolescență sau la adultul tânăr, după un lung interval de latență de la încheierea neurogenezei. Apariția simptomelor de boală după pubertate a fost explicată în diverse feluri:

1. Reducerea masivă a sinapselor în creier prin fenomenul de *pruning*. Aceste reorganizări sinaptice apar pe fundalul vârstei la care adolescentul trebuie să facă față unor exigențe cognitive și sociale mai mari decât până acum.

2. Mielinizarea cortexului prefrontal nu este încă încheiată și cortexul prefrontal nu poate controla impulsivitatea caracteristică vârstei,

când adolescentul în faza de negare a valorilor familiale și sociale este dispus să exploreze și să experimenteze. Consumul de droguri stimulante sau halucinogene (inclusiv cannabis) este frecvent la tineri și poate grăbi decompensarea psihotică la o persoană vulnerabilă.

3. Pubertatea este însoțită de modificări hormonale menite să pregătească organismul tânărului pentru reproducere. Hormonii sexuali au receptori în anumite formațiuni ale sistemului limbic și ale telencefalului bazal, structuri asupra cărora au o acțiune excitantă. Pentru a combate hiperexcitabilitatea limbică, organismul intervine modificând echilibrul între neuromediatorii inhibitori și excitatori.

4. Involuția pubertară a timusului poate demasca perturbări imune latente, vulnerabilizând tânărul spre infecții virale și parazitare sau spre autoimunitate.

Cu cât predispoziția genetică este mai importantă, cu atât intervenția factorilor de mediu (traumatisme perinatale, infecții, autoimunitate) va fi mai mică. Invers, cu cât predispoziția genetică este mai mică, cu atât rolul factorilor de mediu va fi mai important.

### **Genetica în schizofrenie**

La baza diversității genomului uman și a susceptibilității la boli stau SNP (*single nucleotide polymorphism*) și CNV (*copy number variations*). CNV reprezintă deleții sau multiplicări ale unor segmente de ADN aparținând aceluiași cromozom. Consecința prezenței CNV este că genele (care în mod normal există în doar două copii în genomul uman) se vor regăsi fie într-o singură copie fie, respectiv, în mai mult de două copii în genom. Deoarece CNV implică segmente de ADN mari (de la 1kb = 1000 de nucleotide, până la 1Mb), vor avea un impact fenotipic mai important decât SNP, unde modificările se rezumă doar la un singur nucleotid. SNP în schimb, sunt mai frecvente în genom și au impact fenotipic atunci când interesează zone cromozomiale funcționale, sau când efectele lor se cumulează. Prin urmare, importanța CNV în etiopatogenia bolilor este mai mare decât a SNP. Un exemplu de CNV care crește riscul de a dezvolta schizofrenie este deleția 22q11.2.

Studiile genetice în schizofrenie au evidențiat următoarele:

– studiile efectuate pe gemeni au arătat o rată de concordanță substanțial mai mare la gemenii monoziagoți decât la gemenii dizigoți. Discordanța la gemenii monoziagoți a fost pusă pe seama penetranței reduse în cadrul aceleiași diateze genetice sau pe seama cazurilor nongenetice (5). Cu toate acestea, procentele ratelor de concordanță la gemeni diferă de la un cercetător la altul, rata de concordanță la gemenii monoziagoți variind între 35% și 58% (6). Aceste neconcordanțe își au însă importanța lor. Astfel, cercetătorii care au găsit rate de concordanță la gemenii monoziagoți ce depășesc ușor 50% favorizează importanța factorilor biologici în etiopatogenia schizofreniei, în timp ce aceia care obțin rate apropiate de 40% favorizează importanța factorilor nonbiologici;

– studiile de adopție (care încearcă să discrimineze între factorul genetic și cel educațional) au arătat un risc crescut de schizofrenie la rudele biologice ale copiilor adoptați provenind din părinți schizofreni, față de riscul rudelor biologice ale copiilor adoptați ai căror părinți biologici nu au fost schizofreni;

– studiile familiale au pus în evidență prezența schizofreniei la rudele pacienților schizofreni. Riscul rudelor de gradul I ale pacienților de a face schizofrenie este între 3 și 7% (5). Riscul crește dacă transmiterea se face atât pe linie paternă, cât și pe linie maternă;

– Gottesman și Bertelsen au observat faptul că atât urmașii pacienților cu schizofrenie, cât și urmașii gemenilor monoziagoți sănătoși ai pacienților cu schizofrenie au același risc de a dezvolta schizofrenie sau boli înrudite (7).

Au fost descoperite mai multe gene implicate în vulnerabilitatea de a face schizofrenie. Aceste gene codifică proteine cu rol în neurodezvoltare, în transmisia sinaptică sau în autoimunitate. Neurodezvoltarea implică migrarea neuronală și sinaptogeneza. În cursul procesului de migrare, neuroblaștii din care se vor dezvolta interneuronii corticali GABAergici migrează tangențial, sub acțiunea unei proteine numită neuregulină, în timp ce neuroblaștii din care se vor dezvolta neuronii glutamatergici corticali migrează radial stratificându-se sub acțiunea reelinei. Semaforinele de clasă 3 resping neuroblaștii destinați cortexului cerebral, nepermițând acestora migrarea spre ganglionii bazali. Odată ajunși în straturile corticale genetic

predestinate, neuroblaștii se vor matura transformându-se în neuroni care vor emite procese expansive, din care se vor dezvolta dendritele și axonii. Aceștia din urmă vor suferi un proces de elongație și orientare înspre alți neuroni cu care să facă sinapsă. Procesul sinaptogenezei necesită intervenția mai multor tipuri de molecule, între care și cele de ghidaj cum sunt, de exemplu, semaforinele. Migrarea neuroblaștilor și elongația axonilor se realizează prin polimerizarea și depolimerizarea unor structuri ale citoscheletului numite microtubuli. Acest proces depinde de o serie de proteine asociate microtubulilor, de tipul DISC-1 (*disrupted in schizophrenia-1*) sau GSK-3 beta (*glycogen synthase kinase 3 beta*). Reelina influențează activitatea GSK-3  $\beta$  prin intermediul Akt/PKB (*protein kinase B*). Atât migrația tangențială, cât și elongația axonilor sunt controlate de factori de creștere neuronală cum este, de exemplu, BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). În schizofrenie au fost identificate anomalii la nivelul genelor ce codifică neuregulina, DISC-1 și BDNF. Expresia genelor pentru reelina și semaforină 3A este redusă în schizofrenie. La fel, activitatea enzimei Akt 1 este redusă în schizofrenie, în timp ce activitatea enzimei GSK-3 beta este crescută (8).

În etiopatogenia schizofreniei au fost implicate disfuncții ale unor neuromediatorii precum dopamina, glutamatul și GABA (*gamma aminobutyric acid*).

Funcționalitatea unei sinapse depinde de mecanisme auto-reglatoare implicând:

- activitatea unor enzime care inactivează neuromediatorii (COMT, MAO, DAO) sau sintetizează neuromediatorii (GAD);
- modificarea numărului de receptori postsinaptici (*downregulation, upregulation*);
- activitatea unor transportori veziculari și sinaptici ai neuromediatorilor.

De exemplu, proteine ca disbindina (*dystrobrevin binding protein 1*), neuregulina și DISC-1 sunt implicate în traficul receptorilor NMDA ai glutamatului la nivelul membranei postsinaptice (9). DAO A (*d-amino acid oxidase activator*) activează enzima DAO ce catabolizează D-serina. Aceasta din urmă este co-activator al receptorilor NMDA

glutamatergici. Gena pentru RGS4 (*regulator of G-protein signalling 4*) controlează funcționarea receptorilor metabotropi ai glutamatului. DISC-1 controlează transportul veziculelor sinaptice de-a lungul microtubulilor până la butonul sinaptic. Disbindina controlează activitatea transportorului glutamatului în vezicula sinaptică. Neuregulina controlează receptorii Erb cu rol în creșterea mugurilor sinaptici.

Enzima COMT (*catechol-O-methyltransferase*) este implicată în catabolismul dopaminei sinaptice. În cortexul prefrontal pompele de recaptare ale dopaminei (transportorii dopaminei) se găsesc în cantități foarte mici. Datorită acestui fapt, eliminarea dopaminei din fanta sinaptică revine enzimei COMT. Gena care codifică enzima COMT se găsește în regiunea 22q11.2. Deleția 22q11.2 determină apariția sindromului velo-cardio-facial (sindromul DiGeorge) și crește riscul de a dezvolta schizofrenie. Gena pentru COMT codifică două forme enzimatice care diferă la nivelul aminoacizilor metionină și valină. Purtătorii variantei met-met au rezultate mai bune la testele pentru funcțiile cognitive decât purtătorii variantelor met-val sau val-val. Acest lucru se datorează probabil faptului că, la purtătorii met-met, activitatea enzimei care catabolizează dopamina scade cu 75% (3).

În cortexul prefrontal dorsolateral, a fost constatată o reducere a ARNm necesar sintezei enzimei GAD (*glutamic acid decarboxylase*). Această enzimă sintetizează GABA din glutamat.

O serie de gene implicate în sinteza interleukinelor sunt situate în regiuni cromozomiale apropiate sau identice cu regiunile în care se află gene implicate în schizofrenie:

- genele care codifică interleukinele IL-10, IL-19, IL-20, IL-24 sunt situate pe cromozomul 1, regiunea 1q32. Studiile genetice corelează regiunea 1q32-q42 cu schizofrenia. De asemenea, pe cromozomul 1 este situată și gena pentru proteina DISC-1 (10);

- genele care codifică IL-1 sunt situate pe cromozomul 2. LRRTM1 (*Leucine-rich repeat transmembrane neuronal 1*) de pe cromozomul patern 2p12 este asociată cu schizofrenia și dexteritatea (11);

- genele care codifică interleukinele IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13 și GM-CSF sunt situate pe cromozomul 5 regiunea 5q23-35. Această

regiune este implicată în etiopatogenia schizofreniei și bolii Crohn. Regiunea 5q11-13 este asociată cu un risc crescut pentru schizofrenie (13);

- genele care codifică TNF $\alpha$ , TNF beta și limfotoxina beta sunt situate pe cromozomul 6. Pe același cromozom sunt situate genele pentru moleculele MHC (*major histocompatibility complex*) – regiunea 6p21.3 precum și gene implicate în patogenia schizofreniei – regiunile 6p24-22 și 6q13-26 (12);

- genele care codifică IFN $\alpha$ , IFN beta și IFN $\omega$  sunt situate pe cromozomul 9 în regiunea 9p22. Pe același cromozom sunt situate genele pentru receptorul glutamatergic de tip NMDA (12).

De asemenea, studiile efectuate pe gemeni monoziagoți au evidențiat rate asemănătoare (40-60%) de concordanță la gemenii monoziagoți între schizofrenie și boli autoimune cum sunt boala Graves și lupusul eritematos sistemic (13). Alte gene care conectează schizofrenia cu bolile autoimune sunt:

- gena pentru metilen tetrahidrofolat reductază (risc pentru poliartrită reumatoidă și schizofrenie);

- gena pentru CTL1 (*cytotoxic T-lymphocyte response*) crește riscul pentru schizofrenie, diabet de tip I, tiroidită autoimună și poliartrită reumatoidă

### **Corelații anatomo-funcționale**

Studiile de neuroimagică structurală și funcțională au evidențiat existența în schizofrenie a unor modificări ale volumului și funcționalității anumitor structuri cerebrale. Aceste modificări nu sunt nici necesare și nici specifice schizofreniei. Ele nu apar la toți pacienții schizofrenici, putând fi identificate și la alte categorii de pacienți cu tulburări psihice. De asemenea, aceste anomalii trebuie interpretate ținând cont de efectele tratamentului medicamentos urmat de pacienți. Cu toate acestea însă, este important de sesizat faptul că structurile ce prezintă modificări morfologice și funcționale sunt implicate în:

- funcțiile executive (organizare, planificare, automonitorizare, predicție);

- filtrarea stimulilor senzoriali și imaginativi;

- procesele motivaționale;
- procesele asociative.

Astfel, se poate corela teoretic tabloul clinic al schizofreniei cu modificările anatomo-histologice și funcționale prezente la nivelul acestor structuri cerebrale: disfuncții cognitive de tip executiv, tulburări de percepție de tip halucinator, simptome negative și disociație în plan ideational și verbal. Cortexul prefrontal este o structură implicată în funcțiile executive, memoria de lucru și gândirea abstractă (cortexul prefrontal dorsolateral), controlul impulsivității (cortexul orbitofrontal), motivație, atenție și afectivitate (cortexul prefrontal medial). Împreună cu ganglionii bazali (corp caudat, glob palid, nucleu accumbens) și cu talamusul, cortexul prefrontal formează circuite reverberante cu rol în filtrarea stimulilor externi și interni, cu rol asociativ (cortex prefrontal dorsolateral – capul nucleului caudat – globul palid intern – nucleul talamic ventral anterior – cortex prefrontal dorsolateral) și motivațional (cortexul prefrontal medial sau orbitofrontal medial – nucleul accumbens – globul palid ventral – nucleul talamic mediodorsal – cortex prefrontal medial sau orbitofrontal). Aceste circuite sunt supuse influențelor provenite de la amigdală (centru emoțional) și hipocamp (implicat în procese asociative și mnezice) pentru ca opțiunile de răspuns, generate de cortexul prefrontal, să fie în acord cu stimulii importanți din punct de vedere biologic (participarea amigdalei) și în acord cu contextul (participarea hipocampului). Cerebelul este implicat atât în echilibru, tonus și coordonarea motorie, cât și în procesarea cognitivă. El intervine în rapiditatea cu care este comutată atenția de pe o sarcină pe alta, în învățarea prin condiționare clasică (alături de amigdală și hipocamp) și în gândirea implicită (inconștientă).

La unii pacienți schizofreni, cortexul prefrontal, girusul temporal superior, talamusul, amigdala și hipocampul (mai ales cel stâng) prezintă volume mici, în timp ce corpul caudat stâng are un volum mai mare (14, 15). La nivelul cerebelului se constată o suprafață mai mică a vermisului (16). Atrofia hipocampului și a corpului calos este însoțită de dilatarea ventriculară și a cavității septum-ului pellucidum (17). Lărgirea ventriculară e prezentă încă de la debutul bolii și a fost corelată

cu afectarea cerebrală la naștere, declinul cognitiv, simptomatologia predominant negativă și un răspuns mai slab la tratament (6).

Studiile longitudinale au arătat un aspect deosebit de important: anomaliile structurale (mai ales lărgirea ventriculară stângă, reducerea bilaterală a volumului emisferelor cerebrale, îngustarea corpului calos și modificările la nivelul cerebelului) apar devreme în cursul bolii, sunt progresive, variază individual și nu pot fi puse în totalitate pe seama tratamentului medicamentos (18).

Histologic, au fost evidențiate modificări ale numărului, localizării și dimensiunilor unor neuroni situați în regiuni importante pentru procesele asociative (izocortex cerebral, hipocamp, cortex entorinal). De exemplu, s-a observat o localizare aberantă a unor neuroni în lamina II a cortexului entorinal, precum și în substanța albă neocorticală. Celulele pre-alfa din lamina II a cortexului entorinal sunt originea proiecțiilor glutamatergice către hipocamp și primesc aferențe dopaminergice. Unii neuroni din hipocamp și din cortexul cerebral (stratul III) au dimensiuni mici ale corpului celular, o arborizație dendritică mai redusă și o expresie diminuată a unor proteine implicate în transmiterea sinaptică (sinaptofizina, SNAP 25). De asemenea, s-a evidențiat un număr mic de neuroni în nucleii talamici, mediodorsal și pulvinar, precum și reducerea numărului oligodendroglilor. O ipoteză interesantă e bazată pe reintrarea oligodendroglilor în ciclul mitotic (19) ducând la pierderea diferențierii acestora cu hipofuncționalitate și inițierea apoptozei. Afectarea oligodendroglilor ce asigură mielinizarea axonilor influențează viteza de conducere nervoasă alterând abilitatea de a face asociații între rețelele neuronale.

Densitatea interneuronilor parvalbumin – imunoreactivi este mică în cortexul prefrontal și în hipocampul pacienților schizofreni și e însoțită de diminuarea proiecțiilor sinaptice ale acestor neuroni (15, 6). Interneuronii parvalbumin – imunoreactivi sunt inhibitori (GABAergici) și aparțin celulelor „în coșuleț” și „în candelabru” ce fac sinapse cu neuronii piramidali. Parvalbumina este o proteină care apare între luna a 3-a și a 6-a a vieții fetale.

Studiile de electrofiziologie, în schizofrenie, au pus în evidență reducerea sau întârzierea mecanismului de sincronizare temporală



neuronă prin unde gamma în schizofrenie (20). Deoarece sinaptogeneza la adult este redusă, un posibil mecanism care să susțină procesele asociative ar fi sincronizarea prin intermediul undelor gamma a rețelelor neuronale locale sau aflate la distanță unele de altele. Acest proces depinde de activitatea interneuronilor GABAergici.

Studiile de neuroimagică funcțională măsoară gradul de activare a structurilor cerebrale în timpul efectuării anumitor sarcini cognitive sau expunerii la stres emoțional. În aceste condiții sunt măsurate modificările fluxului sangvin în aceste structuri sau modificarea consumului de glucoză reflectând starea metabolismului neuronal. Studiile de neuroimagică funcțională au evidențiat, la pacienții schizofreni, reducerea cuplajului dintre cortexul prefrontal dorsolateral și girusul temporal superior. Această reducere este mai accentuată atunci când pacienții prezintă halucinații auditive (15). De asemenea, în timpul halucinațiilor auditive, fluxul sangvin în talamus crește bilateral. Activarea cortexului prefrontal este anormală atunci când pacienții trebuie să îndeplinească sarcini în care sunt implicate funcțiile executive (15). Scăderea utilizării glucozei în cortexul frontal și parietal a fost corelată cu simptomele negative (15). Inițial, hipofuncția cortexului prefrontal a stat la baza dihotomiei între simptomele pozitive și negative din schizofrenie. Timothy Crow a reluat o veche ipoteză a lui Hughlings Jackson conform căreia simptomele pozitive nu sunt adevăratele simptome ale bolii, ci reflectă scoaterea de sub inhibiție a formațiunilor subcorticeale (aparținând sistemului limbic) ca urmare a afectării cortexului cerebral. Hipofuncția cortexului cerebral generează adevăratele simptome ale bolii, care sunt simptomele negative. Studiile de neuroimagică cerebrală, efectuate de Nancy Andreasen, au evidențiat volume mai mici ale lobilor frontali la pacienții schizofreni. S-a constatat însă, ulterior, că simptomele negative se corelează mai bine cu dimensiunile mai mici ale creierului în general și nu cu dimensiunile mai mici ale lobilor frontali (21). Astăzi, noțiunea de hipofuncție frontală a fost înlocuită cu cea a unui deficit de activare a cortexului frontal în timpul testării cognitive.

La nivelul cerebelului, metabolismul este redus (22). Nancy Andreasen, pornind de la dezorganizarea în plan cognitiv, afectiv și comportamental

din schizofrenie, a propus ipoteza „dismetriei cognitive” prin analogie cu dismetria prezentă la pacienții cu leziuni cerebeloase (23).

### **Ipotezele biochimice: dezechilibre între neuromediatori**

Ipoteza dopaminergică în schizofrenie a apărut odată cu descoperirea neurolepticelor și a modului în care acestea acționau la nivelul SNC. În 1963, Arvid Carlsson arată că efectele terapeutice și unele dintre efectele secundare ale neurolepticelor sunt urmarea acțiunii acestor substanțe pe sistemul dopaminergic. Drogurile stimulante, de tipul cocainei sau amfetaminelor, cresc cantitatea de dopamină în fanta sinaptică, putând produce simptome asemănătoare delirului paranoid din schizofrenie (efectul *parano*). Astfel, simptomele pozitive au fost considerate a fi rezultatul hiperfuncției dopaminergice în circuitul mezo-limbic, iar cele negative, rezultatul hipofuncției dopaminergice la nivelul circuitului mezo-cortical. Hipofuncția dopaminergică corticală a fost corelată cu hipofuncția lobului frontal. Conform ipotezei dopaminergice, efectele antipsihotice ale neurolepticelor se datorează blocării receptorilor dopaminergici D2 și D3 în circuitul mezo-limbic, în timp ce agravarea simptomelor negative sub acțiunea neurolepticelor este rezultatul antagonismului dopaminergic pe care acestea îl exercită în cortexul prefrontal. De asemenea, ipoteza dopaminergică este indirect susținută și prezența simptomelor psihotice de tip schizofrenic la pacienții cu coree Huntington (hiperactivitate dopaminergică) încă înainte de debutul acestei boli, în timp ce în boala Parkinson (deficit dopaminergic), fenomenele psihotice sunt rare, putând apărea secundar utilizării medicației dopaminergice (6).

Apariția antipsihoticelor atipice, care acționează blocând dopamina în circuitul mezo-limbic și stimulând eliberarea ei în circuitul mezo-cortical, a adăugat în ecuație încă un neuromediator, serotonina. Rolul său în apariția simptomelor pozitive este susținut de faptul că drogurile halucinogene de tipul LSD (dietilamida acidului lisergic) și DMT (dimetiltriptamina) pot produce tulburări de percepție prin agonism asupra receptorilor serotoninergici 5HT<sub>2A</sub>. Unele halucinogene sunt derivați metilați ai monoaminelor (catecolaminelor și indolaminelor).

Ipoteza transmetilării, propusă de Stam și colaboratorii, respectiv de Smythies și Osmond (24), a fost bazată pe transmetilarea anormală a monoaminelor la pacienții schizofreni. De asemenea, metionina, care este un aminoacid donor de grupări metil, poate inhiba competitiv aportul de triptofan spre creier, alterând așadar metabolizarea triptofanului în serotonină/5 hidroxi triptamină (25).

Faptul că, antipsihoticele atipice nu agravează funcțiile cognitive, așa cum o făceau antipsihoticele convenționale, a fost pus pe seama antagonismului concomitent serotoninergic (5HT<sub>2A</sub>) și dopaminergic al acestor psihotrope. În circuitele dopaminergice mezo-cortical, nigro-striat și tubero-infundibular, antipsihoticele atipice antagonizează atât serotonina, cât și dopamina. Serotonina inhibă dopamina, deci, prin antagonizarea ei, eliberarea sinaptică de dopamină va crește. Dopamina va intra în competiție cu antipsihoticul pentru receptorii dopaminergici și îi va ocupa. În schimb, în circuitul mezo-limbic, unde antagonismul serotoninei asupra dopaminei nu este important, antagoniștii dopaminei și serotoninei nu accentuează hiperfuncția dopaminergică preexistentă.

Anestezicele, de tipul fenciclidinei și ketaminei, produc halucinații blocând receptorii glutamatergici NMDA. Acest fapt a adus în discuție rolul deficitului de glutamat în patogenia simptomelor pozitive.

Ipoteza dopaminergică, în forma ei simplă, prezentată anterior, nu dă niciun indiciu în legătură cu posibila cauză a hiperfuncției dopaminergice. Studiile efectuate pe modelele animale ale schizofreniei (prin administrarea de fenciclidină sau prin perturbarea neurodezvoltării) au dus la apariția unor ipoteze mai complexe. Una dintre acestea susține că hiperfuncția dopaminergică ar fi rezultatul activării anormale a hipocampului (26).

Cortexul prefrontal formează împreună cu nucleii limbici ai ganglionilor bazali (nucleul accumbens și palidul ventral), respectiv cu nucleul talamic mediodorsal, circuite de reintrare cortico-strio-talamo-corticale. Aceste circuite au rol motivațional. Neuronii glutamatergici ai cortexului prefrontal se proiectează în nucleul accumbens, care conține neuroni GABAergici. Prin intermediul acestora

din urmă, cortexul prefrontal controlează neuronii glutamatergici talamo-corticali din nucleul mediodorsal al talamusului. Mecanismul inhibării neuronilor talamocorticali nu este clarificat. O posibilitate ar fi inhibiția directă (3). O altă posibilitate ar fi stimularea neuronilor palido-talamici. De asemenea, inhibiția s-ar putea face prin intermediul neuronilor reticulari talamici: neuroni striopalidali GABAergici – neuroni palido-talamici GABAergici – neuroni talamici reticulari GABAergici – neuroni talamocorticali (27).

Circuitul cortico-strio-talamo-cortical motivațional e controlat de aria tegmentală ventrală (neuroni dopaminergici), de hipocamp (neuroni glutamatergici) și de amigdală (neuroni glutamatergici). Dopamina eliberată de neuronii din aria tegmentală ventrală inhibă neuronii GABAergici din nucleul accumbens și din palidul ventral, care nu vor mai putea inhiba neuronii talamo-corticali. În consecință, eficiența filtrului talamic diminuează. Dacă circuitul cortico-strio-talamo-cortical este de tip perceptiv, atunci, prin diminuarea filtrului talamic, cortexul va fi bombardat cu informații mai mult sau mai puțin relevante, apărând simptomele pozitive (3) de tip halucinator.

Neuronii nucleului accumbens nu pot fi ușor stimulați. Pentru ca acești neuroni să descarce impulsuri la comandă corticală, ei trebuie mai întâi depolarizați de către hipocamp sau de amigdală. În acest fel, hipocampul modulează fluxul informațional provenit din cortexul prefrontal (27), pentru a-l pune în acord cu contextul actual și cu experiența acumulată de individ în trecut. Aceasta este stocată în depozite mnezice neocorticale pe care hipocampul le poate accesa. Procesarea informațiilor, fără a ține cont de context și de experiența anterioară, ar putea sta la baza formării delirurilor. Amigdala depolarizează nucleul accumbens atunci când intervine un stimul important din punct de vedere biologic (28). Dopamina are rolul de a inhiba neuronii din nucleul accumbens. În aceste condiții, cortexul cerebral poate activa neuronii din nucleul accumbens doar cu ajutor din partea hipocampului sau amigdalei. În situația excesului dopaminergic, apărut la nivelul sinapsei în urma administrării de amfetamine, hipocampul nu-și va mai putea exercita efectul de facilitare a comenzilor corticale. La rândul ei, aria tegmentală

ventrală este controlată de impulsuri venite din hipocamp, amigdală, cortex cerebral și habenulă. În schizofrenie, hipocampul ventral este hiperactiv inducând creștea numărului neuronilor dopaminergici care descarcă impulsuri spre nucleul accumbens (26). În condițiile hiperfuncției dopaminergice, efectul facilitator al hipocampului pentru impulsurile corticale va diminua, lăsând amigdala să stimuleze nucleul accumbens. Astfel, comportamentul pacientului nu va mai fi motivat de un plan conceput în cortexul prefrontal și modulată în funcție de context de către hipocamp. Comportamentul va fi modulată de amigdală, adică de valențele afective ale stimulilor (28). În acest fel, informațiile vor fi procesate distorsionat: vor fi scoase din contextul lor, lipsite de validarea prin comparația cu experiența anterioară și prelucrate mai ales emoțional. Probabil că o asemenea procesare stă la baza convingerilor delirante.

Rolul acetilcolinei rămâne încă complex și controversat. Procentul fumătorilor este mai mare în populația pacienților schizofreni 68%, față de populația generală 35% (29). Pacienții schizofreni încep să fumeze înainte ca boala să debuteze, dar, odată cu primul episod psihotic, consumul de nicotină devine excesiv. Acest fapt, împreună cu relațiile pacienților schizofreni, care susțin că fumează pentru a diminua simptomele de boală, au dus la ipoteza conform căreia, fumatul ar constitui la acești pacienți un fel de „automedicație”. De asemenea, s-a observat că prevalența fumatului este mai mare la pacienții cu formele paranoidă și dezorganizantă (hebefrenă) de boală (30). O posibilă explicație s-ar datora efectului de stimulare a receptorilor alfa 7 nicotiniци prezenți în cortex, hipocamp și nucleii reticulari talamici. Acești receptori se găsesc pe neuronii GABAergici și au rol în funcțiile cognitive și în filtrarea informațiilor. Neuronii colinergici din sept stimulează, prin intermediul receptorilor alfa 7 nicotiniци, interneuronii GABAergici. Aceștia din urmă vor inhiba neuronii glutamatergici piramidali din aria hipocampică CA3, realizând un filtru informațional (31). De asemenea, activarea receptorilor alfa 7 nicotiniци presinaptici stimulează eliberarea de acetilcolină, dopamină și glutamat. Există studii în care galantamina, un inhibitor de colinesterază care are efect de stimulare allosterică a receptorilor alfa 7 nicotiniци, ar îmbunătăți performanțele cognitive ale

pacienților schizofreni. Cu toate acestea, administrarea sa la pacienții schizofreni, în loc să reducă necesitatea de a fuma, agravează consumul de nicotină (32). O altă explicație pentru fumatul excesiv, întâlnit la pacienții bolnavi de schizofrenie, ar fi reducerea efectelor secundare de tip akatizic ale medicației antipsihotice (33).

### **Mesagerii secunzi și enzimele citoplasmatică**

Neuromediatorii, acționând asupra receptorilor postsinaptici, activează sistemul mesagerilor secunzi (AMPC, GMPc, IP3, DAG), care transformă semnalul extracelular în semnal intracelular. Prin intermediul mesagerilor secunzi, semnalul sinaptic va fi transmis unor enzime citoplasmatică sau nucleului, prin intermediul mesagerilor terțiari (factori activatori ai transcripției genetice). Una dintre enzimele citoplasmatică, importantă pentru structura, funcționalitatea și destinul neuronilor, este GSK-3 beta. Aceasta este o serin-treoninkinază abundentă în SNC, localizată mai ales în citoplasma neuronilor. GSK-3 beta își exercită funcțiile prin fosforilarea unor proteine ce îndeplinesc diverse funcții:

- de activare a transcripției genelor (beta-catenina);
- de sinteză a glicogenului și a proteinelor (glicogensintaza, eIF2B);
- de inițiere a proceselor apoptotice (Bax, caspaza 3);
- la nivel neuronal (CREB, proteine asociate microtubulilor, beta-catenina, presenilina-1).

Deoarece, prin fosforilare, inactivează CREB, GSK-3 beta inhibă transcripția unor gene implicate în: neurodezvoltare, supraviețuirea neuronilor și plasticitate sinaptică. GSK-3 beta stimulează apoptoză celulară activând proteina Bax. S-a observat că la șoarecii la care genele pentru GSK-3 beta au fost înlăturate, celulele stem neuronale se divid la infinit, fără să se mai diferențieze în neuroni. Astfel, în cursul neurodezvoltării activitatea GSK-3 beta limitează numărul neuronilor. Activitatea GSK-3 beta este controlată de două sisteme: Akt/PKB și Wnt-Dvl. Defosforilată de o fosfatază, GSK-3 beta devine activă fosforilând alte proteine. GSK-3 beta și Wnt intervin în transmisia sinaptică prin:

- influențarea transportului și stocării veziculelor sinaptice în butonii terminali (Wnt);

- influențarea moleculelor de adezivitate interneuronală (cadherinele) prin intermediul beta-cateninei;
- stabilizarea microtubulilor (Wnt) sau dezorganizarea lor (GSK-3 beta);
- influențarea exocitozei și endocitozei: prin intermediul sinaptotagminei și sinaptobrevinei (Wnt), respectiv prin fosforilarea canalelor de calciu voltaj-dependente și a dinaminei I (GSK-3 beta).

Studiile efectuate post-mortem pe creierul pacienților schizofreni au evidențiat existența unor nivele reduse ale GSK-3 beta în cortexul prefrontal în comparație cu nivelele sale la pacienții bipolari, unipolari, respectiv subiecții sănătoși (34). Scăderea nivelului de GSK-3 beta în cortexul prefrontal, fără ca în alți lobi nivelele acesteia să fie afectate, se corelează cu ipoteza deficitului dopaminergic existent în cortexul prefrontal. Studiile făcute pe șoareci au arătat că stresul și tratamentul antipsihotic (haloperidol, clozapină) sau timostabilizator (litiu, valproat), pe durată lungă de timp, nu modifică nivelele de GSK-3 beta. Din această cauză, nivelele reduse ale acestei enzime în cortexul prefrontal al schizofrenilor au fost interpretate ca fiind consecința tulburărilor de neurodezvoltare perinatale (35). În urma studiilor genetice a apărut ipoteza conform căreia modificarea nivelului și activității GSK-3 beta este mai degrabă legată de aspectele psihotice ale schizofreniei, decât de boala ca atare, întâlnindu-se în general în tulburările psihotice (36). Deoarece activitatea anormală a GSK-3 beta a fost implicată în etiopatogenia schizofreniei, unii autori au propus utilizarea inhibitorilor acestei enzime în tratamentul schizofreniei (37).

Dopamina poate influența activitatea GSK-3 beta (38) fixându-se pe receptorii săi cuplați cu proteinele G. Activarea receptorilor D2 duce la apariția unui complex format din beta 2 arestină, PP2A (*protein phosphatase A2*) și Akt/PKB. PP2A inhibă Akt/PKB. Deoarece Akt/PKB inhibă la rândul său GSK-3 beta, rezultă că dopamina, prin intermediul receptorului D2 cuplat cu beta 2 arestina și PP2A, va stimula activitatea GSK-3 beta (39). Antipsihoticele își exercită efectul blocând receptorii dopaminici D2. Așadar, este posibil ca sistemul Akt – GSK-3 beta să moduleze unele dintre efectele terapeutice pe termen scurt ale medicației

antipsihotice. Neurolepticele (antipsihoticele convenționale), blocând receptorii dopaminergici D2 stimulează Akt și inhibă GSK-3 beta. Agoniștii receptorilor 5HT1A inhibă GSK-3 beta în timp ce agonismul asupra receptorilor 5HT2A, activează GSK-3 beta (40). Antipsihoticele atipice, prin antagonism asupra receptorilor 5HT2A inhibă activitatea GSK-3 beta (35), dar mecanismul pare a fi mediat independent de Akt1, probabil prin cascada Dvl (41).

### **Electroencefalografia în schizofrenie**

Dacă se înregistrează trasee EEG cu ajutorul unor electrozi plasați în structurile subcorticale, pacienții schizofreni în puseu acut prezintă spike-uri episodice la nivelul amigdalei și septului (42).

Studiile electroencefalografice la pacienții schizofreni au evidențiat o frecvență mai rapidă a undelor beta, mai multe unde theta și delta, respectiv mai puține unde alfa în comparație cu subiecții normali (43). Pacienții schizofreni în episod acut prezintă modificările cele mai importante în derivațiile temporale, în timp ce pacienții cronici prezintă unde lente (delta și theta) difuze sau mai ales frontoparietal (44).

Se consideră că prin intermediul undelor gamma (40 Hz) se realizează conectivitatea neuronală necesară integrării perceptive intermodale, transmodale și temporale a stimulilor externi și interni (sincronizarea prin unde gamma). La pacienții schizofreni s-a observat o reducere a capacității rețelelor neuronale auditive de a-și sincroniza activitatea la 40 Hz. Acest lucru nu a fost observat însă pentru frecvențe de stimulare mai mici (45).

### **Potențialele electrice și ipoteza filtrului informațional**

O persoană normală poate filtra/selecta stimulii ambientali sau interni în funcție de importanța lor. Acest aspect poate fi studiat electrofiziologic înregistrând potențialele evocate în urma administrării unor stimuli auditivi, ce se succed la un interval de sub 500 ms. Un stimul auditiv intens și neașteptat provoacă în mod normal un răspuns de tresărire. Dacă însă este precedat de un alt stimul mai slab (*prepulse*), răspunsul la cel de-al doilea stimul mai puternic (*pulse*) va fi diminuat. Astfel se înregistrează potențialul evocat de al doilea stimul sonor



reprezentat de P50, adică o undă pozitivă ce apare după 50 milisecunde. Persoanele sănătoase au capacitatea de a inhiba în proporție de 60-80% amplitudinea răspunsului la cel de-al doilea stimul (*prepulse inhibition*), în timp ce pacienții schizofreni au o capacitate redusă (20-50%) de a inhiba acest răspuns (amplitudini mai mari ale undei P50). Rudele de gradul I ale pacienților schizofreni prezintă și ele o capacitate redusă de *prepulse inhibition* (46). Abilitatea redusă a pacienților schizofreni, de a ierarhiza și filtra (*sensory gating*) stimulii senzoriali în funcție de importanța lor, duce la distragerea atenției asupra stimulilor nerelevanți. Fumatul normalizează temporar acest deficit de inhibiție (47).

### **Ipoteze neuro-imuno-endocrine**

Între sistemul nervos central, sistemul endocrin și sistemul imun există legături reciproce strânse. Sistemul nervos central coordonează activitatea celui endocrin și imun. Creierul își are propria apărare imună realizată cu ajutorul barierei hemato-encefalice și a citokinelor eliberate de microglijii și astrocite. Citokinele din periferie și în anumite condiții chiar și celulele imune pot să traverseze bariera hemato-encefalică și să acționeze asupra țesutului nervos. Glanda hipofiză secretă citokine proinflamatorii (interleukina 6). În acest context se pune întrebarea în ce măsură anomaliile de neurodezvoltare sau de neurodegenerare, pe care se bazează actualmente etiopatogenia schizofreniei, nu sunt urmarea unor disfuncții ale sistemului imun, apărute pe fondul unei predispoziții genetice. Celulele imune și citokinele eliberate de acestea pot genera răspunsuri inflamatorii, autoimune și apoptotice.

Ipoteza rolului jucat de imunitate în etiopatogenia schizofreniei propune implicarea imunității în cursul unor perioade critice ale neurogenezei: perioadele intrauterină și perinatală. Consecințele acestei implicări sunt tulburările psihice de tipul autismului și schizofreniei (48, 49). Argumentele ce stau la baza acestei ipoteze sunt:

- anomaliile de citoarhitectură și morfologie cerebrală observate mai ales în hipocampusul pacienților schizofreni;
- observațiile conform cărora expunerea mamei, în timpul sarcinii, la infecții virale sau bacteriene, se asociază cu creșterea riscului copiilor lor de a face schizofrenie;

– rolul important jucat de citokine în neurogeneză (în proliferarea, migrarea, diferențierea și supraviețuirea celulelor stem, a celulelor progenitoare și a neuronilor). Ele pot traversa bariera hemato-encefalică prin transport activ sau în urma lezării acesteia în timpul proceselor inflamatorii.

Trebuie însă subliniat faptul că interpretarea observațiilor referitoare la perturbarea parametrilor răspunsului imun (citokine, molecule de adezivitate celulară de tip ICAM) în schizofrenie nu este ușoară. Astfel, reducerea nivelului ICAM 1 (*Inter-Cellular Adhesion Molecule 1*) în schizofrenie poate fi interpretată ca reflectând o activare slabă a imunității de tip celular (50), sau ca o dovadă a perturbării neurogenezei în perioada intrauterină.

De asemenea, rămâne întrebarea dacă răspunsul imun este responsabil de manifestările schizofreniei, sau în mod invers, schizofrenia perturbă parametrii răspunsului imun.

Studierea modificărilor imunologice prezente la pacienții schizofrenici a pus în evidență următoarele (50):

- exacerbarea răspunsului imun nespecific inflamator la pacienții netratați medicamentos;
- nivele crescute ale interleukinei proinflamatorii 6 (IL6);
- dezechilibru între răspunsul imun specific de tip celular și de tip umoral, cu activarea răspunsului imun de tip umoral (stimularea limfocitelor Th2).

S-a observat, de asemenea, că perturbările imunologice depind de tipul simptomatologiei pacienților (simptome paranoide, simptome negative), de intensitatea acesteia și de tratamentul primit. În plus, calitatea răspunsului la antipsihotice depinde de parametrii răspunsului imun (50).

Secreția de citokine de tipul IL10, IL4 și IL6 induce devierea răspunsului imun specific spre componenta umorală. IL6 are efecte pleiotrope: influențează imunitatea nespecifică stimulând răspunsul inflamator, dar, în același timp, și imunitatea specifică de tip umoral prin inducția proliferării limfocitelor B cu transformarea lor în plasmocite și secreție de anticorpi de tip IgG. Interleukina 6 este sintetizată de astrocitele și microgliile din SNC. În hipofiză, ea este secretată de lobul

anterior (51). În periferie, sursa de IL6 sunt macrofagele și limfocitele Th 2. Interleukina 6 stimulează turnover-ul dopaminei și al serotoninei în hipocamp și cortexul frontal (50). Dopamina și noradrenalina stimulează secreția de IL6 din astrocite și celulele endoteliului vascular. Este important de reținut că IL 6 poate străbate bariera hemato-encefalică și o poate altera (52). Concentrațiile crescute de IL6 în LCR se întâlnesc la pacienții cu simptomatologie paranoidă intensă, durată lungă a bolii și rezistență la tratament.

Celulele imune au receptori dopaminergici, iar vascularizația organelor limfoide este controlată de sistemul nervos. Antipsihoticele administrate persoanelor sănătoase modifică răspunsul imun: antipsihoticele convenționale (clorpromazina și haloperidolul) inhibă citokinele proinflamatorii (IL6, IFN  $\gamma$ , TNF alfa). Efectul supresor asupra IL6 este mai puternic în urma administrării fenotiazinelor decât în cazul butirofenonelor (50). În ceea ce privește antipsihoticele atipice (clozapina), ele au efecte imunostimulatoare sau imunosupresoare în funcție de doza folosită (53). Tratamentul antipsihotic activează răspunsul imun celular (stimularea limfocitelor Th1), dar, în același timp, poate crește producția de anticorpi (54).

Ipoteza autoimunității, în schizofrenie, este susținută de următoarele argumente:

- Schizofrenia se asociază cu boli autoimune: lupusul eritematos sistemic, diabetul zaharat de tip I, tiroiditele autoimune, boala celiacă (55).

Un studiu familial care a folosit ca metodă compararea datelor consemnate în registrele de caz daneze, referitoare la schizofrenie și la bolile autoimune, a putut identifica 29 de boli autoimune prezente la părinții schizofrenilor și la pacienții cu schizofrenie, înainte de diagnosticarea bolii psihice la aceștia din urmă. Dintre acestea, 12 au o prevalență mai mare, atât la părinții bolnavilor de schizofrenie, cât și la pacienții cu schizofrenie: tireotxicoza (boala Graves), tiroidita autoimună (cu hipotiroidism), diabetul zaharat tip I, boala celiacă (intoleranța la gluten), anemia pernicioasă, anemia hemolitică dobândită, cistita interstițială, psoriazis, poliartrita reumatoidă sero-pozitivă, alte artrite reumatoide, dermatomiozita și sindromul Sjögren. Dintre cele 12 boli autoimune,

cinci au avut cele mai mari prevalențe: tireotoxicoza, anemia hemolitică dobândită, boala celiacă, cistita interstițială și sindromul Sjögren (55). Acest studiu a arătat că schizofrenia are o diateză comună cu alte boli autoimune familiale.

- Transmisia genetică și implicarea unor gene comune. Rata de concordanță a schizofreniei și a unor boli autoimune ca boala Graves sau LES, la gemenii monoziagoți este asemănătoare (40-60%) și este urmarea unei penetranțe incomplete (13). Studiile genetice au arătat că boala celiacă și schizofrenia au gene identice sau foarte apropiate (55).

- Gena pentru metilen tetrahidrofolat reductaza conectează schizofrenia de poliartrita reumatoidă. Gena CTL1 a fost asociată cu schizofrenia, diabetul zaharat tip I, bolile tiroidiene autoimune și poliartrita reumatoidă. La fel și pentru IL1B (55). Unele gene implicate în schizofrenie sunt situate pe brațul scurt al cromozomului 6, unde se găsesc și genele HLA.

- Prezența autoanticorpilor în sânge și LCR împotriva: hipocampului, amigdalei, lobului frontal, mielinei și neuronilor. Un subgrup de schizofreni prezintă anticorpi antinucleari și anticitoplasmatici.

- Profilul clinico-evolutiv al schizofreniei seamănă cu cel al bolilor autoimune: debut la adultul tânăr, vulnerabilitate genetică și evoluție episodică.

Lupusul eritematos sistemic este o boală autoimună ale cărei leziuni sunt produse de depunerea complexelor imune la nivelul pereților vasculari. Se bănuiește că, dacă complexe imune interesează și bariera hemato-encefalică, atunci vor apărea simptome de psihoză. În schizofrenie s-a evidențiat stimularea imunității umorale în dauna celei celulare: nivele crescute de IL6, autoanticorpi îndreptați împotriva hipocampului, amigdalei, lobului frontal, mielinei și neuronilor. Medicația antipsihotică poate reduce nivelele crescute de IL6. Rudin a imaginat un model în care ambele boli (LES și schizofrenia) ar fi rezultatul unei vulnerabilități poligenice la viruși sau polipeptide exogene care declanșează procese autoimune umorale. Autoanticorpii afectează vasele de sânge, inclusiv plexurile coroide, cu atacarea structurilor cerebrale (56). Unii pacienți

schizofreni dezvoltă LES sub medicație cu fenotiazine și dibenzodiazepine (57). Ambele boli se asociază cu anumite haplotipuri HLA.

S-a constatat că epidemiile de gripă de la sfârșitul Primului Război Mondial (1918/1919) și din Finlanda (1957) au fost urmate de o creștere a incidenței schizofreniei la persoanele care au fost expuse *in utero* infecției virale. Deși controversată, ipoteza riscului, pe care gripa maternă îl are asupra incidenței schizofreniei la copilul expus în uter, nu poate fi exclusă (58). Această ipoteză este susținută și de perioada nașterilor subiecților schizofreni între lunile decembrie și mai (59), caracterizate printr-o incidență mai mare a virozelor. Unii viruși sunt neurotoxici, în timp ce alții nu provoacă viremie decât în cazurile cele mai severe (virușii gripali). Există astfel posibilitatea ca, în cazul gripei materne, răspunsul imun al mamei să interfereze cu neurodezvoltarea produsului de concepție, dat fiind faptul că molecule implicate în răspunsul imun (citokine, molecule de adezivitate celulară) participă și în procesul de neurogeneză. Virusul gripei A inoculat la iepuri poate genera autoanticorpi ce atacă o proteină existentă în hipocampus, cortexul și cerebelul uman (60). Unii autoanticorpi sunt agoniști ai receptorilor muscarinici M1 din cortexul frontal. Legarea lor de acești receptori va duce în timp la desensibilizarea și distrugerea receptorilor colinergici M1 din cortexul frontal (61).

În serul și lichidul cefalo-rahidian (LCR) al pacienților schizofreni netratați și având un debut recent al bolii, au fost evidențiați anticorpi împotriva virusului citomegalic și împotriva toxoplasmei gondii (59). De asemenea, s-a constatat o asociere frecventă între infecția cu toxoplasma gondii și incidența crescută a schizofreniei (62). Studiile efectuate pe animale au arătat că infecția cronică cu toxoplasma gondii duce la o activare importantă a astrocitelor și la producerea unor cantități mari de produși de catabolism ai triptofanului, de tipul kinureninei și acidului kinurenic, în creierul acestor animale (62). Pentru a combate infecția cu toxoplasma gondii, parazit care are nevoie de triptofan, organismul uman activează un răspuns imun de tip celular (Th1) și secreția de interferon gamma (IFN $\gamma$ ) care induce enzima indolamin 2,3 dioxigenaza. Această enzimă catabolizează triptofanul inducând în timp depleția de

triptofan (precursor al serotoninei) și excesul de acid kinurenic. Acidul kinurenic blochează o serie de receptori ce mediază funcțiile cognitive, cum sunt, de exemplu, receptorii glutamatergici NMDA și receptorii colinergici de tip alfa 7 nicotinic (63). Receptorul NMDA este implicat în procesele de consolidare mnezică prin fenomenul de potențare pe termen lung (*long-term potentiation*). Acidul kinurenic antagonizează competitiv glicina la nivelul receptorului NMDA (64). Neuronii colinergici din sept se proiectează pe interneuroni GABAergici, pe care îi stimulează prin intermediul receptorilor colinergici de tip nicotinic alfa 7. Rolul interneuronilor GABAergici este de a inhiba neuronii piramidali glutamatergici din aria hipocampică CA3. În acest fel, interneuronii GABAergici exercită un rol de filtru informațional (65). La pacienții schizofreni s-au evidențiat nivele crescute de acid kinurenic care nu au legătură cu tratamentul bolii. Pe baza acestor constatări, a fost emisă ipoteza conform căreia, infecția cu toxoplasma gondii ar produce, la persoanele vulnerabile, activarea astrocitelor care vor stimula producția de acid kinurenic în creier. Excesul de acid kinurenic afectează receptorii neuromediatorilor implicați în procesele cognitive, constituind o posibilă explicație pentru disfuncțiile cognitive ale pacienților schizofreni. În plus, în schizofrenie există un dezechilibru între deficitul de glutamat și excesul de dopamină la nivelul circuitelor cortico-strio-talamo-corticale.

Există constatări interesante și în ceea ce privește relațiile dintre sistemul endocrin și schizofrenie. De interes este relația dintre hipotiroidismul autoimun și psihoze în general. La nivelul hipotalamusului, IL6 stimulează secreția de GH (*growth hormone*) și TSH (66). Kraepelin a observat prevalența mai mare a gușei cu hipotiroidie la pacienții cu „*dementia praecox*” (55).

Gena HOPA (*human opposite paired*), situată în regiunea Xq13, sintetizează co-activatorul receptorului limfocitelor T4. O mutație la nivelul acestei gene induce hipotiroidism și un risc crescut de a dezvolta schizofrenie. Expresia acestei gene are loc mai ales în perioada fetală (55).

Modificările fiziologice imuno-hormonale din timpul sarcinii pot facilita fenomenele autoimune și infecțiile cu viruși și paraziți.

Pentru ca allogrefa constituită de produsul de concepție să poată fi tolerată de sistemul imun matern, fătul intervine prin intermediul unor limfocite T supresoare pentru a deprimă imunitatea maternă. Astfel, deoarece citokinele răspunsului imun de tip celular (Th1) ar putea compromite sarcina, răspunsul imun al mamei va fi deviat către un răspuns imun de tip umoral (Th2). Acest fapt o face pe mamă să fie vulnerabilă la infecțiile virale (virusi neurotropi) și parazitare cum este infecția cu toxoplasma gondii (67). Nivelul estrogenilor și progesteronului crește semnificativ în ultimul trimestru de sarcină, creând un mediu favorabil răspunsului imun de tip umoral prin anticorpi. Probabil că așa se explică și agravarea LES în timpul sarcinii. După sarcină, nivelele de estrogeni și progesteron scad. Se crede că tiroidita autoimună post partum se datorează unui *rebound* imunologic după imunosupresia existentă în timpul sarcinii. Un studiu efectuat pe femei primipare, cu psihoză post partum și fără antecedente psihiatrice, a arătat că 19% din pacientele cu psihoză post partum au dezvoltat tiroidită autoimună (neindusă de stabilizatori afectivi), față de 5% din femeile lotului de control (68). Tiroidita post partum se manifestă printr-un hipertiroidism tranzitoriu (2-6 luni post partum), urmat de hipotiroidism tranzitoriu (3-12 luni) cu întoarcere la eutiroidie după aproximativ un an de la naștere (69). Deși doar un procent mic (12%) din cazurile de psihoză post partum manifestă simptome de schizofrenie, în comparație cu aproape 72-88% care dezvoltă tulburare bipolară și tulburare schizo-afectivă (70), este interesant de remarcat modul în care modificările hormonale și imune din timpul sarcinii pot declanșa debutul unui prim episod de schizofrenie.

Nu în ultimul rând, se cunoaște faptul că vârsta medie de debut a schizofreniei este în adolescență sau la adultul tânăr. În timpul pubertății crește secreția pulsatilă de GnRH care stimulează secreția de FSH și LH din hipofiza anterioară ducând la creșterea concentrației hormonilor sexuali. Acești hormoni au receptori în structuri aparținând sistemului limbic și telencefalului bazal anterior: zona medială a nucleului amigdalian, nucleul patului striei terminalis, nucleul septal lateral. Amigdala și hipocampus sunt structuri ce conțin neuroni cu prag mic de excitabilitate. Se bănuiește că odată cu pubertatea și în momentele

importante ale ciclului reproductiv (activitate sexuală, ovulație), hormonii sexuali exercită o acțiune excitatoare asupra acestor structuri. Pentru a combate excitația neuronală, organismul crește eliberarea de neuromediatori inhibitori: dopamină (acționând asupra receptorilor D3), serotonină și GABA, respectiv va inhiba eliberarea de neuromediatori excitatori cum sunt glutamatul și acetilcolina (42).

La pubertate, involuția timusului poate demasca perturbări imune latente, vulnerabilizând tânărul spre infecții sau spre autoimunitate (71). Hormonii sexuali și hormonii de stres (glucocorticoizii) induc involuția timică, în timp ce melatonina crește populația celulară timică (72). În acest fel, stresul, ce induce o secreție crescută de glucocorticoizi, sau nopțile albe, ce inhibă secreția melatoninei, pot perturba statusul imun și probabil pot contribui și în acest mod la declanșarea unui prim episod psihotic.



## ***Bibliografie***

1. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A Neurodevelopmental Approach to the Classification of Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1992;18 (2): 319-332.
2. Rothermundt M, Arolt V. Schizophrenia and Immunity in Ader R. (ed). *Psychoneuroimmunology*, 4<sup>th</sup> edition, vol 1. Elsevier Academic Press, 2007, 563-578.
3. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 3<sup>rd</sup> edition, Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
4. Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1995; 245 (2): 61-69.
5. Jones PB, Buckley PF. *Clinical Practice Series: Schizophrenia*. Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
6. Trimble MR, George M, *Biological Psychiatry*. Wiley-Blackwell, 2010, 150-181.
7. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia, *Arch Gen Psychiat* 1989; 46:867-872.
8. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 $\beta$  signaling in schizophrenia. *Nature Genetics* 2004; 36 (2):131-137.
9. Stahl SM. The Genetics Of Schizophrenia Converge Upon The NMDA Glutamate Receptor, *CNS Spectr* 2007; 12 (8):583-588.
10. Ekelund J, Hovatta I, Parker A. et al. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Human Molecular Genetics* 2001;10, 15: 1611-1617.
11. Francks C, Maegawa S, Laurén, J, et al. LRRTM1 on chromosome 2p12 is a maternally suppressed gene that is associated paternally with handedness and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12 (12):1129-1157.
12. Lopes-Machado EZ, Duarte FAM. Localization of genes modulating the predisposition to schizophrenia: a revision. *Genetics and Molecular Biology*, 2000; 23, 3: 549-556.
13. Knight J, Knight A, Ungvari G, Can Autoimmune Mechanisms Account for the Genetic Predisposition to Schizophrenia? *Brit J Psychiat* 1992; 160: 533-540.

14. Bremner JD, *Brain Imaging Handbook*, New York – London: WW Norton & Company, 2005.
15. Clark DL, Boutros NN, Mendez MF, *The Brain and Behavior, An Introduction to Behavioral Neuroanatomy*, Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
16. Weinberger DR, Kleinman JE, Luchins DJ, et al. Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *Am J Psychiat* 1980; 137:359-361.
17. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 2005; 10:40-68.
18. Borgwardt SJ, Dickey C, Pol HH, Whitford TJ, DeLisi LE, Workshop on defining the significance of progressive brain change in schizophrenia: December 12, 2008 American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) all-day satellite, Scottsdale, Arizona: *The rapporteurs' report Schizophrenia Research* 2009;112 (1-3):32-45.
19. Katsel P, Davis KL, Li C, et al. Abnormal Indices of Cell Cycle Activity in Schizophrenia and their Potential Association with Oligodendrocytes. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:2993–3009.
20. Symond MB, Harris AWF, Gordon E, Williams LM. „Gamma Synchrony” in First-Episode Schizophrenia: A Disorder of Temporal Connectivity? *Am J Psychiat* 2005; 162,:459-465.
21. Andreasen NC, Nasrallah HA, Dunn V, et al. Structural Abnormalities in the Frontal System in Schizophrenia A Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiat* 1986; 43 (2): 136-144.
22. Volkow ND, Levy A, Brodie JD, et al. Low cerebellar metabolism in medicated patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiat* 1992;149:686-688.
23. Andreasen NC, Paradiso S, O’Leary DS. „Cognitive Dysmetria” as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? *Schizophrenia Bull* 1998; 24 (2):203:218.
24. Gillin C, Stoff DM, Wyatt RJ, Transmethylation Hypothesis: A Review of Progress, in Lipton MA, DiMascio A, Killam KF, (eds) *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, New York: Raven Press, 1978, 1097-1112.
25. Smythies JR, Recent progress in schizophrenia research. *Lancet* 1976; 136-139.
26. Lodge DJ, Grace AA. Aberrant Hippocampal Activity Underlies the Dopamine Dysregulation in an Animal Model of Schizophrenia. *J Neurosci.* 2007; 27 (42):11424-11430.

27. Williamson P. *Mind, Brain and Schizophrenia*, Oxford:Oxford University Press, 2006, 128.
28. Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000; 31:330-341.
29. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80:45-53.
30. Poirier MF, Canceil O, Baylé F, Millet B, Bourdel MC, Moatti C, Olié JP, Attar-Levy D. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:529-537.
31. Adler LE, Olincy A, Waldo M, et al. Schizophrenia, Sensory Gating, and Nicotinic Receptors. *Schizophrenia Bull* 1998; 24 (2):189-202.
32. Kelly DL, McMahon RP, Weiner E, et al. Lack of Beneficial Galantamine Effect for Smoking Behavior: A Double-Blind Randomized Trial in People with Schizophrenia *Schizophr Res* 2008; 103 (1-3): 161-168.
33. Barnes M, Lawform BR, Burton SC, Heslop KR, Noble EP, Hausdorf K, Young RM. Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *Aust NZJ Psychiatry* 2006;40:575-580.
34. Kozlovski N, Belmaker RH, Agam G. Low GSK-3 activity in frontal cortex of schizophrenic patients *Schizophr Res* 2001; 52 (1-2):105-101.
35. Kozlovski N, Nadri C, Agam G. Low GSK-3 $\beta$  in schizophrenia as a consequence of neurodevelopmental insult, *Eur Neuropsychoph* 2005; 15 (1)1-11.
36. Scassellati C, Bonvicini C, Perez J, et al. Association Study of -1727 A/T, -50 C/T and (CAA)<sub>n</sub> Repeat GSK-3 $\beta$  Gene Polymorphisms with Schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 2004; 50:16-20.
37. Koros E, Dorner-Ciossek C. The Role of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  in Schizophrenia, *Drug News Perspect* 2007; 20 (7):437.
38. Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49:327-47.
39. Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28 (4):166-172.
40. Li X, Zhu W, Roh MS, Friedman AB, Rosborough K, Jope RS In Vivo Regulation of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) by Serotonergic Activity in Mouse Brain, *Neuropsychopharmacol* 2004; 29 (8):1426-1431.
41. Souza RP, Romano-Silva M., Lieberman JA, Meltzer Y, Wong AHC, Kennedy JL. Association study of GSK3 gene polymorphisms with

- schizophrenia and clozapine response. *Psychopharmacol* 2008; 200:177-186.
42. Stevens JR. Schizophrenia: Reproductive Hormones and the Brain. *Am J Psychiatry* 2002;159:713-719.
  43. Itil TM, Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1977; 3 (1):61-79.
  44. Fenton GW, Fenwick PBC, Dollimore J, Dunn TL, Hirsch SR. EEG Spectral Analysis in Schizophrenia. *Brit J Psychiat* 1980;136:445-455.
  45. Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, et al. Gamma Frequency-Range Abnormalities to Auditory Stimulation in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1999; 56 (11):1001-1005.
  46. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 Suppression Among Schizophrenia Patients and Their First-Degree Biological Relatives. *Am J Psychiat* 1998; 155:1691-1694.
  47. Adler LE, Hoffer LD, Wisner A, Freedman R, Normalization of Auditory Physiology by Cigarette Smoking in Schizophrenic Patients. *Am J Psychiat* 1993;150:1856-1861.
  48. Patterson PH. Pregnancy, Immunity, Schizophrenia, and Autism. *Engineering and Science* 2006;3:11-21.
  49. Romero E, Ali C, Molina-Holgado E, Castellano B, Guaza C, Borrell J. Neurobehavioral and Immunological Consequences of Prenatal Immune Activation in Rats. Influence of Antipsychotics. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32:1791-1804.
  50. Müller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ. The Immune System and Schizophrenia An Integrative View. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 917:456-467.
  51. Abraham EJ, Minton JE. Cytokines in the hypophysis: a comparative look at interleukin-6 in the porcine anterior pituitary gland. *Comp Biochem Physiol, Part A Physiol*. 1997; 116 (3):203-207.
  52. Romero E, Guaza C, Castellano B, Borrell J. Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia. *Mol Psychiatr* 2008;1-12.
  53. Szuster-Ciesielska A, Słotwińska M, Stachura A, Marmurowska-Michałowska H, Kandefor-Szerszeń M. Neuroleptics modulate cytokine and reactive oxygen species production in blood leukocytes of healthy volunteers. *Arch Immunol Ther Exp* 2004; 52:59-67.
  54. Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 1999; 249, suppl 4: 62-68.

55. Eaton W.W, Byrne M, Ewald H, et al. Association of Schizophrenia and Autoimmune Diseases: Linkage of Danish National Registers. *Am J Psychiat* 2006; 163:521-528.
56. Rudin DO. The choroid plexus and system disease in mental illness. II. Systemic lupus erythematosus: a combined transport dysfunction model for schizophrenia. *Biol Psychiat* 1981; 16 (4):373-97.
57. Jones AL, Mowry BJ, Pender MP, Greer JM. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: Do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? *Immunology and Cell Biology* 2005; 83:9-17.
58. Kendler RE, Kemp IW. Maternal Influenza in the Etiology of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1989; 46 (10):878-882.
59. Müller N. Immunological and infectious aspects of schizophrenia *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 2004; 254:1-3.
60. Gaughran F. Immunity and Schizophrenia: Autoimmunity, Cytokines, and Immune Responses in Clow A, și Hucklebridge F. (eds.) *Neurobiology of the Immune System*, Academic Press, An imprint of Elsevier Science, 2002; 52, 275-302.
61. Borda T, Perez Rivera R, Joensen L, Gomez RM, Sterin-Borda L. Antibodies Against Cerebral M1 Cholinergic Muscarinic Receptor from Schizophrenic Patients: Molecular Interaction *The Journal of Immunology* 2002; 168:3667-3674.
62. Schwarcz R, Hunter CA. Toxoplasma gondii and Schizophrenia: Linkage Through Astrocyte-Derived Kynurenic Acid? *Schizophrenia Bull* 2007; 33 (3):652-653.
63. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities, *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2002; 303 (1):1-10.
64. Hilmas C, Pereira EFR., Alkondon M, Rassoulpour, Schwarcz R., Albuquerque EX. The Brain Metabolite Kynurenic Acid Inhibits 7 Nicotinic Receptor Activity and Increases Non-7 Nicotinic Receptor Expression: Physiopathological Implications. *J Neurosci* 2001; 21 (19):7463-7473.
65. Adler LE, Olincy A, Waldo M, et al. Schizophrenia, Sensory Gating, and Nicotinic Receptors, *Schizophrenia Bulle* 1998; 24 (2):189-202.
66. Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. Cellular and humoral immune system in schizophrenia: a conceptual re-evaluation. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1 (4):173-179.
67. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology Today* 1993; 14 (7):353-356.

68. Bergink V, Kushner SA, Pop V, et al. Prevalence of autoimmune thyroid dysfunction in postpartum psychosis. *Brit J Psychiat*, 2011;1-5.
69. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18 (2):303-316.
70. Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL. A Review of Postpartum Psychosis. *Journal of women's health* 2006;15 (4):352-368.
71. Kinney DK, Hintz K, Shearer EM, et al. A unifying hypothesis of schizophrenia: abnormal immune system development may help explain roles of prenatal hazards, post-pubertal onset, stress, genes, climate, infections, and brain dysfunction *Med Hypotheses* 2010;74 (3):555-563.
72. Sainz RM, Mayo JC, Reiter RJ, Tan DX, Rodriguez C. Apoptosis in Primary Lymphoid Organs With Aging. *Microsc. Res. Tech.* 2003; 62:524-539.

## **Etiopatogenie psihosocială**

Modelele biologice, în sens generic, domină discursul teoretic, cercetarea și intervenția în schizofrenie. Totuși, de-a lungul istoriei conceptului de schizofrenie, nu a lipsit aplecarea către aspectele psihologice și cele sociale participante. Încă de la începuturile teoretizării științifice a conceptului de schizofrenie, au existat puncte de vedere ce sprijineau importanța acestor influențe.

Tendința generică, la nivel conceptual, este aceea de a rezuma toate cauzele/participările/influențele la un model interacțional dual, acela al interacțiunii dintre biologie și mediu, potențată și de modelele dominante ale secolului al XX-lea, cele de tip vulnerabilitate – stres. Boyce (2006), referindu-se la interacțiunea dintre biologie și context, așa cum e văzută în actualitate, afirmă că există rezultate din trei direcții de cercetare, ce pot proba vulnerabilitatea amândorura luate ca determinante (1). Prima direcție ar fi aceea a geneticii comportamentului, domeniu în care, studiile epidemiologice au arătat că nici măcar în studiile gemelare pe monoziгоți rata de concordanță pentru un diagnostic de schizofrenie nu a depășit niciodată 50% (chiar dacă schizofrenia este dovedită ca tulburare biologică având componente moștenite), aproximativ jumătate din pondere fiind atribuibilă expunerilor ambientale. O a doua direcție se referă la influențele bi-direcționale dintre biologie și context, vizând efectele reciproce regulatorii (nu doar componenta genetică poate afecta adaptarea la mediu, ci și expunerile la mediu pot produce modificări la nivel genetic). Cea de-a treia direcție se referă la studiul interacțiunii biologie-context din punct de vedere etiologic. Se pare că interacțiunile reciproce, modificările la nivel genetic și la nivelul factorilor de mediu duc la variabilitate în ce privește cursul și severitatea bolilor în general.

Pentru evitarea confuziilor conceptuale, alegem să utilizăm termeni mai rezonabili decât cei care fac referire la cauzalitate în schizofrenie, termeni care se referă la participare sau influență sau interpretare. De asemenea, menționăm că referirile nu sunt (și nu pot să fie) doar

la etiologic sau doar la descriptiv; indiferent de argumente, acestea au, direct sau indirect, trimeri la multiple planuri sau cadre.

Primul care a punctat mai specific rolul factorilor psihologici în bolile mintale (inclusiv acelea al căror tablou includea simptome considerate azi tipic schizofrene) a fost Karl Ideler, psihiatru berlinez din secolul al XIX-lea, care prezintă biografiile unor pacienți, menționând rolul modelator al experiențelor timpurii, de obicei traumatizante, asupra gândirii viitorilor pacienți și în ce privește vulnerabilizarea lor (2).

Emil Kraepelin, care a reunit mai multe concepte, existente deja până la sfârșitul secolului al XIX-lea, sub umbrela expresiei demență precoce (dementia praecox), sugerând caracterul decisiv al factorilor biologici și declinul cognitiv inevitabil, a solicitat lui Alois Alzheimer să examineze creierul pacienților cu diagnosticul respectiv, după deces, pentru a verifica ipoteza anomaliilor cerebrale. Deși ipoteza nu a fost confirmată de către Alzheimer, Kraepelin nu a renunțat la ipoteza biologică. Un alt autor care a luat în considerare factorii non-biologici a fost chiar părintele termenului de „schizofrenie”, Eugen Bleuler. În fapt, Bleuler puncta, în 1911, că boala nu oferea indicații asupra originilor sale, neexistând semne evidente ale unei patologii fizice și nici ceva care să sugereze suficient legătura cu vreo traumă emoțională, deprivare sau altă vicisitudine a vieții (3). Deși în acord cu caracteristica „endogenă” a schizofreniei (termenul de „endogen” aparținând contemporanului său, Kraepelin), Bleuler a privit mai favorabil evoluția pacienților schizofreni, încurajat și entuziasmat de valul psihanalizei.

Pe măsură ce entitatea clinică a schizofreniei s-a conturat în prima jumătate a sec. al XX-lea, ea a fost abordată, dincolo de psihopatologia clinică centrată pe semiologie, diagnostic și evoluție, și de **doctrina psihanalitică** care devenea dominantă în psihopatologie.

Freud și urmașii săi au oferit modele psihologice nuanțate ale psihozei, modele care au persistat de-a lungul vremii, unele acceptând o vulnerabilitate biologică predispozantă, altele dovedind un exces de psihologizare. Potrivit lui Freud, schizofrenia este o entitate clinică din grupul psihozelor, ce presupune localizarea unei fixații predispozante la un stadiu foarte precoce a dezvoltării libidoului (o componentă a



libidoului nu realizează cu ansamblul evoluția normală prevăzută și stă, în virtutea acestei opriri în dezvoltare, imobilizată într-un stadiu infantil) și printr-un mecanism particular de formare a simptomelor: suprainvestirea reprezentărilor cuvântului – tulburări de limbaj și a al reprezentărilor obiectului – halucinații (4). Pentru paranoide s-a exprimat ideea proiecției deghizate pe altul a propriilor tendințe libidinale inconștiente. Jung a comentat delirul halucinator ca o izbucnire în conștiință a universului inconștient al „complexelor” psihice, care inserau și elemente ale inconștientului colectiv. Sullivan, aducând în discuție „câmpul relațiilor interpersonale”, a avut, și el, în vedere izbucnirea în conștiință a trăirilor interpersonale reprimite în inconștient.

Succesorii lui Freud discută despre dispozițiile înăscute, pre-psihoza, în care se pune problema relației materne, natura Eului și raporturile sale cu activitățile instinctuale, activități al căror asalt este generator de angoasă, căreia mintea pacientului îi răspunde defensiv prin delir și halucinație (5).

Lacan completează original teoria psihanalitică a psihozei prin mai multe modelări integrate, fără a face referire, în mod specific, la schizofrenie. În cel mai relevant model al psihozei, el atribuie fenomenului psihotic un mecanism specific, numit *forcluzie* (sau *forcludere*), prin care un semnificant fundamental este respins în afara sferei simbolice a subiectului. Obiectul forcluziei, semnificantul fundamental respins este *NUMELE-TATĂLUI (NOM-DU-PÈRE)*. NUMELE-TATĂLUI se referea, inițial, la rolul prohibitiv al tatălui simbolic, cel care stabilește tabu-ul incestului în complexul lui Oedip, iar apoi, semnificantul ce semnifică interdicția oedipiană, „nu”-ul tabu-ului incestului. Astfel că, pentru Lacan, absența, respingerea tatălui simbolic este legată de psihoză, dacă NUMELE-TATĂLUI este forclus, neintegrat ordinea simbolică, apare o lacună în registrul simbolic, lacună ce nu poate fi umplută niciodată și care întemeiază structura psihotică. Subiectul cu structură psihotică nu se decompensează neapărat psihotic, dar are această vulnerabilitate structurală. Când NUMELE-TATĂLUI forclus reappare în registrul real, subiectul nu este capabil să îl asimileze, îl expulzează din inconștient, ca și cum nu ar fi existat niciodată, și atunci apare psihoza propriu-zisă, decompensată (6).

Și Freud, și Lacan au fost de acord că, în timp ce conceptul de psihoză e important pentru teoria psihanalitică, din punct de vedere al intervenției, al tratamentului, părerile sunt rezervate. Mai mult, Lacan susținea că, prin tehnica psihanalitică, se poate declanșa ușor o psihoză latentă (6).

Au existat, în psihanaliză, și puncte de vedere cetind la opsihologizare excesivă, cum a fost, de exemplu, interpretarea schizofreniei de către Meyer (1952), ca reacție la adversitatea mediului, reacție ce putea să se manifeste la oricine, conform unui alt autor din zona psihanalitică, Glover (1932), (2).

**Comportamentalismul** modelează simptomele tulburărilor mintale ca excese sau deficite de comportament. Rezultate pe cale experimental – comportamentală, în ce privește tulburările schizofrene, au fost obținute prin modelări operante de către Lindsley (1956), unul dintre discipolii lui Skinner, precum și de către Ayllon și Michael (1959), ale căror intervenții, la pacienții schizofreni spitalizați, au produs ameliorări semnificative (7, 8). Argumentul cel mai convingător al modelului operant, care afirmă că un comportament este influențat de către consecințele sale, a fost oferit de celebrul program de intervenție comportamentală, cunoscut ulterior sub numele de „economie de jetoane” (*token economy*). Programul respectiv a fost implementat la pacienți schizofreni, de către Ayllon și Azrin, pornind de la prezumția că simptomele bizare ale schizofreniei nu sunt mai importante decât deficitele funcționale ale persoanelor care manifestă această tulburare (9). Astfel, au fost folosiți ca întăritori comportamentali jetoane de metal, pe care paciențele puteau să le schimbe ulterior în lucruri, activități sau avantaje care nu contraveneau tratamentului sau nu contraveneau etic. Recompensele obținute cu ajutorul jetoanelor sunt numite întăritori de rezervă (*backup reinforcers*). Rezultatele obținute au constat în reducerea simptomelor sau în manifestarea lor mai funcțională, datorită comportamentelor adaptative generate de program.

Modelul comportamental și ideea restaurării funcționale au stat la baza intervențiilor de antrenament al abilităților sociale cum sunt, de exemplu, cele elaborate de Bellack (10) sau Liberman (11, 12) și participă la modelarea programelor de remediere cognitivă și comportamentală, integrate în programe de rehabilitare și reinsertie.

O altă direcție de cercetări clasice corelate până la un punct cu psihanaliza se referă la studiile familiale. În 1948, From-Reichman introduce conceptul de „mamă schizofrenogenă” caracterizată prin răceală afectivă, autoritate și tendință la supracontrol și manipulare, în conjuncție cu un tată pasiv și indiferent. Această temă s-a menținut multă vreme încorporând și ideea că mama este și ea marcată genetic și își amplifică comportamentul de control și manipulare datorită pasivității copilului.

**Perspectiva familială**, cu precădere cea sistemică, o nouă paradigmă reper, extinde modelarea schizofreniei până la nivel socio-comunicațional. Școala de la Palo Alto își fundamentează doctrina pe un studiu devenit legendar, cel al pattern-urilor de interacțiune și comunicare în familiile cu pacienți schizofreni, studiu care a identificat și teoretizat serios conceptul de *dublă legătură/dublă constrângere* ca model tipic de interacțiune, comunicare vulnerabilizantă, specific acestor familii. Interacțiunea paradoxală din cadrul dublei constrângeri duce la un pattern de comunicare vicios și alienant în sânul sistemului familial (13). Au existat, însă, în afara acestei perspectivei sistemice, puncte de vedere ce au nuanțat multifactorialitatea în schizofrenie. De exemplu, Lidz, în 1956 afirma rolul „tatălui patogen” și al proastei organizări familiale în vulnerabilizarea personalității copiilor, precum și cel al unor anomalii în comunicarea intrafamilială, anomalii susceptibile să ducă la apariția unor tulburări mentale grave (5). Lidz pune la îndoială tendința tipică abordărilor familiale de a blama legătura pacientului cu mama așa-zisă „schizofrenogenă”, arătând că, la nivelul familiilor pacienților diagnosticați cu schizofrenie, există dezechilibre în multe direcții, nu doar la nivelul relației mamă-copil (14). Green, în 1958, relevă influențele patogene ale unor părinți cu caracter psihotic, susceptibil să provoace o psihoză la copii (5).

Tot în cadrul tranzațiilor intra-familiale, au fost studiate diverse alte fațete ale comunicării. Două aspecte au fost dezbătute sistematic: *emoționalitatea exprimată* (expressed emotion – EE) și *devianța comunicațională* (communication deviance – CD). Emoționalitatea exprimată este un concept ce măsoară caracterul negativ al comunicării

la nivel familial, implicând trei componente majore: criticismul, ostilitatea și supra-implicarea emoțională. A fost regăsită pregnant în familiile pacienților schizofreni. Devianța comunicațională se referă la un construct ce măsoară un grad subclinic de dezorganizare a vorbirii. CD presupune un grad scăzut al abilității de a stabili și a menține focalizarea comună în cadrul tranzacțiilor cu o altă persoană (15). Interesant este că un grad înalt al EE nu este asociat cu o istorie relevantă a schizofreniei la nivel familial (părinți sau frați ai părinților pacienților), dar este asociat cu o istorie relevantă a tulburărilor afective la nivel familial. În schimb, CD pare să fie asociată cu o istorie relevantă a tulburărilor din spectrul schizofren la nivel familial, fapt ce poate fi consistent cu posibilitatea ca CD să fie un indicator al unei vulnerabilități genetice pentru schizofrenie (15, 16).

**Fenomenologia** oferă, de asemenea, argumente pentru participarea factorilor psihosociale.

Invocând părerea lui Kahn (1923), în ce privește participarea a doi factori la apariția schizofreniei, Minkowski afirma rolul terenului, al predispoziției, consemnând rolul unui factor constitutiv, schizoidia (în sensul lui Kretschmer) și a unui factor nociv, de natură evolutivă, determinant al procesului morbid al schizofreniei, în care pacientul suferă o deteriorare a contactului vital cu realitatea. Contactul vital reprezintă „esența personalității vii în raporturile cu ambianța”, rezultanta interacțiunii personalității cu „evenimentele” din mediu (17).

Psihopatologia fenomenologică modernă rămâne consecventă cu această idee. Vom prezenta, în continuare, două puncte de vedere ale acestei orientări.

Stanghellini afirmă, în consistență cu perspectiva lui Minkowski (dar și cu teoriile neurobiologice moderne), că în schizofrenie apare o alterare a simțului comun (sensus communis, termenul aristotelian koiné aisthesis), fapt ce explică anomaliile experiențelor ce vizează două dintre domeniile cele mai importante: sinele și socialul. Autorul menționează, în acest sens, două rădăcini ale psihopatologiei schizofrene: tulburările conștiinței de sine (presupunând obiectivarea morbidă a senzațiilor, emoțiilor și funcțiilor corporale și mentale) și tulburări ale integrării

simțului – *sense integration* (presupunând tulburări ale inițiativei și, consecutiv, autism) (18, 19).

Sass și Parnas afirmă că schizofrenia poate fi înțeleasă ca tulburare a conștiinței și a experienței de sine – ipseitate tulburată, ce implică hiper-reflexivitatea, adică o conștiință de sine exacerbată, precum și o diminuare a afectării sinelui, adică un diminuat sens al existenței ca subiect al conștiinței sau ca agent al acțiunii (20).

**Aportul cognitivismului.** Paradigma neoraționalistă cognitivă s-a dezvoltat în ultimele decenii ale sec. al XX-lea prin modelarea proceselor psihice de prelucrare a informației, în strânsă corelație cu neuroștiințele și progresul inteligenței artificiale. Ea se bazează și pe analizele „filosofiei minții”, care pune accent pe intenționalitatea fenomenelor psihice umane și pe distincția dintre „perspectiva persoanei înțâi” – care vizează subiectivitatea – și „perspectiva persoanei a treia” – care abordează manifestările obiective. Psihismul uman e conceput ca angajat în proiecte, în rezolvarea unor situații problematice, prin operații asupra unor modele ale realității ce sunt raportate constant la intențiile, cunoștințele și capacitățile de acțiune ale subiectului. Informația lingvistică și modelarea teoretică reprezentatională sunt invocate constant. Înțelegerea cognitivă a psihismului stă la baza unor studii care caută să interpreteze simptomatologia din schizofrenie (21).

Pentru schizofrenie, un model interpretativ general a fost generat de McGuire și Chapman (1969), cu referință la teoria filtrului informațional al lui Broadbent (1958). Acesta consideră că un aspect esențial al procesului atențional constă în filtrarea informațiilor senzoriale (3).

În raport cu marea masă de informații ce bombardează continuu simțurile, la un moment dat intră în conștiință doar o mică cantitate, printr-un filtru care le selectează pentru importanța sau noutatea lor, restul rămânând potențial accesibile. McGhie scoate în evidență la un grup de tineri schizofreni tulburări subiective ale conștiinței ca starea de alertă, o exagerată atenție pentru ambianță și capturarea acesteia de către stimuli nerelevanți; gândurile curg într-o cascadă nedirecționată, iar unele acțiuni, care, în mod firesc, sunt automate, trebuie făcute cu o atenție conștientă, pas cu pas. Frith (1992) propune un model care invocă

filtrul atențional pe care-l localizează la nivelul care desparte procesarea conștientă a informației de cea preconștientă (22). La nivelul superior al prelucrării complexe realizată de conștiință au acces doar o cantitate limitată de informație pe unitate de timp, necesară rezolvării sarcinilor strategice și noi. Restul prelucrării are loc concomitent preconștient, automat în mod rutinier, chiar dacă se desfășoară operații complexe. În schizofrenie acest filtru se perturbă, conștiința e perturbată cu informații neuzuale pe care le interpretează anormal. Prin acest mecanism și-ar găsi o explicație o serie de simptome. Așa ar fi delirul de referință, care supraevaluează informații banale ce ar trebui să rămână preconștiente și inserate în contextul situației. Sunete neverbale pot fi interpretate ca și cuvinte trimițând la halucinații auditive. Tulburările formale de gândire și vorbire s-ar datora tot deficitului de filtrare a gândurilor și cuvintelor ce se oferă; și care ar trebui preselectate și ordonate preconștient. În funcție de obiectivul comunicațional sau problematic, ele invadează haotic gândirea și vorbirea. În raport cu acest model al filtrului, Hemsley (1977) a propus o interpretare a simptomatologiei negative, ca un mecanism de apărare, prin reducerea expunerii la informații multiple și reducerea cantității deciziilor ce trebuie luate. Modelul filtrului atențional, așa cum a fost abordat inițial, poate explica unele simptome, dar nu pe toate. În plus, tulburările de atenție nu sunt izolate sau specifice în schizofrenie, ele întâlnindu-se mult mai pronunțat în manie.

Modelul filtrului informațional a rămas un referențial în cognitivism, ulterior dezvoltându-se interpretări pentru simptome specifice. Astfel, Mahler, (1974), pornind de la ideea clasică, ce atribuie unele deliruri explicării trăirilor halucinatorii, a analizat faptul că, în cazul unei percepții inedite, sistemul cognitiv normal elaborează un set de ipoteze interpretative. Și după un timp, adoptă pe cea care-i apare credibilă. Tulburări subtile de percepție, de colectare a informațiilor la periferie, intră într-un mecanism interpretativ psihocerebral, ce poate conduce la delir. Patologia delirantă s-ar baza, în primul rând, pe trăiri experiențiale anormale, pe anomalii a sintezei informației la periferie. Acest model a putut fi acceptat pentru unele deliruri monotematice, dar mai puțin pentru delirul bizar din schizofrenie.

Hemsley și Garety (1986) au argumentat în schimb că baza delirului ar consta în anomalii de raționare. În condiții de incertitudine, când judecata depinde de balanța probabilităților, psihoticul delirant „sare rapid la concluzii” („jump to conclusion”), fără a parcurge etapele necesare de argumentare. Apariția unei informații și a unei probleme îl trimite scurcircuitat la o concluzie și decizie pripită și falsă. Ipoteza s-a bazat pe studii experimentale care relevă o perturbare efectivă în derularea procesului de raționament. O tulburare similară e prezentă și în fenomenul obsesiv numit „fuziunea act-gândire”. Privitor la halucinații s-au formulat mai multe ipoteze: – infiltrarea în conștiință a unei activități mentale care în mod normal rămâne neconștientă; – o imagerie anormală; – transformarea subvocalizării „gândirii și vorbirii interioare” în fenomen perceptiv, sub formă de halucinații audio-vizuale. Ultima ipoteză are o parțială acoperire experimentală.

Într-o direcție paralelă s-a dezvoltat modelul gândirii suprainclusive a lui Payne (1973), Chapman și Chapman (1973) privitoare la inabilitatea de a selecta, elimina și restrânge gândirea orientată spre o sarcină. Conceptele își relaxează limitele, idei aflate la distanță tind să se apropie, selectarea cuvintelor și frazelor nu mai e țintită, cuvintele sunt folosite cu sens aproximativ. Fenomenul nu a fost însă analizat experimental detaliat. În schimb a câștigat un anumit suport experimental modelul „pregătirii – priming” semantice a lui Mahler (1983). Acesta sugerează că tulburările formale de gândire exprimă inabilitatea de a exclude de la intruzia în conștiință a informației externe și a stimulării sau a asociațiilor interne, care în mod normal ar trebui să fie excluse pentru nerelevanța lor. Rezultă expresii condensate și inedite, dar care devin neinteligibile, deși au un potențial poetic. Aceeași abordare se corelează cu ideea „rețelei memoriei semantice”. Când se activează un item sau un nod al acestei rețele, de exemplu, când e recepționată o expresie semnificativă, se activează și alte noduri semantice care se află la „distanțe semantice” apropiate. Această răspândire a activării în anumite direcții semnificative joacă un rol în performanța îndeplinirii sarcinii cognitive. Acest proces de pregătire – priming – prin activarea unor zone a rețelei semantice care în mod normal e automat și controlat neconștient, ajunge să fie perturbat în schizofrenie, activarea și accesul la semnificare devin haotice.

În domeniul delirului paranoid s-a elaborat și testat un model al atribuirii cauzale de către Bentall.

Cognitivismul este strâns corelat cu neuropsihologia. În acest sens s-au dezvoltat programe de cercetare experimentale și de laborator privitoare la corelația între simptomatologia schizofreniei și disfuncționalitatea unor zone cerebrale. Simptomatologia negativă a fost analizată în perspectiva unei hipofrontalități, atât în ceea ce privește reducerea motivației prosociale, cât și a funcțiilor executive. Tulburările formale de gândire au fost studiate în corelație cu disfuncții ale lobului temporal, ca o tulburare ce ar putea fi interpretată ca disfazie specială. Dar și printr-o ipoteză disexecutivă (Frith, 1992), în sensul că ele pot exprima o deficiență în planificare, monitorizare și corectare a erorilor în procesul de gândire și comunicare. Privitor la simptomele pozitive, Frith a propus modelul acțiunilor autogenerate și a evaluării realizării lor printr-un comparator intern, pentru a explica substituirea voinței din simptomele de prim rang Schneider. Studiile cognitive au adus progrese în înțelegerea psihopatologică a schizofreniei, dar au o serie de limitări: – rezultate inconsistente în diferite studii; – variabilele explicite sau fragmentare; – corelații cu disfuncțiile encefalice sunt aproximative; – diferențierea între schizofrenie, delir și tulburări afective nu e scoasă în evidență; – cercetările sunt efectuate în laborator și sunt dificil de transpus în realitatea clinică; – lipsește o abordare globală a schizofreniei, una care să implice sinele (self-ul) și persoana umană cu specificul subiectiv al psihismului său.

### **Deficitul neurocognitiv/socio-cognitiv și evaluarea cognitivă în schizofrenie**

Markerii neurocognitivi, cel mai frecvent invocați, se referă, deja tradițional, în primul rând la domeniile atenției, în special al atenției selective, al memoriei și al funcțiilor executive. În ultimele decade, a fost nuanțată plaja indicilor deficitului cognitiv.

Keefe și Eesley (2006) – chiar dacă deficitul cognitiv nu reprezintă un criteriu de diagnostic pentru schizofrenie, el este vizat de numeroase referințe, fapt ce îl statuează ca o caracteristică centrală a bolii (23).



Autorii citează studiul lui Palmer, (1997), din care reiese că doar 27% dintre pacienții cu schizofrenie (și 85% dintre subiecții din populația generală) nu sunt evaluați ca deficitari, prin măsurători neuropsihologice clinice.

Analizele review și meta-analizele asupra schimbărilor la nivel cognitiv, în schizofrenie, sugerează faptul că nu există un deficit progresiv pentru cele mai multe variabile cognitive și, de aceea, pentru anumite domenii cognitive, îmbunătățirea este posibilă după debutul tulburării (24).

Domeniile neurocognitive, cel mai frecvent investigate, sunt cele ale atenției/vigilenței, memoriei verbale, funcțiilor executive, fluenței verbale și vitezei de reacție motorie (23).

Tendința, în ultimii ani, este de a găsi modalități de evaluare neurocognitivă, care să fie utile pentru dezvoltarea unor instrumente de intervenție în schizofrenie. Proiectul de cercetare a măsurării și tratamentului pentru îmbunătățirea cogniției în schizofrenie (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia – MATRICS) este o inițiativă a Institutului Național de Sănătate Mintală (National Institute of Mental Health – NIMH) din Statele Unite, care survine ca nevoie pragmatică de dezvoltare a unor modalități medicamentoase de tratament, încercându-se un consens în ce privește natura deficitelor cognitive în schizofrenie și felul în care ar putea fi acestea măsurate și tratate (25). Mai mult, proiectul a reușit să aducă în atenție aspecte care includ noi abordări pre-clinice, în ce privește dezvoltarea medicamentului și definirea unor noi ținte terapeutice în schizofrenie (26). Majoritatea antipsihoticelor acționează limitat și specific asupra simptomelor pozitive, prin blocarea receptorilor dopaminergici și serotoninergici, astfel că disfuncția cognitivă rămâne o țintă distinctă și clinic potențial importantă (27). Nu doar simptomele pozitive au căpătat atenție în proiectul MATRICS, ci și simptomele negative (tocirea afectivă, alogia, izolarea socială, anhedonia și avoliția), considerate distincte ca domeniu de deficitul neurocognitiv, distincte ca și arie de indicație terapeutică, considerate ca pierderi sau diminuări ale unor funcții normale și având (fiecare simptom) o posibilă separare ca bază neurobiologică, fapt ce ar putea să determine ținte terapeutice separate (28). Desigur că un astfel de proiect suportă critici, în special pentru

faptul că reduce, ca și deziderate, țintele de intervenție la componenta terapeutică medicamentoasă, fapt ce limitează plaja tradițional mai extinsă a intervențiilor (de exemplu, sunt omise intervențiile psihosociale și cele familiale, cu meritele lor recunoscute). Tarrier (2006) critică la respectiva inițiativă biasarea neurobiologică drept unic nivel legitimat de explicație și dezvoltare și de testare a agenților farmacologici drept unică strategie terapeutică luată în considerare (29). Dincolo de toate, însă, MATRICS are meritul de a comuta perspectiva asupra abordării simptomelor schizofrene și a țintelor terapeutice, utilizând ca domeniu central neurocogniția. Pe baza acestei strategii inovative, au fost izolate mai multe domenii de evaluare neurocognitivă și a fost creată o baterie de evaluare neurocognitivă. De asemenea, MATRICS a fost punctul de plecare și rampa de lansare pentru proiecte și mai specifice, cum sunt CNTRICS (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), inițiativă ce are drept scop dezvoltarea unor abordări în evaluare din perspectiva neuroștiinței cognitive, sociale și afective astfel încât să poată fi implementate în efortul de dezvoltare a tratamentelor pentru cogniție deficitară în schizofrenie (vezi mai multe informații pe pagina <http://cntrics.ucdavis.edu>) sau TURNS (Treatment Units for Research on Neurocognition and Schizophrenia), o rețea sprijinită de NIMH, menită să furnizeze infrastructură pentru studii clinice asupra agenților farmacologici pentru consolidarea neurocogniției la pacienții cu schizofrenie (vezi mai multe informații pe pagina <http://www.turns.ucla.edu>).

Domeniile de evaluare neurocognitivă izolate au fost, inițial, șase la număr – viteza de procesare, atenția/vigilența, memoria de lucru, învățarea și memoria verbală, învățarea și memoria vizuală, raționamentul și rezolvarea de probleme, la care a fost adăugat un al șaptelea, cogniția socială (30). Cogniția socială, de altfel, este singurul domeniu de evaluare cognitivă care nici nu face parte din aria neurocognitivă. Pe baza consensului științific, a fost constituită, în cadrul proiectului, și o baterie de evaluare neuropsihologică, MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), alcătuită din probe independente, cum ar fi Trail-Making, Continuous Performance

Test – CPT, Wechsler Memory Scale (WMS) – III Spatial Span, Neuropsychological Assessment Battery (NAB) – Mazes etc.

În continuare, vom prezenta o scurtă descriere a unor domenii de evaluare relevante sau relativ relevante pentru schizofrenie, cu particularitățile lor.

**Atenția/vigilența** este sever afectată în schizofrenie, pacienții întâmpinând dificultăți de concentrare asupra unor activități importante (profesionale – de exemplu, elaborarea unui plan sau comunicarea cu un client sau interpersonale – de exemplu, interacțiunile sociale mai complexe) sau banale (de exemplu, conversații mărunte sau vizionarea unui program TV). Ea poate fi evaluată cu probe ce vizează performanța continuă (de exemplu, Continuous Performance Test – CPT) și selectivitatea atenției (de exemplu, d2 Test sau testul Stroop).

**Memoria verbală** implică două componente intricate, cea mnezică și cea de învățare verbală. Deficitul din acest domeniu poate afecta activitățile de învățare și retenție a materialului verbal (de exemplu, efectuarea unor sarcini educaționale – elaborarea unui proiect, înțelegerea și memorarea unor concepte, sau profesionale – elaborarea și susținerea unei prezentări). Probele utilizate pentru investigarea acestui domeniu vizează retenția unor liste de cuvinte (de exemplu, listele de cuvinte ale testului Rey sau ale Testului de învățare verbală – CVLT), cu sarcini de reproducere sau recunoaștere.

**Memoria vizuală** implică, de asemenea, două componente intricate, ca și în cazul memoriei verbale, cea mnezică și cea de învățare vizuală. Deficitul mnezic vizual poate afecta activitățile ce implică învățare și retenție vizuală, cu impact în arii diverse (modalitatea vizuală reprezentând modalitatea perceptivă predominantă), cum ar fi, de exemplu, biasările tipice în percepția situațiilor interpersonale, care pot face dificilă testarea realității. Probele utilizate au, de obicei, ca sarcini, reproducerea prin desen sau recunoașterea unor imagini (de exemplu, Testul de Retenție Vizuală Benton). Acest domeniu are relevanță relativă, rezultatele studiilor asupra relației dintre nivelul sărac al memoriei vizuale și nivelul funcțional fiind amestecate (23).

**Memoria de lucru** este un concept ce se referă la abilitatea de a reține curent, în mod limitat, o cantitate de informație, abilitate

necesară derulării unor sarcini cognitive mai complexe, cum ar fi cele din activitățile de învățare, planificare, calcul etc. Sarcinile tipice pentru evaluarea memoriei de lucru presupun retenția imediată, identificarea sau distincția, manipularea etc. a unor itemi verbali sau vizuo-spațiali, cum ar fi șiruri de cifre, litere sau figuri (cercuri, puncte etc.). McKenna et al. (2002) menționează mai multe studii legate de memoria de lucru în schizofrenie, majoritatea confirmând deficitul acesteia la pacienții schizofreni (31). De asemenea, autorii menționează un studiu interesant – Iddon et al., 1998, în care un grup de pacienți schizofreni, cu nivelul intelectual nealterat, a fost testat în aria memoriei de lucru. Nu s-au revelat diferențe semnificative în ce privește performanța, comparativ cu lotul de control, dar, atunci când cele două grupuri au intrat într-un program (aceiași) de antrenament al memoriei de lucru, lotul de control a îmbunătățit performanța, în timp ce lotul de pacienți schizofreni nu a reușit acest lucru (31).

**Viteza de procesare** presupune rapiditatea cu care este prelucrată informația, iar deficitul ei poate afecta ritmul și sincronizarea unor activități cotidiene și, implicit, afectarea funcționării (inclusiv a funcționării sociale). Probele cu care se investighează viteza de procesare conțin sarcini ce implică viteză (itemi pe unitate de timp) și acuratețe (corectitudine în efectuarea sarcinii) în articularea sau asocierea logică, după niște reguli/consemne predeterminate, a unor elemente, de obicei, cifre, litere, simboluri (de exemplu, Trail Making A, B sau Wechsler Adult Intelligence Scale – Digit Symbol Coding Test).

**Fluența verbală** se referă la capacitatea de producție coerentă a limbajului, fie de producție a cuvintelor după o regulă ce ține de formă (fluență fonologică), fie de producție verbală după o regulă semantică (fluență semantică). Sarcinile frecvente la astfel de probe se referă la producția pe unitate de timp a unor cuvinte care încep, de exemplu, cu aceeași literă (fluență fonologică) sau la producția de cuvinte care au un înțeles asemănător sau aparțin unei categorii de lucruri (fluență semantică). Deficitul fluenței verbale poate afecta comunicarea persoanei și, implicit, funcționarea socială, tranzacțiile familiale, sfera vocațională.

Un domeniu neurocognitiv oarecum sintetic îl reprezintă *funcțiile executive/funcția executivă*, domeniu destul de eterogen și divers definit, fapt ce duce la o oarecare dificultate de circumscriere și precizare. Iată, în cele ce urmează, câteva aspecte care ar putea fi utile. Funcțiile executive vizează abilitatea de a angaja un comportament independent, cu scop și orientat către scop (32). Funcțiile executive sunt conceptualizate ca având patru componente: voliție, planificare, acțiune cu scop și performanță eficace (Lezak, 1995, cit. de DeLuca și Chiaravalotti, 2004) (32). Cu alte cuvinte, funcțiile executive vizează abilități cognitive ce sprijină alte abilități cognitive mai specifice. Avem nevoie de abilități de a planifica și iniția acțiunile, precum și de a asigura un control al performanței (control al impulsurilor și al acțiunii). Asta duce, însă, în planul operaționalizării evaluării, la o mixare a domeniilor și a instrumentelor. Astfel că putem măsura funcțiile executive cu ajutorul unor probe ce vizează atenția selectivă (de exemplu, testul d2 sau testul Stroop) sau performanța continuă (de exemplu, Continuous Performance Test – CPT) sau viteza de procesare (de exemplu, Trail Making) etc.

**Cogniția socială** este domeniul care face excepție de la atributul neurocognitiv și presupune capacitatea individului de a intui la celălalt atitudini, intenții, dispoziții, comportamente și de a răspunde la ele. Definițiile și delimitările, precum și rolurile ei sunt divers abordate. Una din delimitările pe care le considerăm pertinente este cea oferită de Green et al., în 2008. Autorii afirmă că termenul de cogniție socială se referă, în general, la operații mentale care stau la baza interacțiunilor sociale, incluzând perceperea, interpretarea și generarea răspunsurilor la intențiile, dispozițiile și comportamentele altora (33). Presupune domenii cum sunt teoria minții (Theory of Mind – ToM), stilul atribuțional (Attributional Style – AS) și percepția afectelor/recunoașterea facială a afectelor (34). Există în literatură termeni ce vizează același domeniu, cum ar fi percepție socială, percepție interpersonală etc.

Teoria minții, numită și mentalizare, vizează abilitatea de a deduce intențiile, dispozițiile și credințele altora (33). Deficitul de mentalizare/teoria minții pare să fie semnificativ și stabil în schizofrenie (35), mai pronunțat decât în alte tulburări și independent de funcționarea cognitivă (34).

Pacienții schizofreni știu foarte bine, din experiența trecută, că este foarte util și ușor să deducă stările mentale ale altora și continuă să încerce acest lucru, chiar și atunci când mecanismul (care stă la baza teoriei minții) nu mai funcționează adecvat, inferențele inadecvate ale acestora putând duce la deliruri de referință, delir paranoid, anumite tipuri de incoerență și halucinații la persoana a treia (22).

Stilul atribuțional presupune modalitatea în care cineva găsește explicații cauzale pentru rezultate pozitive sau negative (34). La pacienții schizofreni AS presupune biasări cum sunt cele ce servesc personal (în engleză self-serving bias), adică pacientul își atribuie meritele pentru rezultate negative și neagă responsabilitatea pentru rezultatele negative (Bental et al., 1994, cit. de Penn et al.) (34), personalizarea, adică atribuirea rezultatelor mai degrabă persoanelor decât evenimentelor, întâlnită, de exemplu, la pacienți cu deliruri de persecuție (Bental et al., 2001, Garety și Freeman, 1999, cit. de Penn et al.) (34), atribuirea ostilității altora (Combs et al., 2007, cit de Green et al.) (33). Interesant de menționat și studiul realizat de Grant și Beck (2009), care afirmă că anumite convingeri defetiste, în ce privește performanța și nevoia de acceptare de către ceilalți, sunt variabile mediatoare între deficitul cognitiv, simptomatologia negativă și slaba funcționare în schizofrenie (36).

Recunoașterea afectelor pare să fie deficitară la schizofreni în raport cu populația sănătoasă, dar nesemnificativ diferențiată de cea a altor populații clinice (34). Autorii citează studii care afirmă că deficitul cel mai semnificativ se referă la recunoașterea emoțiilor negative, cum ar fi cele de frică, tristețe sau furie.

**Deficitul social și vocațional.** Deficitul social vizează reducerea nivelului de funcționare socială. Funcționarea socială, parte a funcționării globale, a captat de multă vreme interesul cercetătorilor din zona tulburărilor psihotice și se referă la *funcționarea în relațiile și rolurile sociale*. Au fost create mai multe concepte echivalente, similare sau cu referire la funcționarea socială: adaptare socială, competență socială, performanță socială, abilități sociale etc.

Se pare că dificultățile de funcționare socială la pacienții cu schizofrenie sunt prezente înainte de debut cu mai mulți ani (37).

Mulți dintre cei care vor suferi mai târziu de schizofrenie sunt persoane mai timide sau mai retrase în copilărie sau adolescență, socializând cu dificultate, iar alții pot experiența, în copilărie sau adolescență, probleme de control al impulsurilor, cu consecințe de tipul conflictualității interpersonale, adaptare la reguli și la autoritate etc. Odată debutată tulburarea, în absența unui efort de reabilitare, deficitul de funcționare socială pare să rămână stabil (37).

Din punct de vedere al evoluției conceptuale, o temă legată de funcționarea în relațiile sociale merită atenție, chiar dacă nu e nouă: *rețeaua socială*.

Conceptul de rețea socială provine din zona antropologiei sociale și presupune faptul că oamenii nu coexistă cu societatea într-o relație amorfă, ci fiecare are un număr finit de legături cu ceilalți, estimat între 1500 și 2000 (38). Rețeaua socială este structurată aproximativ geometric, în funcție de distanța psihosocială, pe cinci „zone” de relație: zona personală (persoane cu care persoana conviețuiește), zona intimă (persoane cu importanță psihosocială ridicată și cu care persoana interacționează frecvent), zona eficace/operativă (persoane importante cu care interacționează mai puțin sau persoane mai puțin importante, cu care interacționează mai frecvent), zona nominală (persoane cunoscute, dar cu o mai mică importanță și cu puțină interacțiune) și zona extinsă (persoane cunoscute sau cu care interacționează prin intermediul altora).

Rețeaua socială a pacienților schizofreni pare să aibă anumite particularități ce pot crește vulnerabilitatea. Importanța rețelei sociale se poate observa cel mai bine la nivelul ei intim. La acest nivel s-au constatat diferențe semnificative între persoanele sănătoase și pacienții schizofreni. Rețeaua socială a pacienților schizofreni este mult mai mică decât rețeaua socială obișnuită – între 8 și 12 persoane, include frecvent persoane cu care nu are o relație de lungă durată – de exemplu, alți pacienți sau noi cunoștințe, exclude frecvent persoane semnificative social – de exemplu, cunoștințele vechi, nu prezintă un schimb comun instrumental – afectiv, relațiile sunt fie instrumentale, fie afective, este caracterizată prin ambivalență emoțională, prezintă frecvent asimetrie

cu non-reciprocitate în ce privește schimburile instrumentale sau afective, prezintă un sistem închis de relații care izolează pacientul de influența socială (38).

Deficitul în *funcționarea cotidiană*, cu referire la funcționarea socială, vocațională și deprinderile cotidiene, pare să fie comun, cu eșecuri în ce privește gestiunea unor aspecte importante, cum ar fi aria ocupațională, traiul independent și succesul social (de exemplu, căsnicia sau relațiile stabile) (39).

Există o relație robustă între deficitul cognitiv și disfuncția socială (40), deficitul neurocognitiv pare a fi asociat semnificativ cu capacitatea funcțională (capacitatea de a îndeplini sarcini, activități necesare sau dezirabile din viața de zi cu zi) și cu nivelele manifeste ale funcționării cotidiene (41), iar reducerea deficitului cognitiv este asociată cu o îmbunătățire a funcționării sociale.

*Funcționarea vocațională* a pacienților cu schizofrenie este și ea afectată, o slabă funcționare ocupațională fiind o caracteristică aproape universală a schizofreniei (42). Autorii citează studii care arată o rată a angajării între 10% și 20%, alte studii relevând oricum mai puțin de 50%, precum și studii pe termen lung în care se constată un declin vocațional cu debut în etapa premorbidă și cu evidențiere a acestui declin după 6-18 luni de la primul episod, cu consecințe la nivel individual, familial și societal.

*Alți factori – urbanizarea, migrația.* Urbanizarea, în sensul de locare sau relocare în zone cu densitate demografică mare, precum și migrația presupun o creștere a riscului de decompensare schizofrenă. Cele două fenomene presupun o creștere a interacțiunii sociale, precum și contextul unei intensificări a evenimentelor stresante ce solicită adaptare. McCrath et al. (2004) confirmă, într-un studiu de sinteză sistematică în intervalul 1965-2001, incidența crescută a schizofreniei în populațiile urbane (43). Autorii confirmă, de asemenea, o incidență mai mare a schizofreniei asociată cu migrația, chiar dacă menționează anumite dificultăți metodologice care vizează itinerariile de îngrijire, influențele limbajului și a factorilor socio-culturali asupra preciziei diagnostice, interferența factorilor socio-economici în procesarea datelor. Asocierea urbanității



cu riscul crescut de decompensare schizofrenă este susținut și de alte studii, cum ar fi cel derulat de Weiser et al. (2007), efectuat pe 376.623 adolescenți israelieni (44).

**Doctrina evoluționistă a schizofreniei.** În ultimele decenii s-a impus o interpretare evoluționistă a psihologiei și psihiatriei (45). Aceasta analizează cum psihismul uman a evoluat în ultimul milion de ani, pornind de la strămoșii comuni cu cimpanzeii de acum 5.000.000 ani, prin selecția unor particularități morfologice, dezvoltarea encefalului și dezvoltarea unor modele comportamentale adaptative care parțial se transmit ereditar, prin modalități modulare. O deosebită importanță se consideră că a avut mersul biped necesar adaptării la savana africană în care s-a dezvoltat omul, nașterea prematură cu realizarea maturării bio-encefalice extrauterin, sub îngrijirea mamei și influențelor psihologice ale mediului social, precum și encefalizarea pronunțată, corelată cu dezvoltarea „creierului social” al limbajului articulat și al controlului acțiunilor reactive, elaborate prospectiv. Dezvoltarea creierului social, care e, în mod specific, perturbat în psihiatrie, ar fi avut loc deoarece colaborarea indivizilor în grupul de hominizi era mai importantă adaptativ decât echiparea sa performantă pentru confruntarea individuală cu ambianța. S-au dezvoltat astfel strategii de relaționare pentru stabilirea ierarhiilor în grup, pentru cooperarea în acțiuni și pentru formarea cuplurilor familiale de reproducere. O dezvoltare accelerată a creierului s-a produs în ultimii 150.000 ani, în corelație cu limbajul articulat, când hominizii au migrat din savana africană pe celelalte continente. Odată cu limbajul, care a avut ca punct de plecare „neuronii oglindă”, s-a accentuat diferențierea interemisferică și cea dintre creierul masculin și cel feminin. La om, câștigurile filogenetice și modelele comportamentale adaptative, astfel sedimentate, se validează și se completează în cursul ontogenezei, printr-un amplu proces educativ și prin multiple influențe psihosociale, în mediul uman cultural, structurat prin norme, valori și vizarea transcendenței. Tulburările psihice ar avea la bază nu doar influențe ce apar în cursul ontogenezei, ci și tendințele bio-psihologice fixate de-a lungul filogenezei, a antropogenezei. Psihopatologia

ar rezulta din deviații, excese, copieri genetice greșite, mutații etc., care afectează schema „modulelor psihice funcționale” transmise genetic. Schizofrenia – și psihozele în general – ar constitui un preț plătit pentru progresul realizat prin dezvoltarea creierului social, a autocontrolului și a limbajului.

O primă teorie evoluționistă asupra schizofreniei și a psihozelor în general a dezvoltat Crow în anii '80 (46). El a susținut că la baza schizofreniei stă perturbarea structurilor cerebrale ce s-au dezvoltat începând cu 150.000 ani în urmă, centrate pe zonele vorbirii articulate, și pe asimetria interemisferică corelată cu diferențele cerebrale sexuale. La bază ar sta o aberație în zona cromozomilor sexuali.

Zona e vulnerabilă, fiind o achiziție filogenetică mai recentă. Multe date arată că, în schizofrenie, asimetria interemisferică e atenuată și există unele diferențe între sexe, privitor la vârsta debutului și gravitatea evoluției, mai pronunțată la bărbați. Crow pledează pentru ideea unui continuum psihotic între schizofrenie și patologia afectivă.

Burns comentează schizofrenia ca un „preț plătit de om pentru dezvoltarea rapidă a creierului social” (47). Structura funcțională a „creierului social” stă la baza perceperii altor oameni, a înțelegerii intenționalității lor, a posibilităților de cooperare. Ea susține derularea cooperării, permite detectarea atitudinilor ostile și a încercărilor de înșelare din partea altora, reglează dominanța și sumisiunea interpersonală. Pe lângă dezvoltarea limbajului articulat, omul se diferențiază de maimuțele antropoide printr-o amplă dezvoltare a acestei capacități de „mentalizare” (care mai e numită Theory of Mind – ToM) ce se bazează în mare măsură pe interpretarea expresivității altora în situație. Această înțelegere situațională a „minții altora” – distinctă, dar similară cu propria minte – este amplificată prin dezvoltarea unor scenarii metareprezentationale, prin care se evaluează atitudinea altora față de sine. Și, în corelație cu atașamentul, capacitatea altora de a cunoaște și influența subiectul în intimitatea sa. O hiperfuncție distorsionată a ToM ar conduce la trăirile de tip paranoid și simptomele de prim rang Schneider. Astfel, funcția adaptativă achiziționată filogenetic a capacității de cunoaștere și evaluare a minții altora, a intenționalității lor, alunecă psihopatologic

spre paranoizie schizofrenă. „Creierul social” se bazează pe cogniția socială, pe percepția feței altora și a expresivității acestora, pe percepția și reprezentarea de sine în raport cu alții, pe decodarea informațiilor despre stările afective și intenționale ale altora. Toate acestea implică multiple zone cerebrale între care: cortexul frontal dorsolateral, cel orbitofrontal, girusul temporal superior, amigdala, cortexul cingulat anterior și cortexul parietal inferior. Sunt intens implicați „neuronii oglindă”. Pentru Burns, conectivitatea intraemisferică e mai importantă în acest domeniu decât cea interemisferică, diminuând astfel importanța concepției lui Crow. Ipoteza că la baza unei importante părți a psihopatologiei schizofrenice ar sta o disfuncție a creierului social apare ca plauzibilă, la fel cum nedezvoltarea capacității ToM e unul din aspectele esențiale din autismul Kanner. Dar la fel ca în cazul acestuia, o parte din simptomatologie, de data aceasta cea dezorganizantă, e mai pregnant explicită de perturbarea altei funcții cerebrale importante, cea a „coerenței centrale” (48).

Brüne, acceptând ideile lui Crow și Burns, e de părere că, în perspectiva evoluționistă, schizofrenia continuă să rămână o enigmă. Ea este în mod evident o tulburare a celor mai noi achiziții psiho-cerebrale, care implică limbajul articulat și creierul social. Dar atrage atenția asupra apariției unor noi achiziții cerebrale importante, așa cum este girusul paracingulat, care separă cortexul cingular anterior de partea medială a cortexului prefrontal, constituind o noutate evolutivă în susținerea proceselor cognitive. Și, la fel, zona lobului infraparietal care constă din girusul angular și girusul supramarginal, implicată în distingerea și reprezentarea sinelui ca agent al propriilor acțiuni, implicat în reflexivitate și atribuire. Schizofrenul scapă de sub control mecanismele vizuale de inferență asupra stării mentale proprii și a altora, face prea multe ipoteze pe care nu le poate sintetiza și are dificultăți în a integra datele contextuale și informațiile biografice. Mecanismele psihologice adaptative, câștigate prin evoluție, depășesc o extremă de integrare și adaptare și se manifestă disfuncțional. Această înțelegere a schizofreniei a fost conceptualizată de Wickefeld, împreună cu alte disfuncții psihopatologice a unor mecanisme funcționale adaptative – în conceptul de „disfuncție dăunătoare” (Harmful Disfunction) (18).

Unul din aspectele pe care încearcă să le interpreteze psihopatologii evoluționiști se referă la problema: de ce tulburarea nu dispare dat fiind faptul că schizofrenia se însoțește de o natalitate redusă. Răspunsul ar fi că, în cadrul spectrului schizofren, tendința spre boală e însoțită și de unele avantaje biológico-antropologice, ca rezistența crescută la stres, la unele infecții și boli; o creativitate crescută.

## ***Bibliografie***

1. Boyce, W.T. Symphonic Causation and the Origins of Childhood Psychopathology. În *Developmental Psychopathology*, second edition, vol. 2 – *Developmental Neuroscience*, ed. de Cicchetti, D., și Cohen, D.J. John Wiley & Sons, Inc., 2006.
2. Stone, M.H. History of Schizophrenia and Its Antecedents. În *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
3. McKenna, P. *Schizophrenia and Related Syndromes*. Routledge, 2007.
4. Chemama, R., Vandermersch, B. *Dictionnaire de la Psychanalyse*. Larousse, 2003.
5. Bloch, H., Chemama, R., Depret, E., Gallo, A., Leconte, P., Leny, J.-F., Postel, J., Reuchlin, M. *Larousse – Marele dicționar al psihologiei*. București: Ed.Trei, 2006.
6. Evans, D. *Dicționar introductiv de psihanaliză lacaniană*. București: Paralela 45, 2005.
7. Lindsley, O. R. *Operant conditioning methods applied to research in chronic schizophrenia*. Psychiatric Research Reports, 1956, 5, 118-139.
8. Ayllon, T., Michael, J. *The psychiatric nurse as a behavioral engineer*. The Journal of the Experimental Analysis of Behavior, October, 1959, 2 (4), 323:334.
9. Ayllon, T., Azrin, N. H. *The token economy: a motivational system for therapy and rehabilitation*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1968.
10. Bellack, A.S., Mueser, K.T., Gingerich, S., Agresta, J. *Social Skills Training for Schizophrenia. A Step-by-Step Guide*. Guilford Press, 1997.
11. Liberman, R.P., DeRisi, W.D., Mueser, K.T. *Social Skills Training for Psychiatric Patients*. Boston, MA: Allyn and Bacon, 1989.
12. Liberman, R.P. *Recovery From Disability. Manual of Psychiatric Rehabilitation*. American Psychiatric Publishing Inc., 2008.
13. Watzlawick, P., Beavin, J.H., Jackson, D.D. *Une logique de la communication*. Seuil, Paris, 1972, 1979.
14. Cowan, P.A., Pape Cowan, C. Developmental Psychopathology from Family Systems and Family Risk Factors Perspectives: Implications for Family Research, Practice, and Policy. În *Developmental Psychopathology*, second edition, vol. 1 – *Theory and Method*, ed. de Cicchetti, D., și Cohen, D.J. John Wiley & Sons, Inc., 2006.
15. Goldstein, M.J. The UCLA High-Risk Project. *Schizophrenia Bull* 1987; vol. 13 (3), 505:514.

16. Subotnik, K.L., Goldstein, M.J., Nuechterlein, K.H., Woo, S.M. and Mintz J. Are Communication Deviance and Expressed Emotion Related to Family History of Psychiatric Disorders in Schizophrenia? *Schizophrenia Bull* 2002; 28 (4) 719:729.
17. Minkovski, E. *Schizophrenia*. IRI, 1999.
18. Stanghellini, G. *Disembodied Spirits and Deanimated Bodies. The Psychopathology of Common Sense*. Oxford University Press, 2004.
19. Stanghellini, G. Schizophrenia and the sixth sense. In *Reconceiving Schizophrenia*, ed. de Chung, M.C., Fullford, K.W.M., Graham, G. Oxford University Press, 2007.
20. Sass, L.A., Parnas, J. Explaining schizophrenia: the relevance of phenomenology. In *Reconceiving Schizophrenia*, ed. de Chung, M.C., Fullford, K.W.M., Graham, G. Oxford University Press, 2007.
21. Bolton D, Hill J. *Mind, Meaning and Mental Disorder*. Oxford University Press, 1996.
22. Frith C. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates Ltd., 1992.
23. Keefe, R.S.E., Eesley, C.E. Neurocognitive Impairments. In *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
24. Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M.-E., Méary, A., Schürhoff, F., Leboyer, M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Brit J Psychiat* 2008; 192, 248:257.
25. Geyer, A.G., Heinssen, R. New Approaches to Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 2005;31 (4): 806-809.
26. Stover, E.L., Brady, L., Marder, S.R. New Paradigms for Treatment Development. *Schizophrenia Bull* 2007; 33 (5): 1093-1099.
27. Marder, S.R., Fenton, W., Youens, K. Cognition in Schizophrenia – The MATRICS Initiative. *Am J Psychiat* 2004; 161:1.
28. Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter, Jr, W.T., Marder, S. R. The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophrenia Bull* 2006;32 (2): 214-219.
29. Tarrrier, N. Negative Symptoms in Schizophrenia: Comments From a Clinical Psychology Perspective. *Schizophrenia Bull* 2006; 32 (2):231-233.
30. Neuchterlein, K.H., Robbins, T.W., Einat, H. Distinguishing Separable Domains of Cognition in Human and Animal Studies: What Separations Are Optimal for Targeting Interventions? A Summary of Recommendations From Breakout Group 2 at the Measurement and Treatment Research

- to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference. *Schizophrenia Bull* 2005;31 (4): 870-874.
31. McKenna, P., Ornstein T., Baddeley A.D. Schizophrenia. *În The Handbook of Memory Disorders*, second ed., editori Baddeley, A.D., Kopelman, M.D., Wilson, B.A.. John Wiley & Sons, Ltd., 2002.
  32. DeLuca, J., Chiaravalloti, N.D. Memory and learning in adults. *În Comprehensive handbook of psychological assessment*, editor-şef Michel Hersen, vol.1, *Intellectual and neuropsychological assessment*, editori Gerald Goldstein and Sue R. Beers. John Wiley & Sons, Inc., 2004.
  33. Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophrenia Bull* 2008;34 (6): 1211–1220.
  34. Penn, D.L., Addington, J., Pinkham, A. Social Cognitive Impairments. *În The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
  35. Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., Van Engeland, H. Theory of mind in schizophrenia. Meta-analysis. *Brit J Psychiat* 2007;191: 5-13.
  36. Grant, P.M., Beck, A.T. Defeatist Beliefs as a Mediator of Cognitive Impairment, Negative Symptoms, and Functioning in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 2009;35 (4): 798-806.
  37. Mueser, K.T., Glynn, S.M., McGurk, S.R. Social and Vocational Impairment. *În The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
  38. Pattison, E.M., Pattison, M.L. Analysis of a Schizophrenic Psychosocial Network. *Schizophrenia Bull* 1981;7 (1):135-143.
  39. Harvey, P.D. Assessment of everyday functioning in schizophrenia. *Innovations in Clinical Neurosci* 2011;8 (5): 21-24.
  40. Bellack, AS. Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Is It Possible? Is It Necessary? *Schizophrenia Bull* 1992;18 (1): 43-50.
  41. Palmer, B.W., Dawes, S.E., Heaton, R.K. *What Do We Know About Neuropsychological Aspects Of Schizophrenia?* *Neuropsychol Rev* 2009;19: 365-384.
  42. Mueser, K.T., Glynn, S.M., McGurk, S.R. Social and Vocational Impairment. *În The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.

43. McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., Chant, D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine* 2004; 2-13.
44. Weiser, M., Van Os, J., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Nahon, D., Kravitz, E., Lubin, G., Shmushkevitz, G., Knobler, H.Y., Noy, S., Davidson, M. Social and cognitive functioning, urbanicity and risk for schizophrenia. *Brit J Psychiat* 2007;191: 320-324.
45. Brüne, M. *Textbook of Evolutionary Psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2008.
46. Crow, T.J. A Darwinian approach on the origins of psychosis. *Brit J Psychiat* 1995; 167:12-25.
47. Burns, J.K. *Descent of Madness. Evolutionary Origins of Psychosis and the Social Brain*. London: Routledge, 2007.
48. Brüne, M. Schizophrenia – an evolutionary enigma? *Neurosci and Biobehavioural Rev* 2003; 28:41-53.



## Modelul diateză (vulnerabilitate) stres

Rolul terenului în etiopatogenia bolilor a fost susținut din Antichitate de medicina hipocratică, iar pentru psihiatrie, el s-a afirmat la începutul sec. XX, prin doctrina „constituțiilor morbide”, emotivă, astenică, schizoidă etc. În prima jumătate a acestui secol, Kretschmer a susținut ideea continuumului între schizotimie, schizoidie și schizofrenie, indicând astfel că terenul personalistic are rol în apariția și manifestarea bolii. În anii '60, Meehl a adus în discuție o predispoziție pentru această boală, la unele persoane caracterizate prin „schizotaxie”, presupunând particularități cerebrale.

Teoriile *vulnerabilitate-stres* încep să domine aria etiologică și aria evolutivă, începând cu anii '80. Conform acestora, vulnerabilitatea unei persoane poate fi încercată sau potențată de către stresorii psihosociali, statuând participarea factorilor psihosociali la debutul și evoluția patologiei schizofrene. Iată două modele clasice de tip vulnerabilitate-stress: cel al lui Zubin și Spring și cel al lui Neuchterlein și Dawson.

Zubin și Spring (1977) afirmă că stresorii endogeni sau exogeni determină o criză în toți oamenii, dar depinde de intensitatea stresorilor și de vulnerabilitatea (gradul de vulnerabilitate al) fiecăruia dacă criza va fi conținută/gestionată homeostatic sau dacă se va ajunge la declanșarea unui episod de boală (1). Se face distincția între vulnerabilitate și episod, care se află într-o relație de tip trăsătură-stare. Vulnerabilitatea este un numitor comun pentru multiple perspective etiologice: ecologică, developmentală, genetică, cea legată de învățare, neurofiziologică, cea legată de schimbările din mediul intern. Persoanele foarte vulnerabile sunt cele la care numeroasele contingente din viața cotidiană sunt suficiente pentru a determina un episod. Cu alte cuvinte, pragul critic pre-episodic de vulnerabilitate este atât de scăzut, încât exigențele banale cotidiene pot fi suficiente pentru declanșarea unui episod. Felul în care un individ răspunde și gestionează exigențele (adaptarea) este important, iar competențele, precum și efortul și abilitățile de ajustare (coping) sunt necesare a fi la un nivel suficient de mare pentru a preveni un episod sau pentru a reveni dintr-un episod.

Neuchterlein și Dawson (1984) propun un model euristic de tip vulnerabilitate-stres, în care interacțiunea dintre caracteristicile stabile/de durată ale vulnerabilității (capacitate de procesare redusă, hiper-reactivitate autonomică la stimuli aversivi, deficite ale competenței sociale și de coping) și stimulii din mediu (stresorii sociali și rețeaua socială non-suportivă) duc la simptomele schizofrene trecând prin stări tranzitorii intermediare (supra-încărcare a capacității de procesare, hiper-activare autonomică, procesare deficitară a stimulilor sociali). Înainte de declanșare se instituie un cerc vicios din cauza feedbackului între stările intermediare tranzitorii și stimulii de mediu, fapt care mărește presiunea la nivelul stărilor intermediare tranzitorii (2).

După articolul princeps a lui Zubin și Spring, modelul vulnerabilitate/stres s-a dezvoltat progresiv în psihiatrie, mai ales cu privire la schizofrenie, tinzând să înlocuiască tradiționalul concept de „endogenie” care a fost înlăturat de DSM-III (1980). Conform acestui model, determinismul bolii este multifactorial, la predispoziția genetică adăugându-se factorii de mediu, biologici – prenatali, perinatali și postnatali – și factorii de influențare și de stres psihosociale. Toți aceștia se cumulează în timp, instituind o vulnerabilitate de fond, ce se accentuează în anumite momente ale ontogenezei, în principiu, în perioadele critice ale personogenezei și ale ciclurilor vieții. Cel puțin în prima perioadă a vieții trebuie avută în vedere creșterea organică, maturarea sistemului nervos central și cea endocrină, dezvoltarea psihologică a tinerilor. Vulnerabilitatea se află într-o relație inversă cu acțiunea stresorilor (1, 3). Astfel, dacă ea e foarte crescută, decompensarea și apariția episodului maladiv se poate produce la stresori minori. Și chiar la solicitările obișnuite ale vieții de zi cu zi, fapt care ar explica instalarea aparent necauzată actual a acestor tulburări (Fig. 1).

Rolul influențelor și stresorilor psihosociale e important, chiar dacă nu e totdeauna spectaculos. Aceștia pot acționa lent și prelungit, explicând astfel progresul acestui „determinism nonlinear” spre un moment „critic”, „de ruptură” (aceste expresii sunt împrumutate din limbajul matematic ce comentează în acea perioadă determinismul în fizică, de exemplu, în cadrul termodinamicii lui Prigogine și în „teoria catastrofelor”) (4, 5).

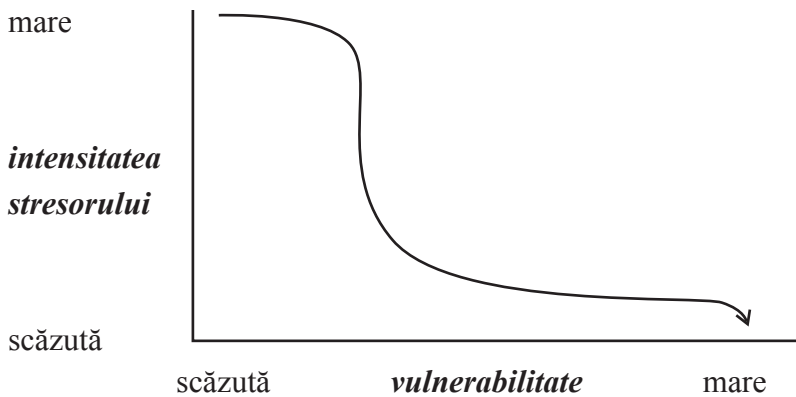


Fig. 1. Relația dintre vulnerabilitate și stresori în condiționarea episodului psihopatologic (după Zuckerman)

Schizofrenia a fost conceptualizată în sec. XX ca făcând parte din clasa tulburărilor psihotice cu debut la vârste tinere, în perioada încheierii adolescenței și a adultului tânăr și care se manifestă prin episoade succesive ce au tendințe spre defect și cronicizare (Fig. 2).

Schizofrenia tipică se plasează în clasa 3, având și variante ce se pot plasa în clasa 2 sau 4 (DSM-IV-TR). Corelația cu clasa 1 se realizează clinic prin intermediul particularităților și a tulburării de personalitate

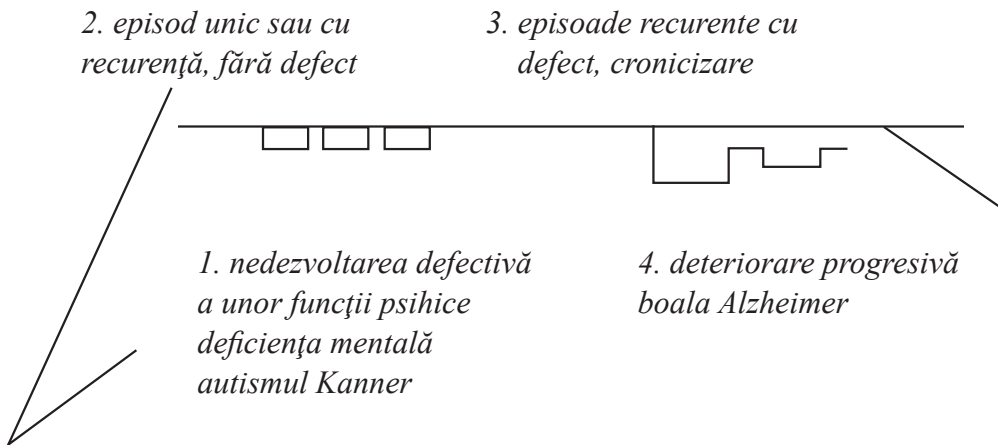


Fig. 2. Modele evolutive ale tulburărilor psihice

de tip schizoid a cărei caracteristici se suprapun în mare măsură cu cele descrise în spectrul autist lărgit (5).

În clasa 3 se plasează și mai multe tulburări nepsihotice: cele anxioase, obsesiv-compulsive, somatoforme etc. În raport cu acestea, schizofrenia se caracterizează nu doar printr-o intensitate și simptomatologie psihotică, ci și prin tendința la deteriorare evolutivă a unor cazuri; pe când majoritatea celor nepsihotice tind doar spre cronicizare. Faptul a fost deja sesizat de Kraepelin, care a denumit, inițial, tulburarea „dementia praecox”. Chiar dacă această deteriorare este parțial controlată în actualele condiții de tratament și management, ea poate exista, diferențiind schizofrenia de modelul evolutiv al altor psihoze, ca cele scurte și tranzitorii sau a celor de tip afectiv în varianta lor standard. Această caracteristică evolutivă se corelează cu markeri și simptome subclinice divers manifestate, care preced debutul în forme tipice. Constatările menționate mai sus sunt integrate în prezent în conceptul de „spectru schizofren”, ținând cont de faptul că o serie de markeri și caracteristici similare se întâlnesc și la rudele de gradul întâi.

Abordarea unor tulburări psihice din perspectiva spectrului maladiv aduce o înțelegere lărgită a cauzisticii psihiatrice. Spectrul este înțeles însă, deocamdată, puțin diferit, în funcție de tulburarea țintă. Astfel sunt: spectrul tulburării bipolare, autiste, obsesiv-compulsive. În raport cu acestea, în schizofrenie, doctrina vulnerabilitate/stres e cel mai direct aplicată. Ea a condus și la ipoteza neurodevelopmentală ce s-a dezvoltat în contrapondere cu cea neurodegenerativă. Conform acesteia, vulnerabilitatea genetică poate fi accentuată prin factori ambientali biologici, mai ales în faza intrauterină prenatală și în cea perinatală; acești factori cumulați marchează dezvoltarea ulterioară a encefalului, mai ales migrarea neuronală și încheierea cu succes a acestui proces la capitolul adolescență, prin mielinizarea completă și realizarea finală a conexiunilor interneuronale. S-ar ajunge, astfel, în schizofrenie, la o disconectivitate interneuronale. Procesul ulterior, neurodegenerativ, nu e negat; dar el e limitat și nu se desfășoară după modelul moarte neuronală însoțită de glioză, la fel ca în boala Alzheimer.

Ca și markeri biopsihologici, la persoanele vulnerabile pentru schizofrenie – și în mare măsură la rudele de gradul întâi – se inventariază:

lărgirea ventricolilor laterali, mișcări ale globilor oculari; deficiențe ale funcțiilor neurocognitive și de cogniție socială, microsimeptome neurologice, performanțe reduse în domeniul academic, profesional și de relaționare socială.

Un alt aspect important al abordării longitudinal evolutive a schizofreniei, corelat cu doctrina vulnerabilitate/stres, este faptul că, la multe cazuri, se pot decela manifestări simptomatice subclinice, uneori subtile, diferite de episodul propriu-zis de boală, cu mult timp înainte ca acesta să se manifeste clar.

În prim-plan se plasează „schizotipia”, flancată înspre normalitate de „schizotaxie” (Mehl) și de „simptomele bazale” descrise de școala din Bonn. Iar în direcția bolii manifeste, se poate menționa „prodromul”, acesta din urmă neaducând întotdeauna la un episod clinic evident. Pe de altă parte s-a constatat că manifestarea simptomatică a bolii nu este totdeauna diagnosticată și tratată decât după o evoluție clară a simptomelor de luni de zile; astfel încât, frecvent se întâlnește o „perioadă a bolii netratată” (DUP). Iar, după episoadele maladive, chiar dacă nu rămâne un defect clinic sau social evident, vulnerabilitatea poate crește, atât prin factorii intrinseci, cât și prin factori extrinseci. Astfel încât, o recădere se poate petrece ulterior la stresori tot mai mici, mai ales în lipsa terapiei.

Există, deci, cazuri în care vulnerabilitatea pentru schizofrenie e puțin exprimată clinic – chiar dacă sunt prezenți markeri – și cazuri la care ea este variat exprimată și în afara episodului, indicând o predispoziție și un risc crescut (Fig. 3). Din acest motiv, care include debutul lent progresiv, există dificultăți în evaluarea incidenței anuale a schizofreniei, precum și a evaluării rolului evenimentelor stresante de viață în debutul bolii, în mod similar cu identificarea acestora în psihozele scurte și tranzitorii. S-a încercat, și în schizofrenie, evidențierea unor astfel de evenimente, cercetările făcute indicând că ele ar fi crescute cu trei săptămâni înainte de internare (Brown & Birley, 1968, 1970). Dar dificultățile metodologice au făcut să nu se insiste asupra acestui tip de cercetare.

Modelul vulnerabilitate/stres evidențiază prezența unor particularități caracteriale și de performanță, a markerilor și a deficiențelor cognitive, pentru mare parte din cazuri, cu mult timp înainte de apariția

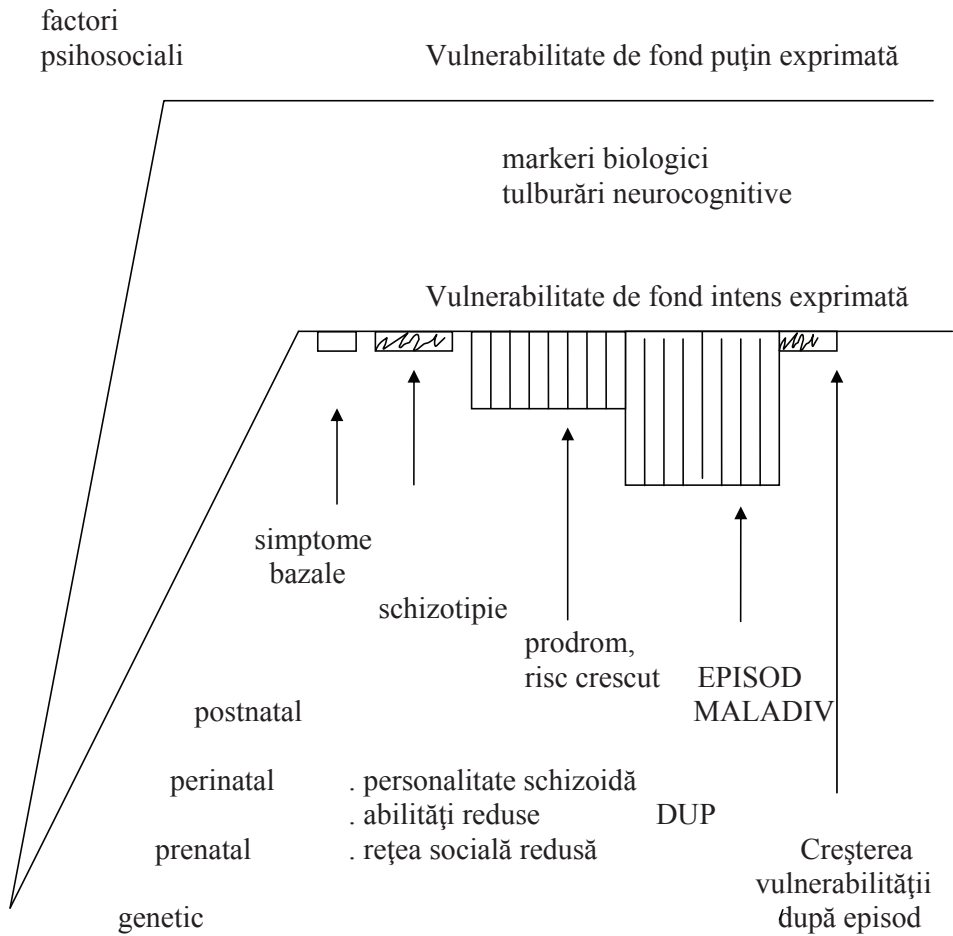


Figura 3 Nivele de vulnerabilitate pentru episoadele schizofrene

primului episod clinic. Această vulnerabilitate este abordată în prezent predominant din perspectiva studiilor biologice, a geneticii și a cercetării modelului neurodevelopmental, fiind trecut în plan secund interesul pentru influențele trenante intrafamilare, ce se desfășoară de-a lungul copilăriei și care au focalizat interesul în urmă cu câteva decenii, sub influența psihanalizei. Existența vulnerabilității, abordată strict biologic, nu explică însă suficient apariția primului episod de boală.

Deoarece acesta se petrece, cel mai frecvent, la sfârșitul adolescenței și începutul vieții de adult tânăr, s-au invocat modificările corporal

neuronale firești din punct de vedere developmental care se produc în această perioadă. Totuși, persistă o importantă zonă de necunoscut care face ca unele ipoteze psihologice să nu poată fi certamente înlăturate, deși sunt ipotetice. Astfel, în perioada intrării în viața adultă se petrec importante schimbări în redefinirea identității sinelui, care se confruntă cu un orizont de probleme crescut și trebuie să se angajeze în proiecte de autodefinire responsabilă, într-un „spațiu social neprotejat”, marcat de riscuri, de noi norme și valori. Asumarea rolurilor sociale mature, angajarea afectiv socială în întemeierea unei familii și în paternitate, sunt procese care solicită global personalitatea, psihic, moral și, bineînțeles, cerebral corporal. Toate acestea nu pot fi evidențiate metodologic ca „evenimente de viață discrete”, în mod similar cum nu pot fi înregistrate astfel influențele continui intrafamiliale și din mediu social intim ce se petrec în cursul personogenezei. În aceeași categorie a solicitărilor psihice dificil de evidențiat altfel decât analitic hermeneutic, fac parte eșecurile și frustrările, care nu se exprimă prin acte și evenimente constatabile din exterior. Eșecul poate rezulta astfel, la tineri, din neîmplinirea unei așteptări sau a unui proiect în care a investit afectiv, așa cum ar fi încrederea și dragostea în raport cu altă persoană. Proiect care, la rândul său, poate fi nerealist, marcat de particularitățile anormale ale persoanei.

Există însă și aspecte ce pot fi mai ușor evidențiate în aria factorilor personali care exprimă vulnerabilitatea pentru boală. Aceasta se referă la capacitățile de coping și la rețeaua de suport social (6, 7).

Abilitățile de coping nuanțează particularitățile caracteriale – schizoide, schizotaxice – și le precizează operațional. Este vorba de: – abilități pragmatice de a rezolva problemele curente ale vieții de zi cu zi; – abilități de relaționare socială, de a menține o relație, de a face față stresului emoțional relațional; – abilități de coping cu stresul; – abilitatea de a se relaxa. Se consideră că retragerea socială, reducerea intereselor și a implicării în situații solicitante pragmatic sunt strategii neconștiente de apărare. Coordonatele problemei au fost marcate de studiul lui Wing și Brown, care au arătat cum suprastimularea psihosocială accentuează simptomatologia pozitivă din schizofrenie, iar substimularea pe cea negativă la cazurile de schizofrenie cu evoluție îndelungată (8, 9).

Prin extrapolare, ținându-se cont și de studiile cognitiviste care au demonstrat deficitul de filtru atențional și de ierarhizare a informației la schizofreni, se poate corela deficiența în abilități a persoanelor vulnerabile pentru schizofrenie – și cu atât mai mult a celor care au trecut printr-un episod maladiv – cu expunere la o agresiune informațională crescută. Deficiențele neurocognitive și de cogniție socială pot acționa prin intermediul dificultăților de coping, corelându-se cu insuficienta capacitate de filtrare ierarhizată a stimulilor și de înlăturare, la nivelul percepției senzoriale, a bombardamentului informațional.

Un aspect special care interferează cu problema stresorilor psihosociali – și pe care modelul neurodevelopmental îl minimalizează – este rețeaua de suport social care, în mod normal, constituie un tampon pentru stresori (5, 7). Aceasta constă din acele persoane despre care subiectul e convins că îl vor ajuta în perioade de criză și în problemele curente ale vieții zilnice – aspect subiectiv; și care de obicei îl și ajută efectiv – aspect obiectiv. Numărul acestora e mult mai redus decât cel al rețelei sociale în general, constând din 10-20 de persoane, parte din familie, parte din afara familiei, cu rol protectiv, de sprijin și de filtru a stresorilor. La persoanele vulnerabile pentru schizofrenie, această rețea este mult mai redusă decât la normali – tot în corelație cu structura schizoidă – faptul favorizând invazia informațiilor și solicitărilor stresante. Dimensiunea redusă a acestei rețele la debut e un factor de prognostic negativ. De obicei, există tendința ca, odată cu evoluția, rețeaua de suport social să se reducă în continuare. Programele de reabilitare psihosociale vizează și ameliorarea sau protezarea acestei rețele.

Rețeaua de suport social e considerată ca factor extrinsec de nonvulnerabilitate, la fel cum abilitățile personale pot fi un factor intrinsec (6, 10). Faptul explică de ce schizofrenii, care locuiesc și trăiesc singuri, evoluează mai nefavorabil decât cei cu familie sau cei îngrijiți de persoane protectoare suportive și echilibrate (4, 5, 8, 9). Schimbările de viață, ce se petrec relativ lent în diverse perioade și contexte, pot fi indirect stresante, prin nevoia de readaptare la noi exigențe sociale, la un alt ritm și volum de solicitări, prin nevoia refacerii unei noi rețele de suport social. În acest sens, pot deveni stresante, pentru cei vulnerabili, evenimentele obișnuite



ale ciclurilor vieții profesionale, locative sau afectiv maritale. Și chiar cele dorite și firești în cursul vieții unei persoane, cum ar fi angajarea în muncă după terminarea studiilor, o avansare profesională, căsătoria și nașterea unui copil, mutarea într-o nouă locuință sau localitate, plecarea sau venirea unui nou membru în familie etc. În astfel de împrejurări, volumul de solicitări crește pentru oricine. Suportul social adecvat în cursul schimbărilor din ciclurile vieții, nici prea intruziv, nici prea neglijent, este un aspect psihosocial subtil care, în cazul în care e insuficient, poate expune subiectul unor stresori nevizibili la prima vedere.

Problema rolului stresant al vieții urbane, al industrializării și al migrației se poate pune, de asemenea, în această perspectivă a gestionării unor solicitări crescute, în lipsa unor factori protectori echilibrați și suficienți, care să ajute la filtrarea și selectarea lor în raport cu disponibilitățile subiectului.

În aria factorilor psihosociali negativi pot fi contabilizate și stigmatizarea și rejectarea socială a schizofrenilor, părăsirea lor în izolare. Și, în general, orice situație care duce la o supra sau substimulare psihosocială, în raport cu capacitățile reduse de asertare, de gestionare a solicitărilor și informațiilor, ce rezultă din vulnerabilitatea de fond și cea circumstanțială.

Rolul stresului este luat în considerare, în prezent, cu referire la întemeierile neurobiologice și developmentale.

Keshavan, Gilbert și Diwadkar menționează că există cel puțin trei formulări *developmentale*: una care vizează dezvoltările creierului în perioadele prenatală și perinatală, una care se referă la anomaliile developmentale din preajma adolescenței și cea de-a treia se referă la procesele graduale neuroregresive după debutul bolii (11). Autorii menționează legătura dintre deficitul neurocognitive, clasic amintite în schizofrenie (deficitul mnezic, cel de procesare atențională și de funcționare executivă), și anomaliile neurodevelopmentale ce presupun inclusiv alterări anatomice cerebrale morfometrice pre-morbide. Deficitele neurocognitive au fost constatate și la rudele de gradul întâi ale pacienților, cu performanțe intermediare între cele ale subiecților sănătoși și cele ale pacienților. Sintetizând o serie de date despre alterările

neurobiologice, de la cele morfometrice până la cele microscopice și moleculare, autorii precizează clar legătura dintre schizofrenie și deficitul neurocognitive pre-morbide, precum și legătura dintre aceste deficite și anomaliile neurodevelopmentale.

Bearden et al. susțin că modelele diateză-stres ale schizofreniei sugerează că stresul environmental poate interacționa cu vulnerabilitatea genetică în declanșarea simptomelor psihotice, exacerbarea lor pe durata tulburării și recădere (12).

Gilmore și Murray citează studii gemelare care arată o participare a *factorilor de mediu* de aproximativ 20% ca factori de risc în schizofrenie (13). Aceiași autori dezbate participarea factorilor prenatali și perinatali vulnerabilizanți, categorizând patru mecanisme majore de acțiune: hipoxia – ischemia, infecția și inflamația, malnutriția și reacțiile la stres. Stresul psihologic matern pare a avea o relevanță mică, dar reacțiile de stress la complicațiile prenatale și perinatale par un risc real și pot cauza modificări neurodevelopmentale cu potențial schizofrenogen.

Participarea stresului la vulnerabilizare și la declanșare este studiată inclusiv cu ajutorul metodologiei de abordare neurobiologică. De exemplu, Corcoran et al. trec în revistă studii animale și umane ce vizează legătura stresului cu deficitul mnezice, din cauza toxicității hipocampale, ca urmare a creșterii nivelului de cortizol în condiții de stres. Autorii remarcă diferența semnificativă între ponderea evenimentelor de viață în perioada de dinaintea declanșării la pacienții cu debut de schizofrenie și populația sănătoasă. În 43% din studiile urmărite, incidența evenimentelor de viață recente este semnificativ mai mare la pacienții cu schizofrenie.

Toate acestea sunt menționate de autori cu o oarecare rezervă în legătură cu limitările metodologice și cu punctarea necesității aprofundării studiului interacțiunii dintre mediu și componenta genetică, atât în context clinic, cât și în laborator.

\*  
\* \*

În concluzie, doctrina vulnerabilitate/stres este un cadru larg de sistematizare și sintetizare a factorilor etiopatogenetici ce intervin în schizofrenie. Ea permite reunirea comprehensivă a factorilor

cumulativi de vulnerabilizare, genetici, biologici, ai caracteristicilor individual psihologice și psihosociale. De asemenea, ea propune ideea creșterii circumstanțiale a vulnerabilității de fond în anumite perioade ale ontogenezei și a ciclurilor vieții, atât prin factori dezvoltamentali biologici, cât și prin schimbările de viață, fie că acestea sunt firești și dorite, fie că ele sunt părți ale unor procese macrosociale mai ample. Luarea în considerare a variabilelor individuale e importantă, de la aspirații și proiecte mai mult sau mai puțin realiste, la capacitățile de coping și de realizare a unor alianțe interpersonale; corelate acestora pot fi trăirile negative și demoralizante de frustrare și eșec. În sfârșit, funcționarea unui filtru echilibrat în raport cu solicitările și stresorii ce vin din direcția rețelei de suport social, e de asemenea importantă. Această instanță e prezintă o zonă de posibilă intervenție terapeutică.

Ansamblul de date, pe care modelul vulnerabilitate/stres îl poate reuni, presupune desigur integrarea sa în modele interpretative testabile.

## ***Bibliografie***

1. Zubin J., Spring, B. Vulnerability – a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977; 86 (2): 103 – 126.
2. Neuchterlein K H, Dawson, M.E. A Heuristic Vulnerability/Stress Model of Schizophrenic Episodes. *Schizophrenia Bull* 1984;10 (2): 300-312.
3. Zuckerman M. *Vulnerability to Psychopathology. A Biosocial Model*. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 1999.
4. Lăzărescu M. Social Factors in the Etiopatogenesis of schizophrenia. În Seva A (eds). *The European Handbook of Psychiatry and Mental Health*. Zaragoza: Ed. Antropos, 1991, 751-753.
5. Lăzărescu M. *Bazele Psihopatologiei Clinice*. București: Ed. Academiei Române, 2010.
6. Kaplan NB. *Psychosocial stress. Trend In Theory and research*. New York: Academic Press Inc, 1983.
7. Gottlieb B H *Social Networks and Social Support*. Beverly Hills: Calif. Sage Publishers, 1980.
8. Vraști R, Lăzărescu, M. Întinderea și calitatea rețelei sociale, atribut al evoluției în schizofrenie. *Neurologie, Psihiatrie, Neurochirurgie* 1985; 4: 303–308.
9. Wing J K, Brown, G.W. *Institutionalism and schizophrenia*. Cambridge University Press, 1970.
10. Beels C C et all. Measurement of Social Support in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1984;10 (3): 410-411.
11. Keshavan MS, Gilbert, AR., Diwadkar, V.A. Neurodevelopmental Theories. În *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
12. Bearden C E, Meyer, S.E., Loewy, R.L., Niendam, T.A., Cannon, T.D. The Neurodevelopmental Model of Schizophrenia: Updated. În *Developmental Psychopathology*, second edition, vol. 3 – *Risk, Disorder, and Adaptation*, ed. de Cicchetti, D., și Cohen, D.J. John Wiley & Sons, Inc., 2006.

13. Gilmore J H, Murray, R.M. Prenatal and Perinatal Factors. In *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
14. Corcoran C, Mujica-Parodi, L., Yale, S., Leitman, D., Malaspina, D. Could Stress Cause Psychosis in Individuals Vulnerable to Schizophrenia? *CNS Spectr.* January 2002 ; 7 (1): 33-42.

# TABLOUL CLINIC AL SCHIZOFRENIEI

## Simptomatologia schizofreniei

Schizofrenia a fost descrisă inițial ca „demență precoce” de către Kraepelin, deci cu accent pe tulburările cognitive. Bleuler a atras atenția asupra dezorganizării psihice, Jaspers asupra tulburărilor „eului”, Schneider asupra perturbării sinelui nuclear care nu mai poate controla intimitatea subiectului, Langfeld asupra depersonalizării. Adăugându-se polarizarea propusă în ultimele decenii între simptomatologia pozitivă și negativă, e conturat astfel tabloul semiologic al acestei boli.

Schizofrenia a fost considerată de la început și tot timpul ca o boală în care predomină perturbarea funcțiilor cognitive, dar altfel decât în suferințele organice cerebrale. Ultimele decenii au evidențiat tulburări în neurocogniție și cogniția socială.

Simptomatologia schizofreniei e prezentată în manuale și monografii (1, 2, 3, 4, 5), urmând firul celor trei facultăți psihice considerate fundamentale în sec. XIX: afectivitatea (emoții, dispoziții), voliția (motivație, decizie, comportament) și cogniția. Vom urma această tradiție în ordinea menționată, lăsând la capăt aspectul cognitiv cel mai important care poate include și tulburările eului. Simptomele comunicării și relaționării sociale pot fi cuprinse în aceste cadre. Tulburările afective și volitive sunt predominant plasate în dimensiunea schizofreniei negative (schizo-) iar cele cognitive predominant în cea a schizofreniei pozitive (schizo+), în conformitate cu scalele lui Andreasen (6, 7).

Inventarierea simptomatologiei psihopatologice a schizofreniei se bazează pe tradiție. O mare parte a tradiției a avut însă în vedere o cazuistică azilară, punând accentul pe o simptomatologie ce era pregnantă în acea ambianță (8). Schizofrenia în context comunitar prezintă o

altă pondere a simptomelor, unele, care erau considerate importante sau patognomonice, întâlnindu-se foarte rar în această ambianță. De asemenea, ideea de spectru schizofren cere să se țină cont de simptomele subclinice și preclinice și de cele ce sunt partajate cu tulburări apropiate sau cu care schizofrenia este frecvent comorbidă. Unele simptome predomină la stările schizotipale și au legătură cu trăiri normale. Totuși o prezentare tradițională a simptomatologiei e necesară, gruparea și semnificația simptomelor urmând a fi comentat ulterior.

### **Simptome afective și de relaționare socială**

Tocirea sau aplatizarea afectului se manifestă ca o scădere caracteristică a expresiei emoționale, reactivității și sentimentelor. Ea poate fi observată de interlocutor prin faptul că expresia facială rămâne neschimbată în raport cu circumstanțele, mișcările spontane sunt diminuate, la fel ca expresivitatea mimico-gestuală, contactul vizual e redus, pacientul nu reacționează prin zâmbet și râs, când e cazul. Aceste aspecte expresive se cer diferențiate de sindromul extrapiramidal ce apare la impregnarea cu unele neuroleptice. Afectivitatea exprimată este aplatizată, tocită sau incongruentă, neadecvată, vorbirea e lipsită de inflexiuni. Pacientul se autodescrie ca și „golit” afectiv, pustiit, incapabil de a simți, de a avea sentimente, „rece” afectiv. Sentimentul e diferit de tristețe sau disforie.

Neadecvarea sau incongruența afectivă se manifestă prin răspunsuri emoționale neadecvate situației (de exemplu, râde într-o situație ce impune tristețea), manifestări afective neadecvate și nemotivate (plâns, anxietate, iritabilitate, râs, fără o legătură semnificativă cu situația).

Anhedonia și asocialitatea se referă la dificultățile pacientului în trăirea interesului și a plăcerii, mai ales în direcția relaționării interpersonal sociale. Practic, el nu e interesat și nu se bucură de nimic. Lipsa de interes și plăcere vizează activitățile productive și recreaționale, activitatea sexuală, sentimente de intimitate, apropiere și afecțiune față de alții, faptul de a avea și întreține contacte și relații sociale (cu prieteni, colegi, cunoștințe). Subiectul se autodescrie ca o persoană care a pierdut capacitatea de a se bucura, atașa și rezona împreună cu lumea, cu alții,

chiar de a suferi. E vorba de o constatare hiperreflexivă lucidă, diferită de anhedonia depresivă.

Tocirea, apatizarea, răceala afectivă anhedonică și hiperreflexivă sunt destul de caracteristice schizofreniei, marcând atitudinea de indiferență prin care subiectul se raportează la alții, lume, evenimente și sine. Indiferența față de sine se manifestă prin dezinteresul față de aspectul său social și lipsă de reactivitate față de elogiul, blam, critică sau apreciere pozitivă. Această atitudine poate fi prezentă și în spectrul schizofren, la tulburarea schizotipală, tulburare de personalitate schizoidă și în schizotipie. Răceala afectivă cu hipoemotivitate se întâlnește și în tulburarea de personalitate antisocială, la „psihopat”, care, însă, e hiperpragmatic.

Alte dispoziții afective, ce se pot întâlni în schizofrenie, sunt: **anxietatea**, care se poate manifesta fie „liber flotant”, fie ca anxietate fobică corelată paranoidei când poate fi însoțit de iritabilitate ostilă; **euforia**, ce însoțește uneori ideile de grandiozitate, caz în care se cere evaluată eventualitatea unui episod schizomaniacal; **depresia**, care a fost frecvent comentată ca prezentă în tabloul clinic al schizofreniei, cu elemente semiologice diferite de simptomatologia schizo-, și având o condiționare variată. Prezența depresiei ridică problema episodului schizo-depresiv.

**Ambivalența afectivă** și atitudinală față de anumite persoane este o expresie a fenomenului global psihopatologic de ambivalență, pe care Bleuler l-a descris la schizofreni.

Simptomele afective se articulează cu relaționarea socială și cu patologia eului-sinelui; faptul se repetă la simptomele volitiv comportamentale și la cele cognitiv comportamentale.

### **Simptome din sfera volitivă, a perturbării funcției motivațional comportamentale**

**Avoliția, abulia.** Subiectul nu se poate decide pentru acțiune și/sau nu se poate mobiliza pentru acțiune, nu se poate dinamiza pentru a iniția și persista în sarcini. Fenomenul se petrece în afara tristeții și a altor simptome depresive, fiind, de multe ori, însoțit de luciditate, de hiperreflexivitate. Pacientul poate fi în mod continuu atent la procesul



decizional, de mobilizare și acțiune, care nu se desfășoară spontan, astfel încât subiectul rămâne blocat, în inactivitate. Există o legătură strânsă cu starea amotivațională, anhedonică, de lipsă de interes și indiferență apatică globală.

Caracteristic e faptul că schizofrenul stă mult timp „fără să facă nimic”, fără să aibă inițiative spontane sau să reacționeze. Se deteriorează și autoîngrijirea, cu neglijarea igienei personale și a aspectului, ce poate deveni bizar. Activitățile profesionale și casnice se reduc, devin fragmentare și neorganizate, până la inactivitate totală. Pacientul tinde să fie inert fizic, pasiv, petrece timpul privind televizorul, făcând pașii sau meditănd pe teme abstracte. E lipsit atât de inițiativă, cât și de răspuns la solicitări. Subiectiv, resimte o diminuare a energiei fizice și mai ales a capacității de a trece de la decizie la act. Uneori, astenia resimțită ocupă o poziție importantă, fiind însoțită de cenestopatii.

**Ambivalența și ambitendența.** Subiectul nu se poate decide ferm asupra unei opțiuni motivaționale și comportamentale. Chiar dacă inițiază un comportament, îl părăsește pentru altul sau pentru opusul său. Fenomenul se desfășoară în cadrul ambivalenței ce cuprinde tot psihismul (Bleuler), atât în plan afectiv, cât și cognitiv. Ea se poate manifesta și ca „geometism morbid” (Minkowski) (9) sau tendință morbidă spre simetrie; aceste cazuri constituie o punte spre patologia obsesiv-compulsivă.

**Stereotipii, ritualuri și ceremonialuri** – constau în mișcări ce se repetă identic, fără un obiectiv pragmatic sau comunicațional; deși, o referință la comportamente cutumiere sau intenții de act cu un anumit scop, poate fi uneori descifrată. Stereotipiile se exprimă nu doar prin mișcări relativ simple, ci și prin limbaj și gândire, prin repetarea aceluiași clișeu expresiv, în mod decontextualizat. La o extremă, și anumite poziții fixe pot fi considerate ca stereotipe, dacă se repetă nemotivat, fiind etichetate ca „posturi”. Ritualurile se pot corela sau asemena cu activități zilnice banale – de culcare, mâncare, plecare de acasă – și, în general, cu pregătirea unei acțiuni pragmatice, care, însă, nu mai are loc. Ceremonialurile sunt mișcări mai complexe, fără obiectiv pragmatic, care se repetă identic, putând avea un aspect manierist. Denumirea este

împrumutată de la ceremonialurile sociale Ceea ce caracterizează însă ansamblul de manifestări motorii și expresive e decontextualizarea și netranzitivitatea lor.

**Comportament dezorganizat.** Manifestarea comportamentului pacientului este lipsită de argumentare și logică sau se bazează pe o motivație ciudată, derivată dintr-o gândire dezorganizată. Comportamentul este neadecvat situațiilor și nu respectă normele comunitare. Pacientul se poate dezbrăca și masturba în public, umblă vara cu căciulă și fular, face cumpărături și investiții absurde, acte ilogice, uneori comportamente agresive sau de perturbare socială pe care nu le motivează, vorbește și râde singur etc.

**Sindromul cataton.** Acest sindrom a fost inițial descris ca o psihoză separată de către Kahlbaum, integrat în schizofrenie de Kraepelin și comentat ulterior cu variate semnificații clinice, între care acela de a fi o posibilă manifestare tip infecțios din unele boli encefalice, de a fi o entitate morbidă aparte – catatonie febrilă malignă a lui Stauder – sau de a avea o semnificație biopsihologică adaptativă (de sumisiune față de agresor și de mimare a morții). În varianta în care acest sindrom a fost inclus în simptomatologia schizofreniei – care se întâlnește statistic tot mai rar în ultimele decenii – catatonie apare ca un sindrom psihomotor ce oscilează între doi poli: polul stuporului cataton în care pacientul păstrează o poziție fixă și bizară, în hipertonie, fiind areactiv la stimuli, lipsit de spontaneitate psihică și cu fenomene de opozitivitate (se opune mișcărilor imprimare) sau de „flexibilitate ceroasă” (păstrează poziția motorie imprimată); celălalt pol este unul al agitației stereotipe, în sensul că subiectul se mișcă în permanență, fără un scop precis, într-un spațiu restrâns, repetând aceleași mișcări și gesturi. Acești doi poli se unesc printr-o stare în care subiectul este hipersugestionabil și manifestă fenomene de ecou psihic: ecomimie (repetă spontan, ca în oglindă, mimica interlocutorului), ecopraxie (imită gesturile interlocutorului), ecolalie (imită vorbele interlocutorului). În ansamblu, în sindromul cataton, subiectul are un contact dificil sau absent cu ambianța, cu contextul situațional; în termenii tradiționali ai lui Bleuler, el trăiește în lumea sa interioară, „autistă”.

**Stări de agitație ostilă și/sau elastică.** În sindromul cataton pacientul e desprins de realitatea din jur și nu acționează asupra ei, agitația sa fiind de tip autist, în mediu circumscris, cu mișcări stereotipe, netranzitive. În schizofrenie sunt posibile însă și comportamente de agitație perturbatoare și distructive în ambianță. Acestea exprimă o descărcare psihomotorie nediferențiată, la fel ca și „anxietatea liber flotantă”, sau exprimă conținutul unor trăiri delirant halucinatorii, de obicei cu tematică persecutorie paranoidă. Stările de agitație deseori exprimă un comportament dezorganizat.

În ansamblu, tulburările motivațional comportamentale din schizofrenie exprimă un deficit de intenționalitate și de structurare a acțiunii voluntare în vederea unui scop. În anumite cazuri, schizofrenul poate rămâne lucid și analitic, „hiperreflexiv”, suferind mental din cauza incapacității sale de a se decide, de a trece la act și de a finaliza acțiunea. Această hiperreflexie se poate manifesta și pe parcursul executării acțiunii, parazitând și făcând dificile cele mai banale acte. Tulburările volițional comportamentale participă semnificativ la deficitul de integrare socială a schizofrenului.

În ansamblu, simptomele afective, de relaționare socială, motivație, decizie și comportament, așa cum se prezintă ele ca simptomatologie predominant negativă, marcată deseori de dezorganizare și hiperlucidă, diferențiază net schizofrenia de stările maniacale și depresive, în care psihismul se menține coerent în fundamentele sale, fie că e vorba de expansivitate, fie de inhibiția depresivă care concentrează psihismul spre centrul replierii pe sine.

### **Tulburările cognitive și ale eului**

Tulburările cognitive se referă de obicei la cele ale atenției, cursului gândirii, halucinații ca tulburări perceptivă și deliruri și tulburări ale conținutului gândirii. În această categorie pot fi plasate și tulburările eului, pe care le-a comentat prima dată Jaspers, și care, în majoritatea lor, sunt tulburări cognitive.

Deficitul de atenție în schizofrenie. Scala de simptome negative a lui Andreasen menționează dificultatea de a-și concentra atenția în multe

situații, în activități sociale, cu ocazia unor probe propuse. Schizofrenul are dificultăți în a se concentra și a-și menține atenția mai mult timp asupra unei sarcini; precum și în volumul atenției, în capacitatea de a aduna mai multe date, decupându-le din oferta informațională și ierarhizându-le ca importanță. Deficitul de atenție influențează negativ viața de zi cu zi. Acesta a fost decelat intuitiv de fenomenologi în formele paucisimptomatice (Blankenburg), prin faptul că subiectul nu se mai integrează firesc în viața de zi cu zi, pierde „simțul comun” al acesteia. Studiile întreprinse după 1980, în cadrul paradigmei vulnerabilitate/stres și a cognitivismului, au indicat o capacitate redusă de selecție ierarhizată a informației oferite și solicitate. Capacitatea psihismului/creierului e redusă – ca vulnerabilitate/boală/defect – pentru a face față ofertei informative, în sensul de a diferenția între ceea ce e esențial și neesențial (la solicitare sau odată ce sarcina a fost definită). În consecință, psihismul/creierul este bombardat cu informații ne semnificative, fapt ce îl epuizează și generează mecanisme de protecție, prin retragere „autistă” și evitarea varietății informației structurate. Această paradigmă de cercetare/interpretare cognitivistă a stat la baza dezvoltării probelor și cercetărilor de tulburare a neurocogniției în schizofrenie.

Subiectul poate fi conștient sau nu de deficitul său atențional. Din cauza filtrului informațional neadecvat, informații ce erau preconștiente și serveau la rezolvarea automată, spontană și naturală a problemelor curente, pot deveni conștiente parazitând și blocând funcționarea psihismului. În perspectivă executivă, această „hiperreflexivitate” conduce la nevoia de a supraveghea și controla deliberat actele banale. În perspectiva receptării corpului, hiperreflexia întreține cenestopatiile și face mai dificilă integrarea schemei corporale (10).

Deficitul de atenție e solidar cu unele tulburări ale memoriei, mai ales a așa-zisei „memorii de lucru”. Probele neurocognitive permit analiza și evaluarea detaliată a acestei patologii.

### **Tulburări ale percepției eului (sinelui, „self”)**

Acestea au fost aduse în discuție de către Jaspers, ca tulburări ale conștiinței eului („ich bewusstsein”). Ele sunt prezentate în semiologiile

actuale, în formularea lui Scharfetter (11), ca tulburări ale egoului, distribuite în 5 grupe:

- Egovitalitatea: subiectul resimte că își pierde viața, iese din existență, corpul e devitalizat;
- Egoconsistența și coerența: subiectul resimte că atât eul corporal, cât și cel psihic e fragmentat, necoerent, format din părți ce nu se leagă;
- Egodemarcația: subiectul are impresia că își pierde limitele, se împrăștie, e permeabil;
- Egoidentitatea: subiectul are impresia că nu mai e el însuși, că își pierde identitatea biografică, fizică, sexuală;
- Egoactivitatea: subiectul resimte un deficit în propria abilitate de a-și autodetermina gândurile, sentimentele, sentimentul că e controlat și manipulat de către alții.

Această simptomatologie, care se referă la sine și reprezintă trăiri intermediare între tulburările de percepție și cele delirante, este, în prezent, rareori formulată în termenii mai sus menționați. Ea e comentată curent sub umbrela a două sindroame.

**Depersonalizarea psiho-corporală.** Aceasta include primele patru grupaje simptomatice ale lui Scharfetter și constă din:

- Iluzii de schemă corporală: părți ale corpului sau corpul în ansamblu e resimțit ca modificat, mai mare sau mai mic, transformat morfologic; sentiment de pierdere a limitelor corporale, împrăștiere, conpenetranța cu ambianța, devitalizare, cenestopatii, sentimentul că nu mai are sentimente, că e un automat mecanic.

- Sentimentul pierderii identității psihice și al transformării. Subiectul poate afirma „eu nu mai sunt eu”, nu mă recunosc în oglindă, mă transform, sunt altul”; sentiment de transformare a identității sexuale, subiectul se poate simți „altul” în diverse perioade de timp.

- Sentimentul „ieșirii din sine”, că se poate sesiza din afara sa, că trăiește în două lumi paralele.

- Sentiment de fragmentare a sinelui, a corpului, a gândirii.

Trăirea depersonalizării e expusă într-un limbaj marcat de dezorganizare semantică, logică și gramaticală și, uneori, poate sugera delirul.

Corelată depersonalizării e trăirea derealizării. Subiectul, deși percepe realitatea corect, formal, are sentimentul că aceasta e stranie, îndepărtată, ireală, oamenii se poartă ciudat, ca niște automate. Formularea clasică e că „între subiect și lume se interpune un clopot de sticlă”.

Depersonalizarea și derealizarea se corelează de obicei cu tocirea afectivă, anhedonia și avoliția, plasându-se în aria simptomatică schizo-. Caracteristic e sentimentul de gol, vid sufletesc, plictis intens, trăiri care sunt distincte de anxietate, care e corelată de obicei cu paranoia. Elementele simptomatice ale derealizării se pot întrețese cu simptomatologia schizo+.

– **Sindromul de pasivitate și influență xenopatică** sau de transparență influență, care se referă la al 5-lea grupaj din sistematizarea lui Scharfetter, constă dintr-un ansamblu de trăiri subiective care exprimă sentimentul pierderii calității de „agenție” a sinelui nuclear, de apartenență la sine a intenționalității (“ownership”) și în general de control al intimității psihice în raport cu alte persoane (12). Simptomele sunt incluse între cele de prim rang Schneider, făcând deci parte din grupajul schizo+. Sistemul SCAN – OMS (13) le grupează, de asemenea, separat sub denumirea: „Tulburări ale gândirii descrise subiectiv și de înlocuire a voinței”. Ele sunt următoarele: ecoul, sonorizarea, răspândirea, citirea și înregistrarea de către alții a propriei gândiri; blocarea sau retragerea, „furtul” gândirii, inserția gândirii cu sentimentul subiectului că are în minte gânduri care nu sunt ale sale, care i-au fost impuse sau introduse. Privitor la voință, subiectul are sentimentul de pasivitate, a înlocuirii propriei voințe de către forțe exterioare: înlocuirea controlului vocii, scrisului, acțiunii, gândurilor, cu impresia că e un automat dirijat din afară; sentimentul impunerii emoțiilor sau a unor senzații corporale.

Tradiția europeană, britanică și opțiunea OMS-ICD-10 e că acest grupaj sindromatic să nu fie considerat automat delir, ci doar prin interpretarea sa tematic delirantă. Cel mai des el se corelează cu delirul paranoid schizofren alături de convingerile de supraveghere și referință. Împreună cu ansamblul simptomelor de prim rang Schneider, el se întâlnește în majoritatea psihozelor funcționale. Dar prezența acestor simptome poate fi un semnal pentru a căuta și alte caracteristici schizofrene.

Tot o tulburare a eului – sinelui – poate fi considerat sentimentul de „centralitate” senzitiv relațională. Subiectul are sentimentul că alte persoane se interesează în mod special de el, iar evenimentele pe care le trăiește nu sunt întâmplătoare, ci au o semnificație specială. Aceste trăiri apar ca dezvoltate în complexul paranoidei schizofrene.

Tulburările eului indică o vulnerabilitate a nucleului personalității – a „sinelui” (self) – atât în raport cu alții, cât și în raport cu sine și lumea în general, patologie pe care Jaspers a sesizat-o și a comentat-o așa cum s-a menționat mai sus, în mai multe direcții: a demarcării, consistenței, coerenței, vitalității, identității și relaționării active cu alte persoane.

### **Tulburările formale de gândire și vorbire**

Aceste tulburări au fost totdeauna considerate ca și caracteristice schizofreniei, exprimând una din principalele direcții ale perturbării cognitive. În semiologie uneori sunt caracterizate și ca tulburări ale „cursului gândirii”, considerându-se că există un flux ideativ normal, controlat de subiect, ca bază pentru raționamentele teoretice și practice și pentru comunicare. De fapt, acest proces cognitiv, orientat spre un scop, spre un rezultat final – rezolvarea unei probleme sau comunicarea unei informații – este cel care conturează, prin perturbarea sa, specificul acestor simptome.

Procesul de gândire și cel de vorbire sunt strâns corelate, dar nu se suprapun întru totul. De aceea, unele tulburări formale sunt comune gândirii și vorbirii, pe când altele sunt specifice unuia din aceste domenii. Controlul de către subiect al propriei ideții poate fi perturbat specific, simptomatologia putând aluneca și în direcția fenomenelor de transparență influență. Aspectul lingvistic are particularități gramaticale și semantice. Apoi, atât gândirea, cât și vorbirea implică un plan abstract al existenței omenești. Limbajul are inclus, în structura desfășurării sale, o logică implicită, iar cuvintele și expresiile, prin dimensiunea lor semantică, trimit spre noțiuni și concepte. Preocuparea excesivă pentru abstracții este o caracteristică specifică a schizofreniei ca boală, care o diferențiază de toate celelalte tulburări psihice.

Cele mai importante tulburări formale de gândire și vorbire sunt:

– Pierderea direcției și deraierea sau asociații fără legătură logică: un tip de vorbire spontană, în care ideile alunecă de la un subiect la altul, nelegat de primul sau corelat cu el doar printr-o legătură indirectă; structura frazelor poate să se caracterizeze printr-o juxtapunere fără înțeles logic sau pacientul poate să sară idiosincrazic de la un cadru de referință la altul; vorbirea apare ca „dezarticulată”.

– Tangențialitate: pacientul răspunde la întrebări într-un mod indirect, tangențial sau chiar irelevant; e posibil ca răspunsul să fie „alături”, fără nicio legătură cu întrebarea.

– Incoerența (schizofazie, „salată de cuvinte”) constă într-un mod de gândire și vorbire care e incomprehensibil; pot exista frânturi de propoziție, coerențe care se succed cu expresii ce nu au nicio logică și structură gramaticală; se pot folosi parafraze, sensurile cuvintelor sunt utilizate neuzual, apar neologisme, anormalitatea gândirii și vorbirii se manifestă în interiorul propoziției sau frazei, pe când în deraiere, ea se referă la unități mai mari de gândire.

– Lipsa de logică: un mod de vorbire în care concluziile nu sunt logice.

– Circumstanțialitatea: un mod de gândire și vorbire indirect: vorbitorul se pierde în detalii ne semnificative sau face lungi remarci laterale, dar până în cele din urmă, obiectivul nu este uitat; e reluat ca direcție de gândire și vorbire.

– Vorbirea cu conținut informațional redus și vorbirea manieristă: constă în transmiterea unei informații reduse în ciuda unei ample desfășurări lingvistice, deoarece sunt utilizate multe elemente lingvistice nerelevante în manierism, vorbirea apare artificială, prețioasă, protocolară, cu multe formule de politețe, de introducere, de legătură, etc.

– Gândirea și vorbirea stereotipă constă din repetare identică și fără semnificație a unor cuvinte sau clișee lingvistice.

– Presiunea vorbirii: o creștere a volumului vorbirii spontane, pacientul vorbește rapid și e greu de întrerupt, unele propoziții sunt lăsate neterminate, pacientul nu se poate opri dacă nu e întrerupt; semiologia tradițională mai menționa „mentismul” ca apariția bruscă a unei multiplicități de gânduri ce nu pot fi controlate.



– Mentism: apariția bruscă a unei multiplicități de gânduri ce nu pot fi controlate.

– Asocierea fonetică: un mod de vorbire în care alegerea cuvintelor este guvernată mai curând de sonoritatea lor fonetică decât de înțelesul lor, astfel încât înțelesul frazei e afectat.

– Tulburări semantice și neologisme: utilizarea cuvintelor și expresiilor este neobișnuită; cuvintele plurisemice pot fi folosite în anumite contexte lingvistice cu semnificații neadecvate; cuvintele pot fi descompuse în părți care capătă o semnificație specială; anumite expresii sau semne pot fi considerate ca având o semnificație idiosincrazică; pacientul poate inventa noi cuvinte sau expresii, „neologisme patologice” care sunt marcate de semnificații deosebite; poate utiliza un mod sau un limbaj ce are un înțeles special, doar pentru el.

– Barajul mental: brusc, cursul gândirii și al vorbirii se oprește; apare un gol mental; apoi ideea poate fi reluată într-o altă direcție.

Simptomele menționate mai sus pot fi constatate într-un dialog cu pacientul sau observând productivitatea sa scrisă. Mare parte din ele sunt incluse în scala de simptome pozitive a lui Andreasen. Există și tulburări formale de gândire și vorbire care sunt plasate în aria simptomelor schizo-, așa cum sunt: – sărăcirea cantitativă a vorbirii; – încetinirea crescută a răspunsului; – blocajul, în sensul întreruperii cursului vorbirii înainte ca ideea sau gândul să fie complet.

În schizofrenie se întâlnesc tulburări ale abstractizării și preocupări speciale pentru abstracții. Pe de o parte poate fi prezentă o gândire concretă, care e incapabilă de generalizări și interpretări, care se poate constata solicitând pacientul să comenteze asemănări și deosebiri dintre lucruri sau să interpreteze proverbe. Pe de altă parte se poate întâlni o preocupare excesivă și neoperantă față de abstracții, față de idei vagi și concepte, care sunt invocate fără o articulare cu un discurs sau o activitate comprehensibilă. De exemplu, cuvinte ca: Adevărul, Binele, Eternitatea pot fascina ca atare subiectul, pot apărea ca subliniate în textele sale incoerente. De asemenea, se întâlnește uneori o preocupare neproductivă față de filosofie, științe oculte, esoterism, fundamentele științelor etc. Aceste preocupări sunt specifice schizofreniei, neîntâlnindu-se în

alte psihoze și se corelează cu gândirea și vorbirea vagă, aluzivă și cu detașarea de relații sociale.

Tulburări formale de gândire și vorbire sunt o expresie directă a fenomenului de dezorganizare și fragmentarea psihică. Vorbirea și textele dezordonate și dezorganizate, tulburările semantice și preocuparea pentru abstracții sunt aspecte caracteristice ale schizofreniei, cel puțin în sensul variantei pe care a comentat-o Bleuler. Împreună cu fenomenele depersonalizante ele marchează specific trăirile delirante ale schizofrenilor.

### **Tulburările perceptivă**

Acestea constau din iluzii, halucinații și tulburări perceptivă globale ale trăirii situației.

– **Iluziile** se pot referi la forma și semnificația datelor perceptivă. Iluziile formale se întâlnesc în unele forme de schizofrenie constând din perceperea modificată a formei, mărimii și a altor calități ale obiectelor. Marginile acestora pot fi percepute ca ondulate și nesigure. Fața altor persoane poate fi percepută deformat, cu sentimentul unor atitudini afective particulare sau a modificării identității.

Iluziile de schemă corporală se întâlnesc în cadrul sindromului de depersonalizare. Corpul în întregime sau părți ale sale sunt resimțite ca mai mici sau mari decât în realitate, ca deformate, schimbate.

Privitor la perceperea propriului corp, în schizofrenie sunt frecvente cenestopatiile care constau în senzații neplăcute de apăsare, arsură, mâncărime, furnicături etc. Diverse comentarii asupra propriului corp pot să exprime tulburări conceptuale de gândire și vorbire sau convingeri delirante.

Iluziile „de semnificație” sunt comentate în marginea sindromului Capgras, în care subiectul crede că unele persoane din apropierea sa au o altă identitate decât cea pe care o exprimă perceperea lor, că au fost substituite; simptomul este deseori cotel ca fenomen delirant.

Halucinațiile din schizofrenie sunt variate. Se apreciază că cele vizuale sunt rare, iar cele auditive comentative sunt cele mai caracteristice. Mai sunt considerate frecvente și semnificative halucinațiile somatice și

tactile, deși, în afara cenestopatiilor, sunt greu de interpretat. Se notează halucinații tactile, – senzația de a fi apucat, kinestezice – senzația de a fi împins, tras, – sexuale – senzație de orgasm – și olfactive, gustative, corelate de obicei cu delirurile paranoide.

Halucinațiile auditive ocupă locul cel mai important, mai ales în varianta audio verbală. Pacientul poate auzi voci apelative, voci imperative care-i comandă să facă o serie de lucruri, uneori agresive – suicid, homicid, voci care-l asigură de sprijin, de asistență pentru realizări deosebite și voci comentative. Acestea din urmă se prezintă sub două forme: voci care comentează trăirile actuale ale pacientului: ce face, ce intenționează, ce gândește etc. Și, voci care discută între ele despre pacient, evaluându-l și comentându-l, de obicei nefavorabil. Halucinațiile audio verbale comentative sunt incluse în lista simptomelor de prim rang Schneider și sunt, în prezent, interpretate ca exprimând o perturbare a limitelor sinelui nuclear, a distincției între interiorul și exteriorul eului, similar cu simptomele de transparentă influență.

În schizofrenie se întâlnesc și pseudohalucinații, constând din: trăiri de tip halucinator resimțite în spațiul propriului corp (în cap, abdomen, inimă). Și de, asemenea, „halucinații funcționale” care apar pe fundalul unor informații nestructurate. Un fenomen marginal halucinațiilor îl constituie „sonorizarea gândirii”.

Tulburări globale ale percepției situației. Acestea sunt caracteristice în mare măsură schizofreniei și ocupă un loc intermediar între tulburările perceptivă și delir. În afară de trăirea derealizării, ce se poate corela cu cea a depersonalizării și constă în sentimentul că lumea din jur e nereală, ciudată, contrafăcută, mai pot fi descrise următoarele:

– Perceperea senzitiv relațională a ambianței cu sentiment de „centralitate”. Aceasta constă din sentimentul subiectului că se află în centrul interesului altor persoane, care îi acordă o importanță ieșită din comun. Trăirea e similară, până la un punct, cu cea din dispoziția delirantă, dar de mai mică intensitate. În prezent, i se atribuie o importanță crescută, deoarece se poate manifesta la intensități subclinice, prodromale sau în cadrul spectrului schizofren. Scala Bonn și o serie de studii actuale atrag atenția asupra acestei probleme.

– Trăirile de referință. Subiectul are sentimentul că datele ambianței percepute, corecte d.p.d.v. formal, au o semnificație deosebită, care îl privește. Poate fi vorba de anumite culori, obiecte, numere, personaje ale ordinii publice, fenomene atmosferice etc. În mod deosebit, trăirile de referință se concentrează asupra mesajelor verbale. Astfel, comentarii de la radio, TV, din presă, pot fi resimțite ca având o dublă semnificație: cea publică, care poate fi percepută de către toată lumea; și o doua semnificație, ascunsă, care i se adresează personal. Comportamentul și comentariile persoanelor din jur sunt resimțite la fel; ceilalți fac gesturi cu subînțeles, vorbesc criptic, transmițând un mesaj secundar pe lângă cel explicit etc. Subiectul nu înțelege de la început despre ce semnificație e vorba, pierde sentimentul familiarității, e tensionat, neliniștit.

– Dispoziția delirantă a fost descrisă din sec. XIX, dar comentată, în mod special de Jaspers și școala de psihopatologie germană până la Schneider, ca o manifestare psihopatologică specială care conduce la apariția „delirului primar”, considerat ca și specific schizofreniei. Dispoziția delirantă constă din trăiri din seria celor de referință, dar resimțite „atmosferic” cu un intens sentiment al „centralității” (34), (35). Subiectul are impresia că toate lucrurile și evenimentele se învârt în jurul său, că urmează să se întâmple ceva excepțional, fiind într-o stare de așteptare tensionată, uneori cu perplexitate. Pe acest fundal o percepție banală, corectă formal, declanșează brusc convingeri delirante care nu au nicio legătură cu ea. De exemplu, perceperea unui câine care latră clarifică ideea delirantă a pacientului bolnav de cancer. Sau perceperea unei mașini roșii îi clarifică că a fost ales șeful mafiei internaționale. Instalarea bruscă a convingerilor delirante poate să apară și în urma unei amintiri sau chiar printr-o simplă intuiție.

### **Delirurile**

În schizofrenie pot fi prezente deliruri cu teme variate: hipocondriac, de depersonalizare corporală, de modificare a identității, de abilități speciale, invenție și grandiozitate, de vinovăție, mistic, erotoman, paranoid. În raport cu orice tematică, specificul schizofren al delirurilor se consideră a fi „bizareria”. Aceasta rezultă atât din aspectul

excepțional și absurd al tematicii, în clară discordanță cu convingerile comunitare, cât și din exprimarea dezorganizată, marcată de tulburările formale de gândire, de cele semantice, de alunecare în abstract, impersonal și vag, aluziv. Toate acestea pot exprima fragmentarea, lipsa de coerență a psihismului, ce stă în spatele convingerii delirante. Caracteristica schizofrenă a trăirilor delirant halucinatorii poate fi dată și de complexul sindromatic ce gravitează în jurul fenomenelor de prim rang Schneider, ce va fi comentat la paranoide. Precum și din co-prezența unor simptome schizo-

Tematica delirantă poate fi unică sau multiplă, în variate combinații cu trăirile halucinatorii și cu tulburările eului. Uneori, delirul este fantastic, confabulator. În cazul unui sindrom halucinator delirant, acesta poate fi marcat în diverse grade de caracteristici schizofrene, poate fi „încapsulat” sau cuprinde global ansamblul personalității. Oricum, simpla prezență a delirului halucinator nu e suficientă pentru identificarea schizofreniei în specificitatea sa.

**Tematica depersonalizării devitalizante**, a transformării, fragmentării sinelui corporal și psihic este destul de specifică schizofreniei, mai ales dacă se articulează cu alte simptome afective, volitive și cognitive și specifice. Corpul poate fi resimțit fără viață, ca o mașină, ca un automat, fragmentat, cu organele distruse sau plasate în alte locuri, descompus și mort, putrezit; în corp pot fi localizate „cipuri”, creierul e transformat în calculator etc. E destul de frecventă tematica hipocondriacă, corelată cu cea de depersonalizare. Exprimarea schizofrenului nu permite totdeauna să se clarifice dacă realmente e vorba de convingeri delirante sau de exprimări semantice distorsionate.

Tematica paranoică este cea mai frecventă din schizofrenie. Dar, în acest caz, ea nu constă doar în convingerea unor intenții sau acțiuni ostile din partea altora, însoțite de halucinații predominant audio-verbale. Acestea poate fi prezente și în delirul monotematic paranoic neschizofren, cu punct de plecare în convingeri senzitiv relaționale, sau într-un complot de omorâre, otrăvire, defăimare, prejudiciu etc. Caracteristicile paranoiciei schizofrene însumează simptome care indică invazia intimității subiectului, până la penetrarea

limitelor sinelui nuclear intim, fapt exprimat prin simptomele de transparență-influență. Această invazie a intimității se exprimă prin următorul complex sindromatic:

– **Convingeri de supraveghere a intimității.** Un capăt al simptomatologiei de acest tip se ancorează în simptome ce pot fi, până la un punct, neschizofrene, ca trăiri senzitiv relaționale sau de urmărire. Ne apropiem de caracteristici schizofrene dacă se adaugă sentimentul de supraveghere, de obicei prin aparate care penetrează zona intimității: înregistrări de la distanță, foto sau video, camere de luat vederi în locuință, microfoane în apartament, ascultarea convorbirilor telefonice și violarea corespondenței, vizite la domiciliu în absență. În același areal pot fi plasate trăirile din sindromul Capgras, dacă nu se constituie ca delir monotematic sistematizat: diverse persoane sunt substituite ca să fie în permanență în apropierea subiectului și să îl supravegheze.

– **Trăiri de referință,** dispoziție delirantă bazală și instalarea delirului sub forma delirului primar. Delirul primar se întâlnește rar ca atare în clinica actuală, dar trăirile de referință rămân frecvente.

– **Sindrom de pasivitate xenopatică** sau de transparență influență. Acest sindrom, în unele din aspectele sale, continuă sentimentul supravegherii, care se produce acum și la nivelul gândurilor, ce pot fi ușor cunoscute de străini. Celălalt aspect, se referă la substituirea voinței și perturbarea sentimentului de urgență de sine, de apartenență la sine a propriilor trăiri corporale, emotive și cognitive.

– **Halucinații auditive comentative.** Această simptomatologie gravitează în jurul simptomelor de prim rang Schneider.

Ansamblul paranoidei, astfel desfășurată, e, în esență, caracteristic formei paranoide a schizofreniei. Dar, în absența simptomatologiei dezorganizante și deficitare, e discutabil dacă această simptomatologie se îndepărtează suficient de psihoza paranoică neschizofrenă, pentru ca schizofrenia să fie definită în specificitatea sa.

Trăirile depersonalizant devitalizante pot marca și ele paranoidia în direcția schizofreniei: subiectul își resimte corpul devitalizat, ca o mașină, iar persecutorii sunt entități abstracte și nu persoane concrete, cunoscute: SRI, mafia, ONU, extratereștrii etc. Tot în direcția schizofreniei

înclină aspectul „bizar” al paranoidei, care e dat, în primul rând, de dezorganizarea gândirii și a semanticii limbajului.

Bogata simptomatologie a schizofreniei poate fi prezentarea ei într-un tabel schematic.

Tulburări afective și voliționale	Deficit de filtru atențional (tulburări neurocognitive)	Tulburări cognitive
Tocire/aplatizare afectivă		Iluzii
Anhedonie/asocialitate		Halucinații
	Depersonalizare psihocorporală	halucinații ideo-verbale comentative
Avoliție/abulie amotivațională		transparență/influență (tulburări de cogniție socială)
ambivalența/ambitendență		referință/delir primar
stereotipii/manierisme		delir paranoid
catatonie		anxietate
		deliruri
		alte tematici
	agitație ostilă	
	tulburări formale de gândire/vorbire	
	tulburări semantice	
	abstractizare	
schizo-	dezorganizare-autism	schizo+

Tabel I. Simptomatologia schizofreniei

Simptomatologia ce caracterizează schizofrenia s-a cumulat empiric în sec. XX, prin observarea pacienților ce au fost etichetați cu această boală. Doctrinile interpretative au fost puține și nu au jucat un rol important. După 1970, când în SUA s-a pus problema circumscrierii schizofreniei, s-au formulat criterii dintre care cele mai importante erau semiologice, preluate din tradiție. Deoarece perspectiva teoretică a fost refuzată principial, simptomatologia nu se baza pe o ordonare „naturală”; deși, o anumită grupare a ei s-a impus, tot prin tradiție. Spiritul DSM-III a fost însă empiric inductiv, astfel încât a fost cultivată ideea de a se defini clar și a se înregistra corect fiecare simptom separat, tabloul maladiv și profilul bolii urmând să fie date de frecvența statistică a simptomelor. Acest principiu care a fost aplicat și în psihologia caracterială a persoanei – de la Allport la teoria celor cinci mari factori – s-a văzut nevoit să procedeze totuși la anumite grupări semiologice, chiar fără o fundamentare teoretică, iar profilul grupării, care se impune astfel, pretinde ulterior căutarea unei fundamentări extraempirice.

În continuare se vor prezenta câteva aspecte sintetice și speciale ale semiologiei schizofrene care s-au impus de-a lungul timpului.

### **Aspecte sintetice și speciale ale semiologiei schizofrene**

În circumscrierea semiologică a schizofreniei s-au afirmat în permanență concepte sintetice și speciale dintre care comentăm câteva.

**Autismul** a fost un concept introdus de Bleuler, cu înțeles de nesociabilitate și „închidere în sine patologică”. Minkowski, care considera că la baza schizofreniei stă „pierderea elanului vital”, a diferențiat între un autism sărac și unul bogat, în care subiectul are trăiri psihopatologice complexe, pe care însă nu le comunică. Tot el a vorbit despre acte și comportamente autiste. Conceptul de autism a fost apoi puțin invocat, cu excepția psihopatologiei fenomenologice care, prin autori ca Binswanger, a pus accentul pe un „fel-de-a-fi-în-lume” aberant, schizofrenul „trăind în lumea sa proprie” și nu în cea comunitară (conceptul de „a-fi-în-lume” e preluat de filosofia lui Heidegger, iar cea a existenței într-o lume particulară, necomunitară, de la Heraclit). Această înțelegere persistă și la unii psihopatologi actuali, extinsă uneori la delir, în general. În perioada



de după DSM-III (1980) nu s-a mai vorbit de autism în schizofrenie, iar retragerea socială a rămas un simplu simptom, cu precizarea că această retragere poate fi primară sau secundară suspiciunii paranoide. În schimb, în ultimele decenii s-a impus autismul infantil Kanner, caracterizat prin: nedezvoltarea abilităților de relaționare interpersonală, de comunicare lingvistică adecvată, mișcări repetitive stereotipe, intoleranță la schimbare, îngustarea și rigiditatea preocupărilor; multe abilități intelectuale – de memorare mecanică, de exemplu, și chiar învățarea limbajului, se pot dezvolta, dar fără o adecvată folosire în comunicare. Pornindu-se de la autismul Kanner, s-a dezvoltat ideea „spectrului autist” care cuprinde și cazuri cu simptome minime și performanțe sociale destul de bune; precum și cea de fenotip autist lărgit. Această cazuistică se poate intersecta cu cea a „spectrului schizofren”.

**Sistematizarea dimensională** a simptomelor din schizofrenie. Aceasta s-a realizat în anii '80 ai sec. XX, inițial, în perspectiva polarizării între schizo+ și schizo-. Ea e cel mai operațional cuprinsă în scalele Andreasen.

### **Scala Andreasen pentru simptome negative**

– Tocirea sau aplatizarea afectului: 1. expresie facială neschimbată; 2. mișcări spontane diminuate; 3. sărăcia gesturilor expresive; 4. contact vizual redus; 5. nonreactivitate afectivă; 6. afect neadecvat (incongruent); 7. lipsa inflexiunilor vocale; 8. acuze subiective ale pacientului privind golirea emoțională sau pierderea sentimentelor; 9. evaluare globală.

– Alogia: 10. sărăcirea (cantitativă) a vorbirii; 11. sărăcirea conținutului vorbirii; 12. blocajul; 13. încetineală crescută a răspunsului; 14. evaluarea subiectului; 15. evaluare globală.

– Abulia-apatia: 16. auto-îngrijire și igienă; 17. lipsa de persistență la lucru sau școală; 18. lipsa de energie fizică; 19. acuze subiective; 20. evaluare globală.

– Anhedonia-asocializarea: 21. interese și activități recreaționale; 22. interesul și activitatea sexuală; 23. capacitatea de a avea sentimente de intimitate și apropiere; 24. relațiile cu prietenii și colegii; 25. intuiția subiectivă privind anhedonia-asociabilitatea; 26. evaluare globală.

– Atenția: 27. neatenție socială; 28. neatenția în timpul aplicării testului de stare mentală; 29. acuze subiective; 30. evaluare globală.

### **Scala Andreasen pentru simptome pozitive**

– Halucinații: 1. auditive; 2. voci care comentează; 3. voci care conversează; 4. h. tactile sau somatice; 5. h. olfactive; 6. h. vizuale; evaluare globală.

– Deliruri: d. de persecuție; d. de gelozie; d. de vinovăție; d. de grandoare; d. religios; d. somatic; idei și deliruri de referință; d. de control; d. de „citire” a gândurilor; difuzarea gândirii; inserția gândurilor; retragerea gândurilor; evaluare globală.

– Comportament bizar: modul de a se îmbrăca și înfățișarea; comportament social și sexual; comportament agresiv și agitat; c. repetitiv și stereotip; evaluarea globală

– Tulburarea de gândire pozitivă standard: deraierea (asociații fără legătură logică); tangențialitate; incoerență (amestecul de cuvinte, schizofazia); lipsa de logică; circumstanțialitate; presiunea gândirii; distractibilitatea vorbirii; asocierea fonetică; evaluare globală.

Scalele Andreasen au fost validate în mod semnificativ, ele rămânând și în prezent un important instrument de cercetare. Împărțirea făcută de Andreasen a fost empirică, nebazându-se pe doctrine teoretice; totuși, ele s-au afirmat în aceeași perioadă cu doctrina lui Crow, despre schizo I și schizo II, presupuse a avea baze neurofiziologice diferite. Încă din anii '80, autori ca Carpenter (1989) au comentat dimensiunea schizo- ca fiind compozită, constând dintr-o componentă deficitară ce se datorează nemijlocit bolii; și o componentă secundară, datorată problemelor relaționale, depresive, medicației etc., care necesită o abordare specială. Unele simptome, ca tulburările formale de gândire, au fost considerate de unii autori ca pozitive, de alții ca negative sau aparținând unei a treia dimensiuni.

În jurul anilor '90 ai sec. XX s-au făcut multe studii care au luat în considerare un factor „dezorganizant”, în care se includeau alogia, tulburările de atenție, comportamentul bizar, discursul incoherent și divagant, dezorganizarea conceptuală, afectul neadecvat etc. În acest moment s-au impus lucrările lui Liddle (14) care, aplicând analiza

factorială la simptomatologia schizofrenilor, a ajuns la concluzia existenței a trei sindroame:

– Sindromul sărăciei psihomotorii care reunește următoarele simptome: sărăcia vorbirii, scăderea mișcărilor spontane, expresie facială neschimbată, sărăcia gesturilor expresive, nonresponsivitatea afectivă, lipsa inflexiunilor vocale.

– Sindromul dezorganizant: afect neadecvat, sărăcia conținutului vorbirii, tangențialitate, deraiere, presiunea vorbirii.

– Sindromul distorsiunii realității: voci care vorbesc pacientului, delir de persecuție, delir de referință, delir somatic.

Multiple studii făcute pe simptomatologia schizofrenilor în faza acută și cronică, utilizând diverse scale simptomatice și aplicând analiza factorială, au susținut ideea dimensiunii dezorganizante în simptomatologia schizofrenă, motiv pentru care ea este, în prezent, acceptată de majoritatea cercetătorilor. Aceste studii sunt empirice și nu au invocat un substrat teoretic. Dimensiunea dezorganizantă este încorporată și în scala PANSS de evaluare cantitativă a simptomelor pozitive și negative din psihoze.

Împărțirea simptomatologiei, în pozitivă, negativă și dezorganizantă, nu are la bază considerente teoretice bine elaborate.

**Simptomele de prin rang Schneider** trimit spre o viziune a schizofreniei diferită de cea a lui Bleuler. Ele au fost recomandate de K. Schneider (15) ca patognomonice pentru schizofrenie, în lipsa unei suferințe organice cerebrale, dar și în lipsa unei circumscrieri mai clare a schizofreniei ca teren, durată, simptome asociate și evoluție. Legat de aceste simptome se ridică două probleme: specificitatea lor pentru schizofrenie și circumscrierea funcției psihice a cărei perturbare o exprimă. Privitor la specificitate, toată experiența clinică, cumulată până în prezent, indică faptul că, dacă nu se precizează durata și intensitatea manifestării lor, ele pot fi regăsite în toate psihozele funcționale; adică, în psihozele scurte și persistente, în episoadele maniacale și depresive de intensitate psihotică din tulburarea afectivă bipolară și monopolară; și, desigur, în tulburarea schizo-afectivă. În consecință, identificarea acestor simptome obligă la precizarea intensității și duratei lor și a contextului psihopatologic de manifestare, înainte de a se trage o concluzie

diagnostică. În plus, prezența tranzitorie a unora din aceste simptome nu e suficientă pentru ca un delir să fie etichetat ca „bizar”. În ceea ce privește funcția psihică a cărei perturbare ele o exprimă, sintezele actuale ale studiilor psihoantropologice multidisciplinare, sugerează una din instanțele ierarhice ale sinelui (self-ului) persoanei. În cazul unei conceptualizări care diferențiază între „protosine” (self corporal), sine nuclear, sine metareprezentational (autobiografic și autoonetic), este vizat sinele nuclear, care asigură gestionarea problemelor actuale, mai ales în perspectiva relaționărilor interpersonale ce se desfășoară pe diagrama intim public. Esența simptomatologiei de prin rang Schneider ar consta în pierderea controlului asupra intimității psihice, a sentimentului de „agenție” și apartenență la sine a propriei intenționalități psihice. Nu e exclus ca această perturbare să fie corelată cu cea a funcției coerenței centrale.

**Corelații cu simptomatologia din autism și patologia obsesiv-compulsivă.** În ultimul timp, și în prezent, se formulează explicit că autismul Kanner și patologia spectrului autist sunt distincte de schizofrenie. Eventual, cazuri cu forme înalt funcționale de autism pot dezvolta simptome schizofrene. Dincolo de această atitudine oficială, este evidentă o zonă de simptomatologie similară. Aceasta se extinde de la comportamentul stereotip și manierist, la intoleranța pentru schimbare (observată inițial la schizofrenii catatonici) și simptome psihomotorii mai rare ca: manipularea și atingerea compulsivă a obiectelor, tendința spre simetrie etc. În plus simptomatologia schizo- exprimă aceeași indiferență și nereprocuritate de raportare la alții ca în autism, iar atitudinea de indiferență socială este în egală măsură răspândită în spectrul autist și schizo-. E de reținut că, în spectrul autist, una din cele mai importante comorbidități o constituie patologia obsesiv-compulsivă.

Simptomatologia obsesiv-compulsivă se întâlnește uneori în schizofrenie, cel mai pronunțat prin preocupările față de ordine și față de schema corporală. În formele grave, psihotice de patologie obsesivă, se întâlnesc simptome din aria schizofreniei, existând și sugestia de a se decupa o formă obsesivă a acesteia. Totuși, un aspect particular îl constituie faptul că obsesivii nu sunt orientați spre paranoide, specifică

fiind, dimpotrivă, trăirea unor intenții agresive în raport cu alții. Convingerile prevalent delirante din obsesionalitate vizează propriul corp și limitele sale, apropiindu-se mai mult de simptomatologia depersonalizant dezorganizantă.

Intersecția simptomatologică între schizofrenie și patologia obsesiv-compulsivă, incluzând tulburarea de personalitate, e interesantă prin faptul că se corelează cu multe simptome din autism și poate fi interpretată prin perturbarea unei funcții psihice generale ce a fost numită „coerență centrală” (16).

### **Simptome neurocognitive și ale deficienței cogniției sociale**

Perioada de după introducerea DSM III a stimulat studierea schizofreniei, mai ales în perspectiva neuroștiințelor, în cadrul paradigmei cogniviste. S-au relevat astfel, prin cercetări de laborator, o serie de deficiențe neurocognitive care sunt abordate din perspectiva paradigmei vulnerabilitate/stres, ca și caracterizând terenul predispus, manifestându-se în cursul episodului și în stările defective. Acestea nu constituie o simptomatologie separată – deși se presupune a fi introduse între criteriile de diagnostic – dar ajută la înțelegerea multora dintre clasicele simptome negative, pozitive și dezorganizante, impunându-se ca un halou ce înconjoară simptomatologia schizofreniei.

Tulburările neurocognitive se evidențiază prin aplicarea anumitor teste psihologice.

Deficiențele psihice neurocognitive se dovedesc a fi corelate cu simptomele clasice ale schizofreniei în mod variat. El joacă un rol important în formarea, circumscrierea și întreținerea vulnerabilității pentru schizofrenie și în adaptarea socio-profesională a cazurilor, mai ales după ce s-a trecut prin episodul activ.

O direcție specială a cognitivismului s-a ocupat de cogniția socială. În această direcție s-au studiat: deficitul de mentalizare (Theory of Mind), adică de a atribui altuia stări mentale similare cu ceea ce se desfășoară în propria minte: – deficitul de recunoaștere a identității și expresivității feței altora; – deficitul de atribuire a rezultatelor nefavorabile în raport cu intențiile și acțiunile proprii și ale altor persoane. Toate aceste deficite largesc înțelegerea simptomelor psihopatologice.

Fenomenologii actuali, acceptând în mare măsură rezultatele obținute de cognitiști, introduc o serie de concepte ca hiperreflexivitatea, autoafirmarea vitală (self-affection), intersubiectivitatea intercorporeală, adeziunea de realitate, centralitate etc., încercând să clarifice o zonă nucleară a psihismului conștient, în care tulburările psihice schizofrene se manifestă precoce, în faza de stare și de-a lungul ciclurilor vieții. Este o tentativă de a se reveni la o zonă a tulburărilor fundamentale și specifice din schizofrenie, abordate prin prisma subiectivității (17).

### **Circumscrierea și diagnosticul schizofreniei**

Schizofrenia este o entitate nosologică acceptată de știința și practica psihiatrică de 100 de ani. Din perioada publicării DSM-III (1980) s-a acceptat ideea de a se invoca criterii explicite, publice și acceptate de comunitate pentru diagnosticare. În prezent, referința se face oficial la ICD-10 (1992) și DSM-IV-TR (2000), ambele sisteme pregătindu-se pentru reeditare în următorii ani.

Diagnosticarea unei tulburări ca schizofrenia se cere făcută având în minte câteva considerente: – circumscrierea la care face trimitere un sistem oficial de diagnostic este parțial și o convenție, rezultând din nivelul de cunoștințe acumulat și din nevoia de consens; – actuala orientare clinico-psihiopatologică acceptă continuumul cu normalitatea și alte tulburări, fapt exprimat în conceptul de spectru malativ; – oricum ar fi conceptualizată o tulburare așa cum e schizofrenia, ea are o zonă nucleară – specifică, tipică, restrictivă – și o zonă mai difuză ce reunește o cazuistică mai largă; – variațiile transculturale și istorice nu anulează specificul schizofreniei; – comorbiditatea cu alte tulburări psihice nu trebuie abordată rigid, ci cu acceptarea unor forme clinice intermediare și/sau atipice; – diagnosticul ar trebui să aibă în vedere nu doar un episod, ci psihopatologia de-a lungul vieții, terenul și ereditatea.

Criteriile de diagnostic ale schizofreniei din DSM-IV-TR (18) sunt:

A. Prezența timp de mai mult de o lună a 2 sau mai multe dintre următoarele:

1. Deliruri
2. Halucinații

3. Vorbire dezorganizată (e.g. deraiere sau incoerență manifestă)
4. Comportament dezorganizat accentuat sau cataton
5. Simptome negative (de ex., tocire afectivă, alogie sau avoliție)

B. Disfuncție social/ocupațională. Scăderea marcată a funcționării în muncă, relații interpersonale, autoîngrijire pentru majoritatea timpului în raport cu nivelul anterior.

C. Durata. Semnele continui ale tulburării persistă cel puțin 6 luni, care includ cel puțin o lună de simptome proeminente menționate la A, precum și o perioadă prodromală și reziduală, timp în care simptomatologia se poate manifesta doar prin semne negative sau 2 sau mai multe simptome de la A (de ex., credințe bizare, experiențe perceptuale neobișnuite).

D. Se exclude tulburarea schizo-afectivă și afectivă

F. Se exclud tulburările condiționate de uzul de substanțe sau de o condiție medicală generală.

G. Dacă există o istorie de tulburare autistă sau altă tulburare pervasivă, diagnosticul de schizofrenie se pune doar dacă există deliruri sau halucinații pronunțate.

Ca subtipuri clinice în DSM-IV-TR sunt descrise următoarele:

Tipul paranoid, în care e prezentă preocuparea pentru una sau mai multe idei delirante sau halucinații auditive frecvente. Niciunul din următoarele simptome nu e proeminent: limbaj dezorganizat, comportament cataton sau dezorganizat sau afect plat sau inadecvat.

Tipul dezorganizat, în care: A. Sunt proeminente oricare din următoarele: limbaj dezorganizat; comportament dezorganizat; afect plat sau inadecvat. Nu sunt satisfăcute criteriile pentru tipul cataton.

Tipul cataton în care: e prezentă o imobilitate motorizată (catalepsie, stupor, flexibilitate ceroasă) și/sau: agitație stereotipă, negativism, mutism, posturi, grimase, manierisme, ecomimie, ecolalie, ecopraxie.

Tipul nediferențiat: sunt prezente simptome care satisfac criteriul A, dar nu sunt satisfăcute criteriile pentru tipurile paranoid, dezorganizat sau cataton.

Se mai discută despre un subtip rezidual, despre schizofrenia simplă și deficitară.

Sistemul de diagnostic DSM-IV-TR indică și mai multe modele evolutive.

Criterii de diagnostic pentru schizofrenie în ICD-10 (19) sunt:

Prezența, cel puțin o lună, a: una sau mai multe simptome foarte clar exprimate din grupajele a) – d); sau cel puțin 2 simptome din grupajele e) – h); cu cât sunt prezente simptome clar exprimate din mai multe grupaje, diagnosticul e mai cert:

a) Ecoul gândirii, inserția sau furtul gândirii și răspândirea gândirii.

b) Idei delirante de control, influență sau pasivitate clară referitoare la mișcările corpului sau ale membrelor sau la gânduri, acțiuni sau sentimente specifice; percepția delirantă.

c) Halucinații auditive făcând un comentariu continuu despre comportamentul subiectului sau discutându-1 între ele, sau alte tipuri de halucinații auditive, venind dintr-o anumită parte a corpului.

d) Idei delirante persistente de orice fel, care sunt cultural inadecvate și complet imposibile; de exemplu, idei delirante de identitate politică sau religioasă, capacitate sau puteri supraumane (de ex., a fi în stare să controleze vremea sau a fi în comunicare cu extraterestrii).

e) Halucinații persistente de orice tip, când sunt însoțite fie de idei delirante temporare sau abia schițate, fără un conținut afectiv clar, fie de idei de supraevaluare persistente sau halucinații care apar zilnic, timp de mai multe zile, luni, succesiv.

f) Întreruperi sau alterări prin interpolare în cursul gândirii, din care rezultă incoerență, vorbire irelevantă sau neologisme.

g) Comportament catatonic, cum ar fi: excitația, postura catatonică, flexibilitate ceroasă, negativism, mutism, stupor.

h) Simptome „negative”, cum ar fi o marcată apatie, sărăcie a vorbirii sau incongruența răspunsurilor emoționale (ele au de obicei ca rezultat retragerea socială și scăderea performanțelor sociale). Trebuie să fie clar că acestea nu sunt urmarea depresiei sau medicației neuroleptice.

i) O modificare intensă și semnificativă în calitatea globală a unor aspecte ale comportamentului, ce se manifestă prin lipsă de interes, de finalitate, inutilitate, atitudine de tip autorepliere și retragere socială.



Între circumscrierea schizofreniei în DSM-IV-TR și ICD-10 există mai multe diferențe care țin de durată și tablou clinic.

În ceea ce privește durata, DSM diferențiază tulburarea schizofreniformă, cu durată între 1 și 6 luni, de schizofrenie, cu o durată de peste 6 luni, diferență pe care ICD-10 o ignoră. Există însă acordul că, și atunci când simptomatologia e pregnantă, dar ea se manifestă sub 1 lună, diagnosticul să nu fie pus. De fapt, există în DSM-IV-TR o polarizare, doar parțial explicită între manifestările schizo- care sunt considerate mai persistente, de fond, ele fiind cele care ocupă majoritatea perioadei de peste 6 luni; și, manifestările schizo+, paranoide și dezorganizante, care trebuie să dureze cel puțin 1 lună, ICD-10 acceptă existența unor faze prodromale, pe care însă nu se includ în durata episodului.

Privitor la simptomatologie, ICD-10 pune accent pe tulburările de prim rang Schneider, care nu sunt automat incluse în deliruri bizare, ca în DSM-IV-TR, deși trimiterea la astfel de deliruri se menține cu alte exemplificări.

Atât DSM-IV-TR, cât și ICD-10 permit un diagnostic lax al schizofreniei, de exemplu, doar în cazul prezenței unui delir halucinator (DSM-IV-TR) sau a unui simptom de prim rang Schneider (ICD-10). De asemenea, ambele sisteme permit un diagnostic de formă clinică paranoidă sau dezorganizantă aproape pur, ca și cum cele două forme clinice ar putea să fie entități deosebite. ICD-10 oferă mai multe variante de forme clinice între care și forma simplă. (Forma cenestopată e menționată la „Alte forme de schizofrenie”).

Atât DSM-IV-TR, cât și ICD-10 comentează schizofrenia ca o tulburare ce se manifestă longitudinal, exprimându-se prin episoade recurente care pot lăsa, sau nu, în urma lor, stări defectuale clinice și de funcționare. Aceste sisteme sunt, însă, astfel construite în idee categorială, încât nu pot înregistra în perspectivă longitudinală decât forme pure și comorbidități.

Evoluția diacronă pe termen lung înregistrează însă în practica clinică curentă diverse interferențe cu alte psihoze funcționale, care au ridicat problema „continuumului psihotic” (20).

Deși diagnosticul formulat prin aceste criterii este la extreme destul de lax, ele cuprind aproape toate elementele semiologice care s-au acumulat tradițional în caracterizarea specificului bolii. Desigur, se poate construi un model ideal de schizofrenie, de exemplu, ca tulburare care combină în mod egal multe simptome pozitive, negative și dezorganizante, exprimând în același timp o depersonalizare și o ancorare în abstracții. Un astfel de model, care, d.p.d.v. statistic, are acoperire într-un număr relativ mic de cazuri, poate funcționa ca un referențial util, ca și „caz tipic ideal”. E important, însă, ca modelele ideale să poată fi acoperite suficient de coerent și adecvat și de modelări teoretice doctrinare, din care să se deducă interpretarea datelor empirice.

Diagnosticul în schizofrenie, la fel ca în toate tulburările mentale, poate avea aspecte și nivele variate, cu referință și la diagnosticul pe axe.

Privitor la diagnosticul stării maladive specifice acesteia se poate referi la episoade și la tulburare considerată în ansamblu, diacron. Un diagnostic longitudinal specific ar pretinde să se evidențieze, pe lângă particularitățile tipologico-caracteriale și: – eventuala existență în antecedente a unei perioade marcate de „tulburări bazale” în sensul școlii din Bonn; – eventuala prezență în antecedente a unor simptome de schizotipie; – prezența unor episoade netratate, incluzând și DUP (perioada psihozei netratate actuale); – caracteristicile clinice ale tuturor episoadelor psihopatologice avute (în principiu, toate acestea ar trebui să fie de schizofrenie, eventual de același tip clinic). Abordarea din perspectiva spectrului trimitte și la evaluarea rudelor de gradul întâi, din perspectiva eventualelor episoade, tulburări subclinice, ca terenul personalistic. Ca aspecte speciale se pot evalua diverși markeri și tulburări neurocognitive, la pacienți și la rude.

Un alt aspect este diagnosticul comorbidităților psihopatologice și general medicale, a defectelor și disabilităților. Psihopatologic, se pot întâlni comorbidități diferite categorial, prezente sincron sau diacron. Sau simptome și trăsături psihice anormale, mai puțin sistematizate nosologic.

Diagnosticul aspectelor extrapsihopatologice și medicale se referă mai ales la: rețeaua de suport social, funcționalitatea socială, calitatea vieții, satisfacerea nevoilor. E utilă evaluarea capacităților și abilităților psihice în perspectiva reabilitării psihosociale.

Diagnosticul personalizat ține cont de particularitățile cazului, de capacități, toleranță, înțelegere, nivel intelectual, de instrucție, particularități culturale, abilități, experiență, autocontrol, complianță, mediu socio-cultural, fază a cursului vieții.

Diagnosticul de episod și de tulburare se bazează pe simptomatologia clinică, pe datele psihopatologice, configurația și intensitatea acestora și pe perspectiva diacronă. Se cere ca intensitatea simptomelor să fie suficientă pentru a perturba funcționarea interpersonală socială și eventual a produce suferință și riscuri. În perspectivă diacronă se are în vedere durata de cel puțin o lună a manifestărilor specifice și puternic exprimate de tip Sx+. E important să se înregistreze eventualul prodrom, și starea reziduală sau defectivă. Ansamblul episoadelor se cere și el contabilizat. Pentru un diagnostic de schizofrenie tipică, toate episoadele ar trebui să fie schizofrene. Dacă la debut sau pe parcurs apar și alte tipuri de episoade, ele trebuie înregistrate ca atare și apoi se face un bilanț al acestora, pentru a se opta, eventual – pe baza predominării statistice – pentru diagnostice alternative de tulburare delirantă persistentă, schizoafectivă sau chiar afectivă. În aceste cazuri, se cere evaluat terenul și spectrul familial. Evaluarea diacronă a episoadelor indică și forma clinică predominantă: paranoidă, dezorganizantă, catatonă, nediferențiată. La fel, modalitatea evolutivă a cazului, e și ea conturată în sistemul de diagnostic DSM-IV și ICD-10. Diagnosticul stabilește și momentul evolutiv al tulburării: – adică cât timp s-a scurs de la primul episod; – câte episoade au fost pe parcurs și de ce tip clinic; – care a fost și cum a evoluat eventualul defect clinic și social; – în ce fază se află în prezent pacientul respectiv. El se poate afla la începutul sau la mijlocul unei recăderi sau într-o fază interepisodică, cu sau fără defect. Tot evolutiv se pot înregistra tratamentele din cursul episoadelor și cele interepisodice, de întreținere; precum și complianța.

Perspectiva diacronă ridică unele probleme de interferență cu alte manifestări psihotice funcționale (endogene) ce pot fi cotate ca entități clinice distincte, caz în care se ridică problema comorbidității. Dar, acestea pot fi interpretate și din perspectiva „continuumului psihotic”. (20) Astfel, dacă, în cazul evoluției unei schizofrenii, după 5-10 ani

apar episoade schizo-afective sau afective pure, interpretarea rămâne deschisă mai multor variante. La fel în cazul în care debutul se face cu o tulburare psihotică scurtă și tranzitorie, urmată de perioade de psihoză delirantă persistentă, pentru ca, în final, să se manifeste doar prin episoade schizofrene. În realitatea clinică se pot întâlni, însă, variate modele de evoluție atipică, astfel încât, etichetarea și interpretarea în direcția comorbidității sau a continuumului rămân deschise (21).

Diagnosticul diferențial și comorbiditatea în schizofrenie ar părea, la prima vedere, o problemă simplă. Dar nu e chiar așa. Ajunge să se abordeze depresia. (22) Pacienții cu schizofrenie pot avea o mare varietate de stări depresive, de la disforie la depresie majoră. Riscul pentru depresie în general e considerat 81%, iar prevalența punctiformă e evaluată la 10-30%. Depresia poate apărea în cursul prodromului înainte de apariția simptomelor psihotice. Ea poate apărea în cursul unui episod acut, întâlnindu-se după unele estimări în 50-80% din cazuri și sugerând o evoluție favorabilă. De obicei se remite reapărând cu ocazia recăderilor. Depresia postepisodică ar indica un prognostic nefavorabil. Depresia în cursul schizofreniei cronice e asociată cu un risc crescut de recăderi și reinternări, cu o proastă funcționare, redusă calitate a vieții și cu o rată crescută a suicidului.

Simptomatologia depresivă se cere diferențiată de simptomatologia negativă a schizofreniei (prin sentimentul de vinovăție, tristețe, inapetență, rău matinal) și de simptomele induse de neuroleptice. Unii autori au considerat că depresia, cel puțin în unele cazuri, să fie considerată un simptom al bolii și nu o comorbiditate. Dar se cer avute în vedere și episoade schizo-depresive și depresia reactivă, din cauza demoralizării celor ce au conștiința bolii, sunt rejectați și nu au suport social.

În cazul prezenței unei expansivități pronunțate, mai ales la tineri cu simptomatologie dezorganizată (vechea „hebefrenie”), se pune problema unei componente afective maniacale. Se ridică și problema etichetării unor episoade ca schizo-maniacale în afara prezenței delirului halucinator, doar pe baza unei dezorganizări ideo-verbale și comportamentale, pronunțată și bizară, mai ales dacă episoadele de acest tip se repetă și alternează cu episoade schizo-depresive.

Privind în ansamblu, e discutabil dacă episoadele schizoafective, chiar atunci când întrunesc toate criteriile unui sistem oficial de diagnosticare, să fie considerate ca o comorbiditate. Viziunea clinică actuală preferă să abordeze problema ca o intersecție între spectrul schizofren și spectrul afectiv, mai ales că aceste domenii de patologie pot avea multiple manifestări subclinice, ca stările hipomaniacale și subdepressive sau temperamental-expansive, ciclotime, depresive etc.

În aceeași perspectivă, în care e abordată relația dintre schizofrenie și patologia afectivă, se poate ridica problema cazurilor care au doar o simptomatologie delirant halucinator cu simptome dezorganizante și negative minime sau absente. Avându-se în vedere opinia persistentă care înțelege schizofrenia nucleară ca o reuniune de sindroame ce se pot manifesta și separat, precum și tradiția prelungită a recunoașterii și identificării unor psihoze halucinator delirante (paranoide) distincte de schizofrenie, problema unor cazuri intermediare între schizofrenia paranoidă și psihozele delirante persistente rămâne deschisă. Studii clinice evolutive susțin această apropiere. Iar psihoza paranoidă, înțeleasă ca entitate clinică distinctă, este, în continuare, acceptată și studiată, ea fiind identificată mai ales la vârsta adultă și a treia, deseori în conjuncție cu depresia.

În concluzie, atunci când se ridică problema unei comorbidități între schizofrenie și alte psihoze funcționale, trebuie avută în vedere și perspectiva continuumului psihotic, și a intersecției spectrelor maladive.

Simptome și sindroame anxioase se întâlnesc frecvent în schizofrenie. Privitor la anxietatea generalizată, ca dispoziție de fond, ea poate fi întâlnită uneori ca manifestându-se cu o mare intensitate psihotică. De obicei e însă prezentă o anxietate corelată paranoidiei. Dispoziția de fond considerată ca specifică schizofreniei, este apatia, indiferența cu tocirea afectivă. Dar sunt posibile, fără a fi specifice, și alte dispoziții, ca cea depresivă, expansiv euforică, anxioasă sau iritabilă. Iritabilitatea, în varianta ei de excitabilitate beligerantă, agresivă, a fost chiar ridicată de Lyndemaier la rangul de a cincea dimensiune a tulburării, ca un fel de echivalent schizofren a hipomaniei (anxietatea fiind cuplată în acest model cu depresia). Privitor la alte

tulburări anxioase, Brunnette et al (22) sintetizează: atacuri de panică s-ar întâlni la 45% din pacienții cu schizofrenie, fobia socială la 15-36%, iar tulburarea obsesiv-compulsivă la 59%. Această ultimă comorbiditate se însoțește de un nivel mai accentuat al tulburărilor neurocognitive și al retragerii sociale, indicând un prognostic mai rezervat. Tulburarea obsesiv-compulsivă e frecvent comorbidă și cu tulburarea bipolară, fapt ce pledează pentru independența sa nosologică. Totuși, unele simptome par a fi comune cu schizofrenia catatonă și dezorganizantă, ca de exemplu: atenția acordată detaliilor, tendința la stereotipii, intoleranța la schimbare, abulia, răceala afectivă. Faptul sugerează perturbarea unei aceleiași funcții psihice (cea a coerenței centrale, care e perturbată și în autism).

Cea mai frecventă comorbiditate psihiatrică din schizofrenie e considerată abuzul și dependența de substanțe, mai ales de alcool, canabis și tutun. Prevalența de-a lungul vieții e cotate la 47%. Consumul de alcool se întâlnește la 50% din cazuri cu ocazia primului episod, de obicei precedând identificarea clinică a bolii. Comorbiditatea cu alcoolul agravează prognosticul, favorizează deteriorarea socială, suicidul și mortalitatea în general. Între 58 și 90% din persoanele cu schizofrenie sunt dependente de nicotină, fenomenul fiind interpretat ca o posibilă automedicație. Consumul de canabis se asociază cu un debut al bolii la vârste mai tinere. El este destul de predictiv pentru apariția schizofreniei, precipitând apariția simptomelor acestuia. De asemenea, ar favoriza apariția diskineziei tardive. La persoanele cu schizofrenie e frecvent și consumul de cocaină și alte substanțe psihoactive. Consumul addictiv de substanțe e corelat cu vulnerabilitatea crescută a celor predispuși pentru schizofrenie, inclusiv la stres; la fel, cu tendința lor la izolare, prin pasivitate și factori ambientali. Addictivii cu schizofrenie petrec mai mult timp în spital și dezvoltă mai multe simptome negative.

Pacienții cu schizofrenie sunt mai predispuși la diabet, HIV și ADIS, hepatită virală, osteoporoză, tulburări respiratorii, polidipsie și hiponatriemie și fac mai rar artrită reumatoidă și cancer.

Suicidul în schizofrenie. Se consideră că aproximativ 50% din pacienții cu această tulburare au tentative de suicid, iar riscul de moarte ar fi de 10%. Rata suicidului ar fi de 10 ori mai mare ca la populația

generală. El e asociat cu depresia, anxietatea, lipsa de speranță, izolarea. În mare măsură este o reacție nonpsihotică la conștientizarea bolii și a consecințelor ei.

Suicidul e mai frecvent la bărbații impulsivi și se produce mai ales în primele 3 luni după externarea din spital. După o primă tentativă, riscul de repetare e semnificativ crescut. Riscul e crescut la cazurile ce au debutat la vârstă tânără, în cazul unei proaste funcționări sociale. Predomină în formele cu simptomatologie pozitivă și e favorizat de evenimentele stresante de viață și de consumul de substanțe. La fel ca în alte cazuri, cel ce se pregătește de suicid vizitează un profesionist în ultima lună și o cunoștință în ultima săptămână.

Vârsta de debut e un aspect relativ important în diagnostic, deși nu e menționată explicit în criteriile DSM-III-TR și ICD-10. Schizofrenia a fost considerată de la început și tot timpul ca o tulburare a vârstelor tinere, motiv pentru care s-a și denumit inițial „dementia precox”. Recent ea e interpretată ca o tulburare cu bază developmentală. Vârsta a intervenit de la început în criteriile de diagnostic pentru cercetare (RDC), criteriile Feighner pretinzând debutul înainte de 40 de ani. Epidemiologia actuală acceptă limita de referință între 21 și 45 de ani. Schizofrenia la vârste pubere și adolescente este totuși acceptată. Dar pedopsihiatrii țin în continuare să diferențieze psihozele infantile, mai ales cele prepuberale de schizofrenie. Autismul Kanner se definește în jur de 3-4 ani și e considerat distinct de schizofrenie. Recent, când s-a dezvoltat conceptul de spectru autist, care cuprinde și persoane cu integrare și performanțe sociale acceptabile sau chiar ridicate, se ridică uneori problema unui teren din spectrul autist cu funcționare socială bună peste care se suprapun episoade schizofrene. Tradițional, se acceptă și un debut al schizofreniei la vârste mai înaintate, în apropierea vârstei a treia. Aceste cazuri sunt predominant cu simptomatologie paranoidă, cea deficitară și dezorganizantă apărând puțin exprimate. Bogăția tabloului clinic poate să diferențieze cazul de o tulburare delirant halucinatorie paranoidă neschizofrenă, fără a se ignora posibilitatea unor cazuri de tranziție. Experiența clinică de un secol legată de schizofrenie sugerează că formele specifice, „nucleare” ale tulburării sunt la vârste tinere, marcând maturarea personalității.

Interesul pentru debutul schizofreniei peste 45 de ani și chiar peste 60 de ani a crescut în ultimii ani. Studii recente identifică cohorte în care 28% din cazuri au debutat după 44 de ani, iar 12% peste 63 de ani. Cazurile cu debut tardiv au un nivel ridicat de funcționare socială premorbidă, prezintă o simptomatologie predominant delirant halucinatorie (cu halucinații auditive, vizuale, olfactive, tactile), mai puține simptome dezorganizante și negative. Există un risc crescut pentru o comorbiditate senzorială vizuală și auditivă. De asemenea, predomină sexul feminin și o mai mare comorbiditate cu tulburările afective (23).

Absența unei tulburări organice cerebrale sau a unei condiții medicale generale este, de asemenea, un criteriu de diagnostic. Simptomatologia de tipul celei din schizofrenie se întâlnește în epilepsia temporală. Ea a fost descrisă cu mult timp în urmă, în cadrul unor encefalite. Catatonie se manifestă în multiple suferințe organice cerebrale, fără a avea corelații cu schizofrenia. Anumite substanțe psihoactive, ca de exemplu, amfetaminele sau acidul lisergic induc simptome schizofrenia-like. Și în alte toxicomanii, precum și în alcoolism, poate apărea un delir halucinator paranoid de tip schizofren. Prezența unei patologii organice, ce precede imediat apariția simptomatologiei, este un element oficial de excludere a schizofreniei. Totuși, în perspectivă etiopatogenică și psihopatologică, se ridică problema că în toate aceste cazuri ar putea fi vorba de persoane mai vulnerabile pentru schizofrenie, la care suferința organică declanșează un potențial psihopatologic latent. Și, deci, că ele ar putea face parte din spectrul schizofren.

Ridicarea simptomatologiei necesară pentru punerea diagnosticului se face prin interviul clinic și observație, bazându-se și pe informații de la terțe persoane și pe documente, la fel ca în cazul tuturor tulburărilor psihice. În cazul schizofreniei, interviul e deosebit de important deoarece tulburarea face parte dintr-un cluster maladiiv, împreună cu depresia și tulburarea obsesiv-compulsivă, care de obicei comunică cu dificultate trăirile. Mai ales că unele simptome sunt neobișnuite, așa cum e, de exemplu, inserția gândirii, substituirea voinței, halucinațiile comentative; dacă pacientul nu e întrebat clar și profesionist, simptomele pot să nu fie înregistrate. De aceea, pentru schizofrenie, s-au dezvoltat interviuri structurate și semistructurate.



Simptomatologia se identifică pe baza criteriilor de diagnostic și eventual a unor ceck-liste. Dată fiind comorbiditatea, mai ales cu alte tulburări psihotice delirante și afective, s-a încetățenit practica unui interviu lărgit care să aibă în vedere și acest sector psihopatologic. Încă din anii '70 ai sec. al XX-lea fost construit în acest sens instrumental SADS al RDC Spitzer-Edincott. Iar ideea s-a perpetuat, de exemplu, în PSE, uneori înglobând și patologia anxioasă, addictivă etc.

Există și tradiția unor inventare psihopatologice globale care abordează întreaga psihopatologie, urmând ca grupajul semiologic care se decantează să orienteze spre o entitate nosologică și o anumită comorbiditate. Între acestea se poate menționa foaia de observație standardizată AMDP (24) care a funcționat mult timp și mai funcționează în Elveția și Germania. În SUA, pentru DSM-IV-TR, există sistemul CIDI și SCID-II. OMS-ul a publicat, odată cu ICD-10, sistemul SCAN care are un volum de definiții a simptomelor și un volum cu un interviu semistructurat. Acesta derivă din instrumental PSE-9 cu care s-a desfășurat studiul internațional OMS asupra schizofreniei. Instrumentele de investigare globală de tip AMDP și SCAN, atunci când se folosesc pentru cercetare și evaluare, decupează un grupaj de itemi, o simptomatologie care se poate grupa în sindroame, combinându-se apoi în configurații clinice.

La fel ca în întreaga medicină și psihiatrie, diagnosticul de schizofrenie se formulează cu diverse obiective. Pentru clinician, obiectivul principal este elaborarea unui proiect terapeutic, de urmărire a acestuia și de supervizare diacronă a cazului. Diagnosticul servește însă și pentru statistică, fapt important pentru evaluarea epidemiologică și alocare de resurse. El mai poate servi pentru expertize, educație și, în mod special, pentru cercetare. Pentru cercetare este deosebit de important să se decupeze o cazuistică cât mai omogenă, care să aibă stabilitate în timp. Atât pentru cercetare, cât și pentru practica clinică este utilă și o evaluare cantitativă, aceasta putând servi la evaluarea efectelor terapiei.

Criteriile ICD-10 și DSM-IV-TR, deși sunt relative laxe, permițând cuprinderea unei cazuistici destul de variate a cărei simptomatologie se suprapune doar parțial, au permis și permit o practică eficientă și cercetări

valide. Câtă vreme nu există o bază teoretică care să susțină specificul acestei boli și diferențierea între forme tipice, centrale și alte forme mai puțin tipice, periferice, opțiunea pentru astfel de caracterizări e greu de făcut. Totuși, se poate considera că un caz, cu cât cuprinde simptome mai multe din variate grupe simptomatice, care persistă în timp, cu atât acoperă mai bine conceptul de schizofrenie, așa cum s-a constituit el prin tradiție. Și, de asemenea, el este cu atât mai specific cu cât are mai puține simptome care sunt comune cu alte categorii nosologice.

Aplicarea scalelor de evaluare cantitativă se face ulterior formulării diagnosticului bazat pe criteriile acceptate și invocate. Dintre multele scale existente pentru cercetare, s-au folosit constant BPRS și scalele Andreasen pentru schizo+ și schizo-. În ultimul deceniu și în prezent, e folosită intensiv scala PANSS, mai ales în studiile psihofarmacologice. (25) PANSS are avantajul că înregistrează atât simptomatologia pozitivă din schizofrenie, cât și cea negativă și dezorganizantă, având și o scală de psihopatologie generală, care permite captarea unor stări comorbide sau a unor simptome adiacente. Și alte caracteristici de construcție și exploatare o fac utilă în evaluarea cantitativă succesivă a psihozelor în general. Deși nu e specifică schizofreniei, ea captează și simptomatologia acesteia.

PANSS conține 30 itemi semiologici clar definiți și exemplificați care sunt evaluați cu o scală likert cu 7 puncte pe baza observării directe, a răspunsurilor la întrebări, a informațiilor ce rezultă din observația clinică și a informațiilor obținute de la persoane ce cunosc bine pacientul (Tabelul II). Itemii sunt modulari, nesistematizați și se intersectează. Astfel, de exemplu, pentru delir există un item special (1), dar referințe la delir mai pot fi derivate din 5 itemi (5, 6, 15, 17, 27) dacă la aceștia scorul e mare (dacă e mai mic, poate fi vorba doar de o idee supraevaluată sau o trăsătură de personalitate). În schimb, pentru halucinații avem doar un item, iar simptomele de prim rang Schneider sunt incluse la itemul 1 (deliruri, care pot fi bizare). PANSS cotează destul de diferențiat atitudini dispoziționale ale subiectului în timpul interviului prin 6 itemi (7, 8, 16, 18, 21, 25). Modul de evaluare a simptomatologiei schizo-negative și schizo-dezorganizante e destul de nuanțat realizată prin 8 itemi (8, 9, 10, 11, 13, 21, 29, 30). Anxietatea, depresia și grandiozitatea

sunt și ele surprinse. Prelucrarea protocolului permite scoruri pentru simptomatologia psihotică (schizofrenă) pozitivă și negativă (fapt ce e menționat în denumirea scalei), dar și pentru cea dezorganizantă. Cele 7 nivele de evaluare a intensității asigură o mare sensibilitate la evaluarea în timp a simptomelor.

Scala PANSS are la bază și o interpretare teoretică a simptomatologiei din schizofrenie, pe care, inițial, Kay a realizat-o sub forma unei piramide ale cărei colțuri ar reprezenta convergențele sindromatice. Ulterior, Lindermyer et al (1994) au propus un model cu 5 factori al schizofreniei constând din – factori pozitivi, negativi, unul al excitației (ostilitate, necooperare, slab control al impulsurilor), un factor cognitiv (dezorganizare conceptuală, dificultăți în gândirea abstractă, dezorientare, atenție scăzută, preocupare) și depresie. După cum se poate observa, dimensiunea dezorganizantă e redusă la cogniție și sunt înregistrate factorial tendința la depresie, excitație și ostilitate ca dimensiuni ale schizofreniei. Această opțiune se plasează în tradiția încercării de lectură a psihopatologiei, în cazul de față a schizofreniei, prin clustere simptomatice cu o foarte vagă teoretizare de ansamblu, având în spate ideea că prin cumulul inductiv empiric de factologie se degajă patternuri semiologice semnificative pentru o realitate subjacentă.

	A	B	CI	C2
	Observare directă	Răspuns direct la întrebări	Informații de la observatori din clinică	Alte persoane familie
1. delir		+	+	+
2. dezorganizare	+	+		
3. halucinații	+	+	+	+
4. excitație	+		+	+
5. grandoare	+	+		
6. suspiciune	+	+		
7. ostilitate	+		+	+
8. tocire afectivă	+			

9. retardare emoțională	+		+	+
10. sărăcirea relațiilor	+	>		
11. retragere socială pasivă			+	+
12. gândire abstractă		+		
13. lipsa spontaneității	+	+		
14. gândire stereotipă	+	+		
15. somatice		+		
16. anxietate	+	+		
17. vinovăție	+	+		
18. tensiune	+	+		
19. manierisme	+		+	+
20. depresie	+	+		Jr
21. inhibiție motorie	+		+	+ V
22. necooperare	+		+	+
23. conținut neobișnuit al gândirii		+		
24. dezorientare		+		
25. atenție scăzută	+			
26. lipsa judecății		+		
27. tulburarea voinței	+	+		
28. impulsivitate	+		+	+
29. preocupări autiste	+		+	+
30. evitare socială activă			+	+

Tabel II. O repartizare a itemilor din PANSS în raport cu sursa de informație

Există multiple scale de evaluare a unor dimensiuni simptomatologice țintite din schizofrenie. De exemplu, privitoare la anhedonie, delir, dezorganizare etc. Apoi, există scale de evaluare a riscului și prodromului, a adaptării sociale etc. Ele sunt utilizate în diverse cercetări, inclusiv

în cele terapeutice, medicamentoase și de reabilitare. Toate scalele, în afară de cele generale, necesită ca diagnosticul de schizofrenie să fie în prealabil pus cât mai pertinent și detaliat. Abordarea criteriologică și metric cantitativă ajută foarte mult clinica psihiatrică actuală. Ea nu se substituie însă tradiției diagnostice clinice nemijlocite a psihiatriei, experienței și judecății evaluatorului, și nu anulează necesitatea de a se tenta elaborarea de modele teoretice.

Diagnosticarea schizofreniei e un proces dificil și se cere făcut cu multă competență și nuanțare. Este vorba de a identifica o tulburare psihotică funcțională-endogenă în termeni tradiționali, care are importante specificități în raport cu tulburările afective periodice, în primul rând în raport cu cea bipolară, dar care se diferențiază, în specificul său, și de psihozele centrate pe delir, care au ca referențial delirul cronic sistematizat; iar ca formă specială, tulburarea delirantă (halucinatorie) paranoidă neschizofrenă. Diferența față de psihoza acută și tranzitorie o face, în primă instanță, durata episodului, dar diagnosticianul trebuie să aibă tot timpul în vedere aspectul longitudinal, perspectivă în care diagnosticul de schizofrenie poate să se impună la un moment dat, în diverse corelații sincrone și diacrone cu alte psihoze funcționale.

Ideea de bază este că diagnosticianul nu trebuie să caute o boală gata făcută, ascunsă un timp și care, la un moment dat, iese la iveală, astfel încât problema e doar de a fi găsită în timp util și identificată exact. Schizofrenia, ca și alte stări psihopatologice, emerge și se construiește din potențialitățile adaptative și creatoare ale psihismului individual, care, în unele cazuri, se organizează vulnerabil și intră în criză, în dezordine și deficiență începând cu un moment dat. Diagnosticul de episod, de boală se conjugă cu sensul adânc al „diagnosticului” caracterial și de persoană, cu „diagnosticarea” șanselor și perspectivelor existențiale ale subiectului, cu destinul său.

## ***Bibliografie***

1. Liddle PF Descriptive clinical features of schizophrenia. In McGelder, N.C. Andreasen, J.J.Lopez Ibor Jr.J.R. Geddes (eds) *New Oxford Textbook of Psychiatry*, Oxford University Press, 2009;571-576
2. Kirpatrick B. Tek C, Schizophrenia : clinical features and Psychopathology Concepts. In : Kaplan and Sadock *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, vol.I Lippincot Williams&Wilkins. 1416-1436<sub>4</sub>
3. McKenna P J, *Schizophrenia and related syndromes*, Routledge, London, New York, 2007
4. Prelipceanu D. *Psihiatrie clinică*, București: Editura Medicală, 2011.
5. Möller H J Lanx G, Kapfhammer H P, *Psychiatrie und Psychotherapie*, Ed.Springer Berlin, Heidelberg, 2003.
6. Andreasen NC. *Scale for Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) Iowa City : University of Iowa, 1984.
7. Andreasen NC. *Scale for Assessment of Negative Symptoms* (SANS). Iowa City : IA: University of Iowa; 1983.
8. Lăzărescu M, Bărănescu R. *Psihopatologia descriptivă*. Iași:Editura Polirom, 2011.
9. Minkowski E. *Schizophrenia*. București >Ed.Trei, 1999.
10. Sass, LA Self disturbance in schizophrenia : hiperreflexivity and diminished self affection. In T.Kircher A David (eds). *The self neuroscience and Psychiatry*, Cambridge 2003: 242-271.
11. Scharfetter Ch The self experienced of schizophrenia. In T. Kircher and A.Davis (eds). *The Self in Neurosciences and Psychiatry*, Cambridge 2003:272-292.
12. Zahavi D Phenomenology of self. In T.Kircher and A.Davis (eds). *The Self in Neuroscience and Psychiatry*, Cambridge 2003: 56-75.
13. SCAN Schedule for Clinical Assesement in Neuropsychiatry, WHO Geneva, 1992.
14. Liddle PF The symptoms of chronic schizophrenia. Reexamination of the positive and negative dichotomy. *Brit JPsychiat* 1987; 151:145-151.
15. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*, 15. Aufl.Stuttgart, New York: Georg Thieme, 2007.
16. Lăzărescu M. *Bazele Psihopatologiei Clinice*, București: Editura Academiei Române, 2010.
17. Chung MC, Fulford K.W.M., Graham G. *Reconceiving schizophrenia*, Oxford University Press, 2007.

18. DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
19. ICD-10, Clasificarea Tulburărilor Mentale și de Comportament, București Ed. All (text original publicat 1992).
20. Mameros A, Andreasen MC, Tsuang MT (eds). *Psychotic continuum*. Springer Verlag. 1995.
21. Mameros A, Akiskal HS (eds). *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge University Press, 2007:299.
22. Brunette M.F., Noordsy D.L., Green AI.Co-occurring Substance use and Other Psychiatric Disorders. In: Liberman J.A., Stroup T.S., Parkins D.O.(eds). *Textbook of schizophrenia*.. Washington DC, London, England. American Psychiatric Publishing. 2006: 223-245.
23. Patel J K, Pinals DA, Breier A. Schizophrenia and other psychoses. In: Tasman A, Kay J, Lieberman A and all. *Psychiatry. Third Edition*, Vol.I. Wiley- Blackwell, JohnWiley & Sons Ltd: 1201-1282.,
24. AMDP Arbeitsgemeinschaft für Metodik und Dokumentation in der Psychiatrie, Göttingen: Ed. Hogrefe, 1995.
25. Lindemayer J P Kahn A. Psychopathology. In : Liberman JA, Stroup TS, Parkins DO (eds). *Textbook of schizophrenia*., Wahington DC, London, England: American Psychiatric Publihing. 2006: 187-222.

# **Evoluția și prognosticul schizofreniei**

## **Evoluție și prognostic din perspectiva deficitului cognitiv**

### **Generalități**

Problema deficitului cognitiv în schizofrenie a fost pusă încă de Kraepelin care a etichetat tabloul folosind noțiunea de „Dementia Praecox”. După o perioadă de relativă neglijare, odată cu introducerea agenților antipsihotici moderni, tema este reluată de literatura de specialitate. Introducerea noilor tehnici imagistice a facilitat și mai mult cercetarea în domeniul cogniției.

Deși s-au obținut rezultate remarcabile în controlul psihozei, există o serie de dificultăți și eșecuri în domeniul reabilitării bolnavilor psihotici, ceea ce face ca domeniul cogniției să rămână în centrul cercetării psihiatrice. Cogniția și schizofrenia sunt două fenomene complexe. Deficitul (nu există diferențe clar stabilite ca terminologie între „deficit” și „deterioare”, cei doi termeni fiind folosiți cu aceeași semnificație) cognitiv este un element central și nu un epifenomen corelat bolii sau tratamentului. Deci, până în prezent, deficitul cognitiv nu reprezintă un criteriu de diagnostic pentru schizofrenie, deși tabloul clinic și pattern-ul evolutiv sunt, în mod evident, corelate.

Profilul deficitelor cognitive în schizofrenie variază în literatura de specialitate.

Opinia grupului de experți a subcomitetului pentru neurocogniție menționează că cele mai importante domenii sunt: memoria lucrativă, atenția/vigilența, învățarea verbală și memoria, învățarea vizuală și memoria, atribuirea și rezolvarea de probleme, viteza de procesare și cogniția socială.



## **Dinamica longitudinală a deficitului cognitiv**

Una din problemele mult dezbătute este răspunsul la întrebarea – când apare deficitul cognitiv?

În literatura de specialitate există menționate trei direcții referitoare la momentul apariției în timp a deficitului cognitiv. O direcție emite ipoteza că procesul de boală însuși se manifestă ca deficit cognitiv, ceea ce înseamnă că deficitul este profund, extins, prezent încă din fazele timpurii de dezvoltare, detectabil încă anterior debutului bolii și evident prezent manifest la debutul simptomelor psihotice. Acești pacienți au suferit diverși stresori în stadiile timpurii dezvoltamentale și/sau au și o predispoziție genetică (1).

Studiile pe cohorte epidemiologice (2, 3) demonstrează evident pattern-uri de declin cognitiv timpuriu din copilărie, la viitorii pacienți schizofreni.

Există date care arată că adolescenții care dezvoltă ulterior schizofrenie au media IQ cu 10 puncte mai joasă decât media grupului de vârstă de control.

Rămâne încă neclar în ce măsură deficitul cognitiv premorbid reprezintă trăsături statice sau acest deficit progresează în timp (4, 5).

Studiile arată că pe lângă deficitul cognitiv generalizat există și deteriorare cognitivă specifică încă din adolescență (memoria lucrativă, atenția, funcțiile executive), reprezentând un deficit nuclear. Deficitul de atenție este un element predictiv la copiii care ulterior dezvoltă schizofrenie. Sugestive pot fi și scorurile scăzute la testele verbale, nonverbale și educaționale de matematică și aritmetică.

Teoria deficitului cognitiv premorbid este cea mai acceptată în literatura de specialitate.

Există unele studii în literatură ce susțin că deficitul cognitiv devine manifest doar odată cu debutul simptomelor psihotice, devenind astfel un pattern relativ mai circumscris, un proces ce se autolimează.

O a 3-a direcție sugerează că deficitul cognitiv poate apărea concomitent cu debutul psihotic, dar deteriorarea cognitivă progresivă este asociată cu evoluția bolii, în special vizând atenția, memoria lucrativă și funcția executivă.

Deficitul cognitiv premorbid este asociat cu funcțiile cortexului prefrontal.

Analizând datele din literatură, rezultă că există un grup de pacienți cu afectare cognitivă premorbidă și deteriorare intelectuală, caracterizat printr-un profil neuro-cognitiv distinct.

Există însă și un grup de pacienți la care există semne minimale de deficit cognitiv ce au o bună funcționalitate, fără declin intelectual, funcțiile cognitive fiind păstrate.

Acest fapt sugerează o heterogenitate etiologică a schizofreniei și existența unor tipuri diferite de boală, cu trăsături genetice și de mediu diferite.

Studiile primului episod de psihoză furnizează o serie de date asupra deficitelor cognitive intrinseci, prezente la debut. Studiul „West London First Episode Study” (6), la 136 de subiecți cu schizofrenie și 81 de persoane de control, folosește examinarea QI, a memoriei și a funcțiilor executive, pentru a caracteriza natura deficitului cognitiv și relațiile specifice cu simptomele și durata psihozei netratate. Studiul a folosit o gamă largă de teste din bateria CANTAB și a demonstrat că probanții au performanțe cognitive mult mai joase decât grupul de control în toate domeniile cognitive. Examinarea QI arată, de asemenea, un declin în cadrul primului episod de psihoză la 40% din cazuri. La 10%, QI a arătat valori scăzute în premorbid, rămânând la valori scăzute și după debutul bolii.

Jumătate din pacienți au avut QI normal în premorbid, neapărând deficit intelectual după debutul bolii. QI premorbid deficitar corelează semnificativ cu o vârstă timpurie de debut, susținând astfel ipoteza că valori joase ale QI sunt un factor de risc pentru dezvoltarea schizofreniei. Grupul de pacienți cu declin al QI a prezentat deteriorări ale tuturor componentelor domeniului cognitiv. Declinul apare în premorbid, anterior debutului bolii. Pe de altă parte, grupul de pacienți cu QI păstrat a rămas cu funcțiile cognitive normale după debutul bolii.

Nivelul de inteligență anterior debutului bolii influențează evoluția abilităților sociale și performanța profesională (7). Studiul Edinburgh High-Risk (EHRS) analizează un grup de control definit

„high-risk” pentru schizofrenie, adică persoane aflate în relație sangvină cu indivizi diagnosticați cu schizofrenie din perspectiva performanțelor cognitive.

Participanții „high-risk” care au dezvoltat schizofrenie au avut performanțe mai slabe decât cei care nu au dezvoltat boala din cauza unei vulnerabilități genetice.

În grupul care a avut doar simptome prodromale pe parcursul studiului s-au decelat, de asemenea, performanțe mai slabe față de grupul de control (grupul care nu a avut niciun simptom pe parcursul studiului).

Itemul cel mai afectat este memoria verbală, dar și funcția executivă.

Evoluția în timp nu a adus modificări esențiale. Memoria verbală și funcția executivă sunt trăsături stabile, deficitare la cazurile „high-risk”, pentru schizofrenie (8, 9).

Actualmente schizofrenia este văzută ca o boală neurodevelopmentală, în sensul că perturbări pre-perinatale ale creierului interacționează cu alți factori ce apar în copilărie și conduc la o vulnerabilitate în a dezvolta boala. Există un hiatus în timp de la perturbarea developmentală a creierului și apariția bolii ca urmare a procesului de maturare al creierului. Printre primele semne neuropsihologice apărute sunt perturbări ale funcției instrumentale de achiziție lingvistică (10).

O teorie alternativă susține că perturbărilor timpurii neurodevelopmentale li s-ar alătura și deficiențe ulterioare în maturarea creierului (11).

De asemenea, majoritatea datelor referitoare la teoriile degenerative vin din neurobiologie, rezultatele privind stabilitatea sau progresiunea deficitelor cognitive după debut rămân încă neclare (12).

Studiile longitudinale, în proporție mare, au găsit stabilitate a deficitelor cognitive în primii ani după debut, cu excepția deficitelor funcțiilor executive și a vitezei de procesare informațională care au scăzut după debut (13).

Pacienții cu debut timpuriu al primului episod sunt cu deficite cognitive mai intense decât cei cu debut mai tardiv. Rămâne însă deschisă întrebarea dacă deficitul este deja de la debut sau o expresie a progresiunii bolii în timp. Au fost găsite diferențe ale tipului de deficit comparând debuturile timpurii cu debuturile la vârsta adultă: debuturile

timpurii au deficiențe în rezolvarea de probleme, pe când adulții au în special scăderea timpului de reacție (latențe mari).

Există și teorii conform cărora progresiunea deficitelor cognitive la debuturile timpurii s-ar datora continuării proceselor de maturare ale creierului până spre vârsta adultă. Studiile longitudinale follow-up vor aprofunda ideea stabilității sau a progresiunii deficitelor cognitive dependente de vârsta de debut.

Toate studiile din literatură arată că dezvoltarea deficitelor cognitive în schizofrenie este un proces longitudinal prezent din copilărie, urmat de un declin al performanțelor anterior debutului și cu o progresiune ulterioară (14, 15).

În literatură se pune în discuție problema stabilității pe termen lung a deteriorării neuro-cognitive, dar părerile sunt împărțite (16).

Unii autori raportează chiar o ameliorare modestă sau selectivă în timp (17).

Problema urmăririi longitudinale a deficitelor cognitive trebuie să se facă diferențiat pe funcții specifice. Funcția executivă este deteriorată semnificativ (>50%) încă de la primul episod.

Se pare că nu există progresie în timp al acestui deficit, dimpotrivă, unele studii arată că ar exista chiar și o ameliorare.

În contrast, performanța vizuo-spațială poate fi intactă la debutul simptomelor, dar cu declin progresiv ulterior, declin ce este factor predictiv pentru un outcome funcțional sărac (18).

Studiile pe copii „high-risk”, cu unul sau doi părinți biologici bolnavi de schizofrenie, au arătat marcate deficite ale atenției cu rol predictiv. Scoruri scăzute la testele verbale, nonverbale, educaționale de matematică, aritmetică au valoare predictivă fiind factori semnificativi de risc (19).

Deficitele cognitive sunt certe la copiii „ultra-high-risk” ce au deja simptome minore (20, 21).

Odată ce primul episod de psihoză este manifest, se detectează deficite cognitive severe (inclusiv anterior oricărei medicații).

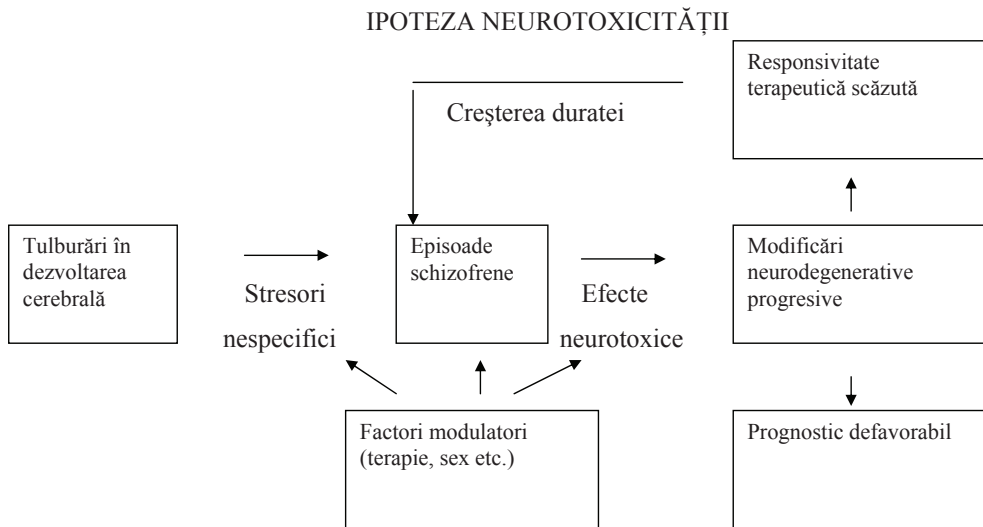
Există date în literatură ce analizează punctual anumite deficite cognitive și importanța lor prognostică. La pacienții cu prim episoade de psihoză s-a constatat o deteriorare a performanței vizuo-spațiale a memoriei

lucrative în dinamică. În contrast, performanța la testele statice nu a fost așa de mult afectată. Versiunea în dinamică este predictivă pentru evoluție, pe când cea statică nu (22). Alte studii au prezentat rezultate similare (23).

Deoarece datele din literatură sunt încă neclare se impune necesitatea unor studii longitudinale, cu o perioadă mai mare de urmărire (studii pe termen lung).

O importanță deosebită o au markerii neuro-cognitivi în cadrul primului episod de psihoză (24).

Studiile longitudinale efectuate precizează următoarele aspecte: deficitul cognitiv prezintă o relativă stabilitate în timp, în contextul variabilității frecvente a simptomelor schizofrene, în special cele pozitive.



Modelul ipotezei neurotoxicității, relația DUP – prognostic nefavorabil.

Legat de simptomele negative, deși există corelații punctuale cu simptomele cognitive, nu s-a observat o relație predictivă pe termen lung între variabile.

Pe termen lung, deficitul cognitiv corelează semnificativ predictiv cu deficitul funcțional (25), rezumă datele unui studiu longitudinal (perioadă de observație 4-5 ani) și găsește o stabilitate a disfuncției cognitive cu excepția „memoriei verbale”, la care s-a constatat o agravare

la momentul catamnezei comparativ cu internarea index. STIRLING și colab. (2003), detectează o deteriorare a funcțiilor vizuo-spațiale la o catamneză pe 10-12 ani (26).

De asemenea se precizează faptul că deficitul cognitiv nu este specific schizofreniei; el se evidențiază și în tulburările afective cu simptome psihotice. Se ridică astfel întrebarea dacă deficitul cognitiv nu este un indicator de vulnerabilitate pentru spectrul psihozelor.

### **Importanța DUP (Duration of Untreated Psychoses – durata psihozei netratate) asupra evoluției bolii**

Importanța prognostică a DUP este o temă pregnantă în literatura de specialitate.

Majoritatea studiilor relevă o corelație directă între durata DUP și evoluția pe termen scurt, DUP lung – evoluție proastă – cu simptomatologie severă.

Importanța DUP asupra evoluției pe termen lung este însă discutabilă. În primul rând, majoritatea studiilor evolutive sunt de tip retrospectiv, foarte puține fiind prospective.

Waddington și colab. (1995) (27) arată, la catamneza pe 10 ani, că pacienții cu DUP lung au avut o simptomatologie negativă semnificativ mai intensă. Aceleași rezultate le obține și Scully și colab. (1997), la o catamneză de 12 ani, și Bottlender și colab. (2003), la o catamneză de 15 ani.

Se ridică întrebarea legitimă legată de mecanismele prin care un DUP lung determină o evoluție deficitară.

Moller și colab. (2004) aduc în discuție ipoteza neurotoxicității. Conform acestei ipoteze, în creierul pacienților cu psihoză acută apar procese neurotoxice în relație cu modificările morfologice ale creierului și cu răspunsul terapeutic, modificări ce sunt de tip neurodegenerativ progresive și persistente.

### **Cogniția și competența socială**

Funcționarea cognitivă este o componentă importantă pentru abilitățile sociale ce, la nivelul lor sunt definatorii pentru competența socială și funcționarea socială. Pentru a fi eficient într-o anumită situație socială, persoana trebuie să fie capabilă să extragă parametrii relevanți situațional (percepție socială), apoi să genereze răspunsuri posibile

alternative, necesare formulării scopurilor, să analizeze avantajele și dezavantajele fiecărei soluții și apoi să o aleagă pe cea mai bună (rezolvarea de probleme, abilități cognitive); urmează etapa de formulare a unui plan de acțiune, iar pentru implementarea acestui plan sunt necesare abilități sociale.

Demersul de mai sus reprezintă tipul model al abilităților sociale determinant al competenței sociale.

Relația dintre funcționarea cognitivă și funcționarea socială sugerează că deteriorarea cognitivă este un important predictor pentru outcome-ul în schizofrenie (deteriorare severă, outcome deficitar). Funcționarea cognitivă corelează cu gradul de dizabilitate socială.

Deteriorarea cognitivă premorbidă, dar și cea apărută după debut semnificativă/severă se asociază cu o evoluție deficitară a bolii, costuri psihiatrice ridicate și dificultăți în intervențiile de reabilitare.

### **Funcționarea cognitivă, simptome negative și evoluția bolii**

Există o serie de motive pentru a considera că semnificația prognostică a deteriorării cognitive în schizofrenie poate fi explicată de simptome negative ca: anhedonia, apatia, retragerea socială, aplatizarea afectată, alogie, anergie. Există o suprapunere conceptuală între aceste constante, unele simptome sau defecte fiind considerate atât simptome negative, cât și elemente ale deteriorării cognitive. La o analiză mai atentă doar apatia – anhedonia a corelat cu funcționalitatea premorbidă, funcționarea socială pe parcursul bolii și rata recăderilor.

Pe de altă parte, simptomele negative corelează moderat cu severitatea deficitelor cognitive.

Ca și deteriorarea cognitivă, simptomele negative sunt relativ stabile în timp și sunt asociate cu o psihopatologie severă, funcționalitate premorbidă intens afectată și prognostic rezervat. Severitatea simptomelor negative corelează cu performanța percepției sociale, abilitățile sociale conducând astfel la o performanță socială săracă și o funcționalitate socială deficitară, răspunzătoare de o evoluție agravantă a bolii.

Asocierea dintre funcționalitatea cognitivă, adaptarea socială și simptomele negative și interconexiunile dintre ele sunt încă obiectul

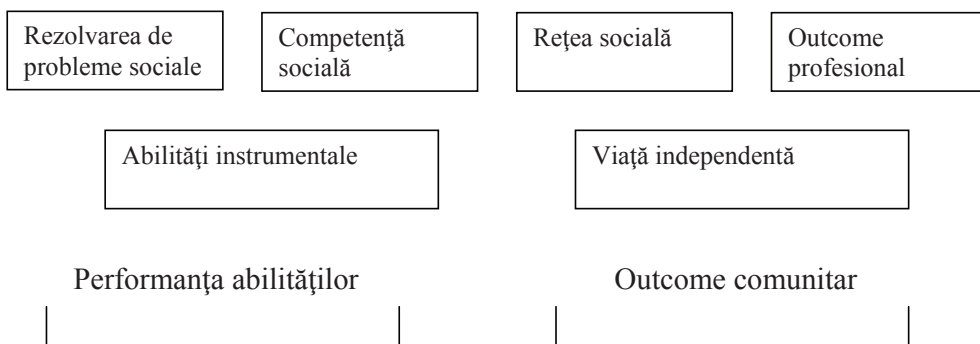


Fig. 1 Domeniile outcome-ului funcțional privit de-a lungul unei dimensiuni, ipotetic, de la proximal la distal

unor studii controversate. Nu există păreri unanime în privința prognosticului dintre deteriorarea cognitivă și simptomele negative vizavi de prognostic. Chiar mai mult, ele se asociază diferențial cu anumite dimensiuni ale funcționării sociale: simptomele negative cu relațiile sociale și activitățile recreative, pe când simptomele cognitive cu igiena personală și performanța vocațională.

Funcționarea cognitivă, ca element predictiv pentru reabilitare (în special vocațională) și terapie cognitivă, este tema multor studii în literatura de specialitate. Deși toate studiile relevă importanța predictivă față de răspunsul la reabilitare, este nevoie de mai multe date pentru a formula rezultate clare, în funcție de diversele tipuri de intervenție și diverse componente ale funcționalității cognitive și sociale.

Există studii care arată un răspuns diferențiat pe sexe, legat de funcționalitatea cognitivă și reabilitare. Femeile au în general o evoluție mai benignă, funcționarea premorbidă mai bună, spitalizări mai puține și o funcționare socială și profesională mai bună decât bărbații. Diferențele se mențin și în privința răspunsului la intervențiile de reabilitare.

### **Deficitul cognitiv și outcome-ul funcțional**

Outcome-ul funcțional se referă la o varietate de domenii ce implică achiziția și menținerea unor abilități necesare pentru funcționarea socială, profesională și comunitară.



Pentru a înțelege relațiile dintre deficitul cognitiv și outcome-ul funcțional trebuie să privim la mecanismele de interacțiune, așa-numiții mediatori, adică acele variabile intermediare între cogniție și outcome. Menționăm, în acest capitol, percepția afectivă: acea abilitate de a percepe, interpreta și procesa expresia emoțională la alte persoane. Ea se bazează pe o serie de procese neuro-cognitive fundamentale.

Percepția afectivă se leagă de competența socială și percepția socială, inclusiv de adaptarea socială.

Diversele domenii ale neurocogniției – memoria imediată, vigilența – sunt factori predictivi pentru outcome-ul funcțional. Având în vedere și factorii mediatori, putem înțelege determinanții importanți ai perturbărilor funcționalității sociale și profesionale.

Conform cercetărilor ultimilor ani, cogniția socială este acea abilitate de a percepe intențiile și dispoziția altora, incluzând acele procese cognitive ce sunt implicate în gândurile despre sine, alții, situația socială și interacțiuni sociale. Cogniția socială este relativ independentă de celelalte aspecte cognitive, dar are o bază neuronală dovedită.

Cogniția socială cuprinde următoarele domenii majore ce se corelează cu funcționalitatea:

a) Teoria minții (Theory of Mind) (abilitatea de a-ți reprezenta starea mentală a altora sau de a face presupuneri vizavi de intențiile lor)

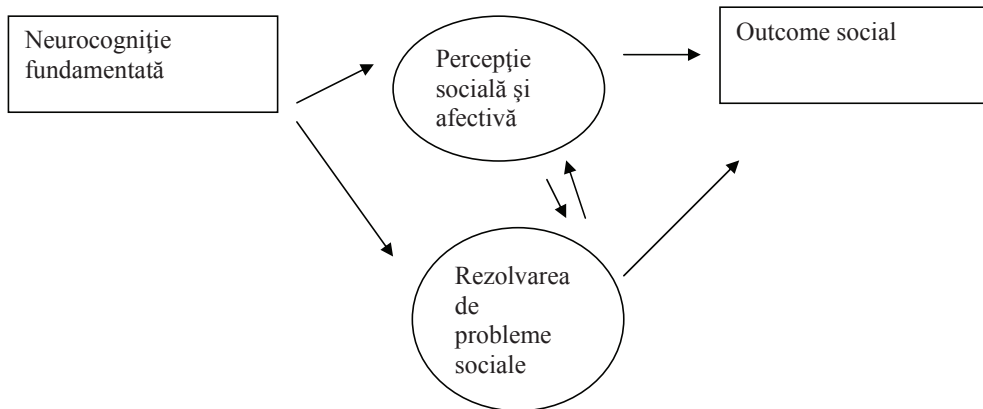


Fig. 2. Cogniția socială – mediator al outcome-ului social

ce este în relație directă cu funcționalitatea socială globală și abilitățile sociale și simptomele negative.

b) Stilul atribuțional (modul în care o persoană explică diversele finalități – fie pozitive fie negative) care se leagă de outcome-ul social doar indirect, prin intermediul nivelului de expresivitate al simptomatologiei.

c) Recunoașterea (cogniția) expresiilor afective la nivelul feței altor persoane. Schizofrenii au deficite în identificarea și discriminarea expresiilor faciale emoționale (în special negative), ce se află în relație directă cu funcționalitatea socială globală, calitatea vieții și abilitățile sociale. Longitudinal există o relativă stabilitate a acestor deficite.

Follow-up la 5 ani a arătat că deteriorarea poate fi parțială, doar în anumite domenii ale cogniției sociale.

### **Dizabilitatea socială**

Deficitele funcționării sociale sunt elemente importante pentru schizofrenie.

Îmbunătățirea funcționării sociale și personale este considerată factori importanți corelați outcome-ului, dar și criterii pentru definirea remisiunii și recovery.

Dizabilitatea socială este definită ca o perturbare determinată de prezența diferitelor tipuri de deterioare în performarea rolurilor specifice: ocupațional, familial, social (recreațional) în comparație cu ceea ce ar fi de așteptat de la individul în cauză, în funcție de grupul comunitar din care face parte.

Există o serie de studii longitudinale cu referința la această temă. Wiersma et al (2000) (28), într-un studiu pe 349 de pacienți schizofreni, găsesc 14% fără disabilitate socială, dar la celălalt pol 59% au disabilitate severă.

Marneros et al (1990) (29) găsesc rezultate similare. Autorii arată că perturbările în executarea rolurilor sociale nu sunt specifice tipului de boală (încadrării diagnostice) ci corelează cu severitatea bolii. Severitatea psihopatologiei este elementul esențial cu determinism asupra funcționării sociale.

Simptomele negative și cognitive (în mare parte nespecifice schizofreniei) corelează cu perturbările sociale. Ele explică 40-60% din variabilitatea outcome-ului funcțional.

Unii autori leagă dizabilitatea socială de stigmatizare, discriminare, excludere. Întrebarea crucială rămâne, însă, care sunt triggerii stigmatizării, excluderii sociale, diagnosticul sau simptomele și tulburările comportamentale? Nu eticheta diagnostică este definitorie, ci nivelul simptomelor și modificărilor comportamentale.

Cert este că dizabilitatea/funcționarea socială este determinată de o multitudine de factori.

Ea nu este statică, ci un proces dinamic ce se poate schimba longitudinal.

**Funcționarea socială** – se referă la acele domenii ale comportamentului ce implică interacțiunea cu alții, altfel spus nivelul, parametrul la care individul funcționează în societate.

Operaționalizarea acestui aspect a fost făcută de Morrison și Bellack. Se descriu două nivele: a) nivelul microcomportamentelor (multe dintre ele fiind conceptualizate în termenul de abilități sociale); b) nivelul macrocomportamentelor – analog cu ceea ce se numește adaptarea socială – adică îndeplinirea rolurilor în diverse domenii.

Predictorii pentru o funcționare socială deficitară țin atât de variabile individuale cât și de variabile de mediu (sex masculin, tulburări cognitive intense, simptome negative severe, respectiv rețea socială săracă, factori protectiv deficitari, stresori intensi).

În îndeplinirea rolurilor familiale în țările dezvoltate, femeile schizofrene au performanțe mai bune decât bărbații, inclusiv în găsirea unui partener.

Ca factor explicativ ar fi faptul că femeile au o vârstă la debut mai mare și existența unor factori culturali legați de toleranță și performanță.

În privința rolului maternal, lucrurile sunt diferite (dificultăți intense de multe ori).

În funcționarea socială, trebuie luate în calcul o serie de bariere economice, cu absența structurilor necesare, dar și factori de stigmatizare, discriminare.

## **Funcționarea profesională**

Deteriorarea funcționalității profesionale este o caracteristică generală pentru schizofrenie. Studiile longitudinale confirmă acest fapt. Chiar mai mult, sunt autori care afirmă că acest lucru apare deja la 6-18 luni de la primul episod.

Declinul profesional – rata mare de neangajați determină: dificultăți financiare, dependența de familie, contact social restrâns, cu marginalizare socială, stimă de sine scăzută.

Toate acestea pot supraadăuga anxietate, depresie, care sunt factori ce cresc vulnerabilitatea și imprimă un curs nefavorabil al bolii. Nivelul educațional, istoria premorbidă a performanței, competitivității în muncă și statutul profesional la debut pot fi elemente predictive pentru evoluția profesională în schizofrenie. Statutul de neangajat se corelează și cu simptomatologia (predominant simptome negative), abilitățile sociale și deteriorarea cognitivă.

## **Prognostic**

Kraepelin (1901) (30) privea evoluția schizofreniei ca invariant spre dementia praecox. Pentru Bleuler, dementia praecox rămâne schizofrenie. În anii 1920-1930, Langfeldt (1937) (31) împarte evoluția schizofreniei în forme tipice și atipice ca importanță prognostică: evoluție de tip procesual, respectiv reactivă.

Evoluția de tip procesual, nefavorabilă, cu deteriorare ar fi predictibilă prin:

- dificultăți în performanța premorbidă (emoțională și intelectuală);
- absența factorilor precipitanți;
- debut insidios;
- simptomatologie caracterizată în principal prin: autism, tocire emoțională, depersonalizare, derealizare;
- mediu defavorabil anterior și post debut boală.

Evoluția reactivă, „prognostic spontan”, favorabil se caracterizează prin:

- personalitate premorbidă emoțional și intelectual bine dezvoltată;

- prezența factorilor precipitanți;
- debut acut;
- tablou clinic mixt cu: elemente afective, psihogene, fără tocire emoțională;

- mediu favorabil anterior și post debut cu atitudini psihologice corecte.

Răspunsul terapeutic este diferit la cele două forme evolutive.

Maturitatea socială premorbidă este un element de prognostic.

Pe decade de vârstă, cu rol important sunt: buna adaptare școlară, comportament extrovertit, absența comportamentului disruptiv, bună adaptare socială.

Trăsăturile schizoide, nivel intelectual scăzut, sărăcia relațiilor sociale, situația de solitar sunt elemente de rău prognostic.

Clasic, este inventarul factorilor de prognostic făcut de Herron (1962) (32).

Un pacient procesual se caracterizează prin: traume psihologice timpurii, asociere de comorbidități somatice severe și prelungite, membri bizari în familie, dificultăți școlare, probleme familiale determinate de comportamentul pacientului, introversiune și activități solitare, probleme majore în funcționarea socială, mamă reactivă sau hiperprotectoare, tată reactiv, dificultăți sexuale, debut insidios, fără factori de stres asociați, agresivitate, răspuns scăzut la medicație, spitalizări prelungite, productivitate psihotică, masivă, fără simptome afective asociate, depersonalizare, deliruri somatice, pierderea decenței.

În contrast, un pacient reactiv prezintă: istorie psihologică adecvată, sănătate somatică bună, membrii familiei normali, adaptare școlară bună, fără perturbări comportamentale, trăsături extrovertite, istorie socială adecvată, mamă fără disfuncționalități, tată idem, comportament heterosexual adecvat, debut acut asociat cu stresul, eventual agresiune verbală, răspuns bun la tratament, spitalizări scurte, productivitate minimă, simptome afective asociate, fără depersonalizare, fără delir somatic, menținerea decenței.

Distincția procesual – reactiv a fost o temă importantă în literatura de specialitate, astăzi se cunoaște că cele două tipuri au și etiologie distinctă. Termenul procesual se leagă de programarea biologică în

sistemul developmental, indiferent de mediu. Termenul reactiv se corelează în special cu evenimentele mediului și factorul psihogen. Procesul înseamnă simptome negative, deteriorare funcțională, în contrast cu reactiv. Această distincție urmează să fie validată de studiile imagistice.

### **Remisiune și „recovery” (revenire, reșezare)**

Schizofrenia este un proces complex, dinamic și multidimensional.

Deși ideea de heterogenitate a fost postulată încă de Kraepelin, viziunea ulterioară a mers mai ales spre o atitudine pesimistică în ceea ce privește outcome-ul. Efectuarea unor studii longitudinale riguroase a început să aducă o nouă lumină în această perspectivă și să introducă noțiunea de remisiune și recovery, de vreme ce ele raportează între 20 și 65% de cazuri cu outcome bun. Psihiatria modernă are sarcina de a cuantifica concepte complexe, subiective.

Grupul de lucru asupra temei „Remisiunea în schizofrenie” definește remisiunea simptomatică ca o stare în funcție de severitatea simptomatologiei – absența sau prezența minimală/ușoară a simptomelor, astfel încât să nu interfere semnificativ cu comportamentul.

Ulterior, criteriului legat de psihopatologie i s-a adăugat cel de funcționalitate. Remisiunea este o prerechizită pentru ameliorarea funcțională. Remisiunea poate prezenta un grad relativ înalt de stabilitate în timp.

Doar 10% din cazuri își pierd, în timp, calitatea de remiși. Simptomele negative și afective sunt elemente critice pentru stabilitatea remisiunii.

Cu toate că adaptarea premorbidă, durata psihozei netratate sunt elemente importante de prognostic, relația lor cu simptomele negative este încă neclară.

Comorbiditatea depresiei și a suicidalității nu influențează așa mult outcome-ul funcțional.

Remisiunea este un concept necesar, dar nu suficient pentru a descrie dimensiunea evolutivă a schizofreniei, este doar unul din pașii

spre recovery. Recovery este un fenomen mai antrenant, pe termen lung, în care o persoană este relativ fără psihopatologie, și are abilitatea de a funcționa în comunitate. Asociația Americană de Psihiatrie definește recovery prin: 1. capacitatea persoanei de a spera și de a duce o viață cu sens; 2. autonomia pacientului bazată pe dorințele și posibilitățile sale; 3. demnitatea și respectul de sine al pacientului; 4. acceptarea și integrarea deplină a pacientului în viața comunitară; 5. asumarea unei dezvoltări (deveniri) normale. Altfel spus, este vorba de abilitatea pacientului de a face față cu succes la provocările vieții.

Cercetările din acest domeniu fac tot mai mult diferența între recovery din „Schizofrenie” și „a fi în recovery”, situație ce are mai ales o conotație socială și politică (CAMUS – lucrul important este nu să fi vindecat, ci să trăiești o viață plină și cu sens, alături de deficiențele tale). Este vorba de dreptul la autodeterminare, de management al vieții, de a se angaja cu sens pe drumul provocărilor, dincolo de prezența unei boli cu impact pe termen lung.

Astfel pacienții devin parteneri în procesul terapeutic cu drept de informare și de a lua parte la decizii, persoane ce sunt tratate cu respect de către semenii lor, chiar dacă prezintă o dizabilitate.

### **Evoluția schizofreniei fără medicație**

Studiile longitudinale efectuate identifică un subgrup de schizofrenici care întrerup medicația după spitalizarea inițială și au o evoluție bună, fără recăderi și cu un outcome funcțional bun. În literatura de specialitate, o serie de autori și-au pus problema identificării factorilor ce ar putea circumscrie acest grup.

Acest grup, de obicei, au părăsit sistemul psihiatric și din acest punct de vedere pot fi mai greu depistați la studiile catamnestice pe termen lung.

Cei mai importanți parametri caracteristici acestui grup au fost elementele ce țin de personalitatea premorbidă: tărie interioară, atitudini de tip internal (efort personal de depășire a situației, resurse interne ce permit o dezvoltare permanentă de noi abilități de coping, cu îmbunătățirea funcționării generale) – persoane ce preiau responsabilitatea pentru viața lor și imaginea de sine.

## **Dinamica modificărilor structurale și biologice**

În literatura de specialitate există studii ce relevă o modificare în dinamică, progresivă a morfologiei structurilor cerebrale în schizofrenie.

De Lissi și colab. (1997) (33) găsesc într-un studiu follow-u pe 5 ani o reducere globală a volumului creierului, iar Gur și colab. (1998) (34) găsesc o reducere a zonei frontale la 2,5 ani de la debut.

Moller și colab. (2004) (35) în studiile longitudinale efectuate, găsesc o reducere a volumului substanței cenușii și o lărgire a spațiilor lichidiene.

Există o serie de studii care arată o progresiune în timp a modificărilor structurale cerebrale – în special diminuarea volumului cortexului frontal asimilabile cu un prognostic deficitar – spre sever. Acestea se află în contradicție cu studiile care arată o stabilitate în timp a deficitului cognitiv. Poziționările diferite însă atestă un aspect clar susținut de toți autorii și anume: heterogenitatea în schizofrenie.

Aceiași autori fac o clasificare evaluativă, luând în considerare mai mulți parametri:

– prima grupă – aproximativ 20% din pacienți au un singur episod psihotic, fără deficite cognitive, fără simptome reziduale (sau eventual minimale), neurobiologie cu deficit, vulnerabilitate temporală și frontală stângă, necesitând doar medicație punctuală în episod; se asimilează tulburări schizofreniforme, cu un prognostic foarte bun.

– a doua grupă – aproximativ 50% din pacienți au recăderi ulterioare, cu simptome negative detectabile și stabile, cu deficite cognitive (memoria verbală, funcția executivă), neurobiologic și structural cu deficite bilaterale frontale și temporale, necesitând terapie neuroleptică de durată, este grupul etichetat cu diagnosticul de schizofrenie cu prognostic bun.

– a treia grupă – aproximativ 30% din pacienți, la care, după fiecare recădere, există o accentuare a simptomelor negative, deficitele cognitive sunt severe, inclusiv în memoria de lungă durată, există pe lângă modificările structurale și biologice fronto-temporale și o lărgire a ventriculilor cu accentuare progresivă, necesitând terapie permanentă; este grupul de schizofreni cu prognostic sever, echivalent cu schizofrenia kraepeliană – dementia praecox.



## **Modalități clinice evolutive ale schizofreniei**

Evoluția clinică a schizofreniei este heterogenă, fapt menționat de toate studiile longitudinale. Deși traiectoria evolutivă a fost spre deteriorare, Kraepelin și Bleuler au fost primii care au menționat diversele direcții evolutive. Kraepelin a observat că unii pacienți progresează lent, insidios, pe când alții, abrupt, cu declin imprevizibil. De cele mai multe ori, însă, evoluția a fost episodică, cu perioade de remisiune mai mult sau mai puțin completă. Exacerbările și remisiunile pot fi observate în toate stadiile bolii.

Deteriorarea la unii pacienți apare repede, la alții tardiv.

Unul dintre cele mai importante studii evolutive este cel al lui Bleuler (și fiii) (1972) (36), efectuat pe 200 de schizofreni, pe o perioadă de 20 de ani. Pe baza observațiilor, Bleuler ajunge la 3 concluzii: prima concluzie se referă la evoluția îndelungată a bolii; la ani și chiar decade de la debut, pacienții încă pot prezenta exacerbări acute cu simptome floride, cu trenduri evolutive diferite, fie spre ameliorare, fie spre agravare; – a doua concluzie se referă la faptul că unii pacienți pot prezenta perioade de stabilitate, pe o durată de cel puțin 5 ani.

În final, Bleuler concluzionează că schizofrenia nu este o boală univoc progresiv invalidantă în sens strict. Rata de pacienți ameliorați/neameliorați a fost aproximată la 20 de ani ai evoluției, ca și la 5 ani ai evoluției.

Există o împărțire stadială la Bleuler:

1. evoluția simplă – cu debut abrupt sau insidios, dar cu o progresiune permanentă (fără sau doar cu minimă remisiune) spre stadii finale de severitate diferită (ușoară, moderată, severă);

2. evoluția ondulantă – cu debut mai mult sau mai puțin acut și remisiune completă sau incompletă și, ulterior, cu noi episoade, fie cu revenire (remisiune completă), fie cu o progresiune spre stadii finale de severitate diferită (ușoară, moderată, severă). Acest tip evolutiv cuprinde majoritatea pacienților.

3. evoluții atipice ce nu pot fi sistematizate.

Studiile lui Watt et al (1983) (37) ajung la concluzii asemănătoare: un episod fără sau cu diminuată simptomatologie reziduală, 16%; evoluție episodică fără sau cu minimale simptome reziduale, 32%; episodic, cu reziduu moderat, 9%; episodic cu reziduu progresiv crescând, 43%.

Istoric, amintim studiile lui Mayer-Gross (1932) (38), Huber et al (1979), Tsuang et al (1979), la care dificultățile de metodologie nu au permis concluzii pertinente.

De menționat și studiile lui Ciompi (1980) (39) care confirmă heterogenitatea evolutivă a schizofreniei.

Alte studii importante sunt:

International Pilot Study of Schizophrenia (WHO, 1979), Shepperd et al (1989) (40). Rezultatele sunt similare: mai mult de jumătate din pacienți au, atât la 2 ani, cât și la 5 ani, evoluție favorabilă. La aceleași concluzii ajung și studiile lui Hogarty et al (1994) – 40% din pacienți la momentul follow-up de 6 ani au un outcome clinic favorabil.

Această strategie de abordare evolutivă ia în considerare modalitatea de debut (acut sau insidios), pattern-ul simptomatic (episodic sau cronic), traiectoria (stabil sau deteriorate) și evaluarea outcome-ului (remis sau stare finală cu simptome ușoare, moderate, severe).

O modalitate de a schematiza, din acest punct de vedere, evoluția schizofreniei este redată în Figura 3.

În general, studiile longitudinale arată că 1/3 din pacienți au un outcome relativ bun, fără simptome sau simptome minimale, fără deteriorare funcțională; 2/3 din pacienți au simptome moderate spre severe și deteriorare funcțională.

Studiile lui Jablensky et al (1992) (41) și Leff et al (1992) arată că pacienții din țările în curs de dezvoltare au o evoluție mai bună decât cei din țările dezvoltate (63% versus 37%). Aceasta denotă și influența factorilor socio-culturali asupra evoluției.

Există și o altă strategie de abordare a evoluției schizofreniei care țintește evaluarea diverselor domenii: clinic, funcționare socială, funcționare profesională, activități cotidiene. Pentru evaluare sunt folosite instrumente standardizate: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Disability Assessment Scale (DAS), Global Assessment of Functioning (GAF), Global Assessment Scale (GAS).

O serie de studii documentează o posibilitate de ameliorare tardivă a bolii. Este vorba de pacienți (10-15%) care, după 15-20 de ani de

evoluție defavorabilă, prezintă o rată de ameliorare atât clinică, cât și funcțională (Murray et al, 2004) (42).

Problema factorilor de predicție a evoluției este larg răspândită în literatura de specialitate. Au fost analizați o serie, dar în ciuda acestora, evoluția bolii schizofrene rămâne, până la un punct, relativ impredictibilă. Aceasta derivă din determinismul nonlinear al schizofreniei, care imprimă atât debutul, cât și evoluția bolii. Determinismul circular multifactorial lasă totdeauna deschisă și poarta hazardului.

O schematizare a celor mai importanți factori de prognostic ar include:

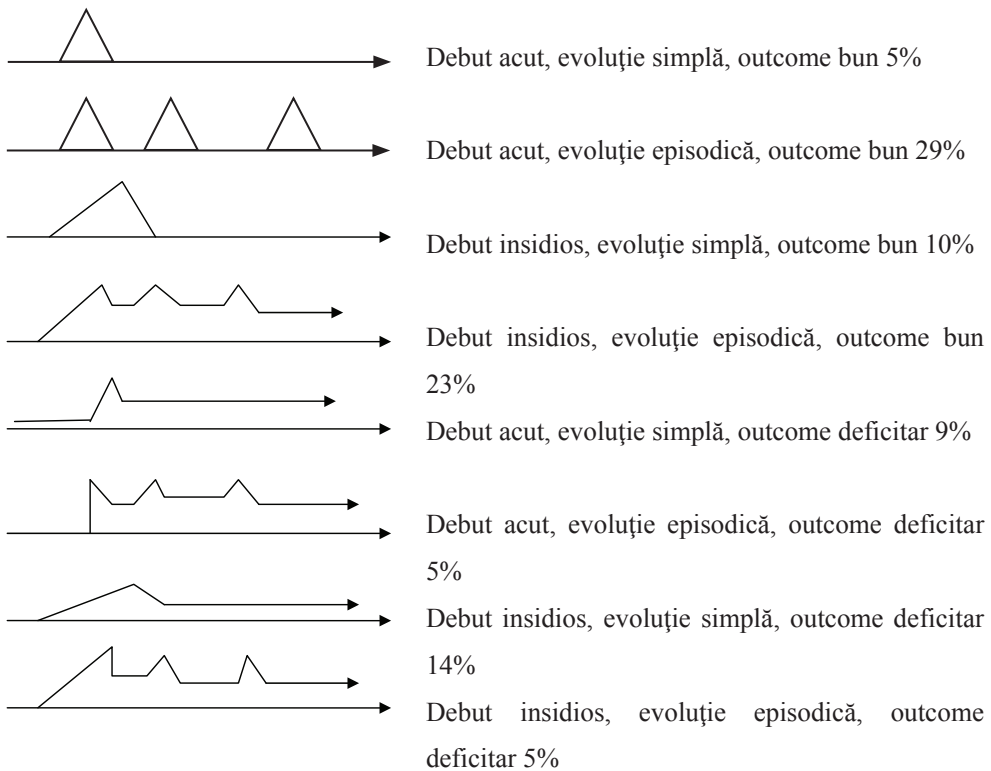


Fig. 3. Evoluția pe termen lung (15 ani) a schizofreniei

## FACTORI FAMILIALI ȘI SOCIALI

căsătorit

solitar

atmosferă familială adecvată,  
armonioasă

prezența factorilor de  
expresie emoțională  
crescută

bună rețea socială și suport  
social

suport social, rețea socială  
deficitară

## COMORBIDITĂȚI

fără consum asociat de  
droguri și alcool

un consum asociat de droguri și  
alcool, intensifică simptomele  
psihotice, scade aderența,  
induce complicații somatice,  
crește riscul de suicid

PARAMETRII COGNITIVI

absența deficitului cognitiv  
(sau minimal existent stabil)  
ce corelează cu calitatea  
remisiunii funcționale

deficit cognitiv premorbid  
progresivă, duce la declin  
funcțional cu evoluție progresiv  
progredientă

ISTORIE FAMILIALĂ  
PENTRU SCHIZOFRENIE ȘI  
PATOLOGIE DE SPECTRU

negativă

pozitivă

COMPLICAȚII  
OBSTETRICALE PERI-  
INTRA-POSTNATALE

absente

prezente, cu consecințe  
negative asupra dezvoltării  
neuronale, având ca efect  
deteriorare cognitivă severă,  
deficiențe în funcționarea  
premorbidă

MODIFICĂRI ÎN  
MORFOLOGIA CEREBRALĂ

absente

prezente de la debutul bolii,  
asociate sau nu cu tulburări  
instrumentale

DURATA PRIMULUI  
EPISOD

scurtă

lungă

SIMPTOMATOLOGIA  
PRIMULUI EPISOD

cu simptome floride, pozitive  
absența sau prezența minimală  
a simptomatologiei negative

simptome pozitive prezente și  
simptome negative intense

prezența simptomelor afective

absența simptomelor afective

RECURENȚA  
EPIISOADELOR

număr mic de episoade

număr mare de episoade,  
frecvente, conducând în timp  
spre o creștere a simptomatologiei  
interepisodice și intensificări a  
gradului de defect și în final spre  
un outcome deficitar

primii 2 ani după primul episod sunt decisivi, respectiv durata perioadei de timp în  
cadrul primilor 2 ani, în care pacientul este psihotic

perioadă lungă predictează un outcome pe  
termen lung deficitar

ADERENȚA TERAPEUTICĂ  
ȘI INSIGHT

prezente

absente

PROGNOSTIC FAVORABIL

PROGNOSTIC DEFAVORABIL

SEX

feminin – forme clinice puțin severe, funcționalitate profesională și socială bună, spitalizări mai scurte și mai rare

masculin – psihopatologie intensă, deteriorare funcțională, multiple recăderi

DEBUT

acut

insidios, cu DUP lung, predicție nefavorabilă pe termen scurt, mediu și lung

VÂRSTA LA DEBUT

debut tardiv

debut timpuriu

FUNCȚIONALITATE  
PREMORBIDĂ PROFESIONALĂ  
ȘI SOCIALĂ

adekvată, cu performanță bună

deficitară, cu performanță săracă, ducând la deteriorare severă socială și profesională

QI

conform mediei și peste medie, cu bune performanțe școlare

scăzut, cu performanțe școlare slabe

În concluzie, evoluția schizofreniei este foarte heterogenă cu outcome-uri ce variază între remisiune și cronicitate, parcursul longitudinal fiind influențat de o multitudine de factori aflați în relație non-lineară.

## ***Bibliografie***

1. Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A and Carpenter WT Jr. Neuropsychological impairments in deficit vs. nondesic forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1994;51:804-811.
2. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia.
3. Jones PB, Done D. From birth to onset: a developmental perspective of schizophrenia in two national birth cohorts. In: Keshavan MS, Murray RM (eds). *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997, 119-136.
4. Reichenberg A, Weiser M, Caspi A, Knobler HY, Lubin G, Harvey PD, Kabinowitz Y, Davidson M. Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28(2):193-207.
5. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:29-39.
6. Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S, Gibbins H, Webb E, Paul S, Robbins T, Barnes T. Executive dysfunction in first episode schizophrenia and relationship to duration of mutuated psychosis. The West London study. *Brit J Psychiat* 2002;43:38-44.
7. Joyce E, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TR. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Brit J Psychiat* 2005; 187:516-522.
8. Byrne M, Hodges A, Grant E, Owens DC, Johnstone EC. Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychol Med* 1999;29(5): 1161-1173.
9. Whyte MC, Brett C, Harrison LK, Byrne M, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EE. Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biol Psychiat* 2006; 59(8):730-739.
10. Walker E.F. Neurodevelopmental precursors of schizophrenia. In: David AS & Cutting JC (eds) *The Neuropsychology of schizophrenia*, Hove 1994:119-129.



11. McGlaser TH, Hoffmann RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiat* 2000;57:637-648.
12. Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO et al. progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiat* 2001;57:637-648.
13. Eberhard J, Riley E, Levander S. Premorbid IQ and schizophrenia. Increasing cognitive reduction by episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253:84-88.
14. Caspi A, reichenberg A, Weiser M et al. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res* 2003; 65:87-94
15. Stirling J, White C, Lewis S et al. neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10 year follow up a epidemiological cohort. *Schizophr Res* 2003; 75-86.
16. Heaton RK, Gladsyo JA, et al. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 2001; 58:24-32.
17. Townsend LA, Norman RM, Malla AK et al. Changes in cognitive functioning following comprehensive treatment for first episode patients with schizophrenia spectrum disorder. *Psychiat Res* 2002;113:69-81.
18. Hughes C, Kumari VM, Soni W, Binnerman B, Drozd S, O'Neil S, Mathew V, Sharma T, Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;59:137-146.
19. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiat* 1999;156:1328-1335.
20. Hawkins KA, Addington J, Keefe RS et al. neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychoses. *Schizophrenia Res* 2004;67:115-122.
21. Brewer WJ, Wood SJ, McGorry PD et al. Impairment functionality of schizophrenia
22. Luca C, Martin D, Pascal V et al. Encoding dysfunctions in a dynamic-static paradigm for visuo-spatial working memory in first episode psychosis patients: a 2 years follow-up study. *Early Intervention in Psychiatry* 2009;vol 3:44-51.

23. Haenschel C, Bitner RA, Haertling F et al. Contribution of impaired early-stage visual processing to working memory dysfunction in adolescents with schizophrenia: a study with event-related potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiat* 2007;64:1229-40.
24. Ienciu M, Tamasan S, Ciumageanu D, Ile L. *Managementul primului episod psihotic*. Editura Promotal 2001, pg.74-78.
25. Moller HJ, Muller N. *Schizophrenie – langzeitverlauf und langzeittherapie*. Springer-Wien-New York 2004, 139-148.
26. Stirling J, White C, Lewis S. Neurocognitive function and outcome in first episode schizophrenia: a 10-years follow-up. *Schizophr Res* 2003;65:75-86.
27. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Sequential cross sectional and 10 year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine. Cambridge University Press*. 1995;25:849-857.
28. Wiersma D. et al. Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychological Medicine. Cambridge University Press*. 2000; 30:1155- 1167.
29. Mameros A, Deister A, Rohde A. Psychopathological and social status of patients with affective, schizophrenic and schizoaffective disorders after long-term course. *A Psychiat Scand* 1990;82(5):352-358
30. Kraepelin E. Einführung in die psychiatrische Klinik. Dreissig Vorlesungen. Leipzig: J.A. Barth 1901, 328.
31. Langfeldt G. The prognosis in schizophrenia and the factors influencing the course of the disease. 1937
32. Herron ST. The process-reactive classification of schizophrenia. *Psychol Bull*. 1962; 59(4):329-343.
33. De Lissi et al. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiat Res* 1997; 74(3): 129-140.
34. Gur RE. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiat*. 1998;55:145-152

35. Muller J H et all. Superior temporal gyrus and P300 in schizophrenia: a combined ERP/structural magnetic resonance imaging investigation. *J Psychiat Res* 2004;38(2): 153-162.
36. Bleuler M Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte vieljähriger Kranken und Familiengeschichten. *Stuttgart: Thieme* 1972.
37. Watt DC The natural history of schizophrenia: a 5 year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med* 1983; 13: 663- 670
38. Huber M Schizophrenie verlaufs-und sozial psychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945-1959 in Bonn hospitalisierten *schizophrenen Kranken*. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie 1979; 21:399-399
39. Ciompi L. The natural history of schizophrenia in the long term. *Brit J Psychiat* 1980;136:413-420
40. Shepperd M. The natural history of schizophrenias five- year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med*. Cambridge University Press 1989; 15:1-46.
41. Jablensky A et all. The International Pilot Study of Schizophrenia: five-years follow-up findings. *Psychol Med* 1992; 22:131-145.
42. Murray GK. The persistence of developmental markers in childhood and adolescence and risk for schizophrenic psychoses in adult life. A 34 year follow-up of the Northren Finland 1966 birth *cohort*. *Schizophr Res* 2004;71(2-3):213-225

# TRATAMENTUL SCHIZOFRENIEI

## Tratamentul psihofarmacologic în schizofrenie

### Introducere

Schizofrenia este percepută, atât de către comunitatea profesională, cât și în rândul populației obișnuite, ca una din cele mai severe și dizabilitante afecțiuni psihiatrice, ce adeseori are o evoluție îndelungată de tip cronic. Din acest motiv, schizofrenia rămâne cea mai stigmatizantă maladie dintre toate bolile luate în considerare în general, fapt ce generează dificultăți importante în demersul comunității terapeutice pentru reinserarea socio-profesională a acestei categorii de suferinzi (1). Cu toate acestea, abordarea terapeutică a acestei afecțiuni psihiatrice majore își sporește mult șansele de reușită prin detecția cât mai precoce a cazurilor existente în populația generală, în ultima vreme luându-se tot mai mult în discuție chiar tratamentul fazei prodromale (2, 3). Pe de altă parte, problematica abordării terapeutice trebuie cântărită și prin perspectiva celor două valoroase teorii etiopatogenetice, existente la ora actuală cu referire la schizofrenie, a neurodezvoltării și, respectiv, a neurodegenerescentei, prin care, în conformitate cu Lewis și Lieberman, în primii ani de evoluție a schizofreniei se produc în mod activ anumite modificări neurobiologice, ce explică dinamica particulară a parametrilor psihopatologici ai acestor pacienți, cu declinul relativ abrupt în special al anumitor funcții cognitive, în primii ani de boală, pentru ca ulterior să se instaleze o fază de stabilizare a acesteia (4). Ca și argumente în favoarea acestor teorii etiopatogenetice, ce sunt mai degrabă complementare decât contradictorii, stau rezultatele unor prestigioase studii de neuroimagică cerebrală și care indică faptul că prin comparație cu subiecții sănătoși, cei cu schizofrenie au un volum cerebral mai redus global, o masă a substanței cenușii mai redusă și un volum mai mare a ventriculilor laterali (5, 6). Conform altor riguroase studii de neuroimagică cerebrală, anumite anomalii neurobiologice,

cum ar fi, de exemplu, deficitul masei de substanță cenușie, din anumite regiuni encefalice și asociat cu evoluția schizofreniei, pot fi influențate în mod favorabil în urma administrării medicației antipsihotice, fapt ce face ca momentul instituirii acestui tratament să devină unul de importanță majoră pentru prognosticul acestor cazuri (7).

Intervenția terapeutică farmacologică în schizofrenie este una extrem de complexă, ce antrenează o multitudine de provocări clinice, cărora psihiatrul practicant trebuie să le facă față, pe de-o parte, prin cunoștințele sale teoretice, fundamentate pe ultimele progrese realizate în domeniul riguros al neuroștiințelor și al cercetării psihofarmacologice, iar pe de altă parte, prin cunoștințele generate de experiența clinică, atât cea proprie, cât și a colectivității profesionale mai extinse, ce deseori este sintetizată și cuprinsă în cadrul ghidurilor terapeutice. Bineînțeles, un aspect important al intervenției terapeutice în general, iar a celei psihofarmacologice, în special, este că aceasta trebuie individualizată în raport cu particularitățile clinico-simptomatice ale fiecărui caz, respectând unul din acele principii asumate ale medicinei conform căruia „nu există boli, ci numai bolnavi”.

Începând cu anii '70, din cauza lipsei de specificitate, atât în ceea ce privește multitudinea de posibilități în modul de expresie clinică fenotipică a schizofreniei, cunoscut fiind că există o mare heterogenitate a elementelor psihopatologice, și implicit posibilitatea existenței unei multitudini de genotipuri care ar putea constitui substratul genetic al acestor forme, destul de diferite, de expresie clinică, Gottesman și Shields au introdus pentru prima dată conceptul de endofenotip în schizofrenie. Endofenotipurile sunt reprezentate de componente sau unități măsurabile, dar nevizibile cu ochiul liber, ce sunt cuprinse în conexiunea existentă între expresia clinică a unei anumite boli și componenta sa genetică distală, ce pot fi reprezentate de anumite elemente de natură diferită neurofiziologică, biochimică, endocrinologică, neuroanatomică, cognitivă sau neuropsihologică. Marele avantaj este că aceste componente măsurabile pot fi supuse unor riguroase analize statistice și genetice, reprezentând, mai degrabă, simple elemente cheie asociate substratului genetic, decât sindromul clinic al bolii respective, exprimat în totalitatea sa. Cu toate acestea, pentru a fi utilizabile, endofenotipurile trebuie să îndeplinească anumite criterii, precum asocierea lor cu o genă candidat sau cu o regiune particulară a genomului, caracterul ereditar ce poate fi dedus din riscul relativ pe care îl conferă prezența lor la rudele de gradul I a bolnavilor, și să constituie parametrii asociați bolii respective.

Strategiile de endofenotipare aruncă, de asemenea, o rază de speranță asupra abordării psihofarmacologice a schizofreniei, astfel că, prin acest mod de particularizare și diferențiere pe baze genetice, a ceea ce în prezent este generic reunit sub umbrela diagnostică a schizofreniei, va face posibilă prescrierea unor psihotrope care să aibă o specificitate și eficacitate mult mai ridicată decât în prezent (8, 9).

Dintre agenții psihotropi utilizați în tratamentul schizofreniei, indiferent de faza sa evolutivă, se evidențiază, ca având rol de primă linie, medicamentele antipsihotice. Cu toate acestea, administrarea antipsihoticelor reprezintă doar o parte a demersului terapeutic efectuat în această majoră afecțiune psihiatrică, acesta îmbinându-se, în mod complementar, cu intervenția de tip psihosocial. În consecință, pentru a eficientiza la maximum intervenția psihosocială, mai înainte este important să se atingă o bună recuperare simptomatică și funcțională a pacienților schizofrenici, prin administrarea cât mai rațională și individualizată, în raport cu profilul simptomatologic, de medicamente antipsihotice (11).

În alcătuirea schemei terapeutice, practicianul trebuie să țină cont de existența celor cinci dimensiuni simptomatice ale schizofreniei, concepute de Sthal, și anume simptomatologia negativă, simptomatologia pozitivă, agresivitatea, simptomele cognitive și simptomele afective de tipul anxietate/depresie (10). În mod efectiv, medicația antipsihotică, deși de primă linie în intervenția farmacologică din schizofrenie, țintește doar asupra simptomelor pozitive și negative ale schizofreniei (cele din urmă fiind ameliorate doar prin administrarea de antipsihotice atipice sau de nouă generație, cu acțiune și asupra neurotransmisiei serotoninergice), medicația anxiolitic-sedativă, timostabilizatoare și antidepressivă are eficacitate, pe de-o parte, asupra simptomelor afective asociate aparținând seriei anxietății și/sau a depresiei, și pe de altă parte, prezintă eficacitate parțială și asupra agresivității. Din nefericire, în mod relativ disproporționat, simptomatologia cognitivă este cel mai puțin influențată prin intervenția psihofarmacologică. Pe de-o parte, această deficiență a agenților psihotropi destinați schizofreniei, a dus la dezvoltarea unei palete largi de intervenții psihosociale, cum ar fi tehnici de remediere sau reabilitare cognitivă, trainingul abilităților sociale, reabilitare vocațională etc. (13). Pe de altă parte, a fost stimulată cercetarea din domeniul psihofarmacologiei și a neuroștiințelor, cu scopul de a găsi noi molecule și clase de compuși medicamentoși, care, acționând prin mecanisme farmacodinamice diferite, să aibă o eficacitate mai evidentă și asupra simptomelor cognitive ale schizofreniei, întrucât acestea contribuie în cea mai mare măsură la

disabilitarea socio-profesională a acestor pacienți. Astfel, au început noi direcții de cercetare ce ținesc găsirea unor agenți sau compuși care să ducă la stimularea neurotransmisiei dopaminergice mediate prin receptorii D1 la nivelul cortexului prefrontal, la ameliorarea neurotransmisiei glutamatergice în special a celei mediate prin receptorii de tip NMDA, iar cel mai promițător, la augmentarea neurotransmisiei acetilcolinergice prin acțiune de tip agonist asupra receptorilor nicotinici de tip  $\alpha 7$  și  $\alpha 4\beta 2$  (12). De asemenea, trebuie precizat că în lumina noilor progrese realizate în psihiatrie în ultimele decenii, intervenția terapeutică complexă din schizofrenie și-a mutat centrul de greutate dinspre îngrijirile psihiatrice spitalicești către intervenția mult mai elaborată și mai completă oferită de psihiatria comunitară, atingându-se astfel deziderate clinico-terapeutice ce păreau de neatins, chiar și în cea mai mare parte a secolului XX.

### **Clasificarea medicamentelor psihotrope utilizate în tratamentul schizofreniei**

În continuare, vom trece în revistă principalele clase de agenți psihofarmacologici utilizate pentru tratamentul schizofreniei, cu accent pe medicația antipsihotică, datorită rolului de primă linie pe care îl are în tratarea acestei maladii psihice. De asemenea, vom face referire la cele mai utilizate preparate medicamentoase în practica clinică psihiatrică de la nivelul țării noastre, știut fiind faptul că, în prezent, se află în desfășurare multiple cercetări privind eficacitatea antipsihotică a noi molecule, ce prezintă atât mecanisme de acțiune deja cunoscute (de ex., antagonism mixt dopaminergic și serotoninergic), cât și alte mecanisme de acțiune generatoare de noi speranțe în ceea ce privește eficacitatea tratamentului medicamentos în schizofrenie (13).

## **I. Antipsihotice**

### **A. Introducere și scurtă trecere în revistă a principalelor antipsihotice**

Apariția medicației antipsihotice datează de la începutul anilor '50 ai secolului trecut, când Deniker și Delay au evidențiat efectul antipsihotic al clorpromazinei, fapt ce a constituit deschiderea unei noi ere în tratamentul farmacologic a schizofreniei de până atunci. Această etapă din istoria psihiatriei este considerată, de către unii autori, ca reprezentând a treia revoluție din acest domeniu, după eliberarea bolnavilor psihici din lanțuri de către psihiatrul francez Pinel și apariția psihanalizei a cărei autor a fost Sigmund Freud (13). La sfârșitul anilor '50 a fost introdus în tratamentul

psihozelor și haloperidolul, făcând parte din clasa butirofenonelor, neuroleptic incisiv ce s-a dovedit a avea o potență antipsihotică mai ridicată comparativ cu neurolepticele sedative. Ulterior, apariția clozapinei în anul 1990, a deschis o nouă filă în tratamentul farmacologic al schizofreniei, prin dezvoltarea unei noi generații de antipsihotice numite atipice, care au demonstrat, pe de-o parte, o eficacitate clinică suplimentară pe simptomele negative ale schizofreniei, iar pe de alta, o frecvență mai scăzută în ceea ce privește apariția sindromului extrapiramidal, ca efect advers al medicației antipsihotice (14).

În practica clinică, în selecția unui antipsihotic, un aspect important este acela al selecției formei de administrare a respectivului medicament. Spre exemplu, în situația în care pacientul este tratat în cadru spitalicesc, sunt de preferat preparatele orale, deoarece au un timp de înjumătățire scurt, iar în cazul în care un antipsihotic se dovedește a fi inefficient sau cu eficiență scăzută, există posibilitatea de a se face trecerea treptată către administrarea unui alt agent terapeutic aparținând aceleiași clase.

În tabelul de mai jos, readaptat, vom prezenta cele mai utilizate antipsihotice cu administrare orală, din prima și a doua generație, conform cu Lehmann și colaboratorii (2004), citați de Stroup și colaboratorii (13):

<b>Antipsihotice</b>	<b>Doza zilnică recomandată (mg/zi)</b>	<b>Echivalente clorpromazină (mg/zi)</b>	<b>Timp de înjumătățire (ore)</b>	<b>Potență antipsihotică</b>
Agenți din prima generație				
Clorpromazina	300 - 1000	100	6	Joasă
Tioridazina	300 - 800	50	36	Joasă
Mesoridazina	150 - 400	100	24	Joasă
Loxapina	30 - 100	10	4	Medie
Molindona	30 - 100	10	24	Medie
Tiothixene	15 - 50	5	34	Medie
Perfenazina	16 - 64	10	10	Medie
Trifluoperazina	15 - 50	5	24	Medie
Flufenazina	5 - 20	2	33	Înaltă
Haloperidol	5 - 20	2	21	Înaltă
Antipsihotice din a doua generație				
Clozapina	150 - 600		12	
Risperidona	2 - 8		24	
Olanzapina	10 - 30		33	
Quetiapina	300 - 750		6	



Ziprasidona	120 - 160		7	
Aripiprazol	10 - 30		75	
Amisulpirid *	50 - 800		12	

\* sursa este referința bibliografică cu numărul 15

Tabel 1. Antipsihotice clasice și de nouă generație sub formă de preparate orale

Referitor la dozele recomandate în tabelul de mai sus, trebuie ținut cont de faptul că ele trebuie adaptate în raport cu severitatea simptomatologiei, posibilele interacțiuni medicamentoase, în special la pacienții care prezintă comorbidități medico-chirurgicale și, nu în ultimul rând, adaptat vârstei, știut fiind că vârstnicii au un clearance renal mai scăzut.

În situația în care pacientul nu are o bună aderență la tratament, prezintă o stare de sănătate fizică optimă sau are o slabă rețea de suport social, este de preferat alegerea de preparate antipsihotice depot, al căror ritm de administrare este lunar sau bilunar și care poate fi sub controlul persoanelor angajate în sectorul îngrijirii sănătății mintale. În tabelul readaptat, de mai jos, vom prezenta cele mai utilizate preparate depot în practica psihiatrică din țara noastră, cu administrare intramusculară, informațiile fiind în conformitate cu Stroup și colaboratorii și completat cu Marinescu și colaboratorii (13, 16):

Antipsihotic	Doza inițială (mg)	A doua doză (mg)	Doza de întreținere (mg)
Flufenazina decanoat	12,5	12,5 - 25 (după 6 - 14 zile)	12,5 - 50 la fiecare 2 - 3 săptămâni
Haloperidol decanoat	50	50 - 100 (după 3 - 28 zile)	50 - 200 la fiecare 3 - 4 săptămâni
Flupentixol	–	–	20 - 40 la 2 - 3 săptămâni sau 100 la 3 - 4 săptămâni
Zuclopentixol	–	–	200 pe săptămână
Risperidona microsfere	25	25 - 50 (la fiecare 2 săptămâni)	25 - 50 la fiecare 2 săptămâni

Tabel 2. Antipsihotice clasice și de nouă generație cu administrare injectabilă și acțiune prelungită

În ultimii doi ani, în practica clinică din țara noastră, a apărut și olanzapina sub formă de injecție intramusculară cu acțiune prelungită. Aceasta trebuie administrată doar în condiții de supraveghere spitalicească, timp de trei ore după administrare, din cauza riscului de apariție a sindromului de post-injecție, ce reprezintă o supradozare a acestui psihotrop prin pătrunderea vârfului acului injecției într-un vas de sânge de la nivelul mușchiului mare gluteu sau prin difuzia substanței din spațiul învecinat vasului de sânge. Deși rar și fără risc fatal, acest incident poate duce la pierderea alianței terapeutice dacă nu este bine rezolvat. În tabelul de mai jos vom prezenta, conform datelor firmei producătoare, dozele echivalente și ritmul de administrare a olanzapinei injectabile cu acțiune prelungită, raportat la olanzapina cu administrare zilnică, pe cale orală (17).

<b>Doza echivalentă de olanzapină oral (mg)</b>	<b>Dozele inițiale recomandate pentru olanzapina depot (mg)</b>	<b>Doza de întreținere după 2 luni de la începerea administrării de olanzapină depot (mg)</b>
10 mg/zi	210 / 2 săptămâni sau 405 / 4 săptămâni	150 / 2 săptămâni sau 300 / 4 săptămâni
15 mg/zi	300 / 2 săptămâni	210 / 2 săptămâni sau 405 / 4 săptămâni
20 mg/zi	300 / 2 săptămâni	300 / 2 săptămâni

Tabel 3. Schema dozelor recomandate de olanzapină injectabilă cu acțiune prelungită raportat la dozele de olanzapină orală (17).

### **B. Clasificarea antipsihoticelor în raport cu structura lor chimică**

O bine cunoscută clasificare a neurolepticelor în raport cu structura chimică, este cea realizată de Poldinger și Wider (1990), citată și completată de Dragoș Marinescu și colaboratorii, și pe care o vom reda în formă tabelară în cele ce urmează (16):

<b>Clasa</b>	<b>Subclasa</b>	<b>Reprezentanți (denumirea chimică internațională)</b>
Fenotiazine	Derivați aminoalchilici	Promazina Clorpromazina Triflupromazina Acepromazina Alimemazina Levomepromazina Cyamemazina Dietazina Prometazina Propiomazina
	Derivați piperidilalchilici	Tioridazina Periciazina Pipamazina Pipotiazina Perimatazina
	Derivați piperazinalchilici	Perfenazina Tiopropazat Dixirazina Proclorperazina Trifluoperazina Tietilperazina Tioproperazina Perfenazina Flufenazina
	Derivați homopiperazilalchilici	Homofenazina Protipendil Oxipendil Isotipendil
Tioxantene		Clorprotixen Clopentixol Zucloptentixol Flupentixol Tiotixen

<b>Clasa</b>	<b>Subclasa</b>	<b>Reprezentanți (denumirea chimică internățională)</b>
Butirofenone		Haloperidol Fluanison Moperona Trifluoperidol Pipamperona Benperidol Droperidol Spiperona
Difenbutil piperidine și piperazine		Amperozid Pimozid Fluspirilen Penflurodil
Dibenzodiazepine		Clozapina
Dibenzotiazepine		Clotiapina
Dibenzoxazepine		Loxapina
Dibenzotiepine		Clorotepina Zotepina
Derivați indolici		Oxipertina Molindona
Benzamide		Sulpirid Tiaprida Cleboprid Amisulpirid Remoxipirid Sultoprid Racloprid
Imidazoldione		Sertindol
Antipsihotice cu structură triciclică		Rimcazol Flumezapina Quetiapină fumarat Olanzapină Carpipramina
Antipsihotice biciclice		Ritanserina Setoperon Ziprasidona Risiperidona

Tabel 4. Clasificarea neurolepticelor în raport cu structura chimică (16)

## C. Clasificarea neurolepticelor (antipsihoticelor) în raport cu momentul apariției acestora, structura lor chimică și mecanismele de acțiune

În raport cu momentul apariției lor, a mecanismului de acțiune și a structurii chimice, medicamentele psihotrope, utilizate în tratamentul tulburărilor psihice reunite sub eticheta generică de psihoze, se pot clasifica în antipsihotice clasice și antipsihotice de nouă generație sau atipice.

### C.1. Antipsihotice clasice sau antagoniști dopaminergici

Așa cum s-a mai menționat, deschiderea acestui nou domeniu de tratament medicamentos pentru pacientul cu schizofrenie, s-a produs în cursul anilor '50 odată cu raportarea efectului antipsihotic al clorpromazinei de către Delay și Deniker. În raport cu potența lor antipsihotică și cu efectul clinic sedativ, neurolepticele clasice au fost, la rândul lor, împărțite în neuroleptice incisive (cu valență antipsihotică înaltă și efect sedativ mai scăzut) și neuroleptice sedative sau bazale (cu potență antipsihotică mai scăzută și valență sedativă mai puternică). Pentru mult timp, schema terapeutică clasică de tratament farmacologic al schizofreniei a constat din combinarea a două tipuri de neuroleptice clasice, fiecare aparținând uneia din cele două clase (13,16).

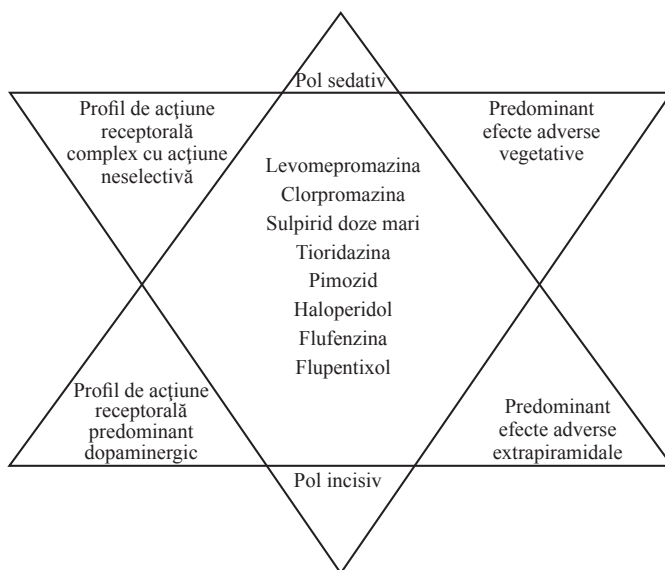


Figura 1. Clasificarea neurolepticelor clasice în raport cu modul lor de acțiune sedativ versus incisiv (readaptare după Deniker și Ginestet, citați de Marinescu și colaboratorii) (18).

O altă diferență majoră între cele două clase de neuroleptice clasice constă în profilul efectelor adverse pe care le determină mecanismele farmacodinamice diferite ale celor două. Astfel, neurolepticele incisive, datorită antagonismului dopaminergic și neselectiv de la nivelul receptorilor postsinaptici, în special subtipul D2, produc mai frecvent sindrom extrapiramidal indus neuroleptic și hiperprolactinemie cu amenoree secundară și galactoree, iar la bărbați, ginecomastie, în timp ce neurolepticele sedative sau bazale produc mai frecvent reacții adverse legate de efectele anticolinergice (de ex., uscăciunea gurii, constipație, vedere încețoșată, retenție urinară etc.), cele antiadrenergice (de ex., hipotensiunea ortostatică) precum și sedare excesivă care, în cazul persoanelor active, poate constitui un impediment în reinsertia profesională. Dar aceste efecte adverse vor fi detaliate ulterior.

În cele ce urmează, vom trece în revistă câteva dintre neurolepticele clasice și antipsihoticele de nouă generație care sunt mai frecvent utilizate în practica clinică din țara noastră.

### **Haloperidolul**

Reprezintă unul din cele mai răspândite și mai prescrise neuroleptice clasice cu valență antipsihotică incisivă, cu o doză terapeutică zilnică cuprinsă între 5 mg și până la maxim 100 de mg, în administrarea orală, în cazurile severe sau refractare la tratament, și între 5 mg până la maxim 40 mg / zi dacă se administrează intramuscular. Haloperidolul se administrează, în mod obișnuit, în asociere cu un agent anticolinergic, precum trihexyphenidyl sau biperiden, cu scopul de a preveni sau a ameliora simptomele sindromului extrapiramidal indus de acesta (19).

Mecanismul de acțiune a haloperidolului este în principal cel de antagonism asupra receptorilor dopaminergici de la nivel central. Efectul antipsihotic al haloperidolului rezultă, în special, din antagonismul asupra receptorilor subtipul D2 de la nivel mezolimbic. Din nefericire, acest antagonism dopaminergic nu este unul selectiv, motiv pentru care pot rezulta o serie de efecte adverse, dependente de doză și de susceptibilitatea pacientului. Astfel, antagonismul dopaminergic de la nivelul căilor nigrostriatale va duce la apariția sindromului extrapiramidal, care se poate exprima sub forma distoniei acute (în primele zile de la instituirea tratamentului antipsihotic), akatisiei, sindromului Parkinsonian indus neuroleptic sau a diskineziei tardive (după mai mulți ani de tratament cu neuroleptice). Blocajul dopaminergic de la nivelul cortexului prefrontal poate determina accentuarea simptomelor cognitive, dar și a simptomelor negative de schizofrenie.

Antagonismul dopaminergic de la nivelul căilor tubero-infundibulare, ce leagă hipotalamusul de retrohipofiză, poate determina creșterea nivelului prolactinemiei cu instalarea sindromului de amenoree-galactoree la femei precum și a ginecomastiei la bărbați (16, 19, 20).

Alte efecte adverse mai importante sunt reprezentate de cele cardiace din cauza prelungirii intervalului QT, cu posibilitatea apariției aritmiilor, uneori, având consecințe fatale (21).

Există sub mai multe forme de administrare, la noi în țară cele mai utilizate preparate fiind cele sub formă orală, de comprimate de 5 mg și picături, în flacoane de 200 ml, unde 10 ml soluție conține 20 mg haloperidol, iar 10 picături conține 1 mg de haloperidol, sub formă injectabilă intra-muscular ca fiole de 5 mg/1 ml și forma depot de haloperidol decanoate 50 mg/1 ml, cu administrare la 2 săptămâni (19).

Contraindicațiile sunt reprezentate de hipersensibilitatea la preparat, stările comatoase, prezența bolilor neurologice piramidale și extrapiramidale, intoxicații acute severe, provocate de alcool sau supradoză de antidepressive, leziuni ale ganglionilor bazali, boala Parkinson, vârsta sub 10 ani. Contraindicațiile relative sunt reprezentate de sarcină și alăptare (19).

Referitor la siguranța sa în sarcină, haloperidolul este încadrat în categoria de risc C (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). În situația alăptării, se recomandă fie întreruperea medicamentului, fie alimentația artificială, întrucât este posibil să se transmită prin intermediul laptelui matern (20).

### **Flupentixolul**

Face parte din categoria neurolepticelor clasice incisive și se găsește sub formă de preparat depot ca fiole de 1 ml ce conțin 20 mg flupentixol. Calea de administrare este sub formă de injecție intramusculară depot, 1-3 fiole la fiecare 2-4 săptămâni, în funcție de tabloul clinic. Dintre reacțiile adverse, mai frecvente pot fi cele legate de efectele anticolinergice (uscăciunea gurii, constipație, tulburări de vedere, disurie etc.) și antidrenergice (de exemplu, hipotensiunea ortostatică), dar cele mai importante rezultă din mecanismul de acțiune antidopaminergic și sunt legate de apariția sindromului extrapiramidal. Contraindicațiile sunt reprezentate de intoxicațiile acute cu deprimante centrale, stări de agitație marcată, alergie la flupentixol (19).

Nu este recomandată administrarea lui în timpul sarcinii și nici în timpul alimentației la sân a nou-născutului. În cazul în care administrarea sa este necesară, se trece la alimentarea artificială a sugarului (20).

## **Zuclopentixol**

Este un neuroleptic clasic cu acțiune predominant incisivă, ce să găsește sub toate formele de administrare. La noi, forma mai frecvent folosită este cea Depot, fiole de 1 ml conținând zuclopentixol decanoat 200 mg, injecție intramusculară profundă, cu ritm de administrare și dozaj în medie de 1-2 fiole la 2-4 săptămâni, în raport cu evoluția tabloului clinic. Fiind un neuroleptic preponderent incisiv, cele mai frecvente reacții adverse sunt cele din spectrul sindromului extrapiramidal și hiperprolactinemie cu amenoree secundară – galactoree la femei și ginecomastie la bărbați. Contraindicațiile sunt reprezentate de intoxicația acută cu alcool, barbiturice, opioide, boală Parkinson, glaucom, boli hepatice, cardiace sau renale grave, etc (19).

Nu este recomandată administrarea sa în timpul sarcinii și este recomandată fie întreruperea sa în timpul alimentației la sân fie trecerea la alimentație artificială a nou-născutului (20).

## **Levomepromazina și clorpromazina**

Sunt neuroleptice clasice bazale sau sedative, fiind indicate în tratamentul psihozelor acute sau cronice, în special pentru ameliorarea stărilor de agitației psiho-motorie sau a anxietății secundare trăirilor delirant-halucinatorii din cadrul acestora. În țara noastră, levomepromazina se găsește disponibilă în forma de administrare orală, comprimate de 25 de mg, cu doză terapeutică zilnică cuprinsă între 25 până la maxim 400 mg, inițial doze mici care, ulterior, se cresc treptat. Clorpromazina este disponibilă sub forma preparatului injectabil numit Plegomazin, soluție injectabilă fiole de 5 mg/ml, cu o doză terapeutică zilnică cuprinsă între 25 până la maxim 1000 mg. Ambele neuroleptice sunt contraindicate la cei care prezintă hipersensibilitate la aceste medicamente, stări comatoase sau de depresie a sistemului nervos central, la cei cu glaucom cu unghi închis, retenție urinară, mielodepresie, feocromocitom sau copii sub 12 ani. Dintre efectele adverse cele mai frecvente, sunt notate sedarea, somnolența, hipotensiunea ortostatică, uscăciunea gurii, constipația, retenția urinară, pigmentarea tegumentelor, fotosensibilitate, leucopenia sau agranulocitoza, disfuncția sexuală, iar uneori sindromul extrapiramidal, amenoreea, galactoreea, creșterea în greutate, icterul colestatic etc. (19, 20).

În cazul clorpromazinei, ea a fost încadrată în categoria de risc C (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Nu este recomandată administrarea în timpul alimentației la sân, iar dacă este necesară administrarea ei în această perioadă, nou-născutul va fi trecut pe alimentație cu lapte praf (20).



## **C.2. Antipsihotice de nouă generație, atipice sau antagoniști micști dopaminergici și serotoninergici**

### **Olanzapina**

Doza terapeutică zilnică este cuprinsă între 5-20 mg. Există sub mai multe forme de administrare, orală (inclusiv forma orodispersabilă pentru pacienții mai puțin aderenți la tratament) și injectabilă intramuscular, atât cu ritm de administrare obișnuit, cât și forma depot (fiole de 150, 210, 300 și 405 mg). Sub formă orală există comprimate de 5 și 10 mg, iar orodispersabile de 15 și 20 mg. Un avantaj extrem de important este acela că ea se găsește sub formă injectabilă flacoane conținând 10 mg pulbere pentru soluție injectabilă ce se prepară cu apă distilată. Această formă poate fi administrată cu succes în regim de urgență, la pacienți necooperanți, cu stări de agitație psiho-motorie marcată (19).

Mai multe studii de prestigiu au evidențiat eficacitatea semnificativ superioară a olanzapinei pe toate simptomele schizofreniei, inclusiv prin comparație cu alte antipsihotice de nouă generație. Astfel, într-un studiu a lui McCue și colaboratorii, olanzapina (în cea mai mare măsură) a prezentat eficacitate în tratarea episodului acut de schizofrenie, alături de risperidonă și halperidol, ce s-a dovedit semnificativ superioară comparativ cu cea a aripiprazolului, quetiapinei și ziprasidonei (22). Mai mult, conform unui studiu extrem de riguros, realizat de Stroup, Lieberman și colaboratorii (2006), inclusiv în tratamentul de lungă durată a schizofreniei cronice, olanzapina alături de risperidonă și-a demonstrat, în mod net, superioritatea în privința eficacității clinice măsurate prin intervalul de timp scurs până la întreruperea tratamentului. Printre pacienții care și-au întrerupt tratamentul, motivând ineficacitatea acestuia, olanzapina s-a dovedit în mod semnificativ mai superioară decât quetiapina și ziprasidona, în timp ce risperidona a fost superioară doar în comparație cu quetiapina (23).

Singura contraindicație absolută este cea legată de hipersensibilitatea la tratament. Dintre cele mai temute, dar inconstante, efecte adverse ale olanzapinei, pot fi citate creșterea în greutate și apariția sindromului metabolic, în special la persoanele predispuse (17, 24).

În privința sarcinii, FDA a încadrat olanzapina în categoria de risc C (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Nu se cunoaște dacă olanzapina este secretată în laptele uman. Se recomandă fie discontinuarea tratamentului pe timpul alimentației la sân, fie trecerea la alimentația artificială a sugarului. Dacă se decide continuarea tratamentului cu olanzapină în timpul alimentației la sân, sugarul va fi atent monitorizat pentru apariția efectelor adverse (20).

## **Risperidona**

Avantajul risperidonei este acela că există în toate formele de administrare, fapt ce permite adaptarea modului de abordare terapeutică la contextul clinic din momentul respectiv, determinat de faza clinico-evolutivă a bolii. Doza clinică terapeutică este cuprinsă între 4 și 12 mg pe 24 de ore, în raport cu intensitatea simptomatologiei clinice. Formele de administrare disponibile în țara noastră sunt fie preparate orale, comprimate sau soluție orală, fie sub formă de injecție cu acțiune prelungită, cu un ritm de administrare de 1 injecție la două săptămâni, având dozaje pe flacon de 25 mg, 37,5 mg sau 50 mg. Preparatele injectabile menționate au eficiență clinică crescută, în special la pacienții non aderenți la tratamentul oral. Particularitatea mecanismului de acțiune constă în faptul că, dintre toate antipsihoticele atipice, risperidona are printre cele mai accentuate și mai directe acțiuni de tip antagonism dopaminergic, în special asupra receptorilor dopaminergici subtipul D2. Din acest motiv, cele mai frecvente efecte adverse sunt cele legate de apariția sindromului extrapiramidal și a hiperprolactinemiei, dar în mod semnificativ mai puțin frecvent, prin comparație cu neurolepticele incisive clasice(19).

Vizavi de impactul asupra sarcinii, FDA a încadrat risperidona în categoria de risc C (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Se presupune că risperidona este secretată în laptele uman și se recomandă fie discontinuarea tratamentului pe timpul alimentației la sân, fie trecerea la alimentația artificială a sugarului. Dacă totuși, se decide continuarea tratamentului cu risperidonă în timpul alimentației la sân, sugarul va fi atent monitorizat pentru apariția efectelor adverse (20).

## **Ziprasidona**

Ziprasidona este disponibilă, în țara noastră, sub două forme de administrare: orală, capsule de 20, 40, 60 și 80 mg, cât și forma injectabilă, având o concentrație de 10 mg / 1 ml și 20 mg / 1 ml. Doza orală zilnică este cuprinsă între 40 și 120 mg / zi. Dintre efectele adverse mai frecvent întâlnite sunt somnolența, cefaleea (la administrarea intramusculară), greața, sindromul dispeptic, hipotensiunea ortostatică etc. Este contraindicată la cei cu hipersensibilitate la ziprasidonă, cu interval QT alungit, infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă decompensată, hipopotasemie și hipomagneziemie, precum și la cei cu aritmii severe (19).

Ziprasidona a fost încadrată în categoria de risc C pentru făt (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Foarte probabil, ziprasidona este secretată în laptele uman și se recomandă fie discontinuarea tratamentului pe timpul alimentației la

sân, fie trecerea la alimentația artificială a sugarului. În situația în care se decide continuarea tratamentului cu ziprasidonă în timpul alimentației la sân, sugarul va fi atent monitorizat pentru apariția efectelor adverse. (20)

### **Amisulpiridul**

Este un antipsihotic atipic cu acțiune bimodală dependentă de doză. Astfel, la o doză zilnică de până la 400 mg, amisulpiridul acționează predominant asupra auto-receptorilor D2 și D3 presinaptici de la nivelul cortexului prefrontal, crescând nivelul dopaminei și având, în consecință, un efect dinamizant, cu eficacitate semnificativă asupra simptomatologiei negative a schizofreniei. La o doză zilnică cuprinsă între 400 mg și până la 1200 mg, mecanismul de acțiune predominant constă din antagonism dopaminergic asupra receptorilor D2 și D3 postsinaptici de la nivel mezolimbic și, prin urmare, cu eficacitate crescută asupra simptomelor pozitive din schizofrenie. Este disponibil sub formă de comprimate de 200 și 400 mg cu administrare orală. Doza zilnică recomandată este cuprinsă între 400 mg până la maxim 1200 mg. Este contraindicat la cei care prezintă hipersensibilitate la medicament, tumori dependente de prolactină, feocromocitom, copiii înainte de pubertate, în timpul lactației, la cei care iau levodopa. Ca urmare a mecanismului de acțiune, cele mai frecvente efecte adverse sunt legate de apariția sindromului extrapiramidal și a hiperprolactinemiei (15).

Cu toate că studiile pe animale nu au relevat vreun efect teratogenic, administrarea amisulpiridului nu este recomandată în timpul sarcinii. În situația mamelor ce alăptează la sân, presupusă fiind eliminarea acestuia prin laptele matern, este recomandată fie întreruperea administrării medicamentului, fie trecerea la alimentația artificială a nou-născutului (20).

### **Clozapina**

Clozapina este unul din cele mai vechi antipsihotice atipice a cărei eficacitate clinică rămâne un etalon în ceea ce privește eficacitatea asupra simptomelor suicidare, dar și pe cele negative cuprinse în cadrul tabloului clinic al schizofreniei.

Unul din mecanismele de acțiune, care ar putea explica eficacitatea clozapinei în mod suplimentar asupra funcțiilor cognitive, este acela asupra neurotransmisiei acetilcolinergice, fiind un agonist indirect, prin determinarea eliberării suplimentare de acetilcolină la nivel hipocampic, efectul agonist colinergic nicotinic reprezentând unul dintre mecanismele sale antipsihotice. Alt potențial mecanism cu eficacitate antipsihotică, în schizofrenie, ar fi acela de stimulare a neurotransmisiei glutamatergice de la nivelul receptorilor de tip NMDA (12).

Dintre cele mai temute reacții adverse se citează leucopenia, neutropenia, miocardita și crizele convulsive, dar cele mai frecvente sunt cele reprezentate de somnolență excesivă cu senzație de vertij, sialoree, hipotensiune, cefalee, creștere în greutate etc. Este contraindicat la cei cu hipersensibilitate la medicament, miocardită, agranulocitoză, leucocite sub 3500, boli mieloproliferative, epilepsie refractară la tratament, glaucom cu unghi închis, obstrucție gastro-intestinală, insuficiențe grave de organ și pacienți comatoși (19).

La noi se găsește sub formă de comprimate de 25 mg și 100 mg, cu administrare orală. Doza terapeutică zilnică recomandată este cuprinsă între 100 mg până la maxim 900 mg în fazele severe de boală psihică (19).

Este singurul antipsihotic încadrat de FDA în categoria de risc B pentru sarcină (studii pe animale nu au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni), fiind astfel cel mai sigur din această clasă farmacologică în această situație din viața femeii. Fiind probabilă eliminarea lui prin laptele matern, se sugerează fie întreruperea medicamentului în perioada alimentației la sân, fie alimentarea artificială a sugarului. Dacă continuă administrarea lui în timpul alimentației la sân, se va monitoriza atent apariția efectelor adverse la nou-născut (20).

### **Aripiprazol**

În țara noastră se găsește sub formă de comprimate de 10 și de 15 mg cu administrare orală. Doza zilnică terapeutică este cuprinsă între 10 până la maxim 30 mg. Este contraindicat la cei cu hipersensibilitate la medicament. Dintre cele mai frecvente efecte adverse sunt citate: cefalee, creștere în greutate, somnolență, sedare, akatisie, simptome extrapiramidale etc (19).

Legat de sarcină, FDA a încadrat aripiprazolul în categoria de risc C (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Se presupune că aripiprazolul este secretat în laptele uman, motiv pentru care se recomandă fie discontinuarea tratamentului pe timpul alimentației la sân, fie trecerea la alimentația artificială a sugarului. Dacă se decide continuarea tratamentului cu aripiprazol în timpul alimentației la sân, sugarul va fi atent monitorizat pentru apariția efectelor adverse (20).

### **Quetiapina**

Există sub formă de preparate orale, comprimate de 100, 200 și 300 mg, unele cu eliberare prelungită. Doza zilnică recomandată este cuprinsă între 400 mg până la 800 mg. Contraindicațiile sunt reprezentate

de hipersensibilitatea la medicament, prezența aritmiilor cardiace, hipopotasemie și hipomagneziemie, alungire de interval QT congenital. Dintre efectele adverse mai frecvent întâlnite se pot nota somnolență, xerostomie, vertij, hipotensiune ortostatică, constipație, creștere în greutate etc (19).

Quetiapina a fost încadrată în categoria de risc C vizavi de sarcină (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Este foarte posibil ca și quetiapina să fie secretată în laptele uman, fiind recomandată fie discontinuarea tratamentului pe timpul alimentației la sân, fie trecerea la alimentația artificială a sugarului. Dacă se preferă continuarea tratamentului cu quetiapină în timpul alimentației la sân, sugarul va fi atent monitorizat pentru apariția efectelor adverse (20).

### **Sertindol**

Este disponibil sub formă de comprimate orale de 4, 12, 16 și 20 mg. Necesită efectuarea examenului ECG înainte de inițierea tratamentului. Doza terapeutică zilnică este cuprinsă între 4 până la maxim 20 mg. Contraindicațiile sunt reprezentate de hipersensibilitate la medicament, hipopotasemie, hipomagneziemie, antecedente de afecțiuni cardiovasculare severe clinic, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, aritmie sau bradicardie (<50 bătăi pe minut), afecțiuni cu interval QT prelungit, asocierea cu medicamente care prelungesc intervalul QT. Dintre efectele adverse mai frecvent întâlnite se menționează rinită/congestie nazală, tulburări de ejaculare (reducerea volumului ejaculat), amețeli, gură uscată, hipotensiune arterială posturală, creștere ponderală, edeme periferice, dispnee, parestezii și prelungirea intervalului QT (19).

Unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse ale sertindolului asupra fătului, dar nu există studii controlate la oameni. Din cauza posibilei eliminări în secreția lactată, se recomandă fie întreruperea sertindolului în timpul alimentării naturale a nou-născutului, fie trecerea la alimentația artificială. În situația în care se administrează totuși sertindol la mamele care alimentează la sân, nou-născutul va fi atent monitorizat pentru apariția efectelor adverse (20).

### **D. Efecte adverse ale neurolepticelor clasice și ale antipsihoticelor de nouă generație**

În situația neurolepticelor clasice, profilul efectelor adverse este, în oarecare măsură, corelat cu modul în care acționează acestea la nivelul neurotransmisiei cerebrale. Astfel, neurolepticele incisive, cu potență înaltă,

prezentând un mecanism de acțiune preponderent constând din antagonism dopaminergic la nivelul receptorilor post-sinaptici D2, vor prezenta efecte adverse din cauza neselectivității în acțiunea acestora, în anumite zone cerebrale implicate în anumite circuite neuronale. Astfel, antagonismul dopaminergic de la nivelul căilor nigrostriatale va determina efecte adverse mai frecvente legate de apariția sindromului extrapiramidal, ce se poate exprima clinic, prin una din următoarele entități sindromatice: distonie acută, akatizie, sindrom Parkinsonian indus neuroleptic, sindromul Pisa, sindromul buzei de iepure sau diskinezie tardivă. Pentru prevenirea apariției sau tratarea sindromului extrapiramidal se poate recurge la administrarea de anticolinergice: trihexyphenidyl, în doză de 2-14 mg/zi, sau biperiden, între 2 și 12 mg/zi. Într-o oarecare măsură, pot fi eficiente și benzodiazepinele (lorazepam sau clonazepam), beta blocantele (propranololul), antiviralele (amantadina) etc. (13, 19). Aceleași neuroleptice incisive, prin antagonizarea neurotransmisiei dopaminergice de la nivelul căilor tubero-infundibulare, pot determina apariția hiperprolactinemiei cu amenoree secundară și galactoree la femei și ginecomastie la bărbați. În doze mari, pot produce sedare. Prin blocarea receptorilor dopaminergici de la nivelul căilor mezo-corticale și de la nivelul cortexului prefrontal va accentua, în mod particular, exprimarea clinică a simptomatologiei negative (13, 16, 19).

În mod diferit față de cele incisive, neurolepticele sedative, cu potență joasă, vor determina mai frecvent următoarele tipuri de efecte adverse: prin blocarea receptorilor anticolinergici de tip muscarinic M1, din periferie, pot determina uscăciunea gurii, constipație, tulburări de acomodare vizuală și midriază, dificultăți de micțiune cu retenție urinară, iar interferarea cu neurotransmisia acetilcolinergică centrală de tip nicotinic poate determina accentuarea disfuncțiilor cognitive; prin blocarea receptorilor histaminergici centrali de tip H1 vor rezulta sedarea (care în situația persoanelor active constituie un efect advers), iar antagonismul histaminergic de la nivelul receptorilor hipotalamici poate duce la creșterea în greutate, consecutivă creșterii apetitului alimentar; efectul antiadrenergic ca urmare a blocării receptorilor  $\alpha_1$ , de la nivelul vaselor de sânge, va determina instalarea hipotensiunii ortostatice (13, 16, 19).

În doze mari de peste 800 mg/zi, tioridazina poate determina pigmentarea ireversibilă a retinei, ce poate evolua spre cecitate definitivă. Într-un mod relativ mai benign și administrarea de clorpromazină se poate asocia cu pigmentarea retinei. Tot neurolepticele cu potență joasă, în special clorpromazina, mai pot determina apariția dermatitei alergice și a fotosensibilității epidermei (19).

Deși, așa cum s-a mai menționat, antipsihoticele atipice sau de nouă generație determină o frecvență mai redusă a sindromului extrapiramidal comparativ cu neurolepticele incisive clasice, suntem încă departe de momentul în care să putem afirma că și profilul efectelor adverse este unul la fel de favorabil, acesta fiind mai degrabă diferit în raport cu cele două generații de psihotrope. Mai mult, este posibil ca unele efecte adverse distale ale antipsihoticelor atipice, să se dezvolte în timp, având perioada relativ scurtă de la acceptarea oficială și inițierea lor în tratamentul psihofarmacologic al schizofreniei. Astfel, în conformitate cu Asociația Americană de Diabet, Asociația Psihiatrică Americană și Asociația Americană a Endocrinologilor Clinicieni (2004), este recomandat ca, atunci când se inițiază un tratament cu antipsihotice din a doua generație, să fie evaluate și monitorizate inițial și la anumite intervale de timp, următoarele aspecte clinice și parametrii antropometrici și biologici (25, 26):

<b>Parametrii clinici, biologici și antropometrici</b>	<b>Evaluare inițială</b>	<b>La 4 săptămâni</b>	<b>La 8 săptămâni</b>	<b>La 12 săptămâni</b>	<b>Trimestrial</b>	<b>Anual</b>	<b>La fiecare 5 ani</b>
Istoric personal sau familial pozitiv	Da					Da	
Circumferința taliei	Da			Da		Da	
Glicemia à jeun	Da			Da		Da	
Profilul lipidic à jeun	Da			Da			Da
Tensiunea arterială	Da			Da		Da	
Greutate (indice de masă corporală)	Da	Da	Da	Da	Da		

Tabel 5. Protocolul de monitorizare sugerat de către Asociația Americană de Diabet, Asociația Psihiatrică Americană și Asociația Americană a Endocrinologilor Clinicieni pentru pacienții tratați cu antipsihotice de generația a doua (25)

În continuare, vom reda schematic o sinteză a profilului celor mai frecvente efecte adverse ale antipsihoticelor atipice și clasice, tabel readaptat, conform cu Lehman și colaboratorii, citați de Stroup și colaboratorii, precum și după Bazire (2005) (13, 27).

<b>Antipsihotic</b>	<b>Creștere ponderală</b>	<b>Dislipidemie</b>	<b>Disfuncții glicemice</b>	<b>Alungirea interval QTc</b>	<b>Sindrom extrapiramidal</b>	<b>Efecte anticolinergice</b>	<b>Hipotensiune</b>	<b>Sedare</b>
Clorpromazina	↑↑↑	↑?	↑?	↑?	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Tioridazina	↑	↑?	↑?	↑↑↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Perfenazina	↑?	↑?	↑?	0	↑↑	0	↑	↑
Haloperidol	↑	0	0	0	↑↑↑	0	0	↑↑
Clozapina	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	0	0	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Risperidona	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑	0	↑	↑
Olanzapina	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	0	↑	↑	↑	↑↑↑
Quetiapina	↑↑	↑↑	↑↑	0	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Ziprasidona	0	0	0	↑	↑	0	0	0
Aripiprazol	0	0	0	0	↑	0	0	↑

Legendă tabel

4: 0 = niciun risc sau rareori cauzează efectul advers la doze terapeutice;

↑ = ușor sau ocazional cauzează efect advers la doze terapeutice;

↑↑ = uneori cauzează efect advers la doze terapeutice;

↑↑↑ = frecvent cauzează efect advers la doze terapeutice;

? = datele sunt prea limitate pentru a evalua în mod confident apariția efectului advers.

Tabel 6. Efectele adverse selectate ale celor mai frecvent prescrise antipsihotice (13, 27)

Conform autorilor citați mai sus, anumite efecte adverse necuprinse în tabelul mai sus, dar considerate importante, se cer a fi menționate. Astfel, în cazul clozapinei mai trebuie subliniat că există un risc crescut de apariție a agranulocitozei, convulsiilor și a miocarditei. Există rezultate neconcordanțe cu referire la determinarea apariției dislipidemiei și a anomaliilor glicemiei în ce privește risperidona și quetiapina. Quetiapina trebuie monitorizată în privința riscului de a produce sau precipita



apariția cataractei. Aripiprazolul poate cauza greață și cefalee. Nu există o perioadă suficientă de timp pentru a putea trage concluzii cu privire la efectele adverse pe termen lung în cazul aripiprazolului și a ziprasidonei.

O situație clinică ce reprezintă importanță deosebită prin riscul vital pe care îl antrenează și care, prin urmare, necesită o abordare distinctă, este cea reprezentată de apariția sindromului neuroleptic malign, ce pare mai frecvent în cursul administrării neurolepticelor clasice. Acesta se exprimă clinic prin rigiditate cu marcată hipertonie musculară până, uneori, la opistonus, hiperpirexie, stare confuzională, agitație psihomotorie și o marcată alterare a funcțiilor vitale. Apariția acestuia impune oprirea imediată a administrării de antipsihotic și asigurarea terapiei de susținere a funcțiilor vitale în secția de terapie intensivă. Din cauza rabdomiolizei marcate și a hipertermiei acești pacienți pot dezvolta insuficiență renală acută, ce poate impune dializarea pacientului (13).

### **E. Profilul receptor al mecanismului de acțiune pentru medicamentele antipsihotice**

Prin comparație cu neurolepticele clasice, antipsihoticele de nouă generație au un profil receptor al mecanismului de acțiune destul de diferit, comun, pentru toate, fiind doar acțiunea suplimentară, comparativ cu neurolepticele clasice, pe neurotransmisia serotoninergică, prin antagonismul exercitat asupra receptorilor 5HT<sub>2A</sub> și blocarea doar parțială a receptorilor D<sub>2</sub> dopaminergici și uneori antagonismul asupra acestor receptori țintă în tratamentul simptomelor pozitive realizându-se și într-un mod indirect prin intermediul serotoninei. Din aceste două particularități farmacodinamice rezultă, așa cum s-a mai menționat, eficacitatea în plus, față de clasice, asupra simptomelor negative și frecvența semnificativ mai redusă a apariției sindromului extrapiramidal și a celui neuroleptic malign, cu alte cuvinte, un profil de siguranță mai bun (10).

Din altă perspectivă, această diferențiere cu diversitatea mare a profilului receptor asociat mecanismului de acțiune a antipsihoticelor de nouă generație, permite o mai bună adaptare și individualizare a tratamentului antipsihotic, în raport cu particularitățile tabloul clinic, cu existența comorbidităților somatice, prezența riscului suicidal etc.

Vom prezenta în tabelul următor, readaptat, conform cu Siloh, Nutt și Weizman (2000), citați de Bazire, modul de acțiune a antipsihoticelor clasice și de nouă generație în raport cu diverșii receptori de la nivelul sistemului nervos central: (27)

Antipsihotic	Profilul blocadei receptorale										Raportul de afinitate 5HT <sub>2A</sub> :D <sub>2</sub>
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	5HT <sub>1A</sub>	5HT <sub>2A</sub>	M <sub>1</sub>	α - 1	α - 2	H1	
Clorpromazina	↑↑	↑	↑↑	↑		↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑	↑↑	10:1
Levomepromazina	↑↑	↑↑	↑↑↑	?		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	FS	↑↑↑	5:1
Tioridazina	↑↑	↑	↑↑	↑		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	5:1
Haloperidol	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	↑↑	↑	↑↑	FS	↑	1:25
Zuclopentixol	↑↑	↑↑↑	↑	NC		↑↑↑	↑↑	↑↑	NC	↑↑	1:3
Amisulpirid	FS	↑↑↑	↑↑↑	FS		FS	FS	FS	FS	FS	
Clozapina	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	20-30:1
Olanzapina	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑↑	50:1
Quetiapina	NC	↑↑	↑	NC	↑↑	↑↑	NFS	↑↑	NC	↑↑↑	1:1
Risperidona	↑	↑↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	FS	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	8-11:1
Sertindol	↑	↑↑↑	↑	↑		↑↑↑	FS	↑↑↑	FS	↑	100:1
Ziprasidona	NC	↑	↑	NC		↑↑	FS	↑	FS	NC	3:1
Aripiprazol	NC	AgP	NC	NC	AgP	Antag	FS	FS	FS	NC	

Legendă tabel

FS = afinitate foarte scăzută;

↑↑↑ = afinitate crescută;

AgP = Agonist parțial;

↑ = afinitate scăzută;

NC = nu se cunoaște;

Antag = antagonist.

↑↑ = afinitate moderată;

! ? = afinitate posibilă;

Tabel 7. Profilul receptor al mecanismului de acțiune al antipsihoticelor

## II. Medicația adjuvantă a simptomelor asociate sau a complicațiilor psihiatrice asociate schizofreniei

### A. Antidepresivele

Din perspectiva relației temporale, trebuie menționat încă de la bun început faptul că prezența simptomatologiei depresive la pacienții cu schizofrenie poate urma mai multe direcții clinico-evolutive. Astfel, simptomele depresive pot să se manifeste în mod tranzitoriu și auxiliar în cadrul episodului acut de schizofrenie, ce constituie un factor de predicție al unui posibil prognostic pozitiv al acestor pacienți comparativ cu cei la care întâlnim tocire respectiv aplatizare afectivă. Pe de altă parte, există situația clinică în care simptomele depresive și cele schizofrene se află într-un relativ raport de echilibru, în ceea ce privește numărul, severitatea și durata lor, și care, în conformitate cu manualul diagnostic ICD-10, sunt reunite în categoria

diagnostică a tulburării schizoafective, mai exact subtipul depresiv. Intensitatea simptomelor depresive trebuie să fie moderată sau severă. De asemenea, momentul manifestării simptomelor depresive se poate localiza în evoluția schizofreniei, după remisiunea simptomatologiei floride sau acute și această situație clinică este conținută, conform ICD-10, în categoria diagnostică a depresiei post-schizofrenică. În această situație clinică, criteriile generale ale schizofreniei cuprinse la G1.1 trebuie să fi fost îndeplinite în ultimele 12 luni, dar nu și în prezent, și trebuie să existe în tabloul clinic prezent cel puțin unul din simptomele cuprinse la G1.2 literele e, f, g sau h (28).

Mai întâi de toate, trebuie să subliniem că dintre toate antipsihoticele, fie ele clasice sau atipice, clozapina s-a dovedit, conform unei riguroase recenzii Cochrane a studiilor existente, realizată de Furtado și colaboratorii, a avea cea mai mare eficacitate clinică asupra simptomatologiei depresive asociate schizofreniei (29).

Având în vedere profilul de siguranță mai bun în cazul antidepresivelor de generație nouă comparativ cu cele clasice, triciclice și tetraciclice, este de preferat utilizarea celor dintâi cu unele specificații. Se va evita asocierea clozapinei cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, în special cu fluvoxamina, fluoxetina și sertralina, întrucât acestea pot crește nivelele plasmatiche ale clozapinei și astfel toxicitatea sa. De asemenea, administrarea concomitentă de bupropion, pe de-o parte, crește potențialul proconvulsivant al clozapinei, iar pe de alta, poate determina amplificarea simptomatologiei psihotice prin efectul agonist dopaminergic (13).

În concluzie, având în vedere paleta vastă de antidepresive disponibilă la ora actuală, nu trebuie evitată folosirea acestora atunci când se identifică simptome depresive la pacienții schizofreni, acest lucru contribuind la ameliorarea calității vieții acestor pacienți, deși eficacitatea lor asupra simptomelor negative ale schizofreniei rămâne îndoielnică. Mai mult, este imperios necesar a sublinia necesitatea evaluării riscului suicidal al acestor pacienți, în mod individual și indiferent de faza bolii, de cele mai multe ori, acesta fiind în relație cu prezența simptomelor depresive în tabloul clinic. Până la 30% dintre schizofreni au cel puțin o tentativă suicidală, iar riscul de suicid pe durata întregii vieți la pacienții cu schizofrenie este aproximativ 10% (30, 31).

## **B. Medicația anxiolitică, sedativă și hipnotică**

Pe perioade de timp delimitate și în anumite circumstanțe, utilizarea benzodiazepinelor poate fi pe deplin justificată. Astfel, în faza acută a bolii, când este prezentă agitația psiho-motorie, pot

fi administrate benzodiazepine cu potență sedativă înaltă, precum lorazepam sau clonazepam, calea de administrare injectabilă fiind de preferat. Trebuie avut în vedere faptul că benzodiazepinele potențează efectul sedativ al antipsihoticelor și trebuie evitată posibilitatea sedării excesive. Pe de altă parte, așa cum s-a mai subliniat, administrarea concomitentă de benzodiazepine, pe lângă faptul că ameliorează excitația comportamentală a celor în faza acută de boală, potențează și efectul anxiolitic al antipsihoticelor și, în plus, previn sau ameliorează prezența simptomelor de tip extrapiramidal (13, 32).

În situația în care pacientul prezintă tulburări de somn, se pot administra și hipnotice de generație nouă, precum zolpidem sau zopiclonă. Ca și în cazul benzodiazepinelor, trebuie evitată administrarea pe termen lung a acestor psihotrope, din cauza riscului lor crescut de a crea dependență psihologică și fizică (în cazul benzodiazepinelor).

### **C. Stabilizatorii dispoziției afective**

Dintre stabilizatoarele afective clasice, litiul nu și-a dovedit a avea vreun beneficiu clinic, atunci când este administrat la pacienții cu schizofrenie, efectul său antipsihotic nefiind dovedit de cele mai multe studii (13).

Cu toate acestea, anticonvulsivantele precum carbamazepina, valproatul și divalproatul de sodiu, ar putea îmbunătăți starea clinică a pacienților cu schizofrenie care au modificări electroencefalografice. În plus, ambele anticonvulsivante în asociere cu antipsihoticele ameliorează mai eficient agresivitatea și stările de agitație pe care le pot manifesta în anumite perioade, acești pacienți. Ele pot îmbunătăți mai degrabă simptomele psihopatologice globale decât pe cele mai specifice ale schizofreniei (13).

## **CADRUL DE DESFĂȘURARE A TRATAMENTULUI LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE**

Schizofrenia este, de regulă, o boală având, în mod natural, o evoluție de lungă durată, care, în majoritatea cazurilor, prezintă un model clinico-evolutiv de tip episodic marcat de episoade acute de boală intercalate de perioade de remisiune totală, sau, cel mai adesea, parțială. În consecință, în majoritatea timpului, tratamentul schizofreniei se desfășoară în regim ambulatoriu. Mai mult, pentru o mai bună ameliorare clinică, dar mai ales funcțională, trebuie făcute toate eforturile pentru a menține pacientul schizofren cât mai mult în cadrul comunității și de a evita pe cât posibil perioadele lungi de spitalizare. În psihiatria modernă a noului mileniu, pacientul cu afecțiuni psihiatrice severe este cuprins în cadrul programelor

de psihiatrie comunitară, fiind supus unei complexe și minuțioase monitorizări din partea unor echipe terapeutice multidisciplinare și beneficiind de o paletă foarte bogată de intervenții psihosociale alături de tratamentul psihofarmacologic. Din capul locului, trebuie subliniat faptul că internarea pentru perioade lungi de timp în spitale de psihiatrie cu regim de cronici, împreună cu substimularea din cauza neimplicării în vreo formă de terapie ocupațională sau de orice metodă de intervenție psihologică, nu numai că nu va avea consecințe benefice, dar chiar va contribui la accentuarea simptomatologiei negative a pacienților schizofreni (13, 32).

Totuși, sunt situații în care, pentru o perioadă variabilă de timp, este necesar ca tratamentul pacienților cu schizofrenie să se desfășoare în regim de spital, uneori recurgându-se chiar la procedura internării nevoluntare. Astfel, este de preferat ca, la debutul bolii, când avem de-a face cu un prim episod de psihoză, din considerente legate de acuratețea diagnostică, dar și pentru efectuarea unui minuțios diagnostic diferențial, ce va avea în vedere marea diversitate de situații clinice în care putem întâlni simptome psihotice, pacientul să fie internat într-o unitate spitalicească cu posibilități de efectuare a unor analize complexe și de investigații neuroimagingice. Alte contexte, care pot impune internarea în spital, sunt reprezentate de perioadele de exacerbare a simptomatologiei pozitive din cadrul episoadelor acute de schizofrenie, când, din cauza simptomelor halucinator-delirante și a comportamentelor motivate de aceste trăiri patologice, pacientul fie poate pune în pericol integritatea fizică a celorlalți membri ai familiei sale, fie se poate pune în pericol pe sine. Acest din urmă risc este, în mod evident, mai mare în perioadele în care pacientul poate dezvolta și ideea suicidară asociată, ea putând fi manifestă atât în episoadele acute de boală, cât și în perioada post-psihotică. Pe de altă parte, trebuie avute în vedere și perioadele în care pot surveni accentuări fie a simptomelor negative, fie a celor cognitive, simptome cu potențial dizabilitant mult mai mare comparativ cu simptomele pozitive și care fac pacientul dependent de un îngrijitor sau asistență medicală permanentă. În aceste situații, din cauza comportamentelor dezadaptate pe care le prezintă pacientul, este necesară internarea acestuia într-o unitate spitalicească (32).

## **FAZELE TRATAMENTULUI ÎN SCHIZOFRENIE**

În altă ordine de idei, tratamentul psihofarmacologic al schizofreniei trebuie adaptat și în raport cu faza clinico-evolutivă a bolii. Astfel, putem împărți tratamentul schizofreniei în tratamentul fazei acute sau episodului acut de schizofrenie, tratamentul din faza de stabilizare a bolii

și tratamentul fazei stabile sau de întreținere a acestei afecțiuni psihiatrice. Conform ghidului terapeutic american, principalele obiective, raportate la cele trei faze de tratament, sunt reprezentate de ameliorarea sau chiar înlăturarea simptomelor acute de boală, maximizarea calității vieții și a funcționării adaptative și, în cele din urmă, facilitarea vindecării / însănătoșirii / recuperării prin asistarea pacienților în dorința lor de a îndeplini propriile obiective de viață legate de muncă, autogospodărire și menținerea relațiilor interpersonale (32).

### **A. Tratamentul fazei acute**

Tratamentul fazei acute se suprapune cu durata episodului acut de schizofrenie și, ca atare, trebuie stabilite anumite obiective terapeutice specifice și prioritare pentru această fază de boală. În primul rând, trebuie avute în vedere simptomele pozitive ale bolii, precum delirul, halucinațiile, dezorganizarea ideo-verbală și comportamentală, ce pot, fie să genereze comportamente marcate de agresivitate crescută vizavi de celelalte persoane, fie se pot asocia cu un grad variabil de risc suicidar, în ambele situații existând un pericol real referitor la integritatea fizică a bolnavului și a celor din jurul lui. De asemenea, de aceeași importanță pot fi simptomele negative prin modul lor extrem de manifestare clinică cu negativism comportamental ce, uneori, poate evolua chiar către stupor catatoniform cu refuz alimentar și de aport hidric ce, prin dezechilibrele hidroelectrolitice și metabolice pe care le antrenează, pot pune în pericol viața pacientului în perioada imediată. Tot în această fază terapeutică, trebuie identificați posibii factori contributivi la declanșarea și/sau întreținerea primului episod de schizofrenie sau a recăderilor apărute în cursul evoluției acestei boli psihice. De cele mai multe ori, acești factori sunt reprezentați de non aderența la tratamentul de întreținere din schizofrenie dar pot fi și unele situații generatoare de stres psihosocial: conflictele interpersonale din cadrul relațiilor intrafamiliale sau diverse condiții clinice somatice asociate cu un disconfort subiectiv semnificativ. Din acest ultim motiv, este absolut necesară o evaluare clinică și paraclinică minuțioasă a stării de sănătate somatică a pacientului schizofren. În plus, în această fază de tratament trebuie avut în vedere că, de regulă, se utilizează dozele terapeutice cele mai ridicate din medicația psihotropă, în general, și cea antipsihotică, în special. Bineînțeles, trebuie avut în vedere faptul că unele recăderi pot fi rezultatul efectiv și direct asociat evoluției naturale a bolii, fără a fi precipitat de niciun eveniment identificabil în proximitatea debutului schizofreniei sau a apariției recăderilor (32).

Conform ghidului APA referitor la evaluarea stării somatice a pacientului cu schizofrenie, în faza acută de tratament, fie că e la debut, fie că are mai multe episoade în antecedente, trebuie să cuprindă mai multe etape obligatorii. În primul rând, trebuie avute în vedere examinările sau evaluările necesare pentru monitorizarea stării de sănătate fizică și pentru depistarea unor eventuale boli fizice concomitente. Astfel, vor fi urmărite atât inițial, cât și ulterior, pe parcursul evoluției bolii, următorii parametri: semnele vitale (puls, tensiune arterială și temperatură corporală), greutatea corporală, înălțimea pe baza căreia se va calcula indicele de masă corporală, hemoleucograma, analize de sânge (electroliti, probe renale, hepatice și teste funcționale tiroidiene), prezența bolilor infecțioase (sifilis, virusul hepatitei C și HIV) dacă acest lucru este indicat în urma examinării clinice, test de sarcină, examene toxicologice (toxicologia medicamentoasă și metalele grele) dacă este indicată pe baza examinării clinice și EEG și imagistică cerebrală (Computer Tomografie sau Rezonanță Magnetică Nucleară, cu preferință pentru cea din urmă) dacă este indicată pe baza examinării clinice. Trebuie atent evaluat dacă nu cumva pacientul prezintă și un consum de alcool asociat psihozei, cauză destul de frecventă pentru recăderile ulterioare. Se va avea în vedere și va fi monitorizat și consumul de droguri ilicite. În al doilea rând, trebuie urmăriți parametrii sugestivi pentru prezența efectelor adverse ale medicației. În acest sens, se va avea în vedere posibilitatea de apariție a diabetului, a hiperlipidemiei, alungirea intervalului QTc, apariția hiperprolactinemiei, a sindromului extrapiramidal și a cataractei (32).

De regulă, în schema terapeutică, concepută pentru tratamentul fazei acute din schizofrenie, sunt cuprinse mai multe clase de medicamente psihotrope, între care antipsihoticele joacă rolul principal. Conform cu ghidul de tratament al Asociației Psihiatrice Americane, doza minimă de antipsihotic care ar trebui prescrisă unui pacient, în faza acută de tratament, ar trebui stabilită în mod individual, la nivelul minim la care, pe de-o parte, antipsihoticul își demonstrează eficacitatea, iar pe de altă parte, la care tolerabilitatea pacientului este acceptabilă, deoarece acest aspect s-a demonstrat că este cel mai important în obținerea aderenței acestuia la tratament. În mod așteptat, de regulă se inițiază tratament injectabil intramuscular până la obținerea aderenței din partea pacientului sau, alternativ, se pot administra preparate antipsihotice de tip orodispersabil. Un alt criteriu important în selecția antipsihoticului, la pacienții cu un istoric psihiatric mai îndelungat de schizofrenie, îl reprezintă respondența terapeutică anterioară la antipsihotice, preferabil fiind administrarea

preparatului care s-a dovedit că a fost cu cea mai bună eficacitate clinică. Pe de altă parte, schema de tratament în faza acută este una flexibilă care se raportează în mod direct la necesitățile clinice actuale și individuale ale pacientului, astfel putând fi asociate sedative-anxiolitice, antidepressive, stabilizatori ai dispoziției afective etc (32).

Nu trebuie neglijate măsurile de intervenție psihosocială, începând cu tehnicile de psihoeducație care se adresează pacientului, cu scopul de a crește gradul de conștientizare vizavi de boala psihică, dar și alte tehnici de intervenție psihosocială mai bine structurate și standardizate, în relație cu cerințele emoționale și de dobândire a unui cât mai mare grad de funcționare globală a acestuia. La fel de importantă este implicarea familiei pacientului în procesul terapeutic, începând de la simpla consiliere de specialitate a acestora și până la antrenarea activă în diversele forme de intervenție psihosocială (11, 32).

În situația pacienților care prezintă o rezistență terapeutică la medicația antipsihotică, la care starea de sănătate somatică este sever alterată din cauza dezechilibrelor hidroelectrolitice sau metabolice secundare negativismului comportamental sau a catatoniei cu refuzul aportului hidric și/sau alimentar, trebuie avută în vedere alternativa terapiei electroconvulsivante. Aceasta se va administra după o riguroasă trecere în revistă a posibilelor contraindicații, ce pot apărea în mod individual la acest tip de pacienți (32).

### **B. Tratamentul din faza de stabilizare și a celei de întreținere**

În această fază de tratament, obiectivele terapeutice principale sunt reprezentate de menținerea unei bune calități a remisiunii simptomatologiei din faza acută, prevenirea unor eventuale recăderi și, în consecință, a respitalizărilor, prin menținerea unor doze de întreținere a antipsihoticului, ameliorarea calității vieții pacientului, asigurarea unor intervenții de tip psihosocial care, în această fază, capătă o importanță deosebită, precum și intervenții de tip psihiatrie comunitară cu asistarea pacientului, în demersul său de a se reabilita din punct de vedere socio-profesional și familial (13).

O problemă delicată, specifică acestei faze este aceea de a stabili doza de întreținere a medicației antipsihotice, convenția fiind, în cazul antipsihoticelor clasice, că această doză trebuie asociată cu pragul de apariție a sindromului extrapiramidal. Este extrem de important a se monitoriza pacientul, la intervale regulate de timp, pentru a evalua amplitudinea efectelor adverse, deoarece el pot să constituie o importantă



sursă de non aderență la tratament. Mai mult, în situația antidepresivelor de nouă generație trebuie să acordăm aceeași atenție asupra problemei îngrășării pacientului, uneori până la obezitate, a dislipidemiei sau a apariției diabetului, dar și asupra modificărilor cardiace ce pot fi obiectivate prin efectuarea periodică a ECG. De asemenea, sunt importante și modificările tabloului sangvin (în special la cei care sunt tratați cu clozapină) sau afectarea funcției hepatice (de ex., modificarea transaminazelor). Astfel, balanța risc – beneficiu trebuie să fie minuțios evaluată, întotdeauna în favoarea pacientului (32).

A doua mare provocare, pe care o confruntă practicienii psihiatri în managementul acestor cazuri, este aceea de a stabili durata tratamentului de întreținere. Dacă, în situația primului episod de schizofrenie, durata tratamentului de întreținere este un subiect de intense dezbateri și discuții în cadrul comunității științifice, ghidul Asociației Americane de Psihiatrie recomandă ca pacienții care au avut multiple episoade anterioare de schizofrenie sau la cei care au avut 2 episoade de schizofrenie în ultimii 5 ani, durata tratamentului de întreținere să fie nelimitată pentru tot restul vieții (32).

Studii riguroase au arătat că în situația celor care au întrerupt tratamentul de întreținere după un an de zile au recăzut aproximativ 2/3 din pacienți în perioada următoare, în timp ce doar 1/3 din cei care au continuat tratamentul au prezentat recăderi. De asemenea, Robinson și colaboratorii au arătat că întreruperea tratamentului de întreținere a crescut de 5 ori riscul de apariție al recăderilor într-un lot de pacienți având tulburare schizo-afectivă sau schizofrenie într-un studiu de urmărire desfășurat pe mai mulți ani. Conceptul de tratament intermitent cu antipsihotice a apărut ca o alternativă pentru acei pacienți care nu doresc să accepte ideea tratamentului antipsihotic continuu pe termen lung (13, 33).

## **SCHIZOFRENIA REZISTENTĂ LA TRATAMENT**

Cu toate că perspectiva prognostică a schizofreniei s-a ameliorat în mod considerabil odată cu apariția neurolepticelor de primă generație, în general, iar a antipsihoticelor de nouă generație, în special, trebuie știut faptul că între 30 și 50% din cazurile de schizofrenie continuă să prezinte rezistență terapeutică la medicația antipsihotică (34). Această problemă rămâne o mare provocare pentru practica clinică a psihiatrului, care, adeseori, este pus în situația să aleagă între mai multe soluții terapeutice.

Din capul locului trebuie să se facă o delimitare clară între ceea ce înseamnă cronicitatea schizofreniei și schizofrenia rezistentă la tratament, acestea constituind, nu de puține ori, o sursă de confuzie pentru

psihiatrului practician. Astfel, dacă în situația schizofreniei rezistente la tratament nu putem vorbi despre un răspuns terapeutic în ceea ce privește simptomatologia bolii psihice, în cazul schizofreniei cu evoluție cronică, dar responsabilă la tratament, pe de-o parte, fie se obține un control asupra majorității simptomelor de boală, ce este susținut pentru cel puțin 6 luni, ori, pe de altă parte, fie există un nivel de funcționare a individului situat sub cel care l-a avut în perioada premorbidă (35, 36).

Un aspect important al abordării schizofreniei rezistente la tratament, este cel al definirii acestui concept clinic. O contribuție timpurie de referință și larg acceptată la vremea respectivă, a avut-o Kane și colaboratorii (citată de Conley și Buchanan, 1997), care, în cadrul unui studiu multicentric privitor la clozapină, au utilizat următoarele criterii în definirea schizofreniei rezistente la tratament, pe care le redăm în tabelul de mai jos (37).

Simptome psihotice pozitive persistente: scor itemi  $\geq 4$  la cel puțin doi din următorii patru itemi referitori la simptomele pozitive (scorați pe un interval de la 1 la 7) ai scalei BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) – comportament halucinator, suspiciozitate, conținut neobișnuit al gândirii și dezorganizare conceptuală.

Existența în prezent a unei tulburări cel puțin moderate până la severă: scor total BPRS  $\geq 45$  în scala cu 18 itemi și un scor  $\geq 4$  (moderat) la scala CGI (Clinical Global Impressions).

Persistența tulburării: nicio perioadă de funcționare bună socială sau ocupațională în ultimii 5 ani.

Boală refractară la tratament: în ultimii 5 ani, cel puțin trei perioade de tratament cu antipsihotice convenționale din cel puțin două clase chimice diferite la doze echivalente  $\geq 1000$  mg clorpromazină pe zi, timp de 6 săptămâni, fiecare din aceste perioade fără o ameliorare semnificativă a simptomelor, și incapacitatea de a obține o ameliorare de cel puțin 20% în scorul global BPRS sau intoleranță la un tratament prospectiv de 6 săptămâni cu haloperidol, în doză de 10 până la 60 mg/zi.

Tabel 8. Criteriile lui Kane și colaboratorii (1988) pentru schizofrenia rezistentă la tratament (37)

Pornind de la criteriile lui Kane și colaboratorii, enumerate mai sus, prestigioasa corporație non-profit intitulată The International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP), ce are ca scop realizarea de colaborări între experți din domeniul psihiatriei și psihofarmacologiei, cu scopul de a fructifica și genera algoritmi de tratament sistematic pentru diverse

tulburări psihiatrice majore de pe Axa I a DSM-IV, a propus următoarele criterii operaționale pentru definirea schizofreniei rezistente la tratament (38):

**Rezistența la tratament:**

Nicio perioadă de bună funcționare în ultimii 5 ani;

Lipsa unui răspuns anterior la cel puțin două antipsihotice din două clase chimice diferite, administrate cel puțin timp de 4-6 săptămâni, fiecare la o doză echivalentă de clorpromazină  $\geq 400$  mg/zi sau de risperidonă de 5 mg/zi;

Psihopatologie moderată până la severă, în special simptome pozitive: dezorganizare conceptuală, suspiciozitate, comportament motivat delirant sau halucinator.

Caracteristici clinice:

Pacienții au schizofrenie rezistentă la tratament, dacă, după două tratamente, având o durată cuprinsă între 4 și 6 săptămâni fiecare, cu două antipsihotice diferite și administrate în doze adecvate, prezintă oricare din următoarele: simptome psihotice persistente, simptome dispoziționale recurente, ideeație suicidală sau tentative suicidare repetate, comportament agresiv necontrolat, simptome negative sau simptome cognitive moderate până la severe.

Tabel 9. Criteriile IPAP pentru schizofrenia rezistentă la tratament (38)

Având în vedere faptul că schizofrenia rezistentă la tratament include, de regulă, în tabloul său clinic, simptome negative și cognitive proeminente și persistente, conform IPAP, sunt sugerate două forme de schizofrenie rezistentă la tratament (38):

A. schizofrenia Kraepelineană cu deteriorare cognitivă severă și persistentă;

B. schizofrenia deficitară, cu simptome negative primare proeminente.

Așa cum este de așteptat, schizofrenia rezistentă la tratament se asociază cu modificări neurobiologice structurale relevate de examenele neuroimagistice, cel mai adesea fiind observate lărgiri accentuate ale sulcilor cerebrali și ale sistemului ventricular alături de implicarea ariilor prefrontale și temporo-limbice (37, 39, 40).

Strategiile terapeutice, cel mai adesea utilizate în abordarea terapeutică a schizofreniei la tratament, așa cum au fost sintetizate de Shim (2011), în conformitate cu majoritatea ghidurilor terapeutice existente, sunt reprezentate de următoarele intervenții terapeutice, aplicate în mod succesiv, atât de tip farmacologic, cât și psihologic și psihosocial, redată în tabelul următor (41):

I. Intervenția farmacologică	Schizofrenia rezistentă la tratament: Abordarea factorilor care ar putea genera rezistența doar aparentă la tratament a schizofreniei, precum, de exemplu, slaba aderență la tratament Administrarea de clozapină cu hemoleucogramă completă săptămânal și bisăptămânal
	Schizofrenia rezistentă la clozapină (SRC) Abordarea factorilor care ar putea determina rezistența aparentă la clozapină a schizofreniei Augmentarea clozapinei cu un alt antipsihotic atipic Augmentarea clozapinei cu terapie electroconvulsivantă Schimbarea clozapinei cu un alt antipsihotic atipic.
II. Intervenția psihologică	Terapia cognitiv-comportamentală Psihoterapia psihodinamică Terapia familială Psihoterapia personală
III. Intervenția psihosocială	Reducerea stresului Trainingul abilităților sociale Trainingul asertivității comunitare Reabilitarea vocațională Tratamentul adaptat la nevoi

Tabel 10. Modele de tratament în schizofrenia rezistentă la tratament (readaptat după Shim, 2011) (41)

Dorim să menționăm că, în conformitate cu Umbricht și colaboratorii (2002), prin schizofrenie rezistentă la clozapină înțelegem persistența simptomelor psihotice active, în ciuda administrării zilnice a unei doze cuprinse între 300 și 900 mg de clozapină pe o perioadă ce se întinde de la 8 săptămâni până la 6 luni, cu nivele plasmatiche medicamentoase de 350 ng/ml sau mai crescute (42).

Un aspect important în managementul schizofreniei rezistente la tratament, ce s-a desprins din studiile efectuate până în prezent, este acela că dintre toate intervențiile de tip psihoterapeutic, psihoterapia cognitiv-comportamentală s-a dovedit a fi cea mai eficientă formă de psihoterapie pentru această situație clinică (43, 44).

În concluzie, schizofrenia reprezintă una din cele mai severe tulburări psihice dar, care, în prezent, beneficiază de posibilitatea unei abordări terapeutice complexe și eficiente, iar în situația rezistenței terapeutice, psihiatrul curant are la dispoziție o paletă foarte largă de posibilități terapeutice, toate cu scopul de a stimula obținerea răspunsului terapeutic la această categorie de bolnavi, resemnarea fiind o atitudine ce trebuie evitată la modul responsabil.

## Bibliografie

1. Busko M. *Real and Perceived Stigma in Schizophrenia Severe, Widespread*. Lancet. Published online January 21, 2009.
2. Woods SW, Breier A, Zipursky RB, et al. *Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome*. Biol Psychiat 2003;54:453-464.
3. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, et al. *Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms*. Arch Gen Psychiat 2002;59:921-928.
4. Lewis DA, Lieberman JA. *Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology*. Neuron. 2000;28:325-334.
5. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R. *Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia*. Biol Psychiat 2001;49(6):487-499.
6. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems E.B.T.E., van Haren N.E.M., Schnack H.G., van der Linden J.A., Schothorst P.F., van Engeland H., Kahn R.S. *Brain Volume Changes in First-Episode Schizophrenia. A 1-Year Follow-up Study*. Arch Gen Psychiat 2002;59:1002-1010.
7. Leung M, Cheung C, Yu K, Yip B, Sham P, Li Q, Chua S, McAlonan G. *Gray Matter in First-Episode Schizophrenia Before and After Antipsychotic Drug Treatment. Anatomical Likelihood Estimation Meta-analyses With Sample Size Weighting*. Schizophrenia Bull 2011; vol. 37 no. 1 pp. 199-211.
8. Braff D.L. Introduction: *The Use of Endophenotypes to Deconstruct and Understand the Genetic Architecture, Neurobiology, and Guide Future Treatments of The Group of Schizophrenias*. Schizophrenia Bull 2007; vol. 33 no. 1 pp. 19-20.
9. Gottesman I.I., Todd D.G. *The Endophenotype Concept in Psychiatry. Etymology and Strategic Intentions*. Am J Psychiat 2003; 160:636-645.
10. Sthal M.S. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Second Edition. Chapter 10: Psychosis and Schizophrenia. Pg. 368-374.
11. Dixon L.B., Dickerson F., Belack A.S., Bennet M., Dickinson D., Goldberg R.W., Lehman A., Tenhula W.N., Calmes C., Pasillas R.M., Peer J., Kreyenbuhl J. *The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements*. Schizophrenia Bull 2010; vol. 36 no. 1 pp. 48-70.
12. Buchanan R.W., Freedman R., Javitt D.C., Abi-Dargham A., Lieberman J.A. *Recent Advances in the Development of Novel Pharmacological Agents for the Treatment of Cognitive Impairments in Schizophrenia*. Schizophrenia Bull 2007; vol. 33 no. 5 pp. 1120-1130.

13. Stroup T.S., Kraus J.E., Marder S.R. Chapter 17: *PHARMACOTHERAPIES* in Textbook of Schizophrenia Edited by Jeffrey A. Lieberman, T. Scott Stroup, Diana O. Perkins, American Psychiatric Publishing, Washington DC, London, England, 2006.
14. Lehmann H.E., Ban T.A. *The History of the Psychopharmacology of Schizophrenia*. Can J Psychiat 1997;42:152-162.
15. [http://www.sanofi.co.uk/products/Solian\\_SPC.pdf](http://www.sanofi.co.uk/products/Solian_SPC.pdf) (accesat în Octombrie 2011)
16. Marinescu D., Udriștoiu T, Chiriță A. Cap. XVI: *Psihofarmacologia*, apărut în TRATAT DE PSIHIATRIE Vol.II, Editura Fundației „Andrei Șaguna”, Constanța, 2002, pg. 151-267.
17. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4338b1-03-Lilly.pdf> (accesat în Octombrie 2011).
18. Marinescu D, Udriștoiu T, Chiriță V. Schizofrenie: *Ghid terapeutic*. Craiova: Editura Medicală Universitară, 2001.
19. Chiriță C, Marinescu D. *Agenda Medicală* 2011. Ediția de buzunar, București: Editura Medicală, 2011.
20. Sthal SM. *The Prescriber's Guide. Sthal's Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, New York, U.S.A., 2011.
21. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085203.htm> (accesat în Octombrie 2011)
22. McCue R.E., Wahed R., Urcuyo L., Orendain G., Joseph M.D., Charles R., Hasan S.M. *Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia*. Brit J Psychiat 2006, 189, 433-440.
23. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P., Swartz M.S., Davis S.M., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S.E., Davis C.E., Severe J., Hsiao J.K., for the CATIE Investigators. *Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, and Ziprasidone in Patients With Chronic Schizophrenia Following Discontinuation of a Previous Atypical Antipsychotic*. Am J Psychiat 2006 163: 611-622.
24. <https://online.epocrates.com/noFrame/showPage.do?method=drugs&MonographId=1455&ActiveSectionId=3> (accesat în Octombrie 2011)
25. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists și colab.: *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes*. J C Psychiat 2004; 65:267-272.
26. Marder S.R., Essock S.M., Miller A.L., și colab. *Physical health monitoring of patients with schizophrenia*. Am J Psychiat 2004;161: 1334-1349.
27. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2005. *The professionals' pocket handbook & aide memoire*. Published by Fivepin Publishing Limited. Printed in the UK by The Bath Press, Bath, 2005, pg. 166-169.
28. <http://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf> (accesat în Octombrie 2011)

29. Furtado VA, Srihari V, Kumar A. *Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD005377. DOI: 10.1002/14651858.CD005377.pub2
30. Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA. *Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders*. Am J Psychiat 1999; 156:1590–1595.
31. Caldwell CB, Gottesman, II. *Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide*. Schizophr Bull 1990;16:571–589.
32. Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., et al. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*, second edition. Am J Psychiat 2004; 161;1-56.
33. Robinson D., Woerner MG, Alvir JM, și colab. *Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am J Psychiat 1999;56:241-247.
34. Meltzer H, Kostacoglu A. *Treatment-resistant schizophrenia*. In: Lieberman J, Murray R, eds. *Comprehensive Care of Schizophrenia: A Textbook of Clinical Management*. London: Martin Dunitz; 2001:181-203.
35. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, et al. *Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus*. Am J Psychiatry 2005; 162:441-449.
36. Pantelis C, Lambert TJ. *Managing patients with “treatment-resistant” schizophrenia*. Med J Aust. 2003;178(suppl):S62-S66.
37. Conley RR, Buchanan RW. *Evaluation of Treatment-Schizophrenia*. Schizophrenia Bull 1997; 23(4):663-674.
38. www.ipap.org/schiz (accesat în Octombrie 2011)
39. Friedman L, Lys C, Schulz SC. *The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response: a review*. J Psychiatr Neurosci Vol. 17, No. 2, 1992.
40. Beerpoot LJ, Lipska BK, Weinberger DR. *Neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: new insights and new models*. Eur Neuropsychopharmacol 1996;6 Suppl 2:S27-34.
41. Shim S.S. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Strategies for Recognizing Schizophrenia and Treating to Remission*. <http://www.psychiatrictimes.com/schizophrenia/content/article/10168/1433177> (accesed Octombrie 2011)
42. Umbricht DS, Wirshing WC, Wirshing DA, et al. *Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia*. J Clin Psychiat 2002;63:420-424.
43. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, O’Carroll M, Barnes TRE. *A Randomized Controlled Trial of Cognitive-Behavioral Therapy for Persistent Symptoms in Schizophrenia Resistant to Medication* Arch Gen Psychiat 2000;57:165-172.
44. Rathod S, Kingdon D, Weiden P, Turkington D. *Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant schizophrenia: a review*. J Psychiat Pract 2008;14:22-33.

# Tratamentul nemedicamentos

## Reabilitarea psihosocială

Reabilitarea psihosocială este o parte esențială a psihiatriei moderne, orientată pe menținerea bolnavului și defectivului psihic în comunitate și stimarea sa ca și cetățean. Poți trăi în mijlocul semenilor și având halucinații și fragmente de delir, dar nu poți conviețui firesc cu ceilalți dacă nu te autoîngrijești, dacă nu realizezi contacte și relații umane cât mai naturale, dacă nu îți rezolvi problemele curente ale vieții de zi cu zi. Desigur, obiectivul maxim al reabilitării este completa reintegrare a fostului pacient – a „clientului” – în viața comunității, cu exercitarea tuturor rolurilor sociale la un nivel optim. Iar orice pas făcut în această direcție este un câștig.

Intervențiile psihosociale joacă un rol cheie în programele terapeutice complexe care se adresează schizofreniei și sunt, probabil, o componentă esențială a tratamentului. Prin aceste intervenții se îmbunătățește nivelul global de funcționare, calitatea vieții și complianța la tratament. Strategiile psihosociale își vor mări eficacitatea pe măsură ce se vor acumula cunoștințe suplimentare despre psiho-biologia schizofreniei și mai ales în ceea ce privește tulburările de procesare a informației, rolul emoției și substratul cognitiv al maladiei.

## Principiile reabilitării psihosociale

Numeroși autori au încercat să identifice principiile care stau la baza reabilitării psihosociale. În cele ce urmează prezentăm o sinteză propusă de Hughes, Lehman și Arthur (1996, p. 288-289) (1), în care vor fi menționate o serie de principii ale reabilitării psihosociale.

– Considerarea ca prioritară a laturii sociale în defavoarea celei medicale.



– Susținerea potențialului de progres și schimbare chiar și pentru persoanele cu dizabilități severe. Speranța este ingredientul esențial al reabilitării psihosociale.

– Punctul de interes al reabilitării nu este maladia, ci persoana în totalitate.

– Punctele de interes ale intervențiilor nu sunt simptomele, ci comportamentele.

– Distanța între practicieni și beneficiari este minimalizată cu scopul de a accentua parteneriatul între aceștia.

– Serviciile de reabilitare psihiatrică sunt orientate spre nevoile practice cotidiene ale fiecărei persoane.

– Toate intervențiile sunt bazate pe principiul auto-determinării beneficiarilor, în sensul recunoașterii drepturilor și a capacității lor de a lua decizii.

Programele de reabilitare dau ocazia fiecăruia să participe în roluri sociale și să stabilească relații cât mai normale cu comunitatea.

Normalizarea persoanelor trebuie să fie încurajată în așa fel încât să le permită să trăiască în spații cât mai puțin restrictive.

– Spitalizările inutile sunt evitate.

– Activitățile sunt experiențiale.

– Intervențiile sunt astfel concepute încât să vină în întâmpinarea nevoilor particulare ale fiecărui individ. Intervențiile trebuie să fie precoce, în așa fel încât să răspundă primului semn de decompensare sau disfuncție.

– O parte a intervențiilor trebuie să vizeze schimbarea mediului social al persoanei, mai precis a atitudinilor și reacțiilor unei societăți, care pot să fie contrare readaptării unei persoane cu tulburări psihice grave.

– Programele de reabilitare psihiatrică încearcă să dezvolte comunități și/sau rețele de suport.

– Participarea la programe de readaptare nu trebuie să fie limitată în timp.

– Readaptarea trebuie să comporte o latură vocațională, considerată ca fiind un element facilitant al normalizării și integrării sociale.

– Unul din obiectivele majore este acela de dezvoltare a mecanismelor de coping.

## **Echipa multidisciplinară**

În procesul complex de reabilitare psihosocială este angrenată o echipă de specialiști ce desfășoară diverse activități. Acestea iau forma unor demersuri conjugate în direcția atingerii obiectivelor programului în derulare. Din echipa de intervenție propriu-zisă fac parte medicul psihiatru, psihologul, asistentele medicale, asistentul social, instructorii și educatorii specializați, precum și voluntari.

Fiecare membru al echipei multidisciplinare își alcătuiește propriul *plan de intervenție*, pe baza informațiilor obținute din documente, din evaluarea inițială și de la ceilalți specialiști. Planul de intervenție cuprinde obiective pe termen scurt, mediu și lung, precum și strategii flexibile, adaptate obiectivelor urmărite. Timpul necesar urmării unui obiectiv (scurt, mediu, lung) rămâne la aprecierea specialistului și, evident, a echipei.

## **Deficitul cognitiv în schizofrenie: implicații pentru reabilitarea psihiatrică**

O serie de aspecte care țin de deficitul cognitiv sunt propuse astăzi ca indicatori prognostici ai reabilitării (Wykes, Sturt și Katz, 1990) (2), ca factori limitatori în funcționarea socială (Penn și colab., 1995; Green, 1996) ca ținte ale intervențiilor de readaptare (Brenner și colab., 1992, 1994) (3); Spaulding și colab., 1986, 1999) sau ca posibile aplicații în domeniul intervențiilor familiale (Falloon și colab., 1985) (4); Hogarty și colab. 1986, 1991) (5). Aceste cercetări reflectă o convergență a studiilor în neuroștiințe, neuropsihologie, psihologie cognitivă și psihoterapie cognitiv-comportamentală și creează bazele unei psihopatologii cognitive.

Posibilitatea de remediere a deficitului cognitiv este unul din cele mai studiate domenii ale schizofreniei, deoarece prezintă interes atât pentru intervențiile psihofarmacologice, cât și pentru cele psihosociale. La baza demersurilor de readaptare stau ideologii diferite (Bellack, Gold și Buchanan, 1999) (6), iar referirea la acestea se va dovedi utilă în momentul în care vom încerca să prezentăm programele speciale de intervenție în schizofrenie.

– Modelul restaurator afirmă posibilitatea și necesitatea cercetării deficitelor pentru a obține o reabilitare adecvată. Acest model este bazat pe o gândire de tip medical, de corectare a cauzelor. Psihofarmacologia și reabilitarea psihosocială sunt puțin eficiente în eliminarea deficitelor.

– Model compensator, al cărui punct de interes nu este eliminarea deficitului, ci minimalizarea dizabilității rezultate.

Relațiile posibile dintre nivelul deficitului cognitiv și rezultatele demersurilor de reabilitare sunt deosebit de complexe. În cele ce urmează, vom menționa câteva aspecte de care trebuie să ținem seama în procesul de readaptare cognitivă a bolnavilor psihotici cronic:

– Nivelul deficitului cognitiv în faza acută și postacută pare să aibă o semnificație prognostică – fiind considerat ca indicator sensibil al evoluției ulterioare, de exemplu, scorurile la sarcini executive (de exemplu, testul de sortare a cărților Wisconsin) sau la sarcini de mascare posterioară (din sfera tulburărilor de percepție). Rezultatele slabe la asemenea probe sunt asociate cu o durată mai mare a spitalizării și cu necesitatea unor acțiuni comunitare de suport mai susținute (Spaulding și colab., 1999).

– Funcționarea cognitivă este fluctuantă în cazul schizofreniei – studii prospective de durată (Harding, Zubin și Strauss, 1992) arată că există pacienți cu remisiuni de calitate și cu o funcționare socială satisfăcătoare și pot sugera că la acestea contribuie, printre altele, ameliorarea deficitului cognitiv. Aceste rezultate sugerează posibilitatea unui anumit grad de remediere cognitivă, iar strategiile actuale se concentrează pe soluții optime, atât farmacologice, cât și psihosociale.

– Ameliorarea deficitului cognitiv este benefică pentru procesul de reabilitare – unele aspecte ale deficitului neurocognitiv rămân stabile în timp (Nuechterlein și colab., 1992, 1994). Există însă domenii ale neurocogniției bazale care pot fi remediate, în special în ceea ce privește învățarea verbală și memoria, ameliorarea acestora ducând la o creștere a competențelor sociale în cursul reabilitării. De asemenea, rezultatele pozitive sunt obținute în funcție de tipul și de „doza” de tratament cognitiv, cele mai indicate fiind tehnicile de readaptare de tip IPT (Spaulding, 1999) (Integrative Psychological Training).

## **Reabilitarea cognitiv-comportamentală**

Obiectivul esențial al oricărui plan de readaptare, reabilitarea cognitiv-comportamentală, constă în achiziția de către pacienți a abilităților sociale. Acestea vor putea fi utilizate nu numai în controlul medicației, dar și pentru ameliorarea relațiilor familiale sau pentru satisfacerea relațiilor interpersonale recompensatoare.

Abilitățile sociale reprezintă „un ansamblu de comportamente și activități cognitive care permit subiectului să își comunice emoțiile și nevoile într-o manieră adecvată, în funcție de contexte, și să își atingă obiectivele materiale și relaționale pe care și le-a fixat” (Chambon și Marie Cardine, 1992, p.16) (7).

Putem distinge două tipuri de abilități sociale:

– abilitățile sociale instrumentale – care permit persoanei să își sporească autonomia, să obțină beneficii materiale sau să utilizeze optim serviciile comunitare;

– abilități sociale relaționale care permit individului o apropiere emoțională de ceilalți și posibilitatea de a obține suport afectiv.

În cazul pacienților, noțiunea de competență socială se referă la utilizarea adecvată, în cadrul său de viață, a abilităților sociale (preexistente sau învățate printr-un program de reabilitare), permițându-i atingerea obiectivelor sale principale. Obținerea unei competențe sociale cât mai bune este scopul final al oricărui program de dezvoltare a abilităților sociale.

Dezvoltarea programului de antrenament al abilităților sociale nu este mai veche de două decenii. Succesul tehnicilor comportamentale și, apoi, ale celor cognitive la populații psihiatrice, altele decât cele psihotice, a contribuit considerabil la această dezvoltare. Actualmente, intervențiile de readaptare psihosocială aparțin unei sedimentări de tehnici și metode, care a permis decelarea a trei generații de programe:

– Inițial, antrenamentul abilităților sociale includea în special tehnici de antrenament al comunicării verbale și non-verbale. Pentru a eficientiza generalizarea achizițiilor au fost introduse progresiv metode cognitive. Obținerea generalizării, în cazul altor comportamente decât a celor învățate, este legată de aspectele cognitive ale comportamentelor și de calitatea repertoriului comportamental „motor”, achiziționat de

către subiect. Acest model de intervenție, numit modelul deprinderilor motorii (motor skills model, Bellack și Mueser, 1993) (8), s-a dovedit limitat prin aceea că multe din interacțiunile sociale nu se conformează unui scenariu strict.

– A doua generație de metode de antrenament al abilităților sociale a pus accent pe tehnicile de rezolvare de probleme și pe antrenamentul comportamentelor mai complexe a căror realizare trebuie legată de analiza contextului și de evaluarea consecințelor. Antrenamentul în rezolvarea de probleme sociale s-a dovedit superior modelului deprinderilor motorii prin ameliorarea abilității de identificare și soluționare a problemelor sociale (Lieberman și colab., 1986) (9).

– Ultima generație de tehnici de antrenament al abilităților sociale vizează procesele cognitive disfuncționale ale psihoticilor, fie la nivelul raporturilor complexe dintre structurile cognitive, emoționalitate și procesarea informațiilor (Brenner și colab., 1992, 1994) (3).

Programele, care vor fi prezentate în continuare, fac parte din ultimele generații. Ele reflectă integrarea achizițiilor recente din domeniu și oferă modalități practice de intervenție.

Amintim câteva din cele mai importante direcții.

### **Antrenamentul abilităților sociale și de viață independentă**

Antrenamentul abilităților sociale este un ansamblu de exerciții cuprinzând tehnici comportamentale, de antrenament al comunicării și tehnici cognitive diverse. Accentul cel mai mare se pune pe antrenamentul pentru rezolvarea de probleme.

Terapia este de tip modular, fiecare modul se adresează unui domeniu diferit al abilităților de adaptare în comunitate (de exemplu, managementul simptomelor, activități de autoîngrijire, căutarea unui serviciu, programe recreative, abilități elementare de conversație) și urmărește o serie de activități de învățare care încorporează următoarele tehnici de creștere a performanțelor cognitive și comportamentale (Lieberman și Green, 1987).

Cele mai importante tehnici de antrenament al abilităților sociale sunt:

**Tehnici comportamentale**

- A. Întărirea pozitivă
- B. Învățarea prin utilizarea de modele
- C. Jocul de rol comportamental
- D. Modelarea (shaping)
- E. Utilizarea unui sufleur, a incitațiilor verbale și nonverbale și a regiei (prompting and coaching)
- F. Tehnici de generalizare

**Tehnici cognitive**

- A. Antrenamentul abilităților de rezolvare de probleme
- B. Tehnici cognitive-comportamentale de autocontrol al simptomelor
- C. Intervenții vizând tulburările neuropsihologice ale procesării
- D. Tehnicile de terapie cognitivă ce vizează modificări ale schemelor cognitive

Un model complex de intervenție asupra deficitelor cognitive, cât și sociale, îl reprezintă Terapia psihologică integrativă (IPT). Programul terapeutic este structurat în cinci subgrupe:

**I.** Programul de diferențiere cognitivă – tulburările cognitive constau în deficite de direcționare a atenției, deficite ale percepției și proceselor de gândire; dificultăți în a distinge relevantul de irelevant; inabilitatea generală de a ordona percepțiile și de a vedea clar relațiile dintre aspectele esențiale și cele mai puțin esențiale; inabilitatea de a combina și de a da sens gândurilor și afectarea utilizării unor scheme generale.

**II.** Programul de percepție socială – pornește de la observațiile conform cărora percepția pacientului schizofren este perturbată de afectarea activităților care cer atenție selectivă, de inabilitatea de a diferenția stimuli cu sens de cei fără sens și de afectarea estimării corecte a reperelor spațiale, de afectare a utilizării experienței anterioare la situații noi, dar similare cu altele cunoscute, și de inabilitatea de interpretare a limbajului mimico-gestual.

**III.** Comunicarea verbală – subprogramul se adresează tulburărilor de limbaj specifice schizofreniei și bine cunoscute practicii clinice:

sărăcirea limbajului, presiunea vorbirii, distractibilitatea, tangențialitatea, pierderea în detalii neesențiale, incoerența, lipsa de logică, aliterția, neologismele, circumstanțialitatea, perseverarea, ecolalia, blocajul, parafazia fonemică și semantică, autoreferința, salata de cuvinte etc. Toate acestea se accentuează în condiții de stres emoțional.

**IV. Abilități sociale** – modulul urmărește îmbunătățirea capacității de ascultare și înțelegerea mesajelor celor din jur. Pacienții se antrenează pentru identificarea emoțiilor, focalizarea atenției asupra tematicii discuției, cu evitarea schimbării bruște a subiectului. Se urmărește participarea la discuții și antrenarea abilității de a întreba țintit, pentru a colecta cât mai multe informații, precum și coordonarea adecvată a comportamentului verbal cu cel nonverbal. În acest fel se estompează dificultățile de a intra în contact cu cei din jur, de a iniția o conversație, de a critica sau de a primi critici și de a iniția o relație.

**V. Rezolvarea de probleme interpersonale** – este un subprogram mai puțin standardizat și structurat, grupat în două secțiuni. Prima furnizează informații de coordonare a acestui program, iar a doua descrie pașii de rezolvare a problemelor. Este orientat comportamental pe problemele individuale ale membrilor grupului.

### **Psihoeducația**

Psihoeducația implică o acumulare de informații privind boala psihică (cauze, simptome specifice, evoluție, tratament, șanse de recuperare), răspunzând întrebărilor îndreptățite și uneori disperate ale părinților de ce?, cum?, cât va dura?, ce ne facem?. Psihoeducația se adresează atât familiei, cât și pacientului.

Psihoeducația familiei se centrează pe constituirea unor relații de colaborare cu echipa terapeutică care poate decide strategii ce nu necesită scoaterea bolnavului din mediul familial, în fazele acute controlabile. Familia nu este blamată pentru boala pacientului sau pentru particularitățile atmosferei familiale (de care, foarte probabil, nu este conștientă), ci, știindu-se susținută de echipa profesională, poate acționa benefic. Din faptul că, de cele mai multe ori, familia constituie mediul în care pacientul își petrece cea mai mare parte a timpului său, rezultă că psihoeducația familială reprezintă o verigă importantă a reabilitării.

Psihoeducația familiei se face cu consimțământul acesteia, de obicei preferându-se grupul multifamilial. Interacțiunile care survin în grup, discuțiile, schimburile de experiență alături de intervențiile de tip informațional ale moderatorului grupului, creează un climat care facilitează înțelegerea și acceptarea bolii psihice de către familie.

Principalele obiective ale psihoeducației destinate pacientului sunt următoarele:

- recunoașterea și înțelegerea simptomelor de boală;
- acceptarea bolii;
- conștientizarea necesității unui tratament de lungă durată;
- cunoașterea efectelor principale și secundare ale medicației neuroleptice;
- creșterea complianței terapeutice;
- găsirea unor strategii de adaptare a pacientului la comunitate, pentru a-l reinsera în societate și a-l face independent;
- facilitarea comunicării și a stabilirii unor relații de prietenie între membrii grupului.

### **Reabilitarea profesională**

Postulatul bine cunoscut că munca este un factor sanogenetic este o realitate. Privită ca element terapeutic, ea poate fi divizată în trei componente:

- prima componentă este cea a muncii propriu-zise, în care se are în vedere: capacitatea de planificare, de acționare după un plan, de desăvârșire și finalizare a unei acțiuni, de punctualitate;
- a doua componentă este cea socială, centrată pe următoarele aspecte: stilul de viață autonom, capacitatea de interrelație personală (de stabilire și menținere a contactelor), capacitatea de a gestiona timpul de muncă și timpul liber, abilitățile necesare căutării unui loc de muncă;
- a treia componentă este cea medicală și anume, efortul terapeutic ținut, alături de celelalte terapii medicamentoase și nemedicamentoase.

Integrarea profesională este un proces complex, constând în mai multe etape, fiecare cu un obiectiv clar. Se urmăresc: redobândirea



stimei de sine, creșterea competenței sociale, calificarea prin formare profesională și reintegrare în activitatea profesională.

Vom trece în revistă cele mai importante forme de integrare prin muncă.

### **Centrele de training profesional**

Centrele de training profesional reprezintă un punct de plecare pentru viitoarea profesiune, dar modifică și situația generală de viață.

### **Atelierele protejate**

Atelierele protejate par să scadă în importanță în ultimii ani. Deși, în perimetrul acestora, pacienții pot dobândi și își pot dezvolta anumite competențe specifice, în prezent, se consideră că ele au și anumite dezavantaje.

Clientul se adaptează la mediul protejat și nu este capabil ulterior ca, într-un loc de muncă de pe piața liberă a forței de muncă, să generalizeze abilitățile dobândite. Pentru anumiți clienți, ele pot funcționa însă ca etape de tranziție.

### **Serviciile de asistență profesională**

Serviciul de asistență profesională se adresează persoanelor cu handicap psihosocial, care au greutate în reîncadrarea profesională sau au probleme în menținerea locului de muncă pe care îl dețin.

### **Ergoterapia**

În ergoterapie, munca devine un instrument de integrare socială, prin adaptarea abilităților, astfel încât apar noi relații cu mediul și cu sine. În cadrul procesului de reabilitare prin muncă, munca trebuie regulat remunerată pentru a deveni un mijloc acceptabil de reintegrare reală. Atelierul de ergoterapie devine astfel o parte a „lumii normale”. Oferta completă de muncă stimulează și dezvoltă resursele psihice restante, neafectate de boală. Pacientul părăsește rolul de bolnav și preia drept alternativă rolul persoanei care muncește.

### **Terapia ocupațională**

Terapia ocupațională este o metodă socio-psiho-terapeutică ce reface și întărește sarcinile și rolurile unei persoane care sunt esențiale vieții productive și capacitații de a modela propria viață în mediul înconjurător. Terapia ocupațională este un demers care urmărește învățarea acelor

abilități și funcții care sunt esențiale pentru adaptare și productivitate. Concomitent, susțin acțiunile de diminuare și corectare a patologiei. În esență, terapia ocupațională promovează și menține sănătatea.

Țintele majore ale terapiei ocupaționale sunt:

- Creșterea independenței;
- Exercițarea de roluri (sociale, profesionale);
- Abilitatea de a răspunde unor situații reale pe baza experiențelor anterioare;
- Socializarea (în sens larg);
- Dezvoltarea de abilități specifice;
- Preluarea unor responsabilități individuale în diverse domenii.

### **Alte programe de reabilitare psihosocială**

#### **Mișcarea ca mijloc de reabilitare**

Mișcarea crește disponibilitatea de comunicare și cooperare, îmbunătățește capacitatea de a veni în întâmpinarea celuilalt, de a participa alături de celălalt la o acțiune. Pentru clienți, toate aceste elemente aduc ceva în plus – și anume o trăire a unei „normalități” subiective. Activitățile sportive în grup amplifică posibilitatea de acțiune, recunoaștere socială, dar și identitatea de sine.

#### **Terapia prin desen**

Terapia prin desen nu este numai o expresie liberă și spontană a conexiunilor simbolice cu mare încărcătură emoțională. În sănătatea mentală, poate fi o metodă efektivă, importantă în comunicare și în evaluarea diagnostică sau a terapiei.

Terapia prin desen aparține terapiilor creative, scopul final nu este numai armonia și frumusețea produsului creat, ci și un proces creativ de autocunoaștere și de expresie a propriilor trăiri. Procesul creativ devine un mijloc de a aduce la suprafață, de a prelucra și folosi mesaje inconștiente.

#### **Meloterapia și ritmoterapia**

Meloterapia și ritmoterapia sunt considerate actualmente metode terapeutice complementare.

Aceste tehnici pot să aibă următoarele efecte (Kohler, 1971) (10):

- Ameliorarea comunicării non-verbale;

- Înlesnirea non-verbală a alianței terapeutice;
- Activarea emoțională a evenimentelor trecute;

O aplicare centrată pe persoană a diverselor tehnici de reabilitare, reprezintă alături de terapia psihofarmacologică un element cheie în demersul terapeutic general, cu impact pozitiv asupra calității vieții pacientului cu schizofrenie.

## ***Bibliografie***

1. Hughes RA, Lehman AF. Psychiatric rehabilitation. In: Breakey WR (ed). *Integrated Mental Health Services. Modern Community Psychiatry*. New York, Oxford University Press, pp.286-299, 1996.
2. Wykes Y, Stuart E, Katz R. The prediction of rehabilitatibe success after three years: The use of social symptoms and cognitive variables. *Brit J Psychiat* 1990; 157:865-870.
3. Brenner HD, Roder V, Hodel B, Kiezle N, Reed D, Liberman R. *Integrated Psychological Therapy for Schizophrenic Patients*. Toronto:Hogrefe&Huber Publishers, 1994.
4. Faloon I, Boyd J, McGill C, Razani J, Moss, HB, Gilderman AM. Family Management in the prevention of exacerbation of schizophrenia. *Brit J Med* 1982; 306:1437-1440.
5. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss, DJ, Kornblith SJ, Greenwald DP, Ulrich RF, Carter M & EPICs Research Group. Family psychoeducation, social skills training, and maitenance chemotherapy in the aftercare of schizophrenia. Two year effects of a controlled study on relapse and adjustment. *Arch Gen Psychiat* 1986; 48:633-642.
6. Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects and strategies. *Schizophrenia Bull* 1999; 25:257-274.
7. Chambon O, Marie-Cardine M. La réadaptation sociale des patients schizophrènes. In: Vidon G (ed). *La réhabilitation psychosociale en psychiatrie*. Paris:Editions Frison-Roche; 1995,pp.345-394.
8. Bellack AS. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: Is it possible? Is it necessary? *Schizophrenia Bull* 1993;18:43-50.
9. Liberman RP. Assessment of social skills. *Schizophrenia Bull* 1982; 8:62-83.
10. Kohler C. Psychotherapie und Musik. In Kohler C, *Musiktherapie – Theorie and Methodik*. Jena, Gustav Fisher Verlag, pp.11-18, 1971.



## Spectrul schizofreniei

Nosologia actuală se reorganizează în jurul ideii de spectru, pentru a reduce din tensiunea creată de amploarea comorbidităților și a integra perspectiva dimensională alături de cea categorială (1).

Un spectru maladiv e un construct teoretic elaborat în jurul unei tulburări categoriale țintă, care caută să integreze psihopatologia proximală a acestuia într-un context, definit prin continuitatea sa cu normalitatea și cu alte categorii sau spectre nosologice, apropiate de cel țintă. În circumscrierea unui spectru, se are în vedere pe lângă caracteristicile nosologice clar definite ale unei boli, privită în perspectiva diacronă, și următoarele: – manifestările subclinice, prodromale și defective exprimate de-a lungul vieții, care se manifestă ca o formă atenuată a tulburării; – caracteristicile personalității de fond înțelegând ca eventuală tulburare de personalitate particulară, grevată de markeri ca temperament sau tipologie caracterială, vulnerabilități specifice; – prezența unor tulburări specifice, de tulburare episodică sau de personalitate la rudele de gradul întâi. Într-o perspectivă lărgită a aspectului se au în vedere tulburări care pot fi considerate ca înrudite dimensional simptomatologic cu cea țintă. Se ține cont și de modalitățile evolutive, reactivitatea terapeutică, teren, genetică.

Există în prezent elaborări sistematice privitoare la spectru în câteva domenii nosologice, mai bine conturate fiind spectrul autist, (4) spectrul bipolar (5) și cel obsesiv compulsiv (6).

Programul de elaborare DSM-V s-a orientat în direcția spectrelor, organizând un proiect de studiu (7) care decupează următoarele domenii: – spectrul tulburărilor dispoziției; – domeniul panică-agorafobie; – dependența de substanțe; – spectru psihotic; – spectrul anorexie-bulimie; – spectrul obsesiv-compulsiv; – spectrul anxietății sociale. Spectrul psihotic include: – sensibilitatea interpersonală și domeniile: paranoid, schizoid, de tulburare perceptivă și „simptome tipic psihotice”.

Problema spectrului schizofren, deși este abordată insistent în ultimul timp, e, în prezent, mai puțin elaborată decât cea a spectrului bipolar, obsesiv-compulsiv și autist, ce pot fi luate drept cadre de referință. Această situație este urmarea, probabil, și a faptului că însăși patologia reunită sub eticheta de schizofrenie nu este într-un tot unitar.

Se poate vorbi despre spectru schizofren în trei sensuri. În sens restrâns se are în vedere doar specificul tulburării, extins la formele subclinice, la schizotipie și prodromul specific, la perturbarea și particularitățile terenului personalistic și la manifestarea acestora la rudele de gradul I. Într-un sens mai larg, ușor lărgit, la nivel mediu, spectrul schizofren se extinde asupra tuturor psihozelor funcționale neafective și a formelor psihotice a patologiei obsesiv-compulsivă. Într-un sens mai extins, el vizează și intersecția cu tulburările afective, ancorându-se în problematica „continuumului psihotic”. Vom urmări succesiv cele 3 aspecte.

### **Spectrul schizofren în sens restrâns**

În consens cu liniile directoare, ce sunt urmărite atunci când se studiază un spectru malativ, comentarea spectrului schizofren (sp.sx.) în sens restrâns are în vedere următoarele instanțe:

- Schizofrenia, ca boală țintă, înțeleasă într-un sens cât mai specific;
- Schizotipia, ca tulburare (de personalitate) corelativă;
- Schizotaxia, echivalată cu ceea ce ar însemna temperamentul hipertimic sau depresiv pentru tulburarea bipolară;

În această ecuație, un rol important îl are schizotipia. Ea a fost de la început circumscrisă nosologic prin înrudirea sa cu schizofrenia, la membrii de familie ai schizofrenilor, ce prezentau o serie de simptome, dar nu realizau boala sub forma de episoade clare, diagnosticabile conform criteriilor standardizate.

Istoria introducerii în DSM-III a categoriei Tulburare de personalitate schizotipală e interesantă, așa cum a fost ea refăcută de Kendler (16). După război s-a discutat mult despre „schizofrenia pseudoneurotică”, descrisă de Hoch și Polatin (1949) ca un fel de pan-nevroză marcată de pan-anxietate și simptome psihotice marginale sau episoade psihotice

scurte. Esențial a fost, însă, studiul danez de adopțiune a copiilor născuți din părinți schizofreni și bipolari. În acest studiu, Kay et al a identificat la rudele schizofrenilor multiple simptome de schizofrenie marginală, care nu au evoluat spre episoade clinice clare. Autorii DSM-III au consultat pe cercetătorii care au participat la acest studiu pentru a contura un diagnostic care să aibă caracteristicile unei entități clinice, dar să nu fie prea lax pentru diagnostice fals pozitive. S-a realizat astfel un tablou compozit, care a fost plasat la tulburările de personalitate.

Criteriile DSM-IV pentru tulburarea de personalitate schizotipală sunt următoarele:

A. Un ansamblu constant de deficite pronunțate privind relațiile apropiate cu alții, de distorsiuni perceptiv și cognitive și excentricități ale comportamentului, începând din perioada adultului tânăr, care se manifestă în variate contexte, exprimate prin cel puțin 5 din următoarele:

1. Idei de referință (excluzând delirul de referință);
2. Convingeri ciudate sau gândire magică ce influențează comportamentul și sunt inconsistente cu normele subculturale (e.g. superstiții, credință în clarviziune, telepatie, sau „al șaselea simț”, la copii și adolescenți, fantezii și preocupări bizare).
3. Experiințe perceptuale neobișnuite, incluzând iluzii corporale.
4. Gândire și vorbire ciudată (e.g. vagă, circumstanțială, metaforică, hiperelaborată, ori stereotipă).
5. Suspiciune și ideație paranoidă.
6. Afect neadecvat sau tocit.
7. Comportament și aspect bizar, excentric sau ciudat.
8. Lipsă de prieteni apropiați sau confidenți, alții decât rudele de gradul întâi.
9. Anxietate socială excesivă care nu diminuează în condiții de familiaritate cu alții și tinde să fie asociată cu frici paranoide, dacă se exprimă judecăți negative privitor la sine.

B. Să nu apară în cursul schizofreniei, a tulburărilor afective cu aspecte psihotice și alte tulburări psihotice, sau cu tulburarea pervasivă de dezvoltare.



În ICD-10 (17) este decupată o „tulburare schizotipală” etichetată ca „schizofrenie nespecificată”, care se definește aproximativ prin aceeași simptomatologie ca cea din „DSM-IV-TR” pentru tulburarea de personalitate schizotipală, mai puțin „anxietatea socială excesivă”; dar cu un item în plus privitor la „ruminații obsesive fără o rezistență interioară, adesea cu conținut dismorfofobic, sexual sau agresiv”. Se mai menționează în ambele sisteme: episoade cvasi-psihotice tranzitorii, ocazionale, cu intense iluzii, halucinații auditive sau de altă natură, apărând de obicei fără provocare exterioară. Acest ultim item e de natură să justifice plasarea acestei tulburări în ICD-10 la capitolul „schizofrenie” și nu la tulburări de personalitate ca în DSM-IV-TR. În manualul american apariția reactivă a unor scurte episoade psihotice tranzitorii de câteva ore, dar sub o zi, se acceptă la mai multe tipuri de tulburări de personalitate, ceea ce nu e cazul în ICD-10.

Astfel conceptualizată, schizotipia – mai ales în DSM-IV-TR – evidențiază o simptomatologie care nu e de intensitatea unui episod psihopatologic clinic, dar e îndreptată spre principalele domenii de expresie clinică a schizofreniei. Unele simptome orientează spre paranoidie și/sau tulburări de personalitate paranoidă (idei de referință, suspiciune, anxietate socială); altele spre schizofrenie negativă și personalitate schizoidă (lipsa de prieteni, afect tocit); în sfârșit, altele spre schizo dezorganizant (gândire și vorbire ciudată, aspect neadecvat, comportament bizar). Itemul 2 din DSM-IV-TR e mai particular, recrutând cazuri care sunt mai deschise spre fenomene psihice „pick”. Simptomele incluse în el indică, de asemenea, o tendință spre grandiozitate și un imaginar bogat, aspecte ce erau tradițional considerate ca specifice parafreniei.

Pentru evaluarea schizotipiei s-au elaborat mai multe scale (18) cum ar fi: Scalele Chapman de măsurare a schizotipiei (The perceptual Aberrations Scale, Magical Ideation Scale, Social Anhedonia Scale). Distorsiunile perceptuale ce se decelează prin aceste scale cuprind și depersonalizarea (e.g. „uneori am impresia că părți din corpul meu nu sunt ale aceleiași persoane”). Combinarea celor 3 scări duce la scala unică de schizotipie Wisconsin. Alt instrument este Inventarul de cogniții schizotipale ale lui Rust – RISC. Acesta inventariază o serie de trăiri

cognitive marginal psihotice (e.g. „uneori gândurile mele sună așa de tare că și alții le pot auzi”, „organizațiile secrete au o putere reală asupra vieții noastre”, „uneori oamenii sau obiectele par să radieze o lumină lăuntrică”). De reținut că și clasicul instrument BSABS – Bonn decelează astfel de trăiri subiective marginale psihozei; și la fel varianta sa recentă prescurtată EASE.

Schizotipia e inclusă în spectrul schizofren ca tulburare de personalitate. La prima vedere ar părea firesc ca în acest spectru să fie incluse și tulburările de personalitate paranoidă și schizoidă. E adevărat că întreg clusterul A, din care fac parte cele 3 tipuri, e considerat a manifesta o crescută comorbiditate cu „psihozele”. Dar, specificarea formei paranoide în sp.sx. e doar aluzivă, probabil datorită corelației ei cu patologia delirant paranoidă neschizofrenă. Interesant e că și tulburarea de personalitate schizoidă, în ciuda denumirii, e doar vag menționată în acest spectru și a beneficiat de foarte puține studii. De altfel, ambele aceste tipuri sunt programate să fie scoase din sistematizarea DSM-V (2). Problema tulburării de personalitate schizoidă merită totuși atenție, în perspectiva articulării sale de normalitate și de spectrul autist.

Conceptul de spectru psihopatologic cuprinde nu doar tulburările de personalitate (t.p.), ci și instanța temperamentului sau a particularităților de caracter a oamenilor ce-și derulează firesc viața, fără tensiunea problematizantă a celor cu tulburări de personalitate. În spectrul bipolar e deja clasică invocarea temperamentului hipertim, depresiv și ciclotim. În ceea ce privește schizofrenia, trimiterea istorică la Kretschmer (15) diferențiază între boală, pe de o parte, și personalitatea schizoidă și schizotimă, pe de altă parte. Pentru zona schizoid/schizotim Kretschmer pune accentul pe nesociabilitate și răceala afectivă, adăugând însă o posibilă hipersensibilitate și delicatețe sufletească. Exemplele sale sunt luate mai ales din lumea artelor (Hölderlin), a politicianului (Mirabeau), dar și din multe alte domenii ale vieții sociale, descriind variate tipuri de oameni cu diverse profesii. Comentariul său nuanțat, dar nesistematizat cuprinde și o cazuistică de oameni reci afectiv, care-și calculează acțiunile în maniera psihopatului descris de Cleckley sau a unor idealști

reformatori. E interesant că în cazuistica sa nu sunt menționate persoane înclinate spre tehnică și matematică.

De-a lungul întregului sec. XX a existat un consens, bazat pe practică, că peste jumătate din schizofreni prezintă înainte de debutul bolii particularități caracteriale, descrierile vizând în mare măsură trăsăturile schizoide din DSM-IV-TR: răceală afectivă, distanță și retragere socială, suspiciune și preferințe pentru analiză introspectivă. Într-un studiu sistematic și cantitativ, realizat cu instrumentul PAS, în 1988, Tyrer (după McKenna) (19) găsește la schizofreni următoarele trăsături de personalitate: suspiciune, introspecție, rușine, distanțare, senzitivitate și excentricitate. În concluzie, Tyrer confirmă că personalitatea schizoidă e prezentă în preschizofrenie, dar nu așa de frecvent și specific. În prezent se acceptă că particularități caracteriale sunt prezente la cei ce dezvoltă ulterior schizofrenie încă din copilărie. Acestea pot fi grupate în două clase (20); – cei rușinoși, retrași, cu puțini prieteni, cu pronunțată anxietate socială; – cei necontrolați, în tensiune cu ordinea și autoritățile.

În ultima perioadă nu s-au desfășurat studii sistematice privitoare la tulburarea de personalitate schizoidă și la eventuala variantă schizotimă, invocată de Kretschmer. Sugestii vin însă din direcția spectrului autist. În cadrul unor cercetări devenite clasice, Baron-Cohen (21), (22), după ce sublinia preocuparea prevalentă a copiilor din spectrul autist pentru construcții tehnice, cauzalitate mecanică și teme științifice (matematică, astronomie, geografie, diverse clasificări) constată că părinții și bunicii acestora au avut predominant profesii tehnice, de ingineri și în domeniul științei. Această orientare profesională se întâlnește într-o mare proporție, peste 50%, depășind mult media normală. Baron-Cohen, care optează pentru concepția modulară a dezvoltării psihismului, sugerează că modulul explicării mecanice a evenimentelor, ce se dezvoltă inițial, poate persista la unele cazuri în mod excesiv, concomitent cu o insuficientă dezvoltare a celui al înțelegerii și explicării cauzale prin intenții umane. Aceasta ar explica preferința pentru domenii mecanice, construcții și abstracții matematice, la unele persoane care au puține relații interpersonale. Alte studii s-au efectuat asupra persoanelor din spectrul autist, cu funcționare excepțională în domenii ca matematica sau fizica. Un studiu asupra

studenților de la Cambridge, facultățile de știință (fizică, inginerie, matematică), arată o mare prevalență în familiile lor a schizofreniei, autismului și anorexiei, comparativ cu studenții de la secțiile umaniste. În sfârșit, alte date au rezultat din studierea fenotipului autist lărgit.

În studiile mai sus menționate e vorba de persoane normale, cu personalitate echilibrată, dar cu o anumită orientare profesională și de mentalitate, ce se întâlnesc frecvent în familiile autiștilor. Studiarea spectrului autist a adus în focarul analizei caracteristicile psihologice ale familiei lărgite, așa-zisul „fenotip autistic lărgit” (Broad Autism Phenotype – BAP) (23). Deja studiile efectuate în anii '90 pe cazuistica BAP au arătat că părinții și frații autiștilor se caracterizează printr-o redusă empatie emoțională, detașare afectivă, interese restrânse și rigide, fapt care i-a determinat pe autori să-i caracterizeze ca „schizoizi”. Cercetări ulterioare au confirmat particularități psihice de acest tip la rudele de gradul I, fără ca acestea să fie etichetate ca tulburări de personalitate. Cele mai frecvente sunt: atitudinea rece, distantă (“aloof”) și psihorigiditatea. Ei apar ca lipsiți de tact, inflexibili, perfecționiști, cu puțin interes pentru noutăți și schimbare, cu atenție crescută față de detalii. Datele culese în acest sens, până în prezent, sunt semnificative. Un aspect deosebit constă în alăturarea trăsăturilor caracteristice schizoidiei cu cele caracteristice personalității obsesiv-compulsive (anankaste), așa cum sunt rigiditatea, perfecționismul, inflexibilitatea, preocuparea pentru detalii. Se adaugă faptul că, în spectrul autist, cea mai mare comorbiditate, după anxietate și depresie, e dată de aspecte ale tulburării obsesiv-compulsive (24).

Informațiile ce rezultă din studierea spectrului autist sugerează câteva lucruri: schizoidia, așa cum e comentată ea în tulburarea de personalitate schizoidă, s-ar plasa la intersecția între spectrul schizofren, cel autist și cel obsesiv. Particularitățile de personalitate în această direcție sunt rar detectate, cel puțin din două motive: faptul că acest tip de persoane refuză contactul cu evaluatorii și faptul că, în mare măsură, e vorba de persoane din aria normalității, care nu au nevoie și nu solicită sprijin și nu deranjează pe alții. E posibil ca predispoziția spre schizofrenie a acestor schizoizi/schizotimi să nu fie foarte mare.

Iar intersecția cu obsesionalitatea ridică probleme teoretice a funcției psihice care e afectată în aceste cazuri (3).

Având ca obiectiv reactivarea și dezvoltarea perspectivei dimensionale a schizofreniei în viziunea spectrului, o serie de autori au reactivat conceptul lui Rado și Meehl (1962) (25) de „schizotaxie”. Acesta a fost lansat pentru a descrie predispoziția genetică neexprimată către schizofrenie. Reluând dezbaterile (1989), Meehl (26) opiniază că schizotaxia poate evolua sau nu spre schizotipie sau schizofrenie. Reunind și date recente privitoare la factori ambientali (e.g. infecție virotică, complicații obstetricale), Faraone et al. (2001) (27) au propus ca termenul de schizotaxie să indice substratul premorbid de vulnerabilitate neurobiologică pentru schizofrenie. Echipa lui Tsuang, Faraone et al. (28) a construit un model de tip vulnerabilitate/stres al diagramei schizotaxie/schizotipie/schizofrenie, care ține cont de: încărcătura genetică, deficit neuropsihologic, anormalități neurobiologice, simptome negative, deficit al unor funcții biologice ca memoria verbală, atenția și funcțiile executive. Acest model abordează spectrul schizofren din perspectiva teoriei neurodevelopmentale, care caută și găsește markeri biologici și biopsihologici la schizofreni, înainte și după primul episod psihopatologic, precum și la rudele de gradul I (29), (30). La fel ca în concepția lui Meehl, se opiniază că schizotaxia echivalează cu un nivel ușor sau moderat al tulburărilor biopsihologice menționate, fără manifestări clinice și cu acceptabilă funcționare socială. Ea e un construct mult mai larg decât schizofrenia și schizotipia. După Tsuang, ea s-ar întâlni la 20%-50% dintre rudele de gradul întâi ale bolnavilor schizofreni. Schizotaxia nu conduce inevitabil la schizotipie sau schizofrenie. Această concepție e congruentă cu doctrina vulnerabilității în schizofrenie și cu ideea că boala se dezvoltă cu mult timp înainte de manifestarea sa clinică. Și, deci, că „psihoza schizofrenă” e doar un aspect al acestei patologii. Cu această ocazie Tsuang face interesante comentarii privitor la psihoze.

Echipa lui Tsuang abordează frontal problema schizofrenie/psihoză. Acceptând psihoza în varianta DSM-III-IV, este clar că ea nu este specifică schizofreniei sau psihozelor funcționale în ansamblu. Psihoza se întâlnește în boli neurologice, toxice etc. Autorii optează pentru ideea

că psihoza e un „indicator nespecific a bolii mentale”, o „febră” a unor stări mentale grave. Urmând ideile lui Crow, Tsuang susține necesitatea studierii genei responsabile de „psihoză în general” fie că se manifestă în schizofrenie, la bipolari, fie în alte stări malade. Presupunerea e să se diferențieze – la fel ca în tulburările afective unde se precizează dacă depresia e cu sau fără psihoze – și între schizotaxie (și schizotipie) cu sau fără psihoză. Schizotaxia nepsihotică e concepută ca fiind răspândită și la rudele de gradul întâi, la care se întâlnesc atât manifestări psihice, ca gândirea aluzivă, cât și markeri biologici ca: particularități ai mișcărilor oculare, semne neurologice minore, anormalități biochimice și cerebrale și anormalități neuropsihologice.

Echipa lui Tsuang, atașată perspectivei biologizante a doctrinei vulnerabilitate/stres, sugerează un program de studiere psihobiologică a acestor caracteristici ale spectrului schizofren, care nu sunt direct legate de „febra psihozei”. Comentariul psihopatologic este însă destul de vag, lăsându-se să se întrevadă că ar fi vorba predominant de simptome deficitare dezorganizante.

Perspectiva vulnerabilitate/stres e preocupată de stările subclinice și prodromale și în general de vulnerabilitatea de fond a persoanei, care precede cu mult timp primul episod. E de așteptat ca aceasta să fie mai mare la cazurile cu risc crescut, așa cum sunt rudele de gradul întâi ale bolnavilor. În acest domeniu se desfășoară în ultimul timp o serie de cercetări complementare doctrinei vulnerabilitate/stres, dintre care o importantă direcție pornește de la „simptomele bazale” descrise de Școala din Bonn.

Începând din anii '70, Școala din Bonn sub coordonarea unuia dintre elevii și continuatorii lui K. Schneider, H. Huber, (31) s-a preocupat de experiențele subiective particulare pe care le trăiesc viitorii schizofreni cu mulți ani înainte de apariția bolii. Împreună cu Gross și Klosterkötter (32) a fost elaborată o scală de evaluare a acestor „simptome bazale”, „BSABS”. Aplicarea sistematică a acesteia a arătat că această simptomatologie poate precede, cu peste 5 ani, apariția bolii. Dar nu toate cazurile cu scor pozitiv ajung la schizofrenie sau psihoză. Scala BSAABS este foarte detaliată și cuprindea următoarele domenii:

A. Deficiențe dinamice cu simptome negative; în esență e vorba de astenie, reducerea rezonanței afective, motivației, inițiativei, capacității de decizie, epuizabilitate rapidă.

B. Deficiențe dinamice cu simptome negative indirecte: impresionabilitate, excitabilitate, pierderea capacității de relaxare.

C. Tulburări cognitive, de conștientizare și acțiune: se pierde capacitatea de „asamblare”, „gândurile nu mai pot fi ținute în frâu”, hipervigilante cu fixare pe detalii, sentimentul că nu există un suficient control al acțiunii, relaționare crescută la sine a celor percepute.

D. Cenestopatii.

E. Tulburări central vegetative.

F. Încercări conștiente ale pacientului de depășire a acestor „simptome bazale”.

Simptomatologia evidențiată de BSAABS este în esență subiectivă. Ea a fost reactivată în ultimii ani de către neofenomenologi pentru a evidenția și alte aspecte ale vulnerabilității crescute în cazul schizofreniei, decât cele neurologice și neurocognitive, asupra cărora insistă echipa lui Tsuang și Faraone. Neofenomenologii au căutat discernerea unor simptome primare și esențiale în schizofrenie, care să fie concordante cu datele celor furnizate de neuroștiințe și cognitivism. Una din orientările ce s-au impus a fost doctrina lui Sass și Parnas (32), privitoare la hiperreflexivitate și deficiență de autoasertare vitală (“diminished self – affection”). Aceasta reia o idee mai veche a lui Blankenburg, privitoare la faptul că aspectele esențiale ale schizofreniei se evidențiază în formele mai puțin pregnante, paucisimptomatice, care alterează „simțul comun” al integrării în comunitate, prin actele curente ale vieții de zi cu zi. Hiperreflexivitatea, în conjuncție cu deficitul de autoafirmare, face ca subiectul să se simtă obligat să analizeze detaliat orice percepție, decizie și acțiune, ceea ce îngreunează viața cotidiană. Actele automate se cer efectuate cu efort conștient. În mare măsură, astfel de trăiri exprimă, în plan subiectiv, ceea ce cognitiștii au descris ca deficiență în filtrarea și ierarhizarea informației. Simptomele de prim rang Schneider sunt interpretate și ele ca o hiperconștientizare a unor fenomene ce se petrec normal.

În cadrul acestei orientări neofenomenologice, cercetările Școlii din Bonn au fost reluate, construindu-se o scală mai simplă de aplicat, care evaluează experiențele anormale ale celor cu „simptome bazale” (Examination of Anomalous Self-Experience – EASE). Instrumentul conține 5 mari domenii: 1. cogniția și fluxul conștiinței; 2. conștiința propriei identități și prezența de sine. 3. experiențele corporale. 4. demarcare/tranzitivism. 5. reorientare existențială.

Cu acest instrument și cu altele similare se studiază vulnerabilitatea pentru schizofrenie/psihoză, exprimată prin trăiri subiective la rudele de gradul întâi ale schizofrenilor. Nu au lipsit nici conceptualizări care încearcă să grupeze în jurul unui simptom cheie aceste predispoziții. Astfel, Raballo et al. (2006) (34) pledează pentru conceptul de „centralitate a sinelui” (self-centrality) ca nucleu al organizării stărilor prepsihotice, schizotipale și care indică o vulnerabilitate latentă, în sensul „schizotaxiei”. Experiența de a referi totul la sine cu dificultate de a schimba sistemul de referință, însoțită de erori în atribuirea stărilor mentale și intențiilor proprii și ale altora, ar putea fi un indicator al vulnerabilității pentru psihoza schizofrenă. Studiarea sistematică a tulburărilor subiective ale sinelui, pe bazele teoretice și cu metodologia menționată mai sus, se face în prezent sistematic în unele centre. De ex., la Copenhaga, Raballo et al. (35) studiază pedigreeul familial lărgit al familiilor în care au fost identificați schizofreni și care sunt urmărite longitudinal din 1989 (6 familii cu cel puțin 2 membri afectați – schizofrenie sau tulburări schizotipale – în total 347 persoane investigate). Concluzia evidențiază un nivel crescut al experiențelor subiective anormale nonpsihotice, comparativ cu familiile bolnavilor ce nu fac parte din spectrul schizofren și cu cazurile neclinice. Concluzia e că vulnerabilitatea transgenerațională a spectrului schizofren necesită integrarea experiențelor subiective pentru decelarea persoanelor vulnerabile. Evident ne aflăm în afara „psihozei” propriu-zise, în normalitatea existenței membrilor familiilor bolnavilor, în care pot apărea la unii, experiențe subiective mai particulare, ce pot reprezenta, în unele cazuri, indici de vulnerabilitate pentru boală.



## **Spectrul schizofren în sens ușor lărgit, mediu**

Problemele privitoare la limitele spectrului schizofren rămân destul de multe. De când DSM-III a pus accentul, în invocarea manifestărilor de tip psihotic, pe simptomele halucinator delirante, psihozele delirante (și halucinatorii) persistente au fost considerate de psihiatrii anglo-saxoni ca foarte apropiate de schizofrenie. În orbita DSM-III-IV, în afară de paranoia (=delir cronic sistematizat monotematic), considerată ca o boală rară, aproape că nu există cercetări sistematice asupra psihozelor delirante persistente. În DSM-III-IV și în ICD-10, schizofrenia este plasată în același capitol cu psihozele delirante persistente și scurte, ceea ce reprezintă o opțiune privitor la apropierea lor ca structură. De fapt, conform DSM-III-IV, diagnosticul de schizofrenie se poate pune doar în prezența unei simptomatologii halucinator delirante, ceea ce, practic, reprezintă o absorbție de către schizofrenie a acestei cazuistici. Studiile clinico-evolutive arată o strânsă apropiere între schizofrenia paranoidă și psihozele delirant-halucinatorii persistente. În aceste condiții, în care conceptul de „psihoză” rămâne încă insuficient de clarificat, s-ar putea vorbi de un spectru schizofren ușor lărgit prin asimilarea cazuisticii psihozelor delirant (și halucinatorii) persistente. Acest fapt nu este afirmat explicit, dar el apare ca implicit în majoritatea cercetărilor de până acum, care nu s-au străduit să elimine din cazuistica loturilor cotate ca „schizofrenie” cazuistica unor psihoze paranoide halucinatorii neschizofrene; sau doar marginal schizofrene. Recentul program de cercetare a spectrelor în vederea DSM-V, grupează împreună schizofrenia și aceste psihoze.

Această problemă aflată în suspensie are câteva linii directoare de analiză; și ulterior, de conceptualizare și cercetare.

În primul rând, în perspectiva dimensională a continuumului, există suficiente argumente tradiționale și actuale, pentru a se decupa un spectru delirant distinct de cel schizofren (36). Acest fapt se corelează cu realitatea patologiei centrate pe ideția supraevaluată, care, deși a fost descrisă și comentată încă de Wernike și studiată de Kretschmer, a fost mult timp neglijată, până la recenta sa reevaluare (37). Ideția supraevaluată realizează o trecere de la trăirile reactive evenimentțiale curente și tulburarea de personalitate sau personalități particulare, accentuate –

spre patologia delirantă monotematică. În continuare, psihozele delirant halucinatorii, care nu întrunesc criteriile pentru schizofrenie, continuă să fie descrise, având diverse tematici, inclusiv paranoidă (38). În legătură cu delirul paranoid – neschizofren – s-au studiat de către cognitiști o serie de tulburări metacognitive care au făcut să progreseze cunoștințele în domeniu; și care, ulterior, au fost extrapolate pentru schizofrenie (19). Tradiția internațională a psihozelor delirante (halucinatorii) prelungite, inclusiv a celor de tip paranoiac sau parafreniform, se menține în observație clinică, mai ales în cazurile cu debut tardiv (39). De aceea, în măsura în care se procedează cu un minim de acuratețe diagnostică, se diferențiază un grup de psihoze centrate pe delir (halucinator), diferite de schizofrenie. Acest fapt a fost sesizat de către ICD-10, (40) care acordă o importanță semnificativă acestui cadru nosologic.

O astfel de abordare ridică câteva probleme, mai ales în perspectiva „spectrului psihotic”. În primul rând e vorba de intersecția cu patologia bipolară. Comunitatea internațională, inclusiv DSM III-IV a diferențiat constant episoadele schizo-afective de episoadele afective „cu aspect psihotic” (congruent și incongruent). Această diferențiere pledează pentru independența axei psihopatologice centrate pe delir de cea pe care se centrează schizofrenia. Mai ales interferența între depresie și delirul paranoid apare ca frecventă și semnificativă la vârsta a treia (41). În prezent, când psihopatologia clinică acordă o importanță crescândă psihiatriei developmentale, așa cum se manifestă ea de-a lungul ciclurilor vieții – problematică la care aderă proiectul DSM-V – axul delirant al psihiatriei apare și ca având o caracteristică de vârstă. Adică, polarizându-se prin vârstă, față de schizofrenie, care e mai caracteristică vârstelor tinere.

O problemă specială se ridică privitor la relațiile unui ax psihopatologic – și a unui eventual spectru malativ – centrat pe delir, în relația acestuia cu schizofrenia nucleară. Întreaga tradiție clinică indică faptul că delirul schizofren, cu tematică predominant paranoidă, are caracteristici speciale, chiar dacă nu intră în joc simptomatologia dezorganizantă și deficitară (36). E vorba de marcarea sa prin simptomele de prim rang Schneider, de cele de supraveghere și de referință.

Ultimele stau și la baza delirului primar. În rest, specificitatea delirului schizofren, indiferent de temă, e dată de „bizareria” sa, condiționată de absurdul și imposibilitatea temei și marcarea sa prin dezorganizare ideo-verbală. Elementele de depersonalizare și cele schizo-, conturează, în sfârșit, delirul specific schizofreniei, în diferențierea sa față de delirul paranoid halucinator neschizofren. În cadrul unei abordări ca cea de mai sus, se ridică problema unui „continuum” între patologia delirantă (halucinatorie, dar neschizofrenă) și cea schizofrenă, ultima marcată de: simptomele de prim rang Schneider, supraveghere, referință, bizarerii, dezorganizare, depersonalizare, simptome dezorganizant negative. S-ar putea ca această interferență să fie graduală, unele tulburări delirante persistente prezentând mai mulți sau mai puțini „indici de schizofrenie”.

### **Spectrul schizofren în sens lărgit**

O problemă a spectrului schizofren este intersecția sa cu patologia afectivă, mai ales cu cea bipolară (42). Dacă se ține seama de comentariile de mai sus, s-ar putea vorbi chiar de intersecția între trei spectre, unul fiind cel axat pe delirul relativ sistematizat. La nivelul acestei intersecții, se întâlnesc episoadele – sau tulburările – de tip schizoafectiv și afective cu aspecte psihotice (delirant halucinatorii) neschizofrene. Și la fel, schizofrenia și tulburarea delirantă persistentă, care prezintă simptome afective subdepressive și hipomaniacale asociate, fără a îndeplini criteriile pentru episod schizo-afectiv sau afectiv-psihotic.

În cadrul acestei dezbateri un rol special îl joacă „psihozele scurte și tranzitorii” care pot evolua în orice direcție. Marneros (43) le consideră ca o punte între spectrul afectiv (bipolar) și cel schizofren, realizată la alt nivel decât episoadele schizo-afective. Eventual, apariția inițială a unui astfel de episod ar reprezenta un „indice de psihoză”, ce poate evolua în trei direcții, dacă reținem și pe cea a psihozelor delirante persistente neschizofrene. Ideea „primului episod de psihoză” (44) – „early psychosis” – s-a născut tocmai din aceste observații, a evoluției ulterioare a acestuia în mai multe direcții „psihotice”. Aceasta presupune însă să se accepte linia psihotică distinctă a tulburărilor delirante persistente, diferite de

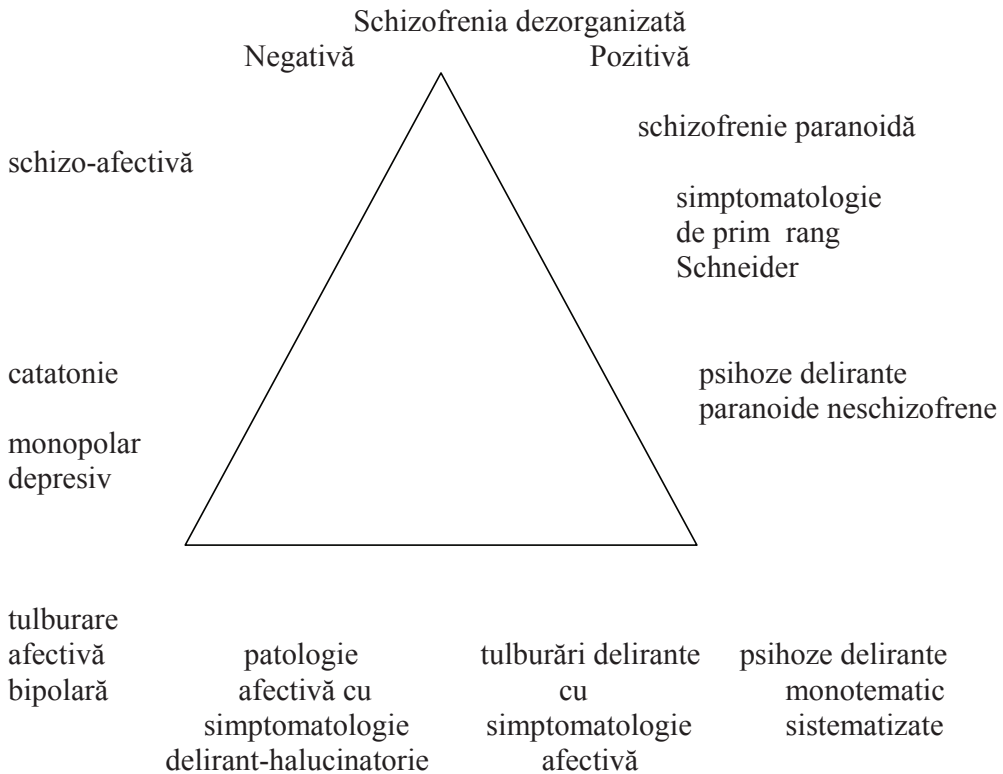
schizofrenie, și să se accepte că bipolaritatea clinică standard, în formele sale pronunțate, dar nedelirante, constituie totuși o psihoză.

Abordarea schizofreniei ca centrată pe un domeniu antropologico-psihopatologic distinct de cel al patologiei afective și al delirului (halucinator), ridică, desigur, problema caracteristicilor acestui domeniu. El ar putea fi sugerat de patologia negativ dezorganizantă – mai ales dezorganizarea semantică negativă – și de specificul paranoidei schizofrene, care alterează structura relaționării interpersonale pe axa intim-public. Ar putea fi adusă eventual în discuție o perturbare a funcției psihice generale a „coerenței centrale”, care e alterată și în autismul Kanner; și – mai puțin grav – în obsesionalitate (3). Similitudinile de fond ale psihopatologiei în aceste trei zone – autism, obsesionalitate malignă și schizofrenia dezorganizant negativă – sugerează o deficiență a sintezei structurate și ierarhizate a manifestărilor psihice și a trăirilor. Desigur, o astfel de ipoteză se cere dezvoltată și testată.

Ajunși la acest nivel al dezbaterii, problema se mută în direcția unei clarificări a conceptului de psihoză. În 1995, Andreasen (45) opina că din spectrul schizofren fac parte: schizofrenia nucleară, tulburările schizofreniforme, tulburarea schizotipală, schizofrenia simplă, tulburarea schizo-afectivă și episoadele maniacale și depresive cu delir incongruent. Pe de altă parte, Akiskal, în analizele și comentariile sale privitoare la spectrul bipolar, îl extinde până în zona schizo-bipolar, cu îndreptare ulterioară spre schizofrenie. Este clar, în prezent, că autorii au în vedere intersecția între spectrul schizofren și spectrul bipolar. Dar Crow, (30) în clasică sa imagine asupra „continuumului psihotic”, consideră că nu e vorba de o intersecție, ci de un „nivel” psihotic, cu diverse modele de manifestare. În prezent, interesul pentru circumscriere și structura „psihozei în general” a crescut foarte mult, iar cercetătorii și clinicienii nu mai confundă aspectul sau dimensiunea psihotică cu „schizofrenia în general”, așa cum sugerează indirect glosarul de DSM-IV-TR.

Problema psihozei, a nivelului „instanței” sau chiar „spectrului” psihotic, necesită un comentariu separat. Oricum, ideea spectrelor malade, atât a celui afectiv (bipolar), cât și a celui schizofren – și, de ce nu, a celui delirant – arată explicit că aceste domenii ale

psihopatologiei se exprimă mult dincolo de ceea ce clinica tradițională a denumit „psihoză”, delimitând o zonă esențială și fundamentală a psihopatologiei, ce se adâncește în antropologia generală. Modelul categorial al nosologiei psihiatrice, pe care s-a clădit DSM-III, este inevitabil; și el va persista, căci așa se procedează în întreaga medicină. Ameliorările de perspectivă și tehnică, în abordarea acestui model categorial, așa cum se străduiește să facă proiectul DSM-V, orientat spre asimilarea dimensională, sunt necesare și utile. E important însă să se renunțe la iluzia că tehnicile de circumscriere și evaluare pot înlocui instanța modelelor teoretice și a articulării psihopatologiei de coordonatele trăirilor și existenței omului în general. În psihopatologie, empiria și metodologia sunt fructuoase dacă rămân în bune relații cu teoria și antropologia generală.



Schema I. Polarizarea formelor clinice de psihoză între trei centre ale unor spectre psihopatologice.

Dacă o imagine ca cea din Schema I. ar fi construită în spațiu tridimensional – e.g. piramida lui Kay – s-ar putea sublinia mai multe combinații.

În zonele nucleare s-ar agrega o cazuistică tipică care de obicei nu este foarte frecventă, în raport cu prevalența epidemiologică.

Patologia „psihotică” se cere înțeleasă ca un nivel particular în structura psihopatologiei de spectru care se continuă în fiecare pol în direcția normalității, având variante „formale” (de stil) în viața curentă și la marii creatori. Saltul sau „căderea” pe „orbita psihotică” poate fi comparat metaforic cu un „salt cuantic”.

Comentarea spectrelor maladive, inclusiv a celui schizofren, presupune un grad de idealizare, de abstractizare, fiind un construct teoretic.

## Bibliografie

1. Lăzărescu M. Noile frontiere ale nosologiei. *Psihiatru.ro* 2010;4:24-27.
2. Vraști R. DSM-5, riscurile unei sarcini supraevaluate (depășite) sau o sinteză rapidă asupra lui. *Psihiatru.ro* 2011;1:42-49.
3. Lăzărescu M. *Bazele psihopatologiei clinice*. București: Editura Academiei Române, 2010.
4. Amaral DG, Dawson G, Geschwind DH. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press.
5. Akiskal HS. Towards a new classification of bipolar disorders. In: Vieta E (ed) *Bipolar Disorders. Clinical and Therapeutic Progress*. Madrid: Panamerica, 2002, 185-215.
6. Hollander E. *Obsessive-Compulsive related disorders*. Washington DC: American Psychiatry Press, 1993.
7. Frank E, Rucci P, Cassano GB. On Way Forward for Psychiatric Nomenclature. The Exemple of the Spectrum Project Approach. În: Regies DA, Narrow WE, Kuhl A, Kupfer DJ (eds) *The Conceptual Evolution of DSM-5*. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2011, 37-59.
8. Zubin J, Spring B. Vulnerability – a new view of schizophrenia. *Journ of Abnorm Psychosis*, 1977;88:103-126.
9. Sadler JZ. *Value and psychiatric diagnosis*. Oxford University Press, 2005.
10. Lăzărescu M, Nireștean A. *Tulburările de personalitate*. Iași: Editura Polirom, 2007.
11. Ciompi L. The dynamics of complex biological psychological sistem: four fundamental psycho-biological mediators in the long term evolution of schizophrenia. *Brit J Psychiat* 1989; 155 (5):15-21
12. Lăzărescu M. *Psihopatologie Clinică*. Timișoara: Editura Helicon, 1994.
13. Rutter M. (ed). *Developmental Psychiatry*. Washington: American Psychiatric Press, 1982.
14. Cicchetti D, Cohen DJ. *Developmental Psychopathology*. John Wiley & Sons Inc. vol.1, 2006.
15. Kretschmer E. *La structure du corp et le caractere*. Paris: Ed. Payor, 1930.
16. Kendler KS. Diagnostic approaches to schizotypal personality disorder. A historical perspective. *Schizophrenia Bull* 1985;11:553-583.
17. ICD-10. Clasificarea tulburărilor mentale și de comportament. București: Ed. All (text original publicat în 1992), 1998.

18. Vraști R. Măsurarea psihozei. Partea a II-a. *Psihiatru.ro* 2009;18 (3):60-65.
19. McKenna PJ. *Schizophrenia and Related Syndromes*. London:Routledge, 2007.
20. Muesser KM, Glynn SM, McGurk SR. Social and vocational impairment. În: Liberman JA, Stroup TS, Perkins DO (eds). *Textbook of schizophrenia*. Washington DC:American Psychiatric Publishing, 2000, 275-288.
21. Baron-Cohen S, Hammer J. Parents of children with Asperger Syndrome: what is the cognitive phenotype? *J Cognitive Neurosci* 1997;9:548-554.
22. Baron-Cohen S. Autism: deficit in psychopathology exist alongside superiority in folk physics. În: Baron-Cohen S, Tager Flusberg H and Cohen D (eds). *Understanding other minds*. Oxford University Press 2000, 73-81.
23. Losh M, Adolphs R, Piven J. The Broad Autism Phenotype. În: Amaral GD, Dawson G, Geschwind DH (eds) *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press, 2011, 457-476.
24. Taylor BP, Hollander E. Comorbid Obsesiv-Compulsive Disorders. In: Amaral GD, Dawson G, Geschwind DH (eds) *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press, 2011, 270-284.
25. Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am Psychol* 1962;17:827-838.
26. Meehl PE. Schizotaxia revised. *Arch Gen Psychiat* 1989;46:935-944.
27. Faraone SV, Grwen AI, Seidman LJ et al. Schizotaxia: clinical implication and new directions for research. *Schizophrenia Bull* 2001;27:1-18.
28. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Insights from Neuroscience for the Concept of Schizotaxia and the Diagnosis of Schizophrenia. În: Phillips KA, Frist MB, Pincus HA (eds). *Advancing DSM. Dilemmas in Psychiatric Diagnosis*. Washington: American Psychiatric Association, 2003, 105-128.
29. Keshovan MS, Gilbert AR, Diwadkar VA. Neurodevelopmental Theories. In Liberman JA, Stroup TS, Perkins DO (eds). *Textbook of schizophrenia*. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2000, 61-84.
30. Crow TJ. Psychotic continuum or Disease Entities? The Critical Impact of Nosology on the Problem of Aetiology. În: Marneros et al (eds). *Psychotic Continuum*. Springer, 1995, 151-164.
31. Huber G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen. *Nervenarzt* 1983;54:23-32.
32. Gross G, Huber G, Klosterkötter J, Linz M. *Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (BSABS)*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1987.



33. Sass LA, Parnas J. Explaining Schizophrenia: The relevance of phenomenology. În: Chung M, Fulford W, Graham G (eds). *Reconceiving Schizophrenia*. Oxford University Press, 2006, 63-96.
34. Raballo A, Lundgren E, Leuci E et al. Self centrality, psychosis and schizotaxia: a conceptual review. *Acta Biomed* 2007;77:33-39.
35. Raballo A, Sceebye D, Parnas J. Looking at Schizophrenia Spectrum through the Prisma of self-disorders. An Empirical Study. *Schizophrenia Bull* 2009;15.
36. Lăzărescu M. Psihopatologia delirului în perspectiva disfuncției ierarhice a sinelui (I). *Psihiatru.ro* 2011;24 (1):14-22.
37. McKenna P. Disorders with overevaluated ideas. *Brit J Psychiat* 1984;45:579-585.
38. Freeman D, Bental R, Garety Ph. *Persecutory Delusion*. Oxford University Press, 2008.
39. Munro A. *Delusional Disorder*. Cambridge University Press, 2006.
40. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. *World Health Organisation*. Geneva, 1993.
41. Smith EG, Burke PhR, Grogan JE et al. Psychosis in Major Depression. În: Fuji D, Achmed I. (eds) *The Spectrum of Psychotic Disorders*. Cambridge University Press, 2007.
42. Marneros A, Akiskal H.S. (eds). *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge University Press, 2007, 299.
43. Marneros A, Pillman F. *Acute and Transient Psychoses*. Cambridge University Press, 2004.
44. Stoica I. *Prodromul în primul episod de psihoză*. București: Ed. Infomedica, 2008.
45. Andreasen NC, Flaum M. The Schizophrenia Spectrum: Perspectives from Neuroimaging. În: Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT (eds) *Psychotic Continuum*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 95-106.
46. Vraști R. Maturarea psihozei. Partea I. *Psihiatru.ro*, 2009;18:3.

# Tulburarea schizoafectivă

Psihoza este un termen general, pentru care lumea, de obicei, folosește cuvântul „nebulie”, în psihiatrie, el asociindu-se cu un calificativ care poate preciza evoluția (acută sau cronică), etiologia (organică sau nu) sau natura (schizofrenă, depresivă sau maniacială). Eforturile teoreticienilor s-au concentrat asupra găsirii unor criterii clare, distinctive, pentru fiecare tip de psihoză. Au fost, astfel, identificate criterii, precum: severitatea tulburărilor, lipsa conștientizării bolii (a „insight-ului”), dificultatea de comunicare a psihoticului, comportamentul de tip autist.

Conceptul de psihoză schizoafectivă s-a desprins din cadrul mai larg al psihozelor atipice. Psihozele atipice erau etichetate ca fiind cele care nu întruneau criterii clare de diagnostic pentru schizofrenie sau pentru o tulburare afectivă. Predecesorul entității nosologice considerate actualmente ca fiind tulburare schizoafectivă, este cel descris de Magnan, la sfârșitul sec. XIX, dar care se numea delirant polimorf (1).

## Istoric

Aspecte istorice importante în problema patologiei schizoafective sunt:

- intuirea problematicii schizoafective de către Kraepelin;
- denumirea și circumscrierea tulburării schizoafective de către Kasanin;
- acceptarea entității în DSM II-III-IV și în ICD-10 în apropierea schizofreniei;
- cercetările clinico-evolutive americano-europene (germane), din ultimele trei decenii, care fac diferența între episod schizoafectiv și tulburare schizoafectivă, cu apropierea de patologia afectivă;
- abordarea actuală din perspectiva interferenței „spectrelor” schizofren și afectiv, cu implicarea geneticii moleculare.

Comentarea evoluției conceptului de tulburare schizoafectivă se corelează strâns cu problema circumscrierii cazului și a metodologiei de

cercetare. Datele epidemiologice, demografice, etiopatogenice, evolutive și terapeutice depind de acestea.

După ce Kraepelin recunoaște că în multe cazuri e dificil de diferențiat între schizofrenie și boala maniaco-depresivă, această problemă a rămas în atenția psihiatrilor. În Germania, K. Schneider (1959) denumește aceste cazuri, ce intermediază între cele două boli, „Zwischen-Falle” (2).

Denumirea de tulburare schizoafectivă derivă de la Kasanin, care publică în SUA, în 1933, nouă cazuri pe care le denumește astfel, având o serie de caracteristici prin care se diferențiau de schizofrenia cu prognostic nefavorabil a lui Kraepelin, și anume: vârsta tânără (între 20 și 30 de ani), personalitate premorbidă și funcționare socială bună, debut acut în contextul stresant al unor evenimente cu încărcătură emoțională crescută, predominarea simptomelor de distorsiune a realității cu percepții false și absența semnelor de pasivitate și retragere, durata scurtă și remisiune completă. (3)

Caracterizarea lui Kasanin introduce criteriile pentru o cazuistică specială, similară cu cea pe care Langfeld o identifică în 1937, denumind-o „tulburare schizofreniformă”, și pentru care, autorul american recomandă ca tratament psihoterapie de inspirație analitică.

În cadrul psihiatriei americane, inițial, DSM-I (1952) amintește în treacăt un subtip de schizofrenie afectivă, iar apoi DSM II (1968) oferă o definiție scurtă („o mixtură de simptome schizofrene și o pronunțată elafie sau depresie”) (4, 5). În cursul pregătirii DSM-III, sistemul RDC (pregătit de Spitzer, Endicott, Robins, 1978) încearcă definirea unei entități schizoafective acute, separată și de schizofrenie și de tulburările afective, în care apar atât simptome afective (depresie/manie), cât și simptome nucleare de schizofrenie (delir bizar, simptome de prim rang, halucinații), simptomele psihotice trebuind să fie prezente cel puțin o săptămână, în afara celor afective; se acceptă un subgrup bipolar și unul depresiv. Această propunere nu a fost inclusă ca atare în versiunea publicată a DSM-III (1980), care a introdus însă eventualitatea ca episoadele afective să poată avea variante: „aspecte psihotice cu delir congruent și necongruent”. (6) În DSM-III, tabloul clinic, descris de Kasanin, se integrează, în cea mai mare măsură, în categoria „tulburare schizofreniformă”. Propunerile

de RDC apar însă oficial în DSM-III R (1987), ca un cadru nosologic distinct de schizofrenie și tulburările afective, plasat la rubrica „tulburări psihotice neclasificate în altă parte” (7). În DSM-IV (1994), tulburarea schizoafectivă aparține categoriei „alte categorii psihotice”, având, la fel ca în DSM-III-R, un subtip depresiv și unul maniaco-depresiv (8).

În ICD-10 (1992), tulburarea schizoafectivă e plasată în același capitol mare cu schizofrenia și tulburările psihotice, recunoscându-se atât ca variantă bipolară, cât și unipolară, dar și o variantă mixtă. În legătură cu acest ultim subtip, nu există până în prezent cercetări sistematice (9).

Atât în sistemul american DSM, cât și în cel al OMS-ICD, deși se vorbește de o „tulburare schizoafectivă”, se comentează de fapt doar caracteristicile unui episod, neplasând explicit această tulburare nici în modelul evolutiv descris al schizofreniei, nici în cel al tulburărilor afective. Mai exact, nu există nicio definiție sau circumscriere care să comenteze oficial perspectiva evolutivă a acestei tulburări, în raport cu tulburările afective și cu cele schizofrene. Acest fapt a stârnit interesul pentru această perspectivă evolutivă. Ea a pretins, însă, noi exigențe metodologice.

În SUA, încercări de conceptualizare a unei tulburări schizoafective a mai făcut Kant (1940), în mod asemănător cu Kasanin; iar Vaillant, în 1963, a încercat să găsească, în cadrul unei metaanalize, caracteristici clinice comune, în 16 studii efectuate pe subiecți cu schizofrenie, cu evoluție favorabilă, „recovered schizophrenes” (10,11,12). El a găsit la acest grup caracteristici similare cu cele ale lui Kasanin, inclusiv prezența unei stări depresive.

Mai sistematice au fost cercetările coordonate de Tsuang, la Iowa, care a urmărit evoluția pe termen lung, 35-40 de ani, a unor cohorte înregistrate între 1939 și 1944, cuprinzând, în conformitate cu diagnosticul inițial, cazuri cu manie (100), depresie (225), schizofrenie (200), schizofrenie atipică, în sens de mixturi schizoafective (310). Bilanțul făcut în 1979 și 1986 a condus la concluzia a 3 subtipuri de tulburări schizo-afective (13).

1. subtipul schizofren, care este strâns legat de schizofrenie;
2. subtipul afectiv, care este strâns legat de tulburările afective;
3. subtipul nediferențiat, care e distinct de schizofrenie și de tulburările afective.

În Europa, criteriul orientativ pentru patologia schizoafectivă era conceptul lui K. Schneider de Zwischen Falle, acesta impunându-se mai ales în studiul Neapoli și studiul Zürich.

Studiul Neapoli a fost coordonat de M. Maj și s-a centrat pe 72 de pacienți (33 de bărbați / 39 de femei) diagnosticați ca schizoafectivi cu ocazia unei evaluări făcute între 1979 și 1985, analizați privitor la episoadele avute retrospectiv și urmăriți prospectiv, astfel încât să se totalizeze 10 ani de evoluție. Cazuistica a fost comparată cu un lot de 72 de pacienți afectivi (29 înregistrați cu episod maniacal și 43 cu episod depresiv), urmăriți și ei pentru o perioadă de 10 ani. Nu a existat lot martor de subiecți cu schizofrenie sau cu tulburare delirantă. În raport cu diagnosticul de debut, grupul de schizoafectivi are o mai mare variabilitate de episoade, un curs polimorf în cadrul căruia apar și episoadele maniacale și schizofrene pure, nu doar schizoafectivi. Nu e comentat statutul cazurilor cu episoade afective cu delir incongruent, care nu întrunesc criteriile pentru schizoafectiv (14).

Studiul Zürich, coordonat de J. Angst, se bazează pe o cazuistică înregistrată între 1959 și 1963 și urmărită prospectiv peste 5 ani. El s-a realizat în colaborare cu centrul din Bonn (prof. Huber), cele două centre având o vastă experiență în analiza evoluției pe termen lung a schizofreniei. Au fost comparați 133 de monopolarii depresivi, 110 bipolarii, 145 de schizoafectivi, 142 de schizofrenii. Cercetarea pledează pentru o apropiere mai mare a tulburării schizoafective de tulburările afective, decât de cele bipolare (15).

După publicarea DSM-III, în deceniul al 8-lea a secolului XX, s-a produs un reviriment al interesului privitor la problematica psihozelor funcționale. DSM-III, deși a adus multe noutăți, a ridicat și multe semne de întrebare. Între acestea se află statutul clinic al tulburării schizo-afective, cel al episoadelor afective psihotice (paranoide) neschizofrene, cel al tulburării schizofreniforme, a psihozelor scurte și al psihozelor delirante persistente. Noutățile în terapie și management au crescut evoluția pe termen lung al psihozelor, iar doctrina evoluționistă (Crow) a resuscitat interesul asupra continuumului psihotic. Orientarea cognitivistă pune accentul pe continuumul psihopatologic, fapt ce se opunea convenției categoriale a DSM-III.

În acest context s-a constituit un grup de lucru european-american, care a organizat simpozioane, a publicat monografiile și proiecte de cercetare, în centrul cărora stătea interferența între schizofrenie și patologia afectivă, văzută din perspectiva spectrului (16, 17).

Aceste lucrări abordează problemele legăturilor ce există între psihozele funcționale, care, totuși, sunt diferite. Tulburarea schizoafectivă este în centrul dezbaterilor. În prima din sintezele menționate, N. Andreasen plasează „spectrul schizofren” până la tulburarea schizoafectivă, iar J. Crow propune un spectru psihotic, concept evoluționist, care se întinde de la monopolarul depresiv, trece prin bipolar și schizoafectiv și ajunge la schizofrenie negativă. Toate monografiile publicate de acest grup, în centrul cărora s-a impus A. Marneros, au importanță pentru tulburarea schizoafectivă (18-25).

În cadrul acestei mișcări european-germane, un loc special, din punct de vedere metodologic, îl ocupă studiul asupra tulburării schizoafective, efectuat, la Cologne, de echipa coordonată de Marneros (26).

„Una din cele mai importante chestiuni apărute chiar de la începutul psihiatriei științifice este: ce fel de boală e aceea care se cere diagnosticată la primul episod drept schizofrenie, dar câteva luni mai târziu, ca episod depresiv sau maniacal, episoade urmate de altele schizo-maniacale sau schizo-depresive? Încă din 1863, Karl Kahlbaum a integrat polimorfismul longitudinal al tulburărilor psihotice într-o variantă pe care o numea „*versania typica circularis*”. După el, e importantă nu doar simptomatologia din cursul aceluiași episod (cross secțională), ci și cea longitudinală. După 100 ani, Kurt Schneider cerea pentru diagnosticarea tulburărilor schizoafective (*Zwischen Falle*) nu doar concomitența simptomatologiei afective și schizofrene, ci și schimbarea longitudinală de la episoade schizofrene la episoade afective și invers. Bazându-ne pe cercetările noastre longitudinale, noi am definit două tipuri de tulburare schizoafectivă:

a. „Concurentă”, caracterizată prin coincidența simptomatologiei schizofrene și afective în cursul aceluiași episod;

b. „Secvențială”, caracterizată printr-o schimbare longitudinală de la episoade schizofrene la episoade afective și viceversa.

Studiul Cologne, efectuat între 1986 și 1989, al lui Marneros et. al, se referă la 291 de pacienți, dintre care:

– 97 cu schizofrenie, evoluție medie 19,6 ani, care nu au avut episoade afective.

– 106 cu tulburări afective bipolare și monopolare, evoluție medie 27,9 ani, fără niciun episod de schizofrenie sau episod schizoafectiv.

– 88 de pacienți cu tulburare schizoafectivă, definiți prin faptul că de-a lungul evoluției au prezentat concurent sau secvențial atât episoade schizofrene, cât și maniacale, melancolice și delirante.

Particularitățile studiului constau în definiția tulburării schizoafective cu acceptarea prezenței, în perspectiva secvențializării, a unor episoade distincte, de tipul: episod schizofren, episod paranoid (delirant neschizofren), episod melancolic, episod maniacal, episod mixt, episod schizo-depresiv care combină concomitent (concurrent) simptome depresive cu simptome schizofrene sau paranoide (deci se include și depresivul cu delir necongruent, dar neschizofren), episod schizo-maniacal și episod schizo-manic-depresiv (cu aceeași includere ca la schizo-depresiv). Tulburarea schizoafectivă e definită astfel: „în cursul tulburării sunt prezente:

a. cel puțin un episod schizo-afectiv (schizo-depresiv, schizo-maniacal, schizo-manic-depresiv mixt, definit mai sus)

sau

b. dacă episodul schizofren (sau ep. paranoid) și episoadele afective se schimbă unul în altul independent de numărul lor, de secvența sau proporția reprezentată.

c. dacă a. sau b. e prezent, episoade necaracteristice, dacă sunt prezente, nu influențează diagnosticul.

Această delimitare este cea mai explicită și cea mai largă din toate studiile referitoare la patologia schizoafectivă.”

Investigarea longitudinală a cazurilor monomorfe (care au, de-a lungul multor ani, același tip de episod) și polimorfe (care au variate tipuri de episoade), a arătat pentru tulburările schizoafective, urmărite timp de 25 de ani, următoarele rezultate (Studiul „Cologne”):

1. Cele mai multe tulburări schizoafective (70,3%) au fost polimorfe, adică de-a lungul evoluției, a apărut mai mult decât un tip de episod: schizofren, schizo-depresiv, schizo-maniacal, maniacal, depresiv sau mixt.

2. Indiferent de tipul episodului inițial, orice alt tip de episod poate să apară.

3. În majoritatea cazurilor polimorfe, schimbarea se produce cu ocazia celui de-al doilea episod (6,4%).

Un grup special al tulburării schizoafective polimorfe e format din pacienți care au atât episoade schizo-depresive, cât și episoade schizo-maniacale și/sau schizo-mixte, constituindu-se astfel ca tulburare schizoafectivă bipolară. Cercetările au arătat că există un alt grup schizo-monopolar depresiv, iar diferențele dintre acestea sunt similare cu cele dintre bipolari și monopolari. Schizo-bipolar prezintă – în studiul „Cologne” – mai multe episoade, o frecvență anuală mai mare a episoadelor, mai multe cicluri și o mai mare frecvență anuală a ciclurilor.

Concluzia ar fi că tulburarea schizoafectivă se plasează mai aproape de tulburarea afectivă, decât de schizofrenie.

Studiul Cologne, cu toate meritele sale, lasă deschise o serie de probleme, mai ales în perspectiva subtipologiei evolutive. Rămâne astfel de clarificat statutul cazurilor la care:

– episoadele schizoafective apar după un debut de psihoză scurtă, ca episoade tranzitorii în cursul evoluției spre o tulburare bipolară;

– episoadele schizoafective apar după o evoluție stabilă de 5-10 ani a unei schizofrenii;

– tulburarea afectivă, bipolară și/sau monopolară evoluează cu episoade afectiv psihotice neschizofrene, la care se adaugă, eventual intermitent, și episoade schizoafective;

– care e corelația între episoadele afective și simptomatologia dezorganizată și negativă din schizofrenie? etc.

Ultimii ani schimbă parțial felul în care se pune problema tulburării schizoafective, prin avântul pe care l-a luat conjuncția dintre abordarea categorială și dimensională, fapt concretizat în conceptul de spectru malativ. În consecință, ultima monografie, pe care o publică grupul



germano-american, se intitulează *Interferențe între spectrul schizofren și cel afectiv*. Ideea de spectru pretinde să se accepte și manifestările subclinice și să se țină seama inclusiv de tulburările și particularitățile de personalitate, inclusiv temperament – la pacient și rudele de gradul întâi. Această optică schimbă datele problemei, deoarece, din perspectiva bipolarității, de exemplu, intră și ciclotimia sau temperamentul hipertim. Problema rămâne încă vag definită și pentru că, dacă spectrul bipolar e destul de bine argumentat și sistematizat, cel schizofren și cel monopolar depresiv sunt încă în plină dezbatere. Totuși, aceasta este direcția spre care se orientează gândirea și cercetarea actuală, cea care prezintă DSM-V. Este deschis un amplu șantier de studiu, următorii ani fiind, desigur, doar etape intermediare. Un argument în plus este și dezbaterea amplă ce se poartă în perspectiva DSM-V, privitor la conceptul de psihoze.

Sinteza dintre orientările doctrinare ale psihopatologiei – cognitive, neofenomenologice, neopsihanalitice, developmentale, evoluționiste – aduce un argument în plus pentru a ne aștepta ca tulburarea schizoafectivă să fie abordată mai amănunțit în anii care vin, mai ales, dat fiind și progresul actual al geneticii moleculare. Pentru moment, putem face doar un scurt bilanț al stării de lucru actuale.

### **Incidența și prevalența**

În prezent există puține date pe care ne putem baza pentru estimarea prevalenței tulburării schizoafective, majoritatea studiilor susțin o prevalență mai mică decât cea a schizofreniei. Scully (2004) și Marneros (2003) au afirmat că prevalența pe parcursul vieții a tulburării schizoafective variază între 0,2% și 1,1% mm. Într-un studiu mai recent efectuat pe subiecți dispensarizați în ambulator, au fost raportate rate aproape identice pentru tulburare schizoafectivă și schizofrenie (Benabarre et al, 2001) (27).

Tulburarea schizoafectivă pare să aibă o frecvență scăzută în cadrul psihozelor debutate în perioada copilăriei și în adolescență (Werry si colab., 1991) (28). Comorbiditatea cu dizabilitate intelectuală, consum de droguri sau abuz de substanțe medicamentoase asociate acestei

categorii de vârstă (Malla și colab., 2000) ar putea face ca diagnosticul să fie mai greu de apreciat, acest aspect reflectându-se asupra prevalenței și incidenței acestei boli (29).

Datele furnizate de literatura de specialitate asupra prevalenței și incidenței bolii sugerează că tulburarea schizoafectivă are aceeași prevalență cu schizofrenia și o prevalență mai mică decât tulburarea afectivă bipolară.

### **Vârsta de debut**

Tulburarea schizoafectivă are o paletă foarte largă pentru vârsta de debut (Del Rio Vega and Ayuso-Gutierrez, 1990). (30) Marneros și colaboratorii au realizat un studiu prospectiv despre care am vorbit în istoric și care a cuprins aproximativ 900 de persoane cu schizofrenie, tulburare afectivă sau tulburare schizoafectivă. Aproximativ o treime din pacienții cu tulburare schizoafectivă au avut vârsta de debut cuprinsă între 25 și 35 de ani, o treime înainte de 25 de ani (similar cu media de debut pentru schizofrenie în cadrul acestui studiu) și o altă treime după vârsta de 35 de ani (similar cu vârsta de debut pentru tulburare afectivă bipolară, în cadrul acestui studiu).

Angst și Preisig (1995) au observat vârste mai tinere de debut pentru tulburarea schizoafectivă (31). În mod similar, Dell’Osso și colegii (1993) au observat o vârstă scăzută de debut în rândul subiecților adulți cu tulburare schizoafectivă. Deși debutul pediatric al tulburării schizoafective este neobișnuit, vârsta, la care se pare că apare boala este asemănătoare cu cea a schizofreniei și a tulburării bipolare – aproximativ la 14 ani – (Werry et al, 1991).

Studiile clinice disponibile în prezent sugerează că vârsta medie de debut pentru tulburarea schizoafectivă este situată între media dintre debutul tulburărilor afective și cea a schizofreniei.

### **Repartiția pe sexe**

Marneros și colaboratorii (1990) afirmă că două treimi dintre persoanele cu tulburare schizoafectivă sunt femei, observație repetată și în alte studii (Angst et al, 1980; Marneros et al, 1990; Lenz et al 1991). Dacă luăm în considerare că tulburările la nivel emoțional sunt

mai frecvente în rândul femeilor (Cohen, 2003), atunci nu ar trebui să fie surprinzătoare o frecvență mai mare a tulburării schizoafective printre acestea (32).

### **Criterii clinice actuale**

DSM-IV-TR (APA 2000) introduce tulburarea schizoafectivă la secțiunea „Schizofrenia și alte tulburări psihotice”, afirmându-se că este o perturbare în care un episod afectiv și simptome caracteristice schizofreniei apar împreună și sunt precedate sau sunt urmate de cel puțin două săptămâni de idei delirante sau de halucinații, fără să existe simptome afective notabile (33).

Ca și subtipuri, s-au descris două:

1. tip bipolar – se include un episod maniacal sau mixt;
2. tip depresiv – se includ numai episoade depresive.

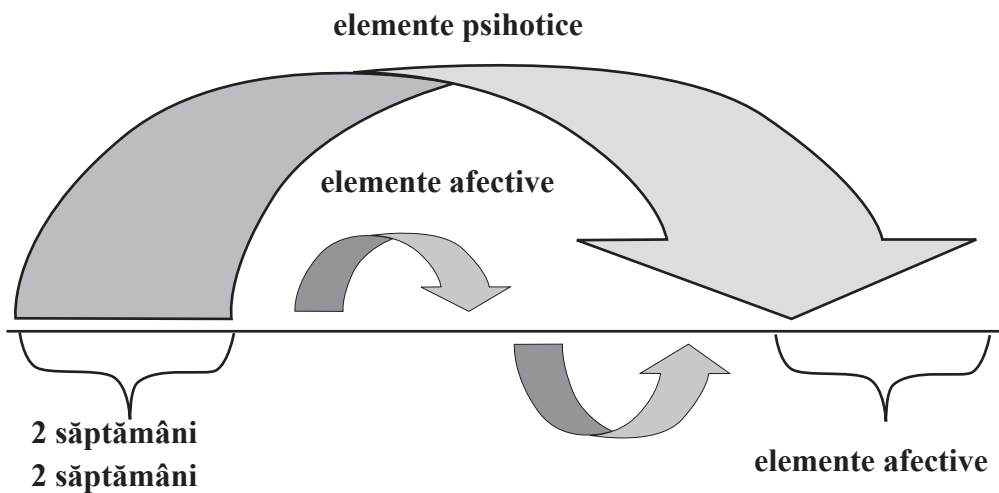


Fig. 1. Tulburarea schizoafectivă – perspectiva DSM IV TR

ICD-10 (WHO, 1991) plasează tulburarea schizoafectivă în cadrul grupului F20-F29 (schizofrenia, tulburarea schizotipală și tulburarea delirantă). Decizia de includere în acest grup a fost luată ținându-se cont de rezultatele obținute la nivelul trial-urilor clinice până în 1987 și de comentariile existente până la acea dată în plan internațional. Este clar că

în acel moment a existat o puternică tradiție clinică a ideii de includere a lor în cadrul schizofreniei și a tulburărilor delirante. Criteriile descrise pentru tulburarea schizoafectivă sunt următoarele:

1. trebuie să existe simptomatologie clinică de schizofrenie, dar și simptome de serie afectivă, care să fie prezente simultan sau fiecare să predomine câteva zile în cadrul aceluiași episod;

2. nu se îndeplinesc criteriile de schizofrenie sau de tulburare afectivă, adică de episod maniacal sau depresiv.

De asemenea, în ICD-10 se descriu cinci subcategorii de tulburare schizoafectivă:

1. tulburare schizoafectivă tip maniacal;
2. tulburare schizoafectivă tip depresiv;
3. tulburare schizoafectivă tip mixt;
4. alte tipuri de tulburare schizoafectivă;
5. tulburare schizoafectivă nespecificată.

ICD-10 definește trei subtipuri: maniacal, depresiv și mixt, bazându-se mai degrabă pe cel mai recent episod, decât pe evoluția longitudinală. Caracteristicile clinice sunt următoarele:

1. Episod schizo-maniacal, ce se caracterizează clinic prin prezența, atât a simptomelor de schizofrenie, cât și a celor de manie, adică a unei dispoziții elevate, stimă de sine crescută, energie crescută, idei delirante de grandoare, referință sau prejudiciu, fenomene de transparență – influență, halucinații auditive.

2. Episod schizo-depresiv, ce se caracterizează clinic prin prezența, atât a simptomelor de schizofrenie, cât și a celor de depresie, adică a unei dispoziții deprimată, pierderea energiei, sentimente de inutilitate, incapacitate și vinovăție, tulburări de somn, idei delirante de prejudiciu, fenomene de transparență–influență, halucinații auditive.

3. Episod schizo-mixt, ce se caracterizează clinic prin prezența, atât a simptomelor de schizofrenie, cât și a celor de stare mixtă, adică a unei dispoziții depresive, însoțite de energie crescută și logoree sau a unei dispoziții exaltate, însoțite de pierderea energiei și a libidoului, la ambele tipuri de simptomatologie regăsindu-se idei delirante cu conținut bizar, halucinații auditive sau fenomene de transparență–influență.

## 1-2 elemente caracteristice schizofreniei

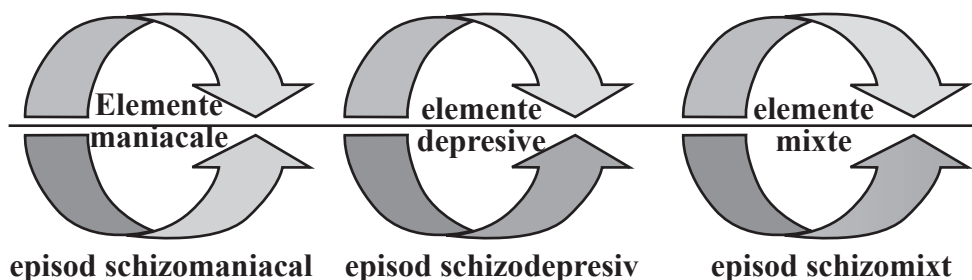


Fig. 2. Tulburarea schizoafectivă – perspectiva ICD-10

Mai multe episoade, descrise mai sus, formează tulburarea schizoafectivă, care se caracterizează printr-o mare heterogenitate clinică, dar și evolutivă. Heterogenitatea clinică este comentată din două mari perspective: cea dimensională și cea categorială. Perspectiva dimensională descrie simptomele ținând cont de o serie de dimensiuni de bază, fără să includă pacientul într-o anumită categorie. Abordarea categorială este proprie modelului medical, pacienții fiind incluși într-o anumită categorie de diagnostic pe baza simptomatologiei sau pe baza etiologiei, dar ținând cont și de evoluția bolii (54).

Heterogenitatea evolutivă este analizată cu ajutorul studiilor longitudinale prospective, dar și retrospective, care arată o mare variabilitate evolutivă, adică, în cursul evoluției unui pacient, simptomatologia episoadelor poate fi variată, trecând prin mai multe tipuri de episoade, ce se pot repeta sau nu; de asemenea, diagnosticul de boală se poate schimba, în majoritatea cazurilor, o dată (de ex., din schizofrenie în tulburare schizoafectivă), dar se poate și de mai multe ori (de ex. din schizofrenie în tulburare schizoafectivă și, ulterior, în tulburare bipolară).

În evoluția longitudinală a tulburării schizoafective pot exista mai multe tipuri de episoade, ca, de exemplu, episoade pur afective sau episoade de schizofrenie, posibilitatea combinării lor fiind foarte variată.

Putem avea una din următoarele situații:

1. toate episoadele de model schizoafectiv;
2. o parte din episoade de tip schizofren, iar o altă parte de tip schizoafectiv;
3. o parte din episoade de tip afectiv, iar o altă parte de tip schizoafectiv;
4. o parte din episoade care îndeplinesc criteriile pentru tulburarea psihotică acută și tranzitorie sau pentru tulburarea delirantă persistentă, iar o altă parte de episoade de tip schizoafectiv;
5. o parte din episoade de tip schizoafectiv, o altă parte de tip schizofren și o parte de tip afectiv.

Este important de precizat că, în cazurile în care apar episoade schizoafective, alături de episoade de schizofrenie sau episoade afective, pentru ca diagnosticul să fie de tulburare schizoafectivă, episoadele schizoafective trebuie să predomine. Bineînțeles că pot exista și alte combinații, întrebarea care se ridică este cum încadrăm, ca și diagnostic, aceste cazuri, sau mai bine zis „Unde?”. Putem vorbi, oare, de un „continuum psihotic”?

În majoritatea cercetărilor existente până în prezent, circumscrierea noțiunii de episod schizoafectiv, dar și a celei de tulburare schizoafectivă, nu este foarte clar definită, această circumscriere diferind de la o cercetare la alta și fiind lăsată la alegerea cercetătorilor, criteriile de includere a pacienților cu diagnostic de tulburare schizoafectivă diferind foarte mult de la un studiu la altul. Din motivele descrise mai sus, este foarte important ca abordarea tulburării schizoafective, dar și cea a fiecărui episod să fie atât categorială, cât și dimensională, pentru a putea înțelege mai bine această patologie.

Pentru evidențierea heterogenității acestei tulburări, exemplificăm câteva linii evolutive, ale unor cazuri care au fost analizate în Clinica de Psihiatrie „Eduard Pamfil” Timișoara.

**1. Cazuri care la debut au prezentat alt tip de diagnostic și la care episoadele schizoafective au apărut după cinci ani de evoluție**

*N. A., 51 ani, sex feminin*



Ep.1 Episod psihotic paranoid

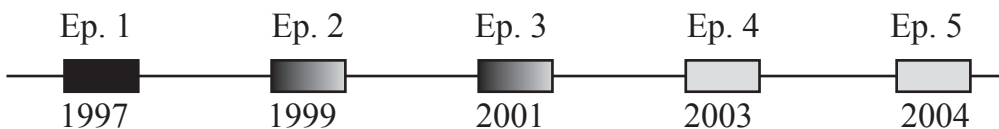
Ep. 2, Ep. 3 Episod paranoid depresiv

Ep. 4, Ep. 7 Tulburare schizoafectivă. Episod schizo-depresiv

Ep. 5, Ep. 6 Tulburare schizoafectivă. Episod schizo-maniacal

**2. Cazuri care au prezentat la debut un diagnostic de schizofrenie, ulterior au avut episoade schizoafective, iar în prezent sunt cu diagnostic de Tulburare afectivă bipolară.**

*C. D., 48 de ani, sex masculin*



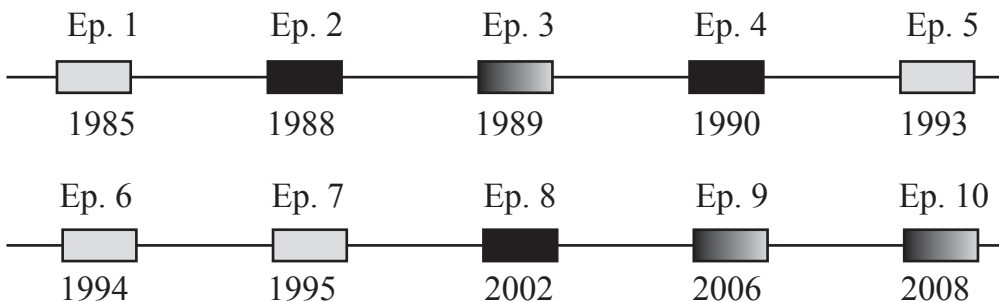
Ep.1 Schizofrenie paranoidă

Ep. 2, Ep. 3 Tulburare schizoafectivă. Episod schizo-maniacal

Ep. 4, Ep. 5 Tulburare afectivă bipolară. Episod maniactal cu simptome psihotice

**3. Cazuri care au prezentat interferențe între episoadele schizofrene, schizoafective și afective.**

*T.G., 43 de ani, sex masculin*



Ep. 1, Ep. 5, Ep.6, Ep.7 Tulburare afectivă bipolară. Episod maniacal cu simptome psihotice

Ep.2, Ep.4, Ep.8 Schizofrenie paranoidă

Ep.3, Ep. 9, Ep. 10 Tulburare schizoafectivă. Episod schizo-maniacal

Începând cu anul 1985, s-a organizat în Clinica Psihiatrică din Timișoara un Registru de Cazuri, în care au fost înregistrate cazurile noi de psihoză endogenă internate. Înregistrările au durat până în 2004, totalizând 1621 cazuri. Acest lot a beneficiat de diagnosticul de psihoză, în conformitate cu ICD9 și apoi ICD 10 (versiunea pentru cercetare), evaluarea simptomatologiei făcându-se în conformitate cu PSE-9 și apoi PSE-10 (asimilat în SCAN, instrumentul oficial de definire a simptomelor pentru ICD 10). Cazurile au trecut în dispensarizare, adunându-se documente la fiecare reinternare. S-au făcut bilanțuri periodice și cercetări pe cazuistică selecționată. Echipa de cercetare, coordonată din Clinică, a rămas constantă la baza ei până în prezent. Evaluări și investigații pe parcurs au fost făcute de cercetători afiliați. Echipa de cercetare a beneficiat de colaborarea completă din partea medicilor din rețea, ambulator și spitale, medici care s-au format inițial în Clinică, cunoscând metodologia utilizată.

### **Bilanțul global din 1999**

Acesta s-a efectuat în cursul înregistrărilor cazuisticii. Datele au fost analizate în două subloturi. (34)

} Lot A cu durată medie de catamneză 13 ani – 190 cazuri.

} Lot B cu durată medie de catamneză 7 ani – 257 cazuri.

S-a comparat diagnosticul de la primul episod, așa cum s-a profilat el în primul an cu diagnosticul de la evaluare. Rezultatele obținute au fost cele din tabelul de mai jos.

Concluziile acestei prime analize au fost:

} Diagnosticul la primul episod de psihoză este doar parțial predictiv pentru tipul de boală ce se diagnostichează după 7 și 13 ani.

} Diagnosticul cel mai stabil e cel de schizofrenie, iar cel mai puțin stabil este cel de psihoză scurtă.

} Pe măsura trecerii timpului, crește ponderea diagnosticului de tulburare schizoafectivă și scade ușor cea a diagnosticului de schizofrenie.



Diagnosticul de episod la debut	Lotul A								Lotul B									
	Nr. Cazuri	Shizofrenie	Schizofreniform	Schizoafectiv	Delirant persistent	Psihoze scurte	Bipolar	Monopolar depresiv	Depresiv paranoid	Nr. Cazuri	Shizofrenie	Schizofreniform	Schizoafectiv	Delirant persistent	Psihoze scurte	Bipolar	Monopolar depresiv	depresiv paranoid
Schizofrenie	64	42		22						58	39		14					
Schizofreniform	18	9	5	3				1		20	3	13	2			1	1	
Psihoze delirante persistente	21	6			13		1	1		36	8			24		4		
Psihoze scurte	42	7		5	14	4	5	6	1	54	15		5	24		7	3	
Manie cu delir incongruent	7	1		3		3				9			2			7		
Manie bipolară	15							14		22			1			21		
Depresie cu delir incongruent	10						2	5	1	26	1		1	4		3	13	4
Depresie	12					2	2	8		35			2			5	28	

} Tulburarea bipolară poate debuta cu o gamă variată de diagnostice la primul episod.

} Mania cu delir incongruent rămâne un diagnostic mai stabil decât depresia paranoidă.

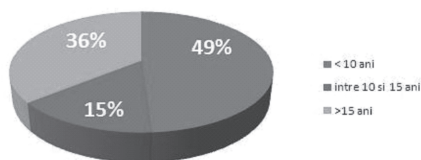
} Diagnosticul de tulburare delirantă persistentă este un diagnostic valid, distinct de schizofrenie și întretesut frecvent cu depresia.

Un alt studiu a inclus 59 de cazuri, cu evoluție de peste 10 ani, analizându-se evoluția diagnosticului la 5 ani, apoi la 10 ani (35).

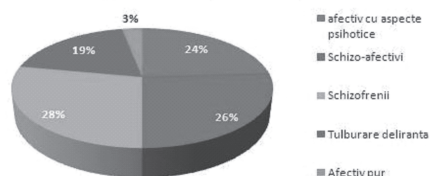
Un alt studiu a fost realizat pe 93 de cazuri, care au avut o evoluție mai lungă de 10 ani și, care, în ultimii 5 ani, au avut un diagnostic stabil de tulburare schizoafectivă. Se poate observa că, la debut, doar 26% au avut diagnostic de tulburare schizoafectivă, restul având alte diagnostice (36).

Dg. Inițial	Diagnosticul la 5 ani	Evoluția diagnosticului până la 10 ani
19 – schizofrenie 7 – psihoze scurte 1 – episod maniaco 1 – episod depresiv paranoid 2 – psihoză post-partum	Schizofrenie = 50	7 – schizo-afectiv 1 – bipolar 10 – <i>păstrează diagnosticul</i>
4 – schizofrenie 1 – depresie delirantă	Schizo-afectivi = 5 cazuri	1 – schizofren 4 – <i>păstrează diagnosticul</i>
6 – manie 2 – depresie 1 – psihoză scurtă 1 – psihoză post-partum	Bipolar = 10 cazuri	1 – schizo-afectiv 9 – <i>păstrează diagnosticul</i>
7 – psihoză delirantă persistentă 2 – psihoză scurtă 1 – psihoză post-partum	Psihoză delirantă persistentă = 10 cazuri	1 – schizofrenie 1 – schizo-afectiv 2 – depresie paranoidă 6 – <i>păstrează diagnosticul</i>
4 – depresie paranoidă	Depresie paranoidă = 5 cazuri	4 – <i>păstrează diagnosticul</i>

Repartiția cazuisticii în raport cu durata catamnezi



Repartiția cazuisticii în raport cu diagnosticul la primul episod



În spiritul abordării patologiei schizoafective de către Marneros, mai putem menționa o analiză efectuată în 2008, în care au fost incluse 37 de cazuri, ce au avut un diagnostic inițial de schizofrenie, diagnostic ce s-a menținut cel puțin 3 ani. Evoluția ulterioară a condus spre un diagnostic de tulburare bipolară care a rămas stabil cel puțin 5 ani. Cel mai frecvent,

schimbarea s-a produs în primii 5 -10 ani de evoluție, trecerea făcându-se prin intermediul unor episoade schizoafective. Există și cazuri la care schimbarea s-a produs după 10 ani.

În concluzie, putem spune că tulburarea schizoafectivă apare frecvent pe parcursul evoluției, de obicei la cazuri care debutează psihotic, mai caracteristic după 5-10 ani de la primul episod psihotic. Uneori, trecerea se face în continuare către tulburare bipolară. Nu am evidențiat cazuri în care să se producă trecerea de la tulburare bipolară către schizofrenie.

### **Stabilitatea diagnosticului**

Fiabilitatea și stabilitatea diagnosticului de tulburare schizoafectivă au fost analizate de mai multe studii clinice. Maj și colaboratorii (2000) au intervievat, independent, 150 de subiecți, cu ajutorul a doi psihiatri diagnosticieni, revizuiind apoi fiabilitatea pentru elemente individuale ale criteriilor DSM-IV de tulburare schizoafectivă și de tulburarea afectivă. Ei au raportat scoruri mai mici pentru tulburarea schizoafectivă, atunci când a fost comparată cu scorurile pentru diagnosticele de manie și depresie (37).

În mod similar, Schwartz și colaboratorii (2000) au raportat o stabilitate diagnostică relativ mare, după o reevaluare la 6 și la 24 de luni, a subiecților cu diagnostic de schizofrenie (92%), tulburare afectivă bipolară (83%), depresie majoră (74%) și o stabilitate diagnostică relativ scăzută pentru subiecții cu psihoză nespecificată (44%), tulburare schizoafectivă (36%) și tulburare psihotică acută și tranzitorie (27%). În cazul în care schimbarea diagnosticului, la reevaluarea de 24 de luni, a fost necesară, cel mai frecvent diagnostic, pus ulterior, a fost în cadrul spectrului schizofren (38).

Un punct de vedere similar este susținut de Whaley (2002), printr-un studiu retrospectiv, care evaluează prezența elementelor tulburării schizoafective la evaluarea inițială, precum și efectul acestor elemente asupra diagnosticului. El a observat că subiecții, al căror prim episod este de model depresiv, vor avea, probabil, ulterior, un diagnostic de bipolaritate, în timp ce subiecții, cu un prim episod maniacal, vor avea ulterior, mai probabil, un diagnostic de tulburare schizoafectivă sau tulburare afectivă bipolară.

Cu alte cuvinte, caracteristicile clinice ale primului episod influențează atribuirea unui diagnostic, în ciuda absenței datelor longitudinale, necesare pentru a dovedi un astfel de diagnostic (39).

Vollmer-Larsen și colaboratorii (2006) au evaluat foile de observație și fișele de externare a 59 de pacienți, având diagnosticul, la externare, de tulburare schizoafectivă, și au descoperit, utilizând criteriile operaționale, că niciunul dintre pacienți nu îndeplineau criteriile de diagnostic pentru tulburare schizoafectivă și că numai 6 dintre pacienți, posibil, întruneau criteriile ICD-10 pentru tulburarea schizoafectivă. Ei au susținut ideea că punerea diagnosticului de tulburare schizoafectivă, ca diagnostic psihiatric, se face pe baza stabilității sale de-a lungul timpului (40).

### **Propunerile DSM V**

Având în vedere statutul nosologic actual al schizofreniei, tulburării schizoafective și a tulburărilor afective, DSM-V poate avea mai multe variante de modificare:

- Fără nicio schimbare
- Revizuirea criteriilor de diagnostic
- Menținerea diagnosticului de schizofrenie, tulburare bipolară și tulburare depresivă majoră, precum și mutarea diagnosticului de tulburare schizoafectivă în cadrul lor
- Desființarea categoriilor de tulburări psihotice și definirea unui spectru psihotic
- Desființarea tuturor categoriilor de diagnostic și aplicarea modelului dimensional

Pentru tulburarea schizoafectivă, DSM-V propune anumite schimbări:

- Criteriul A nu se modifică, dar pot exista modificări la nivelul criteriilor pentru schizofrenie și pentru tulburările afective majore.
- Criteriul B se modifică, în sensul că delirul și halucinațiile trebuie să fie prezente pentru 2 sau mai multe săptămâni, în absența elementelor psihopatologice ale unui episod afectiv major. Practic, se încearcă înlocuirea noțiunii de simptome afective proeminente, care era foarte variat interpretată, cu un termen mai precis definit, termen care să nu aibă multe interpretări.

- Criteriul C se modifică, în sensul definirii mai clare a temporalității. Termenul de durată substanțială de timp a fost propus să fie înlocuit cu o definire mai clară, adică peste 30% din durata totală a episodului afectiv.

- Criteriul D nu se modifică.

Termenul de tulburare schizoafectivă cu sigurantă va rămâne, pentru că, practice, reprezintă suprapunerea între psihoză și tulburările afective, dar probabil cu o altă încadrare nosologică.

## **Evoluție**

Există câteva studii clinice în care a fost abordată problematica perspectivei longitudinale, studii pe care le vom descrie în continuare.

Primul studiu a fost realizat de către Tsuang MT și colaboratorii, pe un lot de 685 de subiecți, care au prezentat un prim episod de psihoză în anii 1934-1944, dar și un lot de control, format din subiecți care au avut probleme chirurgicale. Autorii au analizat: parametrii familiali, profesionali și diagnosticul clinic. Rezultatele au fost următoarele: subiecții cu patologie chirurgicală au avut o evoluție mai bună decât cei cu patologie psihiatrică. Subiecții cu schizofrenie au o evoluție mai puțin favorabilă decât subiecții cu tulburări afective. În cadrul acestui studiu, s-a individualizat și un grup de psihoze cu simptomatologie mixtă, adică schizofrenă și afectivă. Aceste cazuri au avut o evoluție mai puțin favorabilă decât cele cu simptome afective și mai bună decât cele cu schizofrenie.

Un alt studiu a fost cel realizat de Grossman și colaboratorii, publicat în 1991, studiu de tip prospectiv pe 101 subiecți cu diagnostic de tulburare schizoafectivă, schizofrenie și tulburare bipolară, subiecți care au fost evaluați: la internare, la 2 ani și la 4-5 ani după internare. Parametrii analizați au fost: funcționarea socială, simptomatologia clinică și numărul de internări. Rezultatele au arătat că tulburarea schizoafectivă prezintă similarități, atât cu schizofrenia, cât și cu tulburarea bipolară. Subiecții cu tulburare schizoafectivă prezintă o funcționare globală mai bună, decât cea a subiecților cu schizofrenie și mai redusă decât a celor cu tulburare bipolară. O altă observație a fost că predominanța elementelor psihotice în cadrul episodului de boală ar fi un factor de predicție pentru o evoluție mai puțin favorabilă, comparativ cu situația în care în tabloul clinic al episodului predomină elementele afective.

Maj M. împreună cu colaboratorii, în perioada 1979-1985, au realizat un studiu numit „Naples”, în care au fost introduse 2 loturi de pacienți: pacienți cu tulburare schizoafectivă și pacienți cu tulburare afectivă. Lotul de pacienți schizoafectivi a fost compus din 72 de pacienți, care au fost raportați la Centrul pentru Prevenirea și Tratarea Tulburărilor Afective de către Departamentul Psihiatric al Universității din Napoli, în perioada 1 ianuarie 1979-31 decembrie 1985 și care au fost înregistrați cu ocazia primei lor prezentări la Centru, astfel putând fi examinați prospectiv pentru cel puțin 3 ani, și, luând în considerare evaluările prospective și retrospective, pentru cel puțin 10 ani. Lotul a inclus 33 de bărbați și 39 de femei, cu limita de vârstă, la momentul începerii studiului, cuprinsă între 20 și 51 ani. Diagnosticul cross-secțional al Centrului de Cercetare al Criteriilor de diagnostic (Research Diagnosis Criteria Centre – RDC) a fost de tulburare schizoafectivă – tip maniacal în 29 din cazuri și tulburare schizoafectivă – tip depresiv în 43 de cazuri.

Rezultatele au arătat că tulburările definite ca fiind schizoafective, conform criteriilor cross-secționale de diagnostic, se dovedesc a fi foarte heterogene, atunci când sunt studiate longitudinal și au o evoluție polimorfă (cu apariția a cel puțin trei tipuri diferite de episoade: episoade schizoafective, episoade afective, episoade pur schizofrene). În cursul evoluției tulburării diagnosticate cross-secțional ca schizoafectivă, numărul de episoade schizoafective au fost cele mai frecvent întâlnite, urmate fiind de cele pur afective și de cele pur schizofrene. Studiul „Naples” susține observația, conform căreia, un model frecvent de evoluție la pacienții diagnosticați cross-secțional, ca fiind schizomaniacali, este spre bipolaritate, cu apariția unor episoade pur maniacale sau pur depresive. În aceste forme, intervalele dintre episoade sunt, de obicei, lipsite de simptomatologia de schizofrenie reziduală (deși simptomele afective reziduale pot fi prezente) și rezultatul nu este diferit față de tulburările majore afective pure. La unii pacienți din acest lot, episoadele schizo-maniacale apar doar sporadic, în cursul unei evoluții caracterizate prin episoade pur afective: în aceste cazuri, episoadele schizo-maniacale tind să fie mai frecvente timpuriu în cursul evoluției bolii, ceea ce este în concordanță cu punctul de vedere exprimat

de mai mulți autori (Carlson și Strober, 1978; Dunner și Rosenthal, 1979; Ballenger și colab., 1982; Rosen și colab., 1983; Joyce, 1984), și anume, că episoadele maniacale, la tineri, prezintă frecvent elemente psihotice incongruente cu dispoziția afectivă. Analog cu primul model evolutiv poate fi acela caracterizat prin prezența episoadelor schizo-depresive sau depresive simple: în studiul „Napoli”, acest tip de evoluție a fost observat doar la 4 subiecți, care nu au prezentat niciun fel de simptomatologie schizofrenă reziduală între episoade și au avut un scor bun sau intermediar la evaluarea psihosocială.

Celălalt model extrem de evoluție, a cărei existență este, de asemenea, confirmată prin studiul „Naples”, este acela caracterizat prin prezența episoadelor schizo-depresive și a celor pur schizofrene. În acest subtip al tulburărilor schizoafective, frecvența simptomelor de schizofrenie reziduală interepisodică este ridicată (54,5% din pacienți au prezentat simptomul de „retragere” și 45,4% simptomul de „lipsă de reacție emoțională adecvată” la ultimele șase prezentări), iar, din punct de vedere al evaluării psihopatologice, cât și al evaluării psihosociale, rezultatele au fost inferioare subiecților cu tulburare bipolară.

Există și tulburare schizoafectivă cu evoluție „monomorfă”: cel mai frecvent model este caracterizat de apariția unor multiple episoade schizo-depresive, în vreme ce apariția unor multiple episoade schizo-maniacale este mult mai puțin comună și evoluția bipolară doar cu episoade schizo-depresive și schizo-maniacale este foarte rară. Interpretarea acestor modele rămâne una problematică. Un model evolutiv relativ puțin frecvent identificat în studiul „Naples” este acela caracterizat prin apariția de episoade schizoafective și de episoade „mixte”, care nu îndeplinesc criteriile RDC pentru tulburările schizoafective (mai ales datorită faptului că numărul de simptome afective nu este suficient pentru a îndeplini criteriul B). Acest model ar putea aparține liniei de demarcație dintre tulburările schizoafective și tulburarea ciclotimă.

Un alt studiu longitudinal este cel realizat de Marneros, Deister și Rohde, studiu naturalistic, care a fost denumit „Cologne Study” și în care au fost analizate 402 cazuri de subiecți cu diagnostic de schizofrenie, tulburare schizoafectivă și tulburare afectivă, pe o perioadă de 25 de ani.

Rezultatele au arătat că tulburarea schizoafectivă are:

1. o poziție intermediară între schizofrenie și tulburările afective (la nivel de funcționare premorbidă, funcționare socială, familială, evoluție și prognostic);
2. o legătură mai puternică cu tulburările afective;
3. are două subtipuri: unipolară și bipolară.

### **Tratament**

În prezent, paleta terapeutică este foarte complexă și cuprinde următoarele obiective:

1. tratamentul episodului acut (fie că este vorba despre primul episod sau despre o recădere);
2. prevenirea recăderilor;
3. reabilitarea și creșterea calității vieții pacientului.

Pentru realizarea acestor obiective, există strategii farmacologice și psihosociale, care trebuie să țină cont de tipul de episod care trebuie tratat adică: schizo-depresiv, schizo-maniacal sau schizo-mixt. Principalele medicamente care se administrează sunt neurolepticele atipice, dintre care amintim: olanzapina (10-20 mg/zi), quetiapina (600-800 mg/zi) și aripiprazol (15-30 mg/zi). Dozele sunt mai ridicate în faza acută, ulterior stabilindu-se doze mai mici de întreținere, pentru o perioadă mai lungă de timp. Durata tratamentului diferă, în funcție de numărul de episoade: după un prim episod schizo-afectiv – este de 2 ani; după al doilea episod – 5 ani; iar după al treilea episod – toată viața.

O altă categorie de medicamente utilizate sunt stabilizatorii afectivi: sărurile de litiu (250-500 mg/zi, în funcție de valorile litemiei), carbamazepina (600 mg/zi) și valproatul de sodiu (20 mg/kg corp). Sărurile de litiu, în prezent, la noi în țară, se utilizează foarte puțin, cel mai frecvent folosindu-se celelalte două.

În plan internațional există puține studii clinice efectuate pe subiecții cu diagnosticul de tulburare schizo-afectivă:

- Baethge et al (2004) au subliniat că administrarea de stabilizatori afectivi (litiu, carbamazepină) este mai utilă la subiecții cu predominanța în tabloul clinic, a simptomatologiei afective, iar administrarea medicației



neuroleptice (clozapină) este mai importantă la subiecții cu predominanță a simptomatologiei psihotice (41).

- Davis and Chen (2004) au stabilit că dozele minime de medicație antipsihotică, care trebuie administrate, sunt: olanzapină= 16 mg, risperidonă= 4 mg, ziprasidonă= 120 mg, aripiprazole= 10 mg, clozapine= 400 mg, haloperidol= 3,3 mg (42).

- Harvey et al (2004) au realizat un studiu comparativ, pentru o perioadă de 6 săptămâni, între un lot de subiecți cu tulburare schizoafectivă și unul cu schizofrenie, la care s-au administrat olanzapină și ziprasidonă, demonstrându-se eficiența lor pe funcția cognitivă (43, 44).

- Caruso C.M. et al (2009) au realizat un studiu pe subiecți (617) cu diagnostic de tulburare schizoafectivă, la care s-a administrat paliperidonă, singură sau în combinație cu antidepresive/stabilizatori afectivi. În cadrul acestui proiect a participat și țara noastră. Concluzia a fost următoarea: a existat un răspuns favorabil, atât la subiecții la care s-a administrat doar paliperidonă, cât și la cei la care s-a administrat combinația cu antidepresiv sau stabilizator afectiv.

Durata tratamentului depinde de mai mulți factori: răspunsul terapeutic, numărul de episoade, prezența efectelor adverse, precum și de contextul de viață în care se află persoana respectivă. Înainte, durata tratamentului depindea foarte mult de numărul de episoade de boală, în sensul că, după primul episod se administra doi ani, după cel de-al doilea episod se administra cinci ani, iar după al treilea episod toată viața. În prezent, această perspectivă nu se mai păstrează, tratamentul administrându-se, chiar după un prim episod de boală, mai mulți ani.

O altă parte a tratamentului este cea reprezentată de intervențiile psihosociale, care aduc următoarele beneficii: prevenirea recăderii, funcționare socială mai bună, îmbunătățirea abilităților de relaționare. Abordările psihosociale depind de nevoile specifice ale fiecărei faze ale bolii, dar și ale vieții acestor persoane.

## **Concluzii**

Tulburarea schizoafectivă este, în prezent, cel mai promițător abordată din perspectiva intersecției dintre spectrul schizofren și cel afectiv. Această abordare are însă o serie de capcane și ridică câteva probleme.

În prezent, concepția spectrelor, deși avansează rapid, e relativ bine controlată și argumentată doar în câteva domenii, mai precis centrat pe bipolaritate, autism și tulburarea obsesiv-compulsivă. Ne este, însă, încă neclar dacă depresia monopolară poate fi inclusă la periferia spectrului bipolar sau centreează la rândul său, prin episoadele depresiv-anxioase, un spectru propriu – așa cum concepe Tyrer, care să se extindă și asupra distimiei, a tulburărilor de dezadaptare, a celor anxioase și somatoforme, având la bază tulburările de personalitate din Clusterul C (anankast, dependent, evitant, depresiv), cu temperamentele lor corespunzătoare. Oricum, în prezent se acceptă o variantă de schizo-bipolar, diferită clinico-evolutiv de schizo-monopolar, fiecare dintre ele apropiindu-se de replica lor neschizofrenă. Această abordare lasă în suspensie cazuri de bipolari și monopolari cu manifestări psihotice (reacții delirant-halucinatorii, mai ales necongruent – paranoide), dar neîncadrabile în tulburarea schizoafectivă. Studii comparative între loturi din aceste trei clase sunt necesare, mai ales în perspectiva unei evoluții pe termen lung.

O altă problemă pe care o ridică comentarea tulburării schizoafetive din perspectiva interferenței între spectrul afectiv și cel schizofren, este că aceasta din urmă este încă insuficient delimitată. Există o zonă centrală acceptată, care se întinde de la schizofrenia clar exprimată prin simptome pozitive, negative și dezorganizante, și se continuă cu schizotipia, candidatul din normalitate fiind clasică schizotaxie a lui Meehl. Această abordare are însă descoperite flancurile, adică pe de o parte, spectrul autist, care e bine conturat, se întinde în normalitate în zona unui spectru autist lărgit, care cuprinde persoane normale cu caracteristici schizoide și obsesionale. Se ridică, astfel, într-un fel, problema dacă clasică tulburare de personalitate schizoidă (care a fost invocată încă de Kretschmer, împreună cu cea normală, schizotimia), nu ar realiza o articulație între spectrul schizofren și cel autist. Apoi, se ridică problema locului pe care îl ocupă obsesionalitatea în această schemă. Faptul este, în prezent, abordat din perspectiva perturbării „funcției coerenței centrale”, atât în autism, cât și în obsesionalitate și în schizofrenia dezorganizată.

Celălalt flanc vulnerabil al spectrului schizofreniei e constituit de forma paranoidă, care ar trebui să se raporteze la un posibil spectru

delirant, centrat de forma paranoid-senzitivă a paranoiei, în sensul în care problema e studiată în ultimii ani de echipa lui Freeman și care beneficiază, nu doar de importante studii de psihopatologie (Garety, Benttel), ci și de importante studii epidemiologice (echipa lui Van Os). Cercetările olandeze și britanice, care demonstrează continuumul între delirul paranoid (neschizofren) și convingerile prevalențiale sau normele de persecuție, precum și amploarea trăirilor de tip delirant-halucinator în populația generală (între 5 și 15 %), readuc în discuție problema continuumului lui Kretschmer. De data aceasta, problema care se pune nu e doar de a accepta delirul paranoid sistematizat ca entitate distinctă de schizofrenie – și continuumul său cu normalitatea –, ci de a accepta intersecția acestui „spectru delirant” cu schizofrenia paranoidă, care adaugă la delir și simptomele de prim rang Schneider, convingerile de supraveghere și trăirile de referință.

Problemele menționate mai sus, deși par să complice comentarea tulburării schizoafective, ca rezultând din intersecția între spectre maladive, pot să simplifice și să clarifice unele probleme. Astfel, patologia afectivă, bipolară și monopolară, marcată de delir incongruent, dar fără o simptomatologie clar schizofrenă, ar putea exprima intersecția între spectrul afectiv și cel delirant, nemarcat de dezorganizare și simptomatologie negativă. Apoi, cercetările s-ar putea concentra asupra unor cazuri nucleare, care să fie comparate cu o cazuistică periferică. Astfel, în actuala definiție a tulburării schizoafective din DSM IV-TR, se cere prezența, în afara simptomatologiei afective clar exprimate, a cel puțin două săptămâni continue de manifestare a unui delir halucinator. Dar această simptomatologie delirant-halucinatorie, afirmată fără precizări (de ex., delir bizar, fenomene de prim rang Schneider, pronunțată dezorganizare verbală și comportamentală, ciclotimie), conduce la o foarte marginală înțelegere a schizofreniei și, deci, și a episoadelor schizoafective, ca eventual distincte de episoadele afective delirante neschizofrene.

Abordarea din perspectiva continuumului are, în psihiatrie, și o altă tradiție decât cea bazată pe modelul unor spectre independente. De fapt, tulburarea schizoafectivă e inclusă atât la periferia spectrului

bipolar (de către Akiskal), cât și la periferia celui schizofren (de către Andreasen). Psihiatria americană, ce continuă să se bazeze pe polaritatea dintre schizofrenie și tulburările afective, obișnuiește ca, în manuale, să includă în spectrul schizofren toate psihozele neafective: psihozele scurte, psihoza schizofreniformă, psihoza delirantă persistentă (și cea indusă), psihoza schizoafectivă. O viziune unitară asupra continuumului psihotic a fost lansată, însă, în perspectivă evoluționistă, în urmă cu 30 de ani, de către Crow. Ideea sa de bază este că psihoza e un preț plătit de psihismul uman pentru dezvoltarea rapidă a creierului, în ultimii 150 mii de ani, corelată cu dezvoltarea limbajului și asimetria interemisferică, fapt ce se intrică și cu diferențele între creierul masculin și cel feminin, fiind, în cele din urmă, dependent de cromozomii sexuali.

Deși laborioasă, perspectiva intersecției dintre spectre – considerate ca și constructe ideale – deschide calea unor cercetări nuanțate în domeniul patologiei schizoafective. Mai ales că, patologia de spectru se extinde și asupra unor manifestări neclinice. Efortul de a studia subtipuri, ar reprezenta un important pas, după curajul pe care l-au manifestat anterior cei din generația lui Marneros, de a accepta tulburarea schizoafectivă secvențială.

## ***Bibliografie***

1. Magnan, Valentin, Bernard P, Brisset, C. *Manuel de Psychiatrie*. 2nd. rev. Paris: Ed.Masson, 1963.
2. Schneider K *Clinical Psychopathology*. New York, NY: Grune & Stratton, 1959.
3. Kasanin J. The acute schizoaffective psychosis. *Am J Psychiat* 1933; 97-12
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM I Washington, DC:American Psychiatric Association, 1952.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM II Washington, DC:American Psychiatric Association,1968.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III TR Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
9. The International Classification of Diseases (ICD-10) – Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, Geneva, WHO, 1993.
10. Kant O. The Evaluation of Prognostic Criteria in Schizophrenia. *J Nerv & Mental Disease* 1944;100 (6): 598-600.
11. Vaillant GE, The natural history of the remitting schizophrenias *Am J Psychiatry* 1963;120:367-376.
12. Vaillant G, Manic-depressive heredity and remission in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1963; 109:746–749.
13. Tsuang M T, Woolson, R F, and Fleming J A Long-term outcome of major psychoses: Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Arch Gen Psychiat* 1979, 36:1295-1301.
14. Maj M, Perris C, An approach to the diagnosis and classification of schizoaffective disorders for research purposes. *Acta Psychiat Scand* 1985; 72 (5): 405–413.

15. Jules Angst, Wilhelm Felder and Balthasar Lohmeyer, Course of Schizoaffective Psychoses: Results of a Followup Study, *Schizophr Bull* 1980; 6 (4): 579-585.
16. Marneros A, Andreasen M C, Tsuang M T (eds). *Psychotic Continuum*, Springer Verlag, 1995.
17. Mund Ch, Sass H, *Für und Wieder die Einheit psychose*. Stuttgart, New York:Georg Thieme, 1992.
18. Marneros A, Tsuang M T (Eds), *Schizoaffective Psychoses*, Springer Verlag, 1986.
19. Marneros A, Tsuang M T (Eds), *Affective and Schizoaffectiv Disorders*, Springer Verlag, 1990.
20. Marneros A, *Schizoaffective Psychosen, Diagnose, Therapie und Prophylaxie*, Springer Berlin Heidelberg, 1989.
21. Marneros A, Andreasen C., Tsuang M.T. (Eds), *Negative Versus Positive Schizophrenia*, Springer Verlag, 1991.
22. Marneros A, Angst J. (EDS) *Bipolar disorders 10 years after manic-depressive insanity*, Kluwer Academic Publishers, 2002.
23. Marneros A, Pilman F, *Acute and Transient Psychoses*, Cambridge University Press, 2004.
24. Marneros A, Goodwin F. (Eds) *Bipolar Disorders – Mixed States. Rapid Cycling and Atypical Forms*, Cambridge University Press, 2002.
25. Marneros A, Akiskal M.S. (Eds), *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*, Cambridge University Press, 2007.
26. Marneros A, Deister A, Rohde A, *Bipolar schizoaffective disorders*, in Marneros A., Angst J., *Bipolar Disorders, 100 years after manic-depressive insanity*. New York, Boston: Kluwer Academic Publishers, 2002, pg. 111-126.
27. Benabarre A, Vieta E, Colom F, et al. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiat* 2001;16:167–72.
28. Werry JS, McClellan JM, Chard L. 1991. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1991; 30:457–65.
29. Malla AK, Norman RM, Scholten D. 2000. Predictors of service use and social conditions in patients with psychotic disorders. *Can J Psychiat* 2000;45:269–73.
30. Del Rio Vega JM, Ayuso-Gutierrez JL. 1992. Course of schizoaffective psychosis: further data from a retrospective study. *Acta Psychiat Scand* 1992; 85:328–30.
31. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995; 146:5–16.

32. Cohen LS. 2003. Gender-specific considerations in the treatment of mood disorders in women across the life cycle. *J Clin Psychiat* 2003;64 (15):18–29.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV TR Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
34. Lăzărescu M, Studiu catamnestic al tulburărilor psihotice endogene realizate în Clinica Psihiatrică Timișoara, în Monica Ienciu, Simona Tămășan, D. Ciumăgeanu et al, *Managementul primului episod de psihoză*, Timișoara: Ed. Promotal, 2001, pg 226-238.
35. Lăzărescu M, Anca Țuculan, Anca Durla, *Stability over time in the diagnosis of functional psychosis*, Munchen 2009.
36. Lăzărescu M, Roxana-Elena Mihalcea, Dorina Jejeran, Jenica Blajovan, The schizoaffective disorder, a diacronic perspective în *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași* 2008; 112 (2-3): 144-152.
37. Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, et al. 2000. Reliability and validity of the DSM-IV diagnostic category of schizoaffective disorder: preliminary data. *J Affect Disord* 2000; 57 (1–3):95–8.
38. Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, et al. 2000. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiat* 2000, 57:593–600.
39. Whaley AL. 2002. Symptom clusters in the diagnosis of affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia in African Americans. *J Natl Med Assoc* 2002; 94:313–9.
40. Vollmer-Larsen A, Jacobsen TB, Hemmingsen R, et al. Schizoaffective disorder – the reliability of its clinical diagnostic use. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113:402–7.
41. Baethge C, Gruschka P, Berghofer A, et al. Prophylaxis of schizoaffective disorder with lithium or carbamazepine: outcome after long-term follow-up. *J Affect Disord* 2004; 79 (1–3):43–50.
42. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:192–208.
43. Harvey PD, Napolitano JA, Mao L, et al. Comparative effects of risperidone and olanzapine on cognition in elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Int J Geriatr Psychiat*,2003; 18:820–9.
44. Harvey PD, Siu CO, Romano S. 2004. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology*, 2004, 172:324–32.

## Tulburările psihotice acute și tranzitorii

Psihozele acute și tranzitorii, considerate entități nosologice diferite de schizofrenie și tulburările afective, au constituit mult timp motiv de dezbateri, în special în ceea ce privește locul lor în nosologia psihiatrică. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a încercat să rezolve această problemă prin crearea, în ICD-10 (1), a categoriei F.23 – Tulburări psihotice acute și tranzitorii. Formarea acestei categorii reprezintă nu numai încercarea de a defini o astfel de entitate nosologică, ci și de a integra concepte naționale diverse, cum ar fi: psihozele cicloide ale psihiatriei germane, bufeul delirant al psihiatriei franceze, psihoza psihogenă reactivă a psihiatriei scandinave, psihoze atipice ale psihiatriei japoneze și schizofrenia remisă sau cu prognostic bun al psihiatriei americane, într-o singură categorie.

### Repere istorice

Existența unor psihoze acute cu simptomatologie severă, debut brusc, durată scurtă și remisiune completă a fost recunoscută de mulți autori încă din perioada pre-kraepeliană. Relevanța și plasarea în cadrul sistemelor de clasificare a fost motiv de controversă, începând cu divizarea propusă de Kraepelin (1893-1899), a așa-numitelor psihoze endogene sau funcționale, în grupul „dementia praecox” (schizofrenia) și grupul „manic-depressive insanity” (tulburări afective) (2). Kraepelin a plasat psihozele acute la grupul tulburărilor afective. Sub denumirea de manie delirantă a descris o simptomatologie psihotică polimorfă, care, după criteriile moderne, este asimilabilă tulburărilor psihotice acute și tranzitorii. Reorganizarea psihiatriei, realizată prin clasificarea propusă de Kraepelin și concepția lui Bleuler (1911) despre schizofrenie, a anulat oarecum autonomia psihozelor acute scurte. Kraepelin nu le-a acceptat în afara psihozei maniaco-depresive, cu



toate că, mai târziu, a recunoscut existența unor psihoze care nu aparțin nici schizofreniei, nici psihozei maniaco-depresive, iar Bleuler le-a integrat procesului schizofren (3). Opoziție față de sistemul dihotomic al lui Kraepelin și a conceptului despre schizofrenie al lui Bleuler au manifestat atât unii psihiatri germani, cât și reprezentanții școlilor de psihiatrie franceze, scandinave și japoneze, care au acordat acestor psihoze scurte, cu prognostic bun, locuri diferite în sistemele lor nosologice. Aceste abordări diferite includ: încercarea de a clasifica psihozele acute ca psihoze reactive sau psihogene, de a le considera forme minore sau mai puțin severe de schizofrenie sau să le plaseze la tulburările afective majore (3). Conceptul modern de tulburare psihotică acută și tranzitorie (ICD-10) și de tulburare psihotică scurtă (DSM-IV-TR) (4) își are principalele rădăcini în conceptele mai vechi de „psihoză cicloidă” a autorilor germani și de „bufeu delirant” al autorilor francezi.

Conceptul de psihoză cicloidă a fost lansat și dezvoltat de trei personalități marcante ale începutului de secol XX: K. Wernicke (1900), K. Kleist (1924) și K. Leonhard (1961).

Cei trei autori au descris, în perioade diferite, caracteristicile generale ale acestei patologii psihotice, constând în: prezența delirurilor, halucinațiilor, a oscilațiilor afective (în special spre manie), caracterul polimorf, durata scurtă a simptomelor,voluția favorabilă și aspectul de bipolaritate. De asemenea, au descris diferite forme clinice. Plasarea acestei psihoze în sistemele nosografice a fost diferită. K. Kleist și K. Leonhard au considerat psihoza cicloidă o entitate distinctă atât de schizofrenie, cât și de psihoză maniaco-depresivă, iar Wernicke considera că aparțin grupului psihozelor maniaco-depresive (5, 6, 7).

Carlo Perris (1977) a fost cel care, poate, a contribuit cel mai mult la confirmarea și răspândirea conceptului de psihoză cicloidă în psihiatria internațională și a propus criterii operaționale de diagnostic. A considerat psihoza cicloidă ca o entitate nosologică autonomă, plasată între psihoza maniaco-depresivă și schizofrenie, apropiată de conceptul francez de bufeu delirant și de conceptul

japonez de psihoză atipică. A confirmat descrierile lui Leonhard, referitoare la debutul acut sau brusc al simptomatologiei psihotice, aspectul de continuă schimbare a simptomatologiei, evoluția favorabilă pe termen scurt și lung (8, 9).

Conceptul de „**bufeu delirant**” a fost lansat de școala de psihiatrie franceză și are o îndelungată istorie. Magnan (1880), inspirat din teoria „degenerării” al lui Morel (1857), a descris sub denumirea de „*buffeè délirante des dégénères*” o condiție psihopatologică cu debut brusc, caracterizată prin simptomatologie psihotică polimorfă, labilitate afectivă, elemente confuzionale, cu rezoluție rapidă și evoluție recurentă, care apare la generații succesive, în familiile „degenerate”. Magnan considera că multe dintre bolile psihiatrice sunt ereditare, iar predispoziția pentru aceste boli ar fi indicată de prezența unor anormalități psihologice și fizice observabile (stigmatul degenerării). Caracteristic pentru bufeele delirante, după Magnan, ar fi atât recidiva și repetiția, cât și caracterul accidental al declanșării psihozelor. Printre factorii declanșatori a menționat: pubertatea, menopauza, puerperalitatea, factorii toxico-infecțioși și factorii psihosociali (10).

Influența lui Magnan a scăzut semnificativ spre sfârșitul vieții sale și multe dintre ideile lui, inclusiv conceptul de bufeu delirant, au fost criticate și abandonate.

H. Ey (1954) a relansat conceptul de bufeu delirant, preluând descrierile princeps ale lui Magnan și a fixat, pentru mult timp, forma și semiologia acesteia. A considerat bufeul delirant o tulburare mentală independentă, patologie a conștienței aparținând nivelului intermediar al destructurării acesteia, plasată între crizele maniaco-depresive și stările confuzo-onirice profunde (10).

În clasificările actuale ale tulburărilor mentale, bufeul delirant și psihoza cicloidă apar ca principale sinonime pentru tulburările psihotice acute și tranzitorii (ICD-10) și tulburările psihotice scurte (DSM-IV-TR).

**Psihozele reactive sau psihogene** sunt, de asemenea, printre sinonimele date de ICD-10 pentru tulburările psihotice acute și tranzitorii. Conceptul de psihoză reactivă sau psihogenă are o tradiție

veche în psihiatria scandinavă. Prima monografie pe această temă a aparținut lui Wimmer A., fost profesor la Universitatea din Copenhaga, în perioada 1921-1937. A. Wimmer, influențat de patologia reacțională și comprehensivă al lui Jaspers (1911), descrie psihozele psihogene ca fiind psihoze clinic independente,, având ca trăsături importante: terenul predispozant și declanșarea stării psihotice de traume psihice. Atât forma, cât și conținutul psihozei ar fi mai mult sau mai puțin determinate direct și comprehensibil de factorii precipitanți (11, 12). Cu toate că psihozele reactive nu au fost acceptate pe deplin de școala engleză și americană de psihiatrie, totuși, în DSM-III (1980) a fost introdusă categoria de psihoză reactivă scurtă, care însă, în DSM-IV, nu mai apare, fiind înlocuită cu tulburare psihotică scurtă. Atât în DSM-IV-TR, cât și în ICD-10, prezența stresorului marcant poate fi cotate opțional, aspect ce sugerează relația istorică a tulburării psihotice scurte cu psihoza reactivă a psihiatrilor scandinavi.

**Psihoza atipică** este, în principal, un concept japonez, lansat de Mitsuda, în 1941, inițial sub denumirea de „psihoza lui Mitsuda”, iar mai târziu sub denumirea de psihoză atipică. Descrierile psihozei atipice, făcute de Mitsuda și, apoi, de Kurosawa (în 1961), arată marcate asemănări cu psihoza cicloidă, dar și cu bufeul delirant, fiind considerată patologie a conștienței. De asemenea, au fost remarcate unele asemănări cu psihozele epileptice, aspect care nu a fost agreat de alte școli de psihiatrie. Autorii japonezi consideră psihoza atipică o entitate nosologică separată, atât de schizofrenie, de tulburările afective, cât și de psihozele epileptice (13).

Termenul de psihoză atipică nu a fost folosit numai de psihiatri japonezi, ci și de alți autori, pentru a caracteriza diferite stări psihotice care nu se încadrau în clasică dihotomie kraepeliană. În DSM-III-R, psihozele atipice au fost folosite ca sinonime pentru categoria reziduală de tulburări psihotice nespecificate. Fiind considerată categorie reziduală și, în consecință, nedefinind o entitate nosologică, în DSM-IV-TR, termenul de psihoză atipică nu mai este menționat ca sinonim pentru această categorie.

## **Epidemiologie**

Studii epidemiologice sistematice, referitoare la tulburările psihotice acute și tranzitorii, sunt foarte puține și există mai ales ca parte a unor studii axate pe schizofrenie sau alte tulburări mentale.

Incidența și prevalența nu sunt cunoscute cu exactitate, dar în general se consideră că sunt scăzute.

Singh și colab. (2004) au evaluat toți pacienții cu prim episod de psihoză identificați de serviciile psihiatrice din Nottingham și care au fost reevaluați după 3 ani. La prima evaluare, 19% din cazuri aveau diagnosticul de tulburare psihotică acută și tranzitorie. Incidența anuală a tulburărilor psihotice acute și tranzitorii, raportată de studiul lui Singh, a fost de 3,9/100.000 locuitori la evaluarea inițială și de 1,6/100.000 locuitori la a doua evaluare (14).

Perala și colab. (2007) raportează o prevalență life-time estimată la 0.07 %. Studiul a fost efectuat pe un lot național reprezentativ (15).

În studiul inițiat de Sartorius și colab., în 1995, cu scopul evaluării criteriilor de diagnostic pentru ICD-10-cercetare, realizat în 32 de țări s-a raportat că din 1186 pacienți cu diagnostice de tulburări psihotice, 11% au fost diagnosticați cu tulburare psihotică acută și tranzitorie. Frecvența relativ crescută, în comparație cu alte studii, a fost explicată de autori prin faptul că au fost incluse și așa-zisele țări în curs de dezvoltare, la care incidența tulburărilor psihotice acute și tranzitorii pare să fie mai crescută decât în țările europene sau nord-americane industrializate (16).

Studiile din țările industrializate indică o frecvență mai scăzută a tulburărilor psihotice acute și tranzitorii, cuprinsă între 5 și 10% din toate cazurile cu psihoze non-organice și non-afective. Frecvența tulburărilor psihotice acute și tranzitorii este și mai scăzută, dacă se aplică criteriile mai restrictive, cum sunt cele din DSM-IV-TR. Studiile mai recente epidemiologice nu susțin datele anterioare, referitoare la existența unor diferențe semnificative între incidența tulburărilor acute și tranzitorii în țările în curs de dezvoltare față de cele industrializate (16).

Tulburările psihotice acute și tranzitorii pot debuta la orice vârstă, vârful de frecvență fiind în jurul decadei a treia. Vârsta de debut este mai scăzută la femei.

Majoritatea studiilor menționează preponderența femeilor față de bărbați. Proporția de femei raportată în studiul lui Susser (17) este de 57%, în studiul lui Singh (14), de 71,1% și în studiul lui Marneros, 78,6%. După Marneros, predominanța semnificativă a femeilor față de bărbați constituie un argument important în diferențierea tulburării acute și tranzitorii de schizofrenie și de tulburarea schizo-afectivă la care distribuția pe sexe este egală (16).

Există numeroase studii care au căutat corelații între nivelul educațional scăzut și bolile psihice. Un studiu epidemiologic, efectuat pe un mare număr de subiecți, în Finlanda, a arătat că subiecții care nu au terminat clasele primare la școli normale până la vârsta de 14 ani, sunt predispuși mai târziu la spitalizări pentru diferite tulburări psihiatrice, inclusiv pentru schizofrenie și tulburări non-schizofrene (Isohanni, 1998) (18). Alte studii nu au confirmat aceste observații, cu excepția schizofreniei. În studiul Halle al lui Marneros (16), nivelul educațional al pacienților cu tulburări psihotice acute și tranzitorii nu a fost diferit de grupul de subiecți normali psihic, dar a fost mai crescut față de cel al grupului de pacienți cu schizofrenie.

Datele din literatură menționează o frecvență mai crescută a tulburărilor psihotice acute la subiecții cu un nivel socio-economic scăzut, de asemenea, la cei care au trăit experiențe de viață de tip dezastru natural sau au avut schimbări culturale majore (ex., imigranții).

Referitor la imigranți, există numeroase studii care au avut ca obiectiv aspecte de vulnerabilitate, rolul jucat de aculturație și problemele transgeneraționale în declanșarea tulburărilor psihotice acute (19). Din perspectivă psihodinamică, episodul psihotic acut este plasat la intersecția traiectoriei de viață a unui subiect (cu biografia și cultura sa) cu un eveniment declanșator. Forma și evoluția episodului vor fi determinate în parte de modelele culturale predeterminate. Baubet și Moro (20) menționează existența cazurilor frecvente cu episoade psihotice acute, cu bun prognostic, care apar în situații transculturale. Autorii notează că aceste episoade pot fi, la imigranți sau la copiii lor, tentative de rearanjare ale identității. Temporalitatea acestor tulburări

psihotice acute este variabilă, la unele cazuri apar la scurt timp după imigrare, în alte cazuri apar la distanță de momentul imigrării sau pot să apară și la a doua generație.

### **Tabloul clinic**

Debutul acut, în sensul dezvoltării în crescendo a unui tablou psihopatologic delirant-halucinator, într-un interval de sub 2 săptămâni, este definitoriu pentru tulburările psihotice acute și tranzitorii. Debutul poate fi precedat, la unele dintre cazuri, de stări de neliniște, îngrijorare, retragere socială, insomnie sau de modulări timice prodromale de scurtă durată. La toate cazurile se remarcă însă o ruptură clară între un „înainte” și un „după”.

În perioada de stare caracteristice sunt: delirurile cu teme multiple (persecuție, otrăvire, posesiune, influență, transformare sexuală, referință, mistic, bogăție sau puteri fabuloase, vinovăție) și schimbătoare de la o zi la alta. Temele delirante se intrică, se amestecă, se metamorfozează, ca într-o succesiune caleidoscopică de imagini. Pacienții se pot simți invadați, stăpâniți și în comunicare cu forțe supranaturale. Temele extravagante, absurde, uneori puerile, alteori poetice, sunt în general puțin stabile, fără sistematizare și coeziune. Delirul este trăit ca o experiență de neînălțurat, se impune subiectului ca și evenimentele din lumea exterioară, ca revelații inedite care induc o convingere imediată, o adeziune absolută la delir.

Halucinațiile sunt frecvente, mai ales cele auditive, dar sunt prezente și halucinații vizuale foarte vii, halucinații haptice, kinestezice și pseudohalucinațiile.

Pacientul poate comunica prolix, mai mult sau mai puțin coerent, despre conținutul delirant-halucinator sau, dimpotrivă, pacientul face doar remarci scurte, în termeni sobri sau pot să apară perioade scurte de mutism. Dispoziția este constant afectată, pacienții prezentând o trecere abruptă de la o stare afectivă la alta. Față de apariția bruscă a activității halucinator-delirante, apar stări afective corespondente, de scurtă durată, accentuând aspectul polimorf al tabloului clinic. Astfel, pacientul este când expansiv și exaltat, ca un maniacal, când, dimpotrivă, trăiește

stări de anxietate sau de depresie profundă, cu ideație suicidară și refuz alimentar, în unele cazuri.

Anxietatea este frecvent prezentă, deseori intensă, dar fluctuantă, pacientul putând să treacă rapid la o stare de fericire și extaz. Destul de frecvent este menționată preocuparea pacienților cu tema morții, în sensul îngrijorării și fricii de moarte sau cu ideea delirantă că una din persoanele apropiate a decedat.

Pot fi prezente grade diferite de denivelare a conștiinței, de la stări confuzionale/subconfuzionale, care se traduc prin orientare aproximativă și comunicare perturbată, însă la majoritatea pacienților rămâne posibilă comunicarea cu alții, subiecții fiind suficient de orientați și destul de adaptați la ambianță. În alte cazuri, destructurarea conștiinței apare sub forma unei stări de fascinație, dedusă din aerul distant sau absent, detașarea, atitudinile meditative sau de ascultare ale pacientului.

Insomnia este un simptom frecvent, ca și tulburările de atenție și hipomnezia pentru evenimentele recente.

Tulburările de motilitate sunt de tipul hiperactivitate, fără a fi însoțite de presiunea vorbirii sau de tip stupor akinetic cu mutism.

Comportamentul este neadecvat, bizar, motivat delirant, cum ar fi: comportament inhibat, siderat, agitație cu agresivitate, călătorii fără scop, uneori tentative suicidare și acte medico-legale.

Durata episodului psihotic este scurtă, de la câteva zile la câteva săptămâni. Persistența simptomatologiei, peste criteriul timp impus de sistemele de diagnostic și clasificare actuale, obligă la reconsiderarea diagnosticului.

### **Personalitatea premorbidă**

Cu toate că există numeroase date din literatură, în ceea ce privește personalitatea premorbidă în schizofrenie și tulburările afective, sunt, până în prezent, foarte puține studii care au evaluat acest aspect la tulburările psihotice acute și tranzitorii. Opinia față de acest subiect este divergentă, unii autori consideră că prevalența trăsăturilor particulare și a tulburărilor de personalitate

găsite la pacienții cu tulburare psihotică acută și tranzitorie, nu diferă de prevalența acestora în populația generală (16, 21). Alți autori consideră că tulburările psihotice acute și tranzitorii apar cu predilecție la persoanele vulnerabile, care au trăsături precum: labilitate emoțională, impresionabilitate, predispoziție la reacții afective disproporționate sau la subiecți cu diverse tipuri de tulburări de personalitate (12, 22).

Dintre puținele studii, care au avut ca obiectiv evaluarea comorbidității tulburărilor psihotice acute și tranzitorii cu tulburările de personalitate, a fost cel al lui Jorgensen (1996), care a raportat o prevalență relativ crescută, de 46%, a tulburărilor de personalitate la lotul de pacienți studiați. În ceea ce privește tipul de personalitate, cel mai frecvent a fost tulburarea de personalitate nespecificată, urmată la distanță de tulburarea de personalitate anxioasă, anankastă, paranoidă, instabil-emoțională și histrionică (23).

### **Diagnostic**

În clasificarea internațională a bolilor – ICD-10 tulburările psihotice acute și tranzitorii sunt divizate în 5 subgrupe diagnostice. Secvența diagnostică reflectă ordinea priorităților date pentru selecția trăsăturilor principale, care includ: debut acut, sub 2 săptămâni (trăsătura definitorie pentru întregul grup), prezența simptomelor tipice și stressul acut asociat.

Debutul acut este definit ca o schimbare de la starea non-psihotică la o stare clar psihotică în interval de 2 săptămâni sau mai puțin. Distincția între debut acut (sub 2 săptămâni) și abrupt (48 de ore) este recomandată în scop de cercetare și pentru că unele date susțin ca prognosticul ar fi mai favorabil dacă debutul a fost abrupt.

Prin sindroame tipice se înțelege în primul rând schimbarea rapidă a manifestărilor clinice, denumită polimorfism, și în al doilea rând, prezența sau absența simptomelor tipice de schizofrenie.

Menționarea asocierii cu stresul este făcută în tradiția psihozelor reactive sau psihogene a școlii scandinave, în care prezența stresului era condiție definitorie, având rol în patogeneza. În ICD-10, prezența stresului nu este decisivă pentru diagnostic, cerându-se doar specificația cu sau fără



stres asociat. La varianta cu stres asociat, se face mențiunea ca primul simptom psihotic să fie precedat, cu cel mult 2 săptămâni, de unul sau mai multe evenimente care să fie considerate stresante de majoritatea persoanelor aflate în circumstanțe similare, în spațiul cultural în discuție.

Criteriile generale de diagnostic ICD-10 sunt trecute în Tabelul 1.

G1	Prezența delirurilor și halucinațiilor sau a vorbirii incoerente sau orice combinație a acestora, cu debut acut. Intervalul între apariția primului simptom psihotic și dezvoltarea tabloului clinic complet să nu depășească 2 săptămâni.
G2	Dacă sunt prezente stări de perplexitate, preocupările și neatenția la conversație să nu îndeplinească criteriile pentru denivelarea conștienței de cauze organice care este specificat F05, criteriul A.
G3	Tulburarea să nu satisfacă criteriile pentru episoadele maniacale (F30) sau depresive (F32) sau de tulburare depresivă recurentă (F33), deși schimbări emoționale și simptome afective individuale pot fi din când în când prezente.
G4	Să nu fie date care să ateste un consum de substanțe psihoactive recent care să întrunească criteriile pentru intoxicație (F1x.0), consum nociv (F1x.1), stare de dependență (F1x.2) sau de sevraj (F1x.3 și F1x.4). Totuși, consumul moderat de alcool sau drog, fără dovada unei intoxicații severe, nu va elimina diagnosticul de tulburare psihotică acută.
G5	Trebuie să fie excluse tulburările mentale organice (F00-F09) sau tulburările metabolice care afectează sistemul nervos central. Nu este inclus puerperiumul. Durata tulburării să nu depășească 3 luni pentru subtipurile F23.0, F23.3 și F23.8 sau 1 lună pentru subtipurile F23.1, F23.2 (care includ simptomele de schizofrenie).

Tabelul 1. Tulburările psihotice acute și tranzitorii după ICD-10

*Cel de-al 5-lea caracter poate fi utilizat pentru a indica dacă tulburarea psihotică acută este asociată sau nu cu stres sever (F23x.0, F23x.1).*

În următoarele paragrafe vor fi discutate subgrupele diagnostice ale tulburării psihotice acute și tranzitorii.

## Tulburări psihotice acute polimorfe

Primele două subcategorii ale tulburărilor psihotice acute și tranzitorii (F23.0 și F23.1) formează grupul tulburărilor psihotice acute și polimorfe. Caracteristicile acestui grup sunt: variabilitatea și schimbarea rapidă a simptomatologiei (stare polimorfă), de la o zi la alta sau chiar în aceeași zi, bulversări emoționale care se pot manifesta ca sentimente intense de fericire sau extaz, anxietate severă, iritabilitate, perplexitate, identificare eronată a persoanelor și locurilor, creștere sau scădere a motilității. Prezența sau absența simptomelor de schizofrenie le diferențiază în: tulburare acută polimorfă fără simptome de schizofrenie și tulburare acută polimorfă cu simptome de schizofrenie. În tabelele nr. 2 și 3 sunt trecute criteriile celor două categorii diagnostice.

<b>A</b>	Să fie întrunite criteriile generale pentru tulburările psihotice acute și tranzitorii (F23).
<b>B</b>	Schimbarea rapidă a simptomelor atât ca tip cât și ca intensitate de la o zi la alta sau în aceeași zi.
<b>C</b>	Să fie prezente orice tip de deliruri sau halucinații cu o durată de cel puțin câteva ore în orice moment de la debut.
<b>D</b>	Să fie prezente concomitent cel puțin 2 simptome din următoarele categorii: bulversare emoțională, caracterizată prin sentimente intense de fericire sau extaz sau anxietate severă, iritabilitate, perplexitate sau identificare eronată a persoanelor și locurilor; motilitate crescută sau scăzută semnificativ.
<b>E</b>	În pofida varietății simptomelor niciunul nu trebuie să fie prezent cu suficientă consistență pentru a întruni criteriile de schizofrenie (F20), pentru episodul maniacal (F30) sau depresiv (F32).
<b>F</b>	Durata totală a tulburării să nu depășească 3 luni.

Tabelul 2. Tulburarea psihotică acută polimorfă fără simptome de schizofrenie (F23.0)

*Include: bufeuri delirante fără simptome de schizofrenie sau nespecificate*

*psihoze cicloide fără simptome de schizofrenie sau nespecificate*

A	Să fie întrunite criteriile A, B, C, D ale tulburării psihotice acute și polimorfe (F23.0)
B	Unele din simptomele de schizofrenie (F20.0, F20.3) trebuie să fie prezente în majoritatea timpului din momentul debutului.
C	Dacă simptomele de schizofrenie persistă mai mult de o lună, diagnosticul trebuie schimbat în cel de schizofrenie.

Tabelul 3. Tulburare psihotică acută polimorfă cu simptome de schizofrenie (F23.1)

*Include: bufeuri delirante cu simptome de schizofrenie  
psihoze cicloide cu simptome de schizofrenie*

### **Tulburarea psihotică acută schizophrenia-like (F23.2)**

Pentru diagnosticul de tulburare psihotică acută schizophrenia-like trebuie să fie întrunite criteriile generale pentru tulburarea psihotică acută și polimorfă și criteriile pentru schizofrenie, cu excepția criteriului timp. Persistența simptomatologiei de schizofrenie, peste 1 lună, impune schimbarea diagnosticului în cel de schizofrenie. Un anumit grad de variabilitate sau instabilitate emoțională poate fi prezent, dar nu de amploarea celui descris la tulburarea psihotică acută polimorfă. În tabelul 4 sunt trecute criteriile pentru această subcategorie diagnostică.

A	Trebuie să fie întrunite criteriile generale pentru tulburările psihotice acute și tranzitorii.
B	Să fie întrunite criteriile pentru schizofrenie (F20.0, F20.3) cu excepția criteriului timp.
C	Criteriile B, C și D pentru tulburarea psihotică acută polimorfă să nu fie întrunite (F23.0).
D	Durata totală a tulburării să nu depășească 1 lună.

Tabelul 4. Tulburarea psihotică acută schizophrenia-like (F23.2)

*Include: schizofrenia acută (nediferențiată); tulburare schizofreniformă scurtă; psihoza schizofreniformă scurtă; oneirofrenia; reacția schizofrenică.*

*Exclude: tulburarea organică (schizophrenia-like F06.2); tulburarea schizofreniformă NSA (F20.8).*

### **Alte tulburări psihotice acute predominant delirante (F23.3)**

Principala caracteristică clinică a acestor tulburări psihotice acute o constituie prezența delirurilor și halucinațiilor care sunt oarecum stabile, dar care nu întrunesc criteriile simptomatice pentru schizofrenie. Delirurile mai frecvent întâlnite sunt cu temă de persecuție sau referință, iar halucinațiile sunt mai ales auditive (voci care i se adresează direct pacientului). În tabelul 5 sunt trecute criteriile de diagnostic.

<b>A</b>	Trebuie să fie întrunite criteriile generale pentru tulburările psihotice acute și tranzitorii.
<b>B</b>	Delirurile și/sau halucinațiile trebuie să fi fost prezente în majoritatea timpului și să fie relativ stabile.
<b>C</b>	Să nu fie întrunite criteriile pentru tulburarea psihotică acută polimorfă (F23.0) sau schizofrenie (F20).
<b>D</b>	Durata totală a tulburării să nu depășească 3 luni. Dacă delirurile persistă mai mult de 3 luni, diagnosticul trebuie schimbat în tulburare delirantă persistentă (F22). Dacă numai halucinațiile persistă peste 3 luni, diagnosticul trebuie schimbat în altă tulburare psihotică acută non-organică (F28).

Tabelul 5 Alte tulburări psihotice acute predominant delirante (F23.3)

*Include: Reacția paranoidă; psihoza paranoidă psihogenă*

### **Alte tulburări psihotice acute și tranzitorii (F23.8)**

Sunt codificate la această subcategorie diagnostică orice alte tulburări psihotice acute care nu sunt clasificabile în oricare din categoriile menționate la F23 (exemplu, stări psihotice acute în care delirurile sau halucinațiile certe apar, dar persistă scurt timp).

Stările de agitație nediferențiate se codifică, de asemenea, aici, dacă nu sunt disponibile mai multe informații despre starea mentală a pacientului și dacă există certitudinea lipsei unei cauze organice.

### **Tulburările psihotice acute și tranzitorii nespecificate (F23.9)**

Este subcategoria diagnostică care cuprinde cazurile de tulburări psihotice acute și tranzitorii pentru care nu sunt disponibile informații precise.

*Include: psihoza reactivă scurtă NSA*

În manualul de diagnostic și statistică (DSM-IV, 1994) al Asociației Psihiatrice Americane este definită categoria tulburare psihotică scurtă, echivalent al tulburărilor psihotice acute și tranzitorii din ICD-10. Trăsătura esențială este debutul acut al delirurilor, halucinațiilor, vorbirii dezorganizate sau a comportamentului dezorganizat sau cataton. Pentru diagnostic trebuie să fie prezent cel puțin un simptom psihotic. Un episod să dureze cel puțin 1 zi și cel mult 1 lună și subiectul să revină eventual la nivelul premorbid de funcționare. În tabelul 6 sunt trecute criteriile de diagnostic pentru tulburarea psihotică scurtă după DSM-IV.

În DSM-IV se fac 3 specificații, și anume: prezența sau absența factorilor de stres severi, de asemenea, și un eventual debut postpartum. Factorii de stres sunt definiți ca factori care produc stres sever la majoritatea subiecților în circumstanțe similare și în aceeași cultură. Problema deciziei dacă un stresor specific este factor precipitant sau consecința tulburării psihotice este recunoscut de DSM-IV. Decizia va depinde de aspecte ca: relația temporală dintre stresori și debutul simptomelor, informații de la aparținători sau prieteni despre nivelul de funcționare al subiectului anterior stresului și despre existența sau nu a unor răspunsuri similare la evenimente stresante din trecut. A 3-a specificație se referă la debutul tulburării în primele 4 săptămâni postpartum, nu numai în sensul menționării ca stresor nespecific, ci și ca având posibilă relevanță etiologică.

Se menționează prezența bulversării emoționale, cu treceri bruște de la un afect la altul, a elementelor confuzionale și a nivelului de funcționare sever afectat. De asemenea, se fac referiri la riscul crescut de mortalitate și în special la riscul suicidar crescut, mai ales la tineri.

Tulburările de personalitate pre-existente (paranoidă, histrionică, narcisistă sau borderline) pot predispuce la dezvoltarea tulburării psihotice scurte.

A	<p>Prezența unuia (sau a mai multor) din următoarele simptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Deliruri</li> <li>– Halucinații</li> <li>– Vorbire dezorganizată</li> <li>– Comportament marcat dezorganizat sau cataton</li> </ul> <p>Notă: nu se includ ca simptome dacă acesta este un model comportamental sancționat cultural.</p>
B	<p>Durata episodului este de peste o zi, dar mai puțin de o lună, cu revenirea eventuală la nivelul de funcționare premorbid.</p>
C	<p>Tulburarea să nu fie mai degrabă încadrată la tulburări afective cu trăsături psihotice, tulburare schizoafectivă sau schizofrenie și să nu fie datorată efectelor directe fiziologice a unei substanțe (abuz de drog, medicament) sau a unei condiții medicale generale.</p> <p>Să se specifice dacă:</p> <p>Cu stresor (-i) marcant (-ți) (psihoza scurtă reactivă): dacă simptomele apar la scurt interval după și aparent ca răspuns la evenimente și sunt considerați stresori marcanți de majoritatea subiecților în circumstanțe similare și în aceeași cultură.</p> <p>Fără stresor (-i) marcant (-ți): dacă simptomele psihotice nu apar la scurt timp după sau nu sunt aparent răspunsuri la evenimentele care ar putea fi stresante pentru majoritatea subiecților în circumstanțe similare și în aceeași cultură.</p> <p>Cu debut postpartum: dacă debutul este în primele 4 săptămâni postpartum.</p>

Tabelul 6. Tulburarea psihotică scurtă, după DSM-IV

După DSM-IV, tulburările psihotice scurte pot să debuteze în adolescență sau în perioada de adult tânăr, dar în majoritatea cazurilor debutul are loc între 20 și 30 de ani. Prin definiție, diagnosticul de tulburare psihotică acută necesită remisiunea completă a tuturor simptomelor și revenirea la nivelul de funcționare premorbid în interval de o lună de la debut.

### **Comparație între ICD-10 și DSM-IV**

Tulburările psihotice scurte din DSM-IV înglobează tulburările psihotice acute polimorfe cu simptome de schizofrenie și tulburările psihotice acute schizophrenia-like din ICD-10. Corespund atât simptomele, cât și durata de sub o lună a episodului.

Tulburarea psihotică acută polimorfă fără simptome de schizofrenie și tulburările psihotice acute din ICD-10 sunt înglobate parțial în tulburarea psihotică scurtă din DSM-IV. Chiar dacă simptomele corespund, diferă durata episodului: până la 3 luni în ICD-10 și sub 1 lună în DSM-IV. O altă diferență între cele două sisteme de diagnostic se referă la timpul în care se dezvoltă tabloul clinic complet al episodului. În ICD-10 este permis un interval de 2 săptămâni de la apariția primului simptom psihotic și dezvoltarea tabloului psihotic complet. În DSM-IV nu există un criteriu similar la categoria tulburare psihotică scurtă. În ICD-10 este descris un sindrom polimorf special care servește la definirea subgrupului tulburare psihotică acută polimorfă care nu exista în DSM-IV. Cu toate aceste diferențe, există o corespondență importantă între tulburarea psihotică acută și tranzitorie din ICD-10 și tulburările psihotice scurte din DSM-IV.

### **Diagnostic diferențial**

În fața unui tablou clinic psihotic acut, mai ales dacă conține elemente confuzionale, se impune întâi eliminarea etiologiei organice.

Simptomele somatice, la fel ca și circumstanțele de instalare, cum ar fi: context infecțios, toxic, metabolic, mai rar vascular, traumatic, tumoral, pot orienta spre etiologia organică.

De asemenea, pacienții cu epilepsie pot prezenta episoade cu simptome psihotice care seamănă cu cele descrise la tulburările psihotice acute și tranzitorii.

Dacă simptomatologia psihotică debutează brusc, în relație strânsă cu un eveniment stresant de viață și persistă mai puțin de o lună, diagnosticul de tulburare psihotică acută și tranzitorie este de mare probabilitate. Chiar și în această situație uneori diferențierea de debutul unei schizofrenii sub formă de fază procesuală acută inaugurală la un subiect fără antecedente este uneori dificilă, dacă nu imposibilă.

La cazurile la care simptomatologia psihotică se menține peste o lună, respectiv peste trei luni, în funcție de tipul de tulburare psihotică acută, intră în discuție tulburarea schizotipală, schizofrenia, tulburarea schizoafectivă, tulburarea delirantă persistentă și tulburările afective.

Alte diagnostice diferențiale, care pot fi luate în considerare, sunt cu: tulburare de transă și posesiune disociativă, tulburarea disociativă de identitate, tulburările factice cu predominanța semnelor și simptomelor psihologice și simularea.

### **Evoluție și prognostic**

Evoluția pe termen scurt a tulburărilor psihotice acute și tranzitorii este spre remisiune completă a simptomatologiei psihotice, în câteva zile sau săptămâni, cu revenire la nivelul anterior de funcționare al persoanei, aspecte ce fac parte de altfel dintre criteriile de diagnostic. Persistența simptomatologiei peste intervalele de timp menționate pentru subcategoriile diagnostice, impune schimbarea diagnosticului.

Pe termen lung, în literatura de specialitate sunt menționate următoarele variante evolutive: episod unic, episoade psihotice acute recurente și evoluția spre psihozele cronice (tulburările afective, în special tipul bipolar, tulburarea schizo-afectivă și schizofrenia).

Ratele de recădere sunt apreciate diferit, în funcție de autori și de durata studiilor follow-up. Astfel sunt citate rate de recăderi cuprinse între 30 și 40 % în studiile follow-up cu durata de un an (24, 25) și de 50-70% în studiile follow-up cu o durată de peste zece ani (26, 27).

Iorgersen și colaboratorii (1997) (24) au monitorizat, pe o perioadă de un an, un grup de pacienți cu tulburare psihotică acută și tranzitorie. Autorii au analizat activitatea socială și vocațională, funcționarea globală atât anterior debutului, cât și după remisiune, prezența și severitatea stresorilor sociali în anul anterior debutului, comorbiditatea cu tulburările de personalitate, de asemenea, tipul recăderilor și frecvența acestora. Din studiu au rezultat următoarele: stres asociat la 53% din pacienți, dar numai la 11% din aceștia stresul a fost cotat sever; prevalența crescută (63%) a comorbidității cu tulburările de personalitate; recăderi psihotice la 33% din pacienți. La aproximativ jumătate din pacienții recăzuți, diagnosticul a fost schimbat în schizofrenie sau tulburări afective. Grupul de pacienți cu diagnostic stabil de tulburare psihotică acută și tranzitorie a avut o evoluție favorabilă cu bună funcționare psihosocială și ocupațională pe parcursul studiului.



Alt studiu, care a urmărit stabilitatea diagnostică a tulburărilor psihotice acute și tranzitorii pe o perioadă de un an, este cel al lui Thangaduri și colab. (2006) (25). Din cei 87 pacienți, 52,9% au avut remisiune stabilă la finalul follow-up-ului, la 11,5% din aceștia au fost înregistrate episoade recurente de psihoză acută, iar la restul de pacienți cu recăderi, diagnosticul a fost schimbat în: schizofrenie (27%) și în tulburare afectivă (9,2%).

În studiul Halle, desfășurat în perioada 1993-1997, Marneros și Pillman (28) au analizat comparativ aspectele evolutive a trei grupe de pacienți cu diagnosticul de: tulburare psihotică acută și tranzitorie, tulburare schizo-afectivă și schizofrenie și un grup de subiecți sănătoși mental. Pe parcursul perioadei de studiu (5 ani), la 55,6% din cazurile de tulburare psihotică acută și tranzitorie, diagnosticul a rămas același, ceilalți pacienți au avut recăderi non-psihoză acută, necesitând schimbarea diagnosticului în: tulburare afectivă (30%), tulburare schizo-afectivă și schizofrenie (14,4%). Din perspectiva stabilității diagnostice, tulburările psihotice acute și tranzitorii au fost plasate de autori între schizofrenie, care s-a dovedit a fi cel mai stabil diagnostic, și tulburarea schizo-afectivă. Diferențe semnificative între grupele de pacienți au fost găsite în ceea ce privesc indicatorii de evoluție și prognostic, cum ar fi: scalele de cotare standardizate și indicatorii psihosociali. Pacienții cu tulburare psihotică acută și tranzitorie, în comparație cu pacienții cu schizofrenie, au avut, pe parcursul celor cinci ani de monitorizare, o funcționare globală mult mai bună, mai puțină dizabilitate socială și foarte rar simptome reziduale. Nu au fost găsite diferențe semnificative între pacienții cu tulburare psihotică acută și tranzitorie și grupul de subiecți sănătoși mental, în ceea ce privește funcționarea psihosocială, cu excepția statutului ocupațional (28).

Singh și colab. (2004) (14) au urmărit cazurile cu prim episod de psihoză din zona Nottingham, diagnosticate pe baza criteriilor ICD-10, pe o perioadă de trei ani. Din cele 168 de cazuri luate în studiu, 19 au avut la primul episod diagnosticul de tulburare psihotică acută și tranzitorie. Modelul evolutiv a fost comparat cu cel al grupelor de pacienți cu diagnostic de schizofrenie și tulburări afective. A fost studiată,

comparativ, stabilitatea diagnostică în cadrul grupului de pacienți cu tulburare psihotică acută și tranzitorie, în funcție de sex și de subtipurile clinice. Autorii menționează că, pe parcursul studiului, diagnosticul a rămas stabil la 73% din femei și doar la 14% din bărbați. Schimbarea diagnosticului la grupul de bărbați a fost la 43% din cazuri în schizofrenie și tulburare delirantă persistentă și la 24% din cazuri în tulburare afectivă. La grupul de femei, diagnosticul a fost schimbat în schizofrenie la 18% din cazuri și în tulburare afectivă în 9% din cazuri. Aceste rezultate sugerează, stabilitate diagnostică semnificativ mai crescută la femei, față de bărbați, și schimbarea diagnosticului în schizofrenie mai frecvent întâlnită la bărbați decât la femei.

La compararea din perspectiva stabilității diagnostice a subgrupului de pacienți cu tulburare psihotică acută și tranzitorie cu simptome schizofrene, cu subgrupul de pacienți fără simptome schizofrene a rezultat: stabilitate diagnostică în doar 27,3% din cazurile subgrupului de pacienți fără simptome de schizofrenie (F23.0 și F23.3) și la 50% din cazurile subgrupului cu tulburare psihotică acută și tranzitorie cu simptome schizofrene. Studiul a confirmat observațiile altor cercetări anterioare, atât în ceea ce privește instabilitatea diagnostică a acestui grup de tulburări psihotice, cât și asupra evoluției și prognosticului, mult mai favorabil al tulburărilor psihotice și tranzitorii față de cel al schizofreniei (14).

Pillmann și Marneros (2005), într-un studiu prospectiv pe termen lung (12 ani), au urmărit evoluția unui grup de pacienți cu tulburare psihotică acută și tranzitorie și a unui grup de control cu diagnosticul de schizofrenie. Recăderile psihotice, pe durata studiului au fost frecvente (79% la ambele grupuri). La finalul studiului, 31% din pacienții cu tulburare psihotică acută și tranzitorie au fost găsiți în remisiune stabilă și fără medicație, dar niciunul din pacienții cu schizofrenie. La aproximativ 50% din pacienții cu tulburare psihotică acută și tranzitorie care au recăzut, diagnosticul a fost schimbat în schizofrenie, tulburare schizo-afectivă sau tulburare afectivă. Studiul reconfirmă observațiile altor cercetări privind evoluția, clar mai favorabilă a tulburărilor acute și tranzitorii față de schizofrenie (26).

Atât în studiul lui Iorgersen, cât și în studiul Halle al lui Marneros, se fac referiri la interrelația dintre durata episodului psihotic acut, prezența evenimentelor stresante asociate și tipul de debut acut și abrupt (48 de ore). Autorii au găsit o relație semnificativă atât între durata episodului și prezența stresului asociat, în sensul duratei crescute a episodului la pacienții care au avut evenimente stresante, comparativ cu cei la care debutul nu a fost precedat de evenimentele stresante, cât și între durata episodului și modalitatea de debut. La pacienții cu debut abrupt, durata episodului psihotic a fost mai scurtă decât la pacienții a căror debut al simptomatologiei psihotice a fost de tip acut. (23) (24)

Cu toate că, în general, durata simptomatologiei acute și reziduale este scurtă, ocazional, după rezoluția simptomelor psihotice pot să urmeze sau să persiste simptome depresive. Suicidul reprezintă, în acest context, un motiv de îngrijorare, desigur, atât în fază psihotică, cât și în fază depresivă postpsihotică (29). În studiul Halle, Marneros (30) citează o frecvență de 26,2% a ideilor și tentativelor suicidare în timpul episodului acut iar pe durata studiului (12 ani), o frecvență de 35,7%.

Clinicienii au căutat să identifice criteriile de prognostic favorabil sau nefavorabil, existând numeroase studii pe această temă. Criteriile propuse au o oarecare valoare din punct de vedere statistic, fiind, desigur, orientative.

Factorii de prognostic favorabil mai frecvent citați sunt:

- Prezența factorilor declanșatori
- Debut brutal (48 de ore)
- Simptomatologie expresivă care să includă elemente afective și confuzionale
- Absența tulburărilor de personalitate
- Durata scurtă a episodului psihotic
- Adaptare socială bună în perioada premorbidă
- Absența antecedentelor familiale de tulburare psihotică, în special schizofrenie

Factorii de prognostic nefavorabil ar fi:

- Debut acut al simptomatologiei psihotice (2 săptămâni)
- Intensitate mai scăzută a simptomatologiei psihotice cu slabă componentă anxioasă

- Prezența tulburării de personalitate, mai ales de tip schizoid
- Absența factorilor declanșatori
- Istoric familial pozitiv, în special pentru schizofrenie.
- Debut la vârsta tânără și sexul masculin
- Adaptare premorbidă deficitară
- Suport social scăzut

Interesul comunității științifice psihiatrice s-a comutat în ultimul deceniu de la exercițiul predictiv mai ales spre identificarea precoce (preclinică) a trăsăturilor de vulnerabilitate sau de risc din cadrul unei populații date, vizavi de posibilitatea apariției unui prim episod de psihoză (31).

### **Etiopatogenie**

Tulburarea psihotică acută și tranzitorie, la fel ca și alte tulburări psihotice, are un determinism plurifactorial. Cercetările asupra etiopatogeniei tulburării psihotice acute și tranzitorii sunt de obicei parte a unor studii care au ca obiectiv primul episod de psihoză. Se consideră că tulburările psihotice în general, reprezintă punctul final al unei căi developmentale atipice, rezultat al interferării nivelelor neurobiologic, psihologic și social. Din perspectiva developmentală sunt descriși trei clusteri distincți care ar defini endofenotipurile pentru psihoză și anume: vulnerabilitatea de fond, stresorii proximali și structurile cognitive maladaptative (32, 33).

Vulnerabilitatea de fond este, pe de o parte, determinată genetic, argumente în acest sens fiind aduse de studiile familiale, care au demonstrat existența unui risc crescut de a dezvolta tulburare psihotică la subiecții care au rude biologice cu tulburări psihotice, și pe de altă parte, sunt multe date care susțin că experiențele de tip traumatic, în special abuzul sexual și emoțional în copilărie, contribuie la vulnerabilizarea pentru psihoză (34, 35).

Studiile de genetică, numeroase pentru schizofrenie și tulburările efective și mai rare pentru primul episod de psihoză, au ca obiectiv principal detectarea markerilor specifici. Aceste cercetări propun atât o grilă nouă, care să faciliteze înțelegerea schizofreniei și a

primului episod de psihoză din perspectiva ipotezei multifactoriale și neurodevelopmentale, cât și un model de studiu propriu-zis genetic centrat de noțiunea de endofenotip (36). Trăsăturile de vulnerabilitate subclinice care definesc endofenotipurile sunt în special studiate de domeniul neurocognitiv (ex., perturbările sensibile la testele de atenție și testele executive cum ar fi Wisconsin Card Sorting Test), de neurofiziologie (potențiale evocate, reducerea filtrului inhibitor al P50) și anomalii de mișcare a globilor oculari (37, 38). În aceeași direcție, unele cercetări de neuroimagerie caută să obiectiveze anomalii de structură cerebrală. Prezența unor astfel de markeri la subiecții cu tulburări psihotice acute și tranzitorii, susținută de unele studii, poate reprezenta un argument în favoarea apartenenței acestui tip de patologie spectrului schizofren (38).

Câteva studii de neuroimagerie, efectuate pe grupe de pacienți cu prim episod de psihoză, au raportat prezența unor modificări structurale cerebrale, cum ar fi: dilatarea ventriculilor laterali și a ventricolului III, volum cerebral global scăzut, comparativ cu subiecții normali (39, 40). Aceste modificări sunt descrise de mult ca fiind o trăsătură a schizofreniei, dar au fost observate mai rar și la pacienții cu tulburare psihotică acută cu simptome schizofrene și la primul episod de psihoză (40).

Zipurski și colab. (41) au studiat un grup de 77 de pacienți cu prim episod de psihoză și un grup de 61 de subiecți normali, utilizând tehnica de neuroimagerie prin rezonanță magnetică. Autorii au găsit la pacienții cu prim episod de psihoză o scădere semnificativă a volumului de substanță cenușie un volum mai redus al complexului amigdalohipocampic, comparativ cu grupul de control.

Philips și colab. (42) au găsit la un grup de 60 de pacienți cu risc înalt pentru psihoză, studiați prospectiv, un volum crescut al hipocampului stâng în perioada premorbidă, ca apoi, după debutul simptomatologiei psihotice, să se constate, la aceiași pacienți, o diminuare a volumului hipocampului stâng. Aceste rezultate par să contrazică ipoteza modelului neurodevelopmental al psihozei și sunt în favoarea ideii existenței unui proces de schimbare dinamică a sistemului nervos central, care poate surveni în faza de debut.

Unele studii susțin că există posibilitatea diferențierii prin neuroimagerie a primului episod de psihoză non-afectiv de cel afectiv. Astfel, Lee și colab. (43) au observat, utilizând tehnica de imaginerie prin rezonanță magnetică, o diminuare de volum a girusului fusiform la nivelul occipito-temporal, la pacienții cu prim episod de psihoză non-afectivă, Frumin (44) a găsit anomalii de formă a corpului calos, iar Kasai (45), pierdere progresivă de substanță cenușie la nivelul girusului temporal stâng, la pacienții cu același tip de patologie psihotică.

Biver și colab. (46) au pus în evidență, prin tehnici de imaginerie cerebrală funcțională (tomografie cu emisie de pozitroni, tomografie cu emisie de foton unic), aspecte de hipofrontalitate nespecifică la pacienții cu tulburări schizofreniforme. Aceiași autori au găsit la pacienții cu prim episod de psihoză o corelație între simptomatologia pozitivă și creșterea debitului sangvin regional în striat și cortex temporal.

În studiul Halle, Marneros și colab. (47) nu au găsit diferențe semnificative între grupul de pacienți cu tulburări psihotice acute și tranzitorii și grupele de pacienți cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă în ceea ce privește frecvența și localizarea anormalităților cerebrale, evidențiate prin tehnicile de imaginerie utilizată (PET și RMN). Autorii menționează că anomaliile găsite au fost mai ales de tip atrofie, cu localizare predominant frontală, fără a exista un model specific de atrofie care să deosebească cele trei grupe de pacienți.

În tulburările psihotice acute și tranzitorii sunt prezenți markeri biologici „de stare” pe durata episodului care însă dispar după remiterea simptomatologiei psihotice. Studiile care au urmărit depistarea markerilor biologici „trăsătură” sau de predispoziție la această categorie de pacienți sunt foarte rare. Unele studii au sugerat că indicii de funcționare dopaminergică sunt alterați la unele din cazurile cu tulburare psihotică acută și tranzitorie, fără a se putea afirma dacă hiperfuncția dopaminergică este o cauză, o consecință sau un indice de episod acut (48).

Mohr și colab. (49) au efectuat la un grup de 23 de pacienți cu prim episod de psihoză, stimulare cu fenfluramină. Din rezultatele obținute a reieșit existența unei corelații inverse între diminuarea scorului BPRS și peak-ul de prolactină, iar hiperactivitatea serotoninergică găsită la unele

dintre cazuri a fost corelată cu un răspuns terapeutic slab. Unii autori au găsit și alte anomalii biologice la pacienții cu tulburare psihotică acută și tranzitorie, cum ar fi: perturbări în metabolismul acizilor aminați (50), anomalii ale sistemului imunitar (scăderea producției unor interleukine și o imunoreactivitate dirijată împotriva serotoninei și dopaminei) (51).

Vulnerabilitatea de fond pentru tulburările psihotice, determinată genetic și/sau achiziționată timpuriu prin expunere la psihotraume în perioada copilăriei, în combinație sinergică cu stresori severi proximali, poate avea ca rezultat declanșarea episodului psihotic.

Studiile recente sugerează că expunerea la traume psihice în copilărie poate senzitiviza subiectul față de stresorii ulteriori subsecvenți, crescând astfel riscul instalării simptomelor psihotice și la subiecții la care nu sunt evidențiate evenimente stresante severe proximale, ci doar cumula de evenimente minore sau banale (52).

Abuzurile emoționale suferite în copilărie pot influența self-reprezentarea și pot genera convingeri disfuncționale, referitoare la perceperea celorlalți ca fiind ostili și amenințători (53). Astfel de credințe disfuncționale, care stau la baza inflexibilității psihologice, cresc riscul pentru dezvoltarea unei tulburări psihotice dacă subiectul are încărcătură genetică și este expus la evenimente de viață stresante (54). Din perspectiva teoriei psihodinamice, simptomele psihotice pot fi: defense împotriva unor fantezii prohibite, încercări de îndeplinire a unor dorințe de neatins sau o variantă de scăpare din situațiile stresante sociale, desigur, la persoanele vulnerabile care au un mecanism de coping neadecvat.

Procesele cognitive maladaptative sunt considerate importante în modelele teoretice de formare a delirurilor și a simptomelor asociate (55). Unul din formele de coping psihologic maladaptativ este evitarea experiențială, proces care implică o excesivă evaluare negativă a unor gânduri nedorite, alături de evitarea experiențelor care au generat aceste gânduri și de eforturi deliberate de control sau de scăpare. Stilul de coping evitant, prin intensificarea cognițiilor aberante rezultate din experiențele timpurii sau al eredității, poate intermedia relația dintre evenimentele stresante proximale și debutul simptomelor psihotice (56).

În modelele cognitive de formare a delirurilor se presupune că factorii precipitanți (traume emoționale) pot induce trăiri anormale, stranii. Aceste anomalii vor declanșa reacții emoționale nedorite (ex., anxietate) subiecților care au scheme cognitive disfuncționale, (ex., deficit în înțelegerea situațiilor sociale, interpretarea eronată a celor din jur), rezultând astfel convingerile delirante (56, 57). Evenimentele stresante proximale, cu rol declanșator sau favorizant, au fost studiate de diverși autori, deoarece se consideră că prezența lor are valoare de prognostic bun, conferind astfel unui episod psihotic acut o dimensiune reacțională în sensul jasperian al termenului. În ansamblu, factorii declanșatori corespund unor evenimente vitale sau biografice. Este vorba în primul rând de evenimente de viață majore care pot induce oricăror persoane bulversare emoțională semnificativă, dar mai este menționat și cumulul de evenimente de viață anterior debutului de mică amploare, cum ar fi: evenimente care impun subiectului eforturi de adaptare, stare de epuizare, experiențe de viață de tip pierdere și separare, probleme de relaționare, circumstanțe de confruntare cu altul. Ponderele evenimentelor de viață este relativă, ea poate prinde sens pentru un subiect la un moment dat în istoria lui de viață în cadrul unei experiențe date, având un caracter individual și singular, care nu este însă superpozabil termenului de stresor în accepțiunea DSM-IV-TR, dar care au fost găsite anterior debutului episodului psihotic acut la unele dintre cazuri (58).

În concluzie, riscul ca un subiect să dezvolte o tulburare psihotică crește dacă se combină doi sau mai mulți factori de vulnerabilitate. Vulnerabilitatea pentru psihoză se dezvoltă de-a lungul timpului prin cumularea moștenirii genetice, a factorilor de vulnerabilitate timpurii dobândiți, cum ar fi experiențele traumatice din copilărie, la care se adaugă un stil de coping social disfuncțional. Pe acest fundal, stresorii proximali vor acționa ca factor precipitant al episodului psihotic.

### **Tratament**

Pacienții cu tulburare psihotică acută și tranzitorie prezintă un tablou clinic a cărui formă de manifestare și severitate reprezintă o urgență psihiatrică și, în consecință, se recomandă internarea pentru



o durată scurtă de timp. Spitalizarea oferă un cadru securizant pentru pacient și permite terapeutului evaluarea atentă a diagnosticului, urmărirea și modularea tratamentului.

Foarte rar, pentru cazurile cu mare agitație se poate indica, pentru câteva zile, izolarea terapeutică atât pentru securitatea pacientului, cât și pentru a favoriza sedarea.

Țintele intervenției terapeutice sunt: agitația psihomotorie, productivitatea delirant-halucinatorie, anxietatea și tulburările timice.

Strategiile terapeutice trebuie să fie flexibile, individualizate, adresate simptomatologiei. Principalul tratament medicamentos al tulburărilor psihotice acute și tranzitorii este cel cu antipsihotice. Datele actuale orientează spre alegerea unor antipsihotice de nouă generație, deoarece au mai puține efecte secundare extrapiramidale și se deosebesc mai puțin decât antipsihoticele clasice, ceea ce poate crește aderența pacienților la tratament (59). Dacă tulburările de comportament necesită sedare rapidă, sunt indicate antipsihoticele clasice, cum ar fi fenotiazinele sedative. În situația în care pacientul refuză tratamentul oral, se pot administra pentru câteva zile antipsihotice în forma injectabilă.

Posologia administrată trebuie să fie suficientă pentru a se obține un răspuns terapeutic rapid. Se recomandă evitarea creșterii bruște premature a dozelor, mai prudentă fiind varianta creșterii progresive. În general, dozele de antipsihotice necesare sunt mai mici decât cele utilizate pentru tratamentul recăderilor psihotice ale pacienților cu schizofrenie.

Prescrierea benzodiazepinelor ca tratament adjuvant, pe o scurtă perioadă de timp, este utilă la cazurile cu agitație psihomotorie și anxietate. Unii autori le recomandă, deoarece benzodiazepinele permit scăderea dozelor de antipsihotice și potențează efectul acestora.

În caz de eșec terapeutic cu antipsihoticele atipice, se apelează la antipsihoticele clasice.

La cazurile care prezintă agitație maniacală marcată, este indicată asocierea unui timostabilizator (săruri de litiu, carbamazepină, divalproat). Prezența simptomelor depresive, atât în episodul acut, cât și după remisiunea episodului psihotic, necesită asocierea unui antidepresiv.

Realizarea unei bune alianțe terapeutice este esențială pentru managementul terapeutic ulterior și pentru o bună aderență la tratament al pacientului.

În general, durata menținerii tratamentului medicamentos după remiterea simptomelor psihotice cu antipsihotice și/sau timistabilizatoare pentru unele cazuri, în scopul profilaxiei recăderilor, se consideră a fi de 6-9 luni, dacă episodul psihotic a fost scurt, și de 12-18 luni pentru episoade psihotice mai lungi.

Intervențiile psihoterapeutice sunt utile în oricare fază, atât ca suport, cât și pentru a ajuta pacientul să integreze experiența psihotică, posibil și psihotrauma declanșatoare, de asemenea, poate ajuta pacienții să facă față pierderii stimei și siguranței de sine. Este foarte importantă informarea pacientului și a familiei despre obiectivele tratamentului, a posibilelor efecte secundare ale medicației, a semnificației diagnosticului de psihoză și a semnelor și simptomelor premonitorii recăderii, a modalității evolutive a bolii. La unii dintre pacienți poate fi necesară psihoterapia de grup sau psihoterapia familială, care este bine să fie începută încă din timpul internării și continuată apoi ambulator. Detalii despre tratamentul medicamentos și tehnicile psihoterapeutice se găsesc la capitolul Tratamentul schizofreniei.

## ***Bibliografie***

1. ICD-10, The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision, World Health Organization (WHO), 1992.
2. Marneros A, Pillmann F eds. *Acute and Transient Psychoses*; Cambridge University Press, 2004, pg 3-13.
3. Viallard A. *Bleuler croyait-il a des schizophrénies aiguës ?* Confront Psychiatriques 43: 51-64, 2002.
4. DSM-IV-TR, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (Text Revised), The American Psychiatric Association (APA), 2000.
5. Beckmann H, Neumarker HJ, Pfuhlmann B et al. Schizophrenias in the Wernicke-Kleist-Leonhard school. *Am J Psychiatry* 2000;157: 1024-25.
6. Pillmann F, Harring A, Balzuweit S, Marneros A. Concordance of acute and transient psychotic disorders and cycloid psychoses. *Psychopathology* 2001;34: 305-11.
7. Beckmann H, Franzek E. Cycloid psychoses and their differentiation from affective and schizophrenic psychoses. In *Contemporary psychiatry* Henn F, Sartorius N, Helmchen H & Lauter H. Heidelberg: Springer, 2001, Vol 3, part 1: 387-398.
8. Perris C. A study of cycloid psychosis. *Acta Psych Scand* 1974; 253, Suppl. I: 271-77.
9. Perris C. *The concept of cycloid psychosis disorder*. Psychiatric Development 1: 37-56, 1988.
10. Ey H, Bernard P, Brisset CH. *Psychoses delirantes aiguës. Manuel de psychiatrie* Vol I, Cap. V: 292-305, Paris:Ed. Masson et Cie, 1974.
11. Pillmann F, Marneros A. The overlapping of the spectra brief and acute psychosis. In *The overlap of affective and schizophrenic spectra*. Edit. Marneros A, Akiskal H, publ. by Cambridge University Press, Cap X: 182-203, 2006.
12. Stromgreen LS. The development of the concept of reactive psychosis. *Psychopatology* 1987; 20: 62-67.
13. Hatotani N. The concept of atypical psychoses: special reference to it's development in Japan. *Psychiat Clin Neurosci* 1996; 50: 1-10.
14. Singh P, Burns T, Amin S. et al. Acute and transient psychotic disorder: precursors, epidemiology, course and outcome. *Brit J Psychiat* 2004;185: 452-59.

15. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiat* 2007; 64: 19-28.
16. Marneros A, Pillman F. Frequency and sociobiographic characteristics of acute and transient psychotic disorders. In *Acute and transient psychoses. Part II*, 2004, cap IV: 43-71
17. Susser E, Fenning S, Jandorf I et al. Epidemiology, diagnosis and course of brief psychoses. *Am J Psychiat* 1995;152: 1743-48.
18. Isohanni I, Jarvelin MR, Nieminen P et al. School performance as a predictor of psychiatric hospitalization in adult life: a 28 year follow-up in the Northern Finland 1966 birth cohort. *Psychol Med* 1998;28: 967-74.
19. Bhugra D, Gupta S, Bhui K et al (2011). WPA guidance on mental health and mental health care in migrants. *World Psychiat* 2011; 10 (1): 2-13.
20. Baubet T, Moro MR. *Psychiatrie et migrations*. In *Congres de psychiatrie et de neurologie de langue francaise 101<sup>e</sup> session*. Paris: Ed. Masson, 2003.
21. Ungvari GS, Mullen PE. Reactive psychoses revised. Australian and New Zealand. *J Psychiat* 2000; 34: 458-67.
22. Beauchamp MC, Lecomte T, Lecomte C et al. *Personality traits in early psychosis: relationship with symptom and coping treatment outcomes*. *Early intervention in psychosis* 5: 33-40, 2011.
23. Jorgensen P, Bennedsen B, Christensen J et al. Acute and transient psychotic disorders: comorbidity with personality disorders. *Acta Psych Scand* 1996;94: 460-64.
24. Jorgensen P, Bennedsen B, Christensen J et al. Acute and transient psychotic disorders: a 1 year follow-up study. *Acta Psych Scand* 1997;96: 150-54.
25. Thangadurai P, Gopalkrishnan R, Kurian S et al. Diagnostic stability and status of acute and transient psychotic disorders. *Brit J Psychiat* 2006;188: 293-94.
26. Pillmann F, Marneros A. Longitudinal follow-up in acute and transient psychotic disorders and schizophrenia. *Brit J Psychiat* 2005; 187: 286-287.
27. Jager MDM, Hintermayr M, Bottlender R et al. Course and outcome of first admitted patients with acute and transient psychotic disorders: focus on relapses and social adjustment. *Eur Arch Psychiat and clinical neurosci* 2003; 253: 209-15.
28. Marneros A, Pillman F eds. The longitudinal course of acute and transient psychoses. In: *Acute and transient psychosis Part II*, Cap. 8: 125-143, Cambridge University Press, 2004.

29. Harris MG, Burgess PM, Chant DC et al. Impact of a specialized early psychosis treatment programme on suicide. Retrospective cohort study. *Early intervention in Psychiatry* 2008; 2: 11-21.
30. Marneros A, Pillmann F eds. Suicidal behavior. In: *Acute and transient psychoses*. Part II, Cap 9: 157-62, 2004.
31. Morrison AP, Stewart SLK, French P et al (2011). Early detection and intervention evaluation for people at high risk of psychosis -2 (EDIE-2); trial rationale design and baseline characteristics. *Early intervention in Psychiatry* 6: 24-32.
32. Broome MR, Woolley JB, Tabraham P et al (2005). What causes the onset of psychosis ? *Schizophr. Res.* 79: 23-34.
33. Wan de Gaag M (2006). A neuropsychiatric model of biological and psychological processes in the remission of delusions and auditory hallucinations. *Schizophr. Bull.* 32 (Suppl. 1) S: 113-22.
34. Kilcommons AM, Morrison AP, Knight A et al (2008). Psychotic experiences in people who have been sexually assaulted. *Soc Psychiatr Epidemiol.* 43: 602-11.
35. Kilcommons AM, Morrison AP (2005). A relationship between trauma and psychosis: an exploration in cognitive and dissociative factors. *Acta Psychiatr Scand* 112: 351-59.
36. Ramirez N, Arranz B, Salavert J et al (2010). Predictors of schizophrenia in patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry research* 175: 11-14.
37. Calkins ME, Jacono WG, Curtis CE (2003). Smooth pursuit and antisaccade performance evidence trait stability in schizophrenic patients and their relatives. *Int. J. Psychophysiol.* 49: 139-146.
38. Freedman R, Adams CE, Adler LE et al (2000). Inhibitory neurophysiologic deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia. *Am J Med Genet* 97: 58-64.
39. Elkis H, Friedman L, Wise A et al (1995). Meta analisis of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal proeminence in mood disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52: 737-46.
40. Wood SJ, Valakoulis D, Smith D et al (2001). A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 52: 37-46.
41. Zipurski R, Lambee K, Kapur S et al (1998). Cerebral grey matter volume deficit in first episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 55: 540-46.
42. Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C et al (2002). Nonreduction in hippocampal volume is associated with high risk of psychosis. *Schizophrenia Res.* 58: 145-58.

43. Lee CU, Shenton ME, Salisbury DF et al (2002). Fusiform gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59: 775-81.
44. Frumin M, Golland P, Kikinis P et al (2002). Shape difference in the corpus callosum in first episode schizophrenia and first episode affective disorder. *Am J Psychiatry* 150: 866-68.
45. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al (2003). Progressive decrease of left superior temporal gyrus grey matter in patients with first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 156-64.
46. Biver F, Goldman S, Luxen A et al (1995). Altered fronto-schizal relationship in unmedicated schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 61: 161-71.
47. Marneros A, Pillman F eds. (2004). Comorbidity and somatic findings. In acute and transient psychoses. Part II, Cap 10: 162-170. Cambridge University Press.
48. Nagaoka S, Iwamoto N, Arai H (1997). First episode neuroleptic-free schizophrenics: concentration of monoamine and their metabolites in plasma and their correlations with clinical responses to haloperidol treatment. *Biol. Psychiatry* 41: 857-864.
49. Mohr P, Horacek J, Motlova L et al (1998). Prolactine response to D-fenfluramine challenge test as a predictor of treatment response to haloperidol in acute schizophrenia. *Schizophrenia Res* 30: 91-99.
50. Peplinkhuizen L, Van der Heijden FM, Tuinier S et al (2003). The acute transient polymorphic psychosis: a biochemical subtype of the cycloid psychosis. *Acta Neuropsychiatr* 15: 38-42.
51. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C et al (1996). Production of cytokines in acute schizophrenic psychosis. *Biol. Psychiatry* 40: 1294-97.
52. Van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys J (2008). Psychosocial factors and psychosis: a review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr. Bull.* 34: 1095-105.
53. Krabbedam L (2008). Childhood psychological trauma and psychosis. *Psychol. Med.* 38: 1405-8/
54. Scott J, Chant D, Andrews G et al (2006). Psychotic-like experience in the general community: the correlates of CIDI psychosis screen items in an Australian sample. *Psychol. Med.* 36: 231-8.
55. Dudley R, Shaftoe D, Cavanagh K et al (2011). „Jumping to conclusions” in first episode psychosis. *Early intervention in Psychiatry* 5: 50-56.
56. Garety P, Kuipers E, Fowler D et al (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol. Med.* 31: 189-95.

57. Garety PA, Freeman D (1999). Cognitive approach to delusions: a critical review of theories and evidences. *British J Clin. Psychol.* 38: 113-54.
58. Barrois C, Bazot M (1975). Reflexions sur la psychogenese des etats psychotiques aigues. *Ann. Med. Psychol* 2: 166-76.
59. Coentre R, Blanco P, Fontes S et al (2011). Initial diagnosis and treatment in first episode psychosis: can an operationalized diagnostic classification system enhance treating clinician's diagnosis and the treatment chosen ? *Early intervention in Psychiatry* 5 – 132-39.

# TULBURĂRILE DELIRANTE PERSISTENTE

## Istoric

Tulburările delirante persistente ICD 10 WHO (Tulburarea delirantă, Alte tulburări delirante persistente și Tulburarea delirantă persistentă nespecificată) și Tulburarea delirantă DSM IV TR, reprezintă diagnostice introduse în clasificările actuale, însă identitatea și istoricul lor au în prim plan conceptul de paranoia (1,2).

### Paranoia – istoric

Cuvântul „paranoia” a fost inventat de Hippocrate, cel frecvent numit „fondatorul medicinei”. El a folosit cuvântul pentru a descrie un tip de delirium pe care oamenii îl prezentau când aveau febră. A creat această denumire prin alăturarea cuvintelor grecești *para* „în afară” și *nous* „minte”, pentru a crea un cuvânt care însemna „ieșit din minți”. Termenul era însă folosit și la teama irațională față de alți oameni, din timpul stărilor confuzive.

În 1763, când medicul și omul de știință francez Francois Boissier de Sauvages de Lacroix a publicat „Nosologia Methodica”, o lucrare care a încercat o primă clasificare științifică a bolilor, acesta a dedicat o importantă parte bolilor mentale. În cadrul acestei lucrări, „paranoia” era prezentată tot ca o formă de perturbare sau nebunie asociată cu febră crescută și demență. (3)

Termenul a fost substanțial redefinit de Johann Heinroth (1777-1843). El a dat cuvântului sensul de „psihosomatic”, dar a extins înțelesul acestuia pentru a include delirul ce apare fără prezența statusului febril. (4)

Heinroth (1818) a folosit cuvântul „Verrücktheit” (nebunie), sinonim cu paranoia, pentru a descrie o condiție caracterizată prin



„nelibertatea spiritului, cu exaltarea facultăților gândirii, concepte perverse, dar fără modificarea percepției” (astfel, în primul rând, cogniția o avem afectată și nu percepția). (5) El credea că există anumite persoane predispuse spre dezvoltarea paranoiei: cei vanitoși, excentrici, cei meditativi și cei care au cele mai înalte aspirații. El a divizat paranoia în „simplex” și „catholoca”.

În psihiatria modernă termenul de „paranoia” a fost utilizat pentru prima dată de Kalhbaum (1863), pentru a-i denumi pe aceia la care simptomele se manifestă pentru prima dată în inteligență. Paranoia era descrisă ca o condiție delirantă independentă sau primară ce rămânea neschimbată de-a lungul timpului. El a împărțit paranoia în 3 tipuri: ascensa (subiectul afirmă că este altcineva), descensa (pacientul se simte posedat sau afirmă că este diavolul) și immota (cu sensibilitatea exagerată la stimuli și halucinații). (6) Kraefz-Ebing (1863) considera paranoia ca fiind în principal un delir bazat pe tulburări ale gândirii, independent de modificări ale afectivității. (7)

Descrierea de bază a paranoiei a fost treptat cristalizată în a doua jumătate a secolului al XIX-lea și a fost definitiv delimitată de Kraepelin. Definiția conceptului de paranoia s-a modificat cu fiecare nouă ediție a manualului lui Kraepelin. În ultimul său manual, el descrie paranoia ca fiind un delir tematizat și consistent (de grandoare, de persecuție, gelozie, erotoman), în special de persecuție, care îl trage pe subiect într-o stare psihopatică. El diferențiază tulburările paranoide de dementia praecox, prin faptul că pacienții cu paranoia nu au nicio perturbare de formă în procesul de gândire, cu excepția delirurilor, și astfel, defectul principal îl găsim în judecată. Personalitatea este bine păstrată, chiar și după o perioadă lungă de boală, singurele modificări fiind comportamentul secundar credințelor sale delirante. La început, Kraepelin a acceptat faptul că halucinații auditive ar putea să apară în paranoia, dar mai târziu (credem noi, în mod eronat), a exclus toate formele de halucinații din descriere. Cu excepția faptului că halucinații non-proeminente sunt acum acceptabile, definiția de secole a paranoiei, dată de Kraepelin, încă servește, în mare măsură, drept model de bază pentru tulburarea delirantă de astăzi. El a descris la acea vreme trei subcategorii: paranoia, parafrenia și

dementia paranoides. Dementia paranoides avea debut mai timpuriu, se aseamăna cu paranoia inițial, dar arăta un curs deteriorativ apoi. (5)

Karl Kolle (1931), urmărind cazurile de paranoia ale lui Kraepelin, sugera că acestea se suprapun cu dementia praecox. (8) În revizuirea sa asupra paranoiei, Krueger (1917) descria paranoia ca „erecția unui sistem delirant de persecuție și grandoare, care este construit și dezvoltat logic, care nu depășește realitățile posibile și care nu alterează personalitatea subiectului, cu excepția sferei sale de interes delirant care poate diminua adaptarea sa psihosocială. (9)

Bleuler (1920) a preluat descrierea paranoiei de către Kraepelin și a susținut existența unor baze pur psihogene pentru paranoia, în contrast cu schizofrenia. (10) Descriind paranoia ca pe o „reacție psihopatologică” sau „psihoză situațională”, el a generalizat definiția pentru a include cazuri cu halucinații, forme paranoide ale dementia praecox (pe care a renumit-o schizofrenie) și un grup intermediar; el considera paranoia, descrisă de Kraepelin, atât de rară încât nu justifică o clasificare aparte și sugera o mai atentă explorare a simptomelor schizofrenie în aceste cazuri.

Schneider descria paranoia ca pe un tip periferic de psihoză schizofrenă (1949). (11)

De la mijlocul secolului XX, paranoia a fost privită ca o curiozitate, majoritatea cazurilor fiind absorbite de schizofrenie; mulți psihiatri, pur și simplu, i-au negat existența. În ciuda acestui fapt, diferiți psihiatri au continuat să contribuie la speculații cu privire la natura delirurilor și a paranoiei.

Din 1970 încoace, interesul legat de paranoia a început să reapară și o viziune mai optimistă de tratament a apărut. George Winokur (1977) și Kendler (1980, 1981) subliniază necesitatea acordării unui interes mai mare psihozelor paranoide. Winokur renumește aceste boli ca și tulburări delirante. Kendler (1980) elaborează criteriile lui Winokur și sugerează o divizare a acestora în tulburări delirante simple (fără halucinații) și tulburări delirante halucinatorii. (12,13,14)

În 1987, DSM-III-R (15) a revenit la o descriere a bolii, care a fost în esență, cea dată de Kraepelin, cu excepția faptului că halucinații non-proeminente au fost admise, și a redenumit-o tulburare delirantă (paranoidă), acum simplificată la tulburare delirantă în DSM-IV și ICD- 10.

## **Parafrenia și parafrenia tardivă – istoric**

În 1913, Kraepelin a introdus o condiție nosologică distinctă „parafrenia”. Aceasta reprezenta o psihoză funcțională distinctă de paranoia și dementia praecox, ce se dezvoltă mai târziu decât dementia praecox, era o boală mai ușoară decât aceasta și era similară cu schizofrenia paranoidă de astăzi: cu delir fantastic și halucinații, dar cu mai puține tulburări de gândire, cu o mai bună păstrare a afectivității, cu o mai puțină deteriorare a personalității și cu o mai bună păstrare a voinței. El vedea parafrenia ca o boală intermediară între dementia praecox și paranoia. (16)

El a identificat patru forme:

a) Sistematică: cu dezvoltarea insidioasă a unui sistem delirant de persecuție și exaltare

b) Expansivă: idei de grandiozitate și euforie moderată

c) Confabulatorie: memorie falsificată

d) Fantastică: idei delirante extraordinare, incoerente și schimbătoare

Prima descriere sistematizată a trăsăturilor paranoide cu debut la vârstnici a fost publicată sub titlul de Paranoia de involuție (Kleist, 1913). Kleist, deși specula posibilă contribuție a factorilor organici în dezvoltarea simptomelor psihotice, concluziona faptul că paranoia de involuție era puțin probabil să fie determinată de o cauză degenerativă primară sau demență vasculară. El a remarcat că trăsăturile clinice sunt foarte asemănătoare cu cele descrise de Kraepelin, ca și parafrenie. (17)

Mayer (1921) preia mai departe în urmărire cazurile de parafrenie ale lui Kraepelin și le schimbă validitatea categorială, susținând că acestea au o evoluție asemănătoare cu a celor cu dementia praecox. De atunci, parafrenia a început să fie tot mai frecvent văzută ca o schizofrenie cu debut tardiv sau tulburare schizofrenia-like cu prognostic favorabil. (18)

În 1952, Roth și Morrisey au descris un grup de pacienți vârstnici ce prezentau un delir paranoid sistematizat în care semnele de demență organică, confuzie susținută sau tulburare afectivă erau absente. Autorul susținea faptul că tulburarea se dezvoltă pe o personalitate și un intelect bine conservat și se asociază frecvent cu halucinații, fenomene de

pasivitate și alte tulburări voliționale. (19) Kay și Roth (1961) utilizează termenul de parafrenie tardivă pentru denumirea acestei entități. (20)

Începând cu anii '60, discuțiile despre natura parafreniei tardive și tulburările conexe s-au concentrat în jurul a două puncte de vedere contradictorii:

a) Parafrenia tardivă nu este altceva decât expresia schizofreniei la vârstnici (Fish, 1960; Gold, 1984; Grahame, 1984).

b) Simptomele paranoide apărute la vârstnici sunt genetic diferite de schizofrenie și apar din interacțiunea complexă a diferiților factori patogeni cu vârsta înaintată (Funding, 1961; Post, 1966; Herbert & Jacobson, 1967; Almeida et al, 1992). (21, 22)

Există puține descrieri recente ale parafreniei kraepelinienne și practic niciun studiu nu a fost efectuat în ultimii 60 de ani. Totuși, o cercetare recentă, condusă de Ravindran și colab., pare să confirme faptul că parafrenia poate fi ușor recunoscută pe baza unor criterii predeterminate și poate fi diferențiată de schizofrenie. (23)

În prezent, elementele definatorii sunt realizate de:

– caracterul fantastic al temelor delirante, cu pondere majoră a imaginarii

– juxtapunerea unei lumi imaginare realului, în care bolnavul continuă să se adapteze bine;

– menținerea îndelungată a nucleului personalității

– predominanța limbajului asupra acțiunii.

Termenul de parafrenie nu se mai întâlnește în DSM-IV-TR sau ICD-10-WHO, și mai este foarte rar utilizat în practica psihiatrică modernă.

## **Circumscriere actuală**

Paranoia și Parafrenia mai sus descrise și își regăsesc locul în ICD-10 în cadrul categoriei diagnostice *Tulburarea delirantă* alături de Psihoza paranoidă și Delirul senzitiv de relație. Descrisă de Kretschmer, această ultimă tulburare (delirul senzitiv de relație) este un delir de interpretare care se instalează insidios pe fondul unei personalități premorbide senzitive; este un delir „de relație”, declanșat brusc de conflictul dintre bolnav și anturajul imediat (familie, vecini, colegi). Debutul este marcat

de obicei de circumstanțe umiltoare, eșecuri sentimentale care rănesc orgoliul crescut al subiectului. Delirantul senzitiv are brusc revelația că persoane din anturaj îi cunosc gândurile ascunse, râd de nenorocirile sale, îl arată cu degetul etc. Delirul apare frecvent la subiecții rezervați, timorați, timizi, cu pulsuni sexuale inhibitate, cum sunt femeile în vârstă, necăsătorite, vârstnicii celibatari. (24) Psihoza paranoidă este asimilată cu tipul paranoid al tulburării delirante.

În ICD-10, la Tulburarea delirantă persistentă, găsim însă și categoria diagnostică Alte tulburări delirante persistente, ce permite prezența și de simptome schizofrene (alte decât delirul) care, însă, nu sunt destul de substanțiale pentru un diagnostic de schizofrenie.

**Conform ICD-10 WHO (1) avem:**

### **F 22. Tulburarea delirantă persistentă**

Acest grup de tulburări se caracterizează prin dezvoltarea fie a unui singur delir, fie a unui set de deliruri corelate, care sunt, de obicei, persistente, și uneori pe toată durata vieții.

Continuțul delirului/delirurilor este foarte variabil. Ele sunt persecutorii, hipocondriace sau de grandoare, dar pot să se refere la litigiu sau gelozie, sau să exprime convingerea pacientului, conform căreia, corpul său este deformat sau alții cred că el miroase sau este homosexual. Alte tulburări psihopatologice sunt caracteristic absente, dar pot fi prezente în mod intermitent simptome depresive și, în unele cazuri, se pot dezvolta halucinații olfactive și tactile. Sunt incompatibile cu acest diagnostic halucinațiile auditive, clare și persistente, simptomele tipice schizofreniei, cum sunt delirurile de control și tocirile marcate ale afectului, precum și o dovadă certă a unei boli cerebrale. Totuși, mai ales la pacienții vârstnici, prezența unor halucinații auditive ocazionale sau tranzitorii nu exclude acest diagnostic, atât timp cât ele nu sunt tipic schizofrene și formează numai o mică parte din tabloul clinic global. Debutul este de obicei la vârsta mijlocie, dar uneori, mai ales în cazul convingerilor de a avea un corp diform, el apare la vârsta adultă timpurie. Conținutul delirului și momentul emergenței lui pot fi adesea corelate cu situația de viață a pacientului, de ex., delirurile de persecuție la membrii minorității. Separat de acțiunile și atitudinile

direct corelate cu delirul sau cu sistemul delirant, afectivitatea, vorbirea și comportamentul sunt normale.

### **Îndreptar diagnostic**

Delirurile constituie cea mai mare proeminență sau chiar singura trăsătură clinică. Ele trebuie să fie prezente cel puțin trei luni, și să fie în mod clar personale, mai curând decât sub-culturale. Simptomele depresive sau chiar un episod depresiv complet (F 32) pot apărea intermitent, indicând că delirurile persistă.

Chiar și când nu există o tulburare a dispoziției. Trebuie să nu existe dovezi ale unei boli cerebrale, sau să nu existe halucinații auditive sau acestea să fie doar ocazionale, și să nu existe un istoric de simptome schizofrene (deliruri de control, transmiterea gândurilor etc.).

Include: Paranoia

    Psihoza paranoidă

    Parafrenia (tardivă)

Sensitiver Beziehungswahn (delirul senzitiv de relație)

Exclude: Tulburarea paranoidă de personalitate (F 60.0)

    Psihoza paranoidă psihogenă (F 23.3)

    Reacția paranoidă (F23.3)

    Schizofrenia paranoidă (F20.0)

### **F 22.8 Alte tulburări delirante persistente**

Aceasta este o categorie reziduală pentru tulburările delirante persistente care nu îndeplinesc criteriile pentru tulburările delirante (F22.0). Aici trebuie codificate tulburările în care delirurile sunt însoțite de voci halucinatorii persistente sau de simptome schizofrene, insuficiente însă pentru a îndeplini criteriile de la schizofrenie (F20.). Tulburările delirante cu durată mai mică de trei luni trebuie codificate totuși, cel puțin temporar, la F 23-.

Include: Dismorfofobia delirantă

    Starea paranoidă involutivă

    Suspiciunea paranoidă

### **F22.9 Tulburarea delirantă persistentă nespecificată**

Conform ICD-10 WHO, Criterii de diagnostic pentru cercetare (25), pentru F22 Tulburări delirante persistente, avem următoarele criterii de diagnostic:

## **F22.0 Tulburarea delirantă**

A. Un delir sau un set de deliruri conectate, altele decât cele menționate ca tipice schizofreniei în criteriile G1 (1) b sau d pentru F20.0-F20.3 (exemplu: altele decât cele complet imposibile sau cultural inadecvate), trebuie să fie prezente. Cele mai tipice exemple sunt cele de persecuție, grandiozitate, hipocondriac, de gelozie sau erotoman.

B. Delirul (delirurile) de la criteriul A trebuie să fie prezent cel puțin 3 luni.

C. Criteriile generale pentru schizofrenie (F20.0-F20.3) nu sunt îndeplinite complet.

D. Nu trebuie să fie prezente halucinații persistente de nici un tip (pot fi prezente halucinații auditorii tranzitorii sau ocazionale, dar care nu sunt la persoana a III-a sau imperative).

E. Simptome depresive (sau chiar un episod depresiv (F32.-)) pot fi prezente intermitent, delirurile persistând în timpul în care nu există o perturbare de dispoziție.

F. Simptomele nu sunt explicate mai bine de o tulburare mentală organică primară sau secundară (F00-F09), sau nu sunt rezultatul unei tulburări psihotice induse de consumul de substanțe psihoactive (F1x.5).

Posibile subtipuri: de persecuție; litigios; de referință; grandiozitate; hipocondriac (somatic); gelozie; erotoman.

**DSM-IV-TR-APA** recunoaște în prezent o singură entitate nosologică, *Tulburarea delirantă* (297.1) ce corespunde vechii Paranoia.

### **TULBURAREA DELIRANTĂ, DSM-IV-TR (2)**

#### **Elemente de diagnostic**

Elementul esențial al tulburării delirante îl constituie prezența uneia sau mai multor idei delirante nonbizare, care persistă cel puțin o lună (criteriul A). Diagnosticul de tulburare delirantă nu se pune dacă individul a avut cândva un tablou clinic care a satisfăcut criteriul A pentru schizofrenie (criteriul B). Halucinațiile auditive sau vizuale, dacă sunt prezente, nu sunt proeminente. Halucinațiile tactile sau olfactive pot fi prezente (și proeminente) dacă sunt în legătură cu tema delirantă (de

exemplu, senzația că este infestat cu insecte, asociată cu ideile delirante de infestare, sau percepția că subiectul emite un miros urât printr-un orificiu al corpului, asociată cu idei delirante de referință). Indiferent de impactul direct al ideilor delirante, funcționarea psihosocială nu este marcat deteriorată, iar comportamentul nu este nici straniu și nici bizar (criteriul C). Dacă, concomitent cu ideile delirante, survin episoade depresive, durata totală a acestor episoade afective este relativ scurtă, comparativ cu durata totală a episoadelor delirante (criteriul D). Ideile delirante nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanțe (de exemplu, cocaina) sau unei condiții medicale generale (de exemplu, maladia Alzheimer, lupusul eritematos sistemic) (criteriul E).

Deși precizarea faptului că ideile delirante sunt (sau nu) bizare este considerată a fi extrem de importantă în a distinge între tulburarea delirantă și schizofrenie, „bizareria” poate fi dificil de judecat, în special prin secțiuni transversală prin diferite culturi. Ideile delirante sunt considerate bizare dacă sunt net implauzibile, ininteligibile și nu provin din experiențele vieții cotidiene (de exemplu, convingerea unui individ, cum că un străin i-a îndepărtat organele interne și i le-a înlocuit cu organele altcuiva, fără să lase niciun fel de plăgi sau cicatrici). Din contră, ideile delirante nonbizare implică situații care pot fi concepute ca survenind în viața reală (de exemplu, faptul de a fi urmărit, otrăvit, infectat de la distanță ori înșelat (a) de soț (ie) sau de amant (ă)).

Funcționarea psihosocială este variabilă. Unii indivizi par a fi relativ indemni în rolurile lor interpersonale și profesionale. La alții, deteriorarea poate fi substanțială și include o funcționare profesională redusă sau absentă și izolare socială. Când în tulburarea delirantă este prezentă reducerea funcționării psihosociale, aceasta este consecința directă a convingerilor delirante însăși. De exemplu, un individ, care este convins că va fi ucis de „mafia ucigașilor plătiți”, își va lăsa serviciul și va refuza să mai iasă din casă decât, poate, noaptea târziu și îmbrăcat cu totul diferit de vestimentația sa normală. Toate aceste comportamente reprezintă o comportare inteligibilă de a preveni identificarea și uciderea sa de către presupușii asasini. Din contră, funcționarea inadecvată din schizofrenie se poate datora atât simptomelor pozitive, cât și celor



negative (în special avoliției). De asemenea, o caracteristică comună a indivizilor cu tulburare delirantă o constituie normalitatea aparentă a comportamentului și aspectului lor, atunci când nu sunt discutate ideile lor delirante ori ei nu trec la acțiune conform acestora. În general, funcționarea socială și maritală este posibil să fie mai afectată decât funcționarea intelectuală și profesională.

#### CRITERII DE DIAGNOSTIC

A. Idei delirante nonbizare (adică, implicând situații ce survin în viața reală, cum ar fi faptul de a fi urmărit (ă), otrăvit (ă), infectat (ă), iubit (ă) de la distanță, înșelat (ă), de soț (ie) sau de amant (ă) ori de a avea o maladie) cu o durată de cel puțin o lună.

B. Criteriul A pentru schizofrenie nu a fost satisfăcut niciodată.

Notă: Halucinații tactile și olfactive pot fi prezente în tulburarea delirantă, dacă sunt în raport cu tema delirantă.

C. În afara impactului ideii (ideilor) delirante ori a semnificațiilor sale (lor), funcționarea nu este deteriorată semnificativ, iar comportamentul nu este în mod evident straniu sau bizar.

D. Dacă episoadele afective au survenit concomitent cu ideile delirante, durata lor totală a fost scurtă în raport cu durata perioadelor delirante.

E. Perturbarea nu este urmarea efectelor fiziologice directe ale unei substanțe (de exemplu, un drog de abuz, un medicament) sau, ale unei condiții medicale generale.

De specificat tipul (următoarele tipuri sunt stabilite pe baza temei delirante predominante):

**Tip erotoman:** idei delirante, cum că o altă persoană, de regulă de condiție socială mai înaltă, se află în relații amoroase cu individul (a).

**Tip de grandoare:** idei delirante de valoare, putere, cunoștințe, identitate, sau o relație specială cu o divinitate sau o persoană faimoasă.

**Tip de gelozie:** idei delirante cum că partenera (partenerul) sexual (a) al individului (individului) este infidel (a).

**Tip de persecuție:** idei delirante, cum că persoana respectivă (ori cineva de care persoana e apropiată) este tratat cu răutate într-un anumit mod.

**Tip somatic:** idei delirante, cum că persoana are un defect fizic sau o condiție medicală generală.

**Tip mixt:** idei delirante caracteristice pentru mai mult decât unul dintre tipurile de mai sus, dar niciuna dintre ele nu predomină.

**Tip nediferențiat**

## **Epidemiologie**

Tulburările delirante persistente sunt considerate în general afecțiuni rare, deși toți autorii recunosc faptul că numărul cazurilor identificate de către clinica psihiatrică este mult mai mic decât cel real, ca urmare a faptului că acești pacienți rareori cer ajutor medical psihiatric. Astfel că, datele privind prevalența sau incidența acestor tulburări sunt subestimative și variază de la un autor la altul. Tulburările delirante persistente sunt considerate de unii autori ca reprezentând 2,7% din psihozele funcționale. În populația generală, incidența și prevalența acestora, la 100 000 de persoane, este considerată 0,7-3,0, respectiv 24-30. (5)

În ceea ce privește repartitia pe sexe a acestora, de asemenea, rezultatele sunt inconstante, unii autori menționează o frecvență mai crescută la sexul feminin, în timp ce alții susțin contrariul. Este acceptat, faptul însă, că delirul de persecuție și cel de gelozie este mai frecvent la bărbați, iar cel erotoman, la femei.

## **Subtipurile Tulburărilor delirante**

După cum s-a menționat mai sus, DSM IV recunoaște 5 tipuri specifice (erotoman, grandoare, gelozie, persecuție și somatic), iar ICD 10 recunoaște pe lângă aceste subtipuri și pe cel litigios și de referință.

**Tulburarea delirantă: subtipurile de persecuție și litigios (procesoman)**

În mintea celor mai mulți oameni, delirul de persecuție este arhetipul „paranoiei”, acest tip de delir fiind cel mai frecvent întâlnit. Cu toate acestea, este surprinzător faptul că literatura este foarte săracă în descrieri concise despre fenomenologia afecțiunii și, în general, spune relativ puține lucruri despre delirul de persecuție. (26)

## **Caracteristici clinice**

Prin definiție, afecțiunea este o tulburare psihotică cronică cu un sistem delirant bine sistematizat și cu o relativă cruțare a personalității. Se circumscrie ca trăire a sentimentului de ostilitate din partea altor persoane considerate a avea o atitudine nefavorabilă, o tendință ostilă, agresivă asupra subiectului. Masca sa psihologică e suspiciunea. Convingerile sunt extrem de stabile și de obicei, cu trecerea timpului, crește elaborarea lor. Sunt prezente trăiri psihopatologice ce pot fi considerate ca precursorare paranoidiei (anxietate generalizată, disforie) și altele, în marginea paranoidiei, dar nu totdeauna de intensitate delirantă (marginal delirante). Elementele de grandoare nu sunt neobișnuite, individul acceptând că el este în centrul atenției maligne. Persoanele implicate în sistemul de persecuție pot fi din cadrul rudelor, vecinilor, doctorilor, poliției, diplomați din guvern, organizații de securitate și alții.

Mulți indivizi sunt capabili să ascundă delirul, cel puțin o perioadă de timp, dar din cauza fricii de vătămare, ei tind să se izoleze tot mai mult. Dacă trăiesc singuri, pot ajunge să fie priviți ca persoane ciudate, dar dacă rămân în contact cu societatea, suspiciozitatea și furia pot deveni evidente ajungându-se la situații conflictuale în cadrul familiei, cu autoritățile sau alte persoane din comunitate (27).

În ciuda reputației „paranoiei” privind violența, doar o mică parte din acești indivizi recurg la agresiune, dar cei care o fac, pot fi foarte periculoși din cauza convingerilor lor delirante fără de rezervă și vor acționa în consecință. Dezinhibiția poate fi provocată uneori de consumul de alcool sau droguri, ceea ce face ca aceste situații să fie și mai instabile.

În mod obișnuit pacientul refuză să vadă un psihiatru în mod voluntar, acest lucru realizându-se doar după o situație medico-legală, după un comportament inacceptabil al acestuia, și în acest caz, este prea puțin cooperant.

### **Varianta litigioasă (procesomană) a subtipului de persecuție (paranoia cverulentă/revendicativă)**

La unii indivizi cu tulburare delirantă există un sentiment profund și persistent că au fost nedreptățiți într-un fel sau altul, aceștia solicitând permanent despăgubiri sau îndreptări, fie pe cale personală,

fie pe cale legală. În unele cazuri este posibil ca inițial să fi existat un prejudiciu autentic și, de asemenea, se poate ca despăgubirea să fi fost nesatisfăcătoare, dar preocupările ulterioare privind „dreptatea” devin interminabile deoarece nu există o soluționare satisfăcătoare.

Poate acest grup nu este mare, dar generează multă publicitate în mass-media. Cazurile tind să fie raportate mai frecvent în literatura juridică și, într-o oarecare măsură, în psihiatria forensică, și mai rar în psihiatria generală. Ca în multe cazuri de tulburare delirantă, reclamațiile și comportamentul secundar pot părea coerente și rezonabile la început, dar, de-a lungul timpului, solicitările lor permanente și interminabile încep să ridice suspiciunea unei patologii. Chiar și atunci, puține lucruri pot fi făcute, iar hărțuirea oficialităților și a sistemului judiciar poate fi acceptată pentru o perioadă surprinzător de lungă, atâta timp cât persoana nu poate fi percepută ca o persoană cu pericolozitate socială (28, 29).

Goldstein (30) a descris 3 variante caracteristice:

- „inculpatul hipercompetent”, care folosește litera legii până, și dincolo de limitele sale, fără a acorda atenție sensului real al legii;
- „paranoidul, parte într-o procedură de divorț”, care adesea este consumat de gelozie și urmărește să se răzbune pe fosta soție, pe avocații ambelor părți și chiar pe judecător;
- „martorul reclamant paranoid” care inițiază litigii fără sfârșit în ciuda repetatelor hotărâri nefavorabile.

Toți acești indivizi își continuă revendicările într-o manieră determinată, văd conspirații în fiecare colț și sunt adesea lipsiți de scrupule, denaturând flagrant faptele, astfel încât să se potrivească cu credințele lor.

### **Tulburarea delirantă – subtipul somatic (Psihoza hipocondriacă monosimptomatică)**

Sănătatea reprezintă un aspect important, în special în țările dezvoltate. Însă sunt mulți oameni îngrijorați excesiv în ceea ce privește sănătatea lor, iar o parte dintre aceștia prezintă preocupări patologice (privind sănătatea). Acestea se pot transforma în hipocondrie, care constă în convingerea persistentă a existenței unei afecțiuni somatice în absența dovezilor obiective, asociate cu interpretarea eronată a senzațiilor

corporale. În multe cazuri subiectul prezintă anumite grade de tulburare a schemei corporale, uneori acestea fiind extreme (31, 32).

Hipocondria este comună și poate fi o trăsătură de personalitate, dar poate totodată, să însoțească multe afecțiuni psihiatrice, atât delirante, cât și non delirante. Este prezentarea caracteristică a subtipurii somatic din cadrul tulburării delirante. Hipocondria în tulburarea delirantă se poate asemăna, superficial, cu tulburarea somatoformă, depresia cu simptome psihotice sau tulburarea obsesiv-compulsivă, dar o examinare atentă va dezvălui patologii subiacente foarte diferite (26).

### **Caracteristici clinice**

Manifestările subtipurii somatic din cadrul tulburării delirante cuprind patru domenii tematice majore:

1. Deliruri care implică pielea
2. Deliruri care implică urâtenia și diformitatea (deliruri dismorfice)
3. Deliruri care implică mirosul corpului și halena
4. Diverse

### **Deliruri care implică pielea**

În cadrul delirului de infestare a pielii, pacientul insistă că are organisme, de obicei insecte care se târăsc pe suprafața pielii și uneori pătrund în piele sau sub unghii. În cele mai multe cazuri, pacientul nu poate vedea creaturile, dar pot exista descrieri grafice ale acestora. Aceasta poate reprezenta o halucinație vizuală, dar de obicei sunt proiecții ideatice.

Delirul cu paraziți care pătrund profund sub piele este adesea atribuit viermilor, iar senzațiile interne sau fasciculațiile musculare sunt interpretate ca dovadă a activității acestora. Uneori, pacientul crede că viermii s-au răspândit în tot corpul sau migrează dintr-o parte în alta.

În delirul care implică corpuri străine discrete neînsuflețite, de obicei pacientul spune că sunt ouă de paraziți. La unii indivizi, acest delir este asociat cu o dorință irezistibilă de a-și scărpinga pielea, putând rezulta multiple escoriații adânci.

Diesteția cutanată cronică este o senzație persistentă de arsură la nivelul pielii sau a mucoaselor, uneori generalizată, alteori limitată la

plângeri ca glosodinia sau vulvodinia. O mică parte dintre acești pacienți par a avea plângeri monodelirante (33, 34).

Un subgrup de pacienți cu tricotilomanie sau onicomanie, are tulburări delirante și smulgerea părului sau rosul unghiilor pot face parte din încercarea de a scăpa de paraziți.

Delirul și comportamentele asociate, de obicei, apar pe trăsături de personalitate bine păstrate și pacientul prezintă adesea acuze foarte clare și aparent raționale, convingând mulți doctori, cel puțin o perioadă, că există cu adevărat o afecțiune fizică. Cu toate acestea, niciun tratament somatic nu funcționează și acuzele devin tot mai nerezonabile și frenetice. Suferindul nu poate fi convins ca infestarea nu există și devine, de obicei, foarte supărat din cauza „incompetenței” dermatologului pe care l-a consultat.

Uneori, istoria infestării este prezentată în detaliu, probabil implicând un eveniment princeps, cum ar fi o mușcătură de insectă.

Semnul „cutia de chibrituri” sau „recipientul pentru medicamente”, în care pacientul păstrează insectele sau ouăle, este tipic; acestea aproape întotdeauna se dovedesc a fi mucus uscat, piele exfoliată sau scame (35). Adesea există o preocupare continuă pentru curățenie, atât cea corporală, cât și cea a preajmei. Uneori aceștia apelează la tratamente bizare și chiar periculoase, cum ar fi aplicarea apei fierbinți sau a substanțelor corozive pe piele. Partea normală a psihismului e dominată de sentimentul de rușine sau de teama de a nu răspândi infecția, prin urmare apare izolarea socială progresivă, iar frecventarea doctorilor rămâne practic singura activitate din afara casei.

### **Delirurile dismorfice**

„Dismorfofobia”, reprezintă un termen vechi ce implică frica morbidă de a fi deformat, încă se mai folosește și pentru a descrie cazurile de delir din această categorie, deși ar trebui să fie abandonat, deoarece este un termen vag, care nu face diferența între acuzele delirante și cele nedelirante (36). În continuare ne vom referi doar la cazurile tipice de delir, care se prezintă cu credințe false de urâtenie sau deformitate. În unele cazuri, poate să existe o deformare minoră, însă plângerile pacientului sunt mult exagerate, comparativ cu gradul deformării și sunt susținute delirant.

O anumită parte anatomică este incriminată adesea de individ, precum nasul, urechile, sânii etc. sau alteleori întregul corp este perceput ca abnormal, astfel că anumite cazuri de aparentă anorexie nervoasă sau bulimie nervoasă pot să aibă la bază o tulburare delirantă.

Mulți pacienți cu delir dismorfic merg de la un chirurg la altul, pentru a cere intervenții chirurgicale pentru corectarea defectului și, de cele mai multe ori, sunt refuzați, însă sunt și chirurghi care nu remarcă absurditatea cererii și operația se poate desfășura. Unele cazuri se pot rezolva prin această operație, altele însă pot înrăutăți patologia psihiatrică, pacientul nefiind mulțumit de operație.

Ținând cont de posibilitatea unui continuum între delirul somatic și tulburarea de somatizare severă, uneori diferențele între cele două tipuri de patologii este destul de greu de efectuat.

### **Delirul de miros sau halitoză**

În această situație este foarte greu de făcut diferența dintre delir și halucinația olfactivă. Termenul „sindrom de referință olfactiv” este frecvent folosit pentru a descrie delirurile olfactive. Uneori pacienții afirmă că ei nu simt în acel moment mirosul, dar că el există pentru că observă remarcile celor din jur sau comportamentul evitant al celorlalți. În alte cazuri, duhoarea este descrisă expresiv și consistent (cauciuc ars sau fecale etc.), delirul, în acest caz, fiind însoțit de halucinații. Pot să existe explicații (precum flatulența, transpirația anormală, probleme sinusale sau dentare) sau nu (37, 38).

### **Teme delirante diverse (26)**

Deși ar putea exista o multitudine de conținuturi delirante, în practică găsim frecvent doar câteva. Astfel au fost descrise următoarele

#### *Dentale (39)*

Deși dentiția sa este satisfăcătoare, pacientul insistă că amprenta sa dentală este anormală și recurge la diverse tratamente corective la diferiți dentiști. Aceasta a fost denumită „sindromul mușcăturii fantomatice” și se însoțește frecvent de acuze de dureri faciale care nu au însă o bază organică. Pot exista, de asemenea, acuze delirante referitor la deformări ale gurii sau articulației temporo-mandibulare.

### *Deliruri privind boli cu transmitere non-sexuală*

Anumiți pacienți pot fi convinși de faptul că determină boli la alții (exemplu, tuberculoza) și le susțin cu diferite evidențe, precum „toți încep să tușească când eu intru în cameră”.

### *Deliruri privind boli cu transmitere sexuală (40)*

Un subgrup de pacienți dezvoltă convingerea că sunt purtători de boli venerice, deși nu există dovezi ale unui posibil risc de contaminare. În trecut se incrimina sifilisul, însă, în prezent, prim planul tematic este ocupat de SIDA. Testele repetitive negative nu reușesc să liniștească subiectul.

### **Tulburarea delirantă: subtipul de gelozie**

Uneori este cunoscut ca și sindromul Othello, dar termenul nu este recomandat din cauza specificității sale scăzute.

### **Gelozia patologică**

Când gelozia pare justificabilă, este privită ca și normală, și în general este acceptată de societate dacă nu este însoțită de manifestări antisociale. În zilele noastre este dezaprobată violența din gelozie, dar în unele comunități mai sunt prezente crimele pasionale, crime efectuate din gelozie. Acest lucru este mai frecvent întâlnit din partea bărbaților.

Cobb (41) a propus următoarele aspecte clinice ca definitorii pentru gelozia patologică, fie că este nevrotică sau psihotică:

1. Comportamentul și gândirea de gelozie sunt nerezonabile din punct de vedere al intensității și expresivității;
2. Individul gelos este convins de vinovăția soției, deși evidențele pentru cei din jur par nerezonabile;
3. O boală psihică este prezentă și poate fi asociată cu gelozia anormală;
4. La unele persoane se pot remarca trăsături de personalitate ce constă în gelozie, suspiciune și posesivitate;
5. Gelozia persistă excesiv și se consolidează singură;
6. Gelozia patologică se focusează pe o persoană specifică;

În gelozia nevrotică, care este asemănătoare sub anumite aspecte bolii obsesiv-compulsive, există o conștientizare a emoțiilor și uneori a iraționalității acesteia. În gelozia delirantă, pacientul este convins de aceasta, iar aceasta începe să îi acapareze aproape tot timpul. Contra-argumentele sunt respinse de acesta. El poate să fie încă funcțional



în alte domenii de activitate, și poate să atragă și pe alții în convingerea sa delirantă.

### **Impactul geloziei patologice**

Gelozia delirantă este agonizantă atât pentru pacient, cât și pentru persoana acuzată de infidelitate. Aceasta din urmă este supusă unui abuz emoțional, iar indignarea sa, protestele și dovezile inocenței sale sunt respinse brutal de acuzator. Violența fizică, în special din partea bărbaților, este frecventă și, la o parte din cazuri, se finalizează cu homicid, uneori urmat de sinucidere (42). Multe dintre victimele geloziei sunt prea terificate să vorbească, iar în cazul concubinajului, acestea acceptă căsătoria în încercarea de a opri acuzațiile.

### **Trăsături clinice**

Credința persoanei în infidelitatea celuilalt este absolută și nu acceptă nicio contradicție. Există, asociat, multă iritabilitate, disperare și, în unele cazuri, agresivitate. Perioade de timp din ce în ce mai mari sunt consumate de pacient pentru a culege dovezi care să-i susțină delirul, iar situații obișnuite sunt interpretate în favoarea delirului; astfel, o inocentă pată poate fi interpretată ca spermă. Victima este supusă unei supravegheri continue și unor nesfârșite interogatorii.

Paradoxal, când persoana geloasă este supusă amănunțit unui interogatoriu referitor la dovezile pe care le are, acestea sunt vagi, însă dacă se menționează acest lucru pacientului, acesta devine iritabil, continuând să-și susțină poziția. Persoana geloasă evită să acționeze decisiv pentru demonstrarea vinovăției partenerului sau inocenței acestuia, această pasivitate fiind interpretată ca un deficit volițional.

Cum s-a mai menționat, acest delir este mai frecvent la bărbați, dar acest aspect poate fi un artefact al faptului că aceștia acționează mai vizibil și sunt mai ușor de descoperit decât femeile. De asemenea, există o legătură între consumul cronic de alcool, sau abuzul de amfetamine și cocaină, și delirul de gelozie, consum care este mai frecvent la bărbați.

### **Tulburarea delirantă: subtipul erotoman**

În erotomanie, pacientul are sentimente erotice puternice față de altă persoană și crede că acea persoană nutrește același tip de sentimente față de ea. Credința este, în majoritatea cazurilor, delirantă,

descriindu-se însă și cazuri nedelirante. S-au descris și situații în care persoana iubită nu există, însă de cele mai multe ori aceasta este reală, însă fără să cunoască situația existentă. Acest fenomen a fost cunoscut ca și sindromul Clerambault.

Clerambault distingea erotomania „pură” sau „primară” de alte cazuri care erau plurisimptomatologice (43). Forma „pură”, descrisă de acesta, se suprapune aproximativ cu descrierea modernă a tulburării delirante, forma erotomană. În literatura mai veche se menționa faptul că delirul erotoman apare mai frecvent la femei, în special la domnișoarele „bătrâne”, dar din ce în ce mai multe cazuri de bărbați au fost menționate în ultimul timp. La ambele sexe sunt descrise emoții heterosexuale, însă există documentație și de cazuri de homosexualitate pentru ambele sexe.

### **Trăsături clinice**

Pacientul tânjește după persoana iubită și crede că această situație este reciprocă. Persoana dorită este adesea inaccesibilă social, fiind vedetă sau o persoană cu status social superior. Rareori se vorbește despre existența unui contact direct cu persoana iubită. În ciuda acestui fapt, pacientul consideră că cealaltă persoană a inițiat relația de iubire prin semnale ascunse sau verbal. Mulți subiecți experimentează sentimente erotice puternice, dar ei afirmă că relația lor este platonice și de aceea cealaltă persoană manifestă o atitudine non-sexuală și protectivă.

În multe situații, pacientul nu acționează pentru a intra în contact cu persoana iubită, deși scrie scrisori sau cumpără cadouri pe care însă nu i le trimite. Când i se dă șansa de a interacționa direct cu persoana iubită, pacientul găsește diferite scuze puerile pentru a nu interacționa cu aceasta. În cazurile în care pacientul încearcă să intre în contact direct cu persoana iubită, de asemenea, scuze false sunt folosite pentru a explica inevitabil respingerea sa.

Boala delirantă are forma tipică a unui sistem delirant bine conturat, cu menținerea relativ constantă a trăsăturilor de personalitate și a capacității de funcționare socială. Credințele delirante pot să fie menținute ascunse. În situațiile în care a fost refuzat „inexplicabil” de către persoana iubită, pacientul poate deveni periculos pentru aceasta/

acesta. Acest lucru se întâmplă mai frecvent la bărbați. Cel mai frecvent, comportamentul motivat delirant este de hărțuire, care, chiar dacă nu este însoțit de violență, prin intruzivitatea și insistența sa, persoana iubită devine speriată și uimită de situație și de acuzațiile altora de duplicitate.

Comportamentul agresiv sever se poate manifesta prin atacuri, răpire sau chiar crimă, uneori a persoanei iubite sau alteori a unei cunoștințe a persoanei iubite și care este văzută ca un rival. Un alt comportament, care a beneficiat în ultimul timp de atenție, este cel de urmărire al victimei, care nu cunoaște identitatea persoanei care o urmărește.

În timp ce femeile sunt mai puțin înclinate spre acte de agresivitate, acestea își manifestă falsele credințe prin căi mai expresive. Astfel, aceasta poate aclama în public faptul că doctorul, psihoterapeutul sau profesorul său nutrește sentimente erotice puternice față de ea. Dacă aceasta are o personalitate bine conservată, este coerentă, cu încredere totală în propria-i poveste și o susține cu vehemență și încredere totală, este aproape imposibil să convingi tot publicul sau autoritățile că acuzațiile sunt total false.

Debutul poate fi insidios sau aparent brusc. Halucinațiile pot fi prezente uneori, dar nu sunt proeminente. Ocazional, prezența halucinațiilor tactile îl duc pe pacient la gândul că a fost vizitat de persoana iubită în cursul nopții (uneori se aseamănă cu sindromul incubus).

Multe cazuri rămân nediagnosticate până când pacientul nu manifestă și expresiv pasiunea existentă. Cea mai comună situație este aceea în care pacientul, după ani de suferință în tăcere, devine depresiv necesitând tratament, iar pe parcursul interviului, să iasă la iveală delirul. Tot atunci, se găsește asociat multă suferință și uneori furie. Însă, dacă pacientul continuă să fie secretos în continuare, istoria delirului nu poate fi obținută. La pacienții căsătoriți, partenerul poate fi total necunoscător față de delirul existent de ani buni (44).

### **Tulburarea delirantă: subtipul grandios**

Acest subtip nu este surprinzător prin conținutul său. Un individ care este de obicei voios, chiar exaltat, și care crede despre el că este bogat sau puternic, nu necesită neapărat ajutor, îndeosebi psihiatric. Dacă acesta rămâne cu o bună funcționare în comunitate, delirul

lui poate rămâne nedetectabil. Anumiți indivizi își valorifică delirul prin aderența la diferite organizații extremiste, grupuri religioase apocaliptice sau secte privitoare la judecata de apoi. Uneori aceste grupuri dezvoltă calități maligne, sub conducerea unui lider delirant dar carismatic, a cărui influență este menținută și prin persecuție. Cei care împărtășesc aceleași idei sunt impresionabili ușori și sunt atrași într-un fel de psihoză în masă (45).

### **Caracteristici clinice**

Puținele cazuri observate până în prezent par a se încadra în două categorii. Prima cuprinde cazurile ale căror stare de beatitudine, extaz este atât de accentuată încât ei se neglijează total în îngrijire. Pe ceilalți îi găsim în custodii, după ce au comis fapte reprobabile sub influența delirului.

Boala trebuie diferențiată de următoarele:

- Mania, în care grandiozitatea este asociată cu euforia, hiperactivitatea și uneori cu iritabilitatea sau suspiciozitate. La fel ca și afectivitatea care este labilă, și simptomele de grandiozitate sunt schimbătoare;

- Schizofrenia, în care avem o marcată incongruență între afectul exctatic și gândirea relativ săracă;

- Tulburările organice cerebrale, în special cu afectarea prefrontală, care conduc la labilitate afectivă, comportament dezinhibat și un anumit grad de deficit cognitiv;

- Tulburarea de personalitate antisocială, când pacientul se simte deasupra legii și manifestă comportament și idei de superioritate. La aceste cazuri găsim impulsivitate marcantă, lipsa remușcărilor și o lungă istorie de delincvențe.

### **Tulburarea delirantă: subtipul mixt sau nespecificat**

Pentru prima dată, când a fost definită în DSM-IIIR, tulburarea delirantă a fost prezentată ca putând să aibă doar o temă delirantă, ca cele prezentate anterior. În DSM-IV s-a acceptat prezența mai multor teme delirante în același timp în cadrul tulburării delirante – subtipul mixt.

Subtipul nespecificat reprezintă o categorie reziduală în care boala trebuie să aibă forma tulburării delirante, dar în care tema delirantă este diferită de cele menționate anterior.

Nu există date sistematizate pe subtipurile mixt sau nespecificat.

În cadrul ICD-10 se mai găsește categoria diagnostică „**Alte tulburări delirante persistente**” (F22.8). Printre tulburările delirante descrise de-a lungul timpului și care oficial nu se mai regăsesc în clasificările actuale, se regăsește și Parafrenia ce ar putea fi codată indirect în cadrul acestei categorii diagnostice.

### **Parafrenia**

Așa cum a fost subliniat mai sus, parafrenia este un diagnostic căzut în dizgrație, însă dispariția sa a lăsat un gol în repertoriul de diagnostice pe care psihiatrii fie îl ignoră, etichetând fiecare boală ca schizofrenie, fie încearcă, într-un mod ineficace, să îl înlocuiască cu diagnostice ca „psihoză atipică” sau „tulburare schizoafectivă”. Categoria ICD-10, ce reprezintă „alte tulburări delirante persistente” (F22.8), poate fi utilizată pentru cazurile de parafrenie și ar putea, cel puțin, să denote o boală care este legată de tulburarea delirantă.

### **Caracteristici clinice**

Descrierea parafreniei, făcută de Kraepelin (16), este similară cu cea a schizofreniei paranoide, cu delir fantastic și halucinații, dar cu tulburări de gândire relativ limitate și afectivitate bine conservată. În comparație cu schizofrenia, în parafrenie, personalitatea este mai puțin deteriorată și voința este mai puțin afectată. Abilitatea pacientului de a comunica cu ceilalți și de a crea relații emoționale armonioase rămâne bună. În contrast cu paranoia (în prezent definită ca tulburare delirantă), delirul nu este încapsulat, iar ideilor delirante le lipsește structura cvasi-logică.

După cum s-a menționat anterior, o cercetare recentă, condusă de Ravindran și colab., pare să confirme faptul că parafrenia poate fi ușor recunoscută pe baza unor criterii predeterminate și poate fi diferențiată de schizofrenie (23). Acești pacienți prezintă o tulburare care se potrivește îndeaproape cu descrierea originală a lui Kraepelin. În plus, se remarcă faptul că agitația și comportamentul delirant sunt predominante în stadiul acut, reprezentând, în mod frecvent, un răspuns la trăirile delirante și halucinante. În cadrul studiului, aproape jumătate dintre pacienți au fost descoperiți datorită numeroaselor plângeri nejustificate pe care le-au făcut către autorități, indicând un eșec în evaluarea realității, dar cu păstrarea judecății sociale.

Atunci când simptomele psihotice se diminuează suficient încât să permită o comunicare mai bună, conservarea comportamentului emoțional cald și a sociabilității devine evidentă și este în contrast cu schizofrenia tipică, dar aceste persoane vor prezenta încă tulburări de gândire pe o scară largă, multiple idei delirante și insight slab.

Elementele definitorii sunt realizate de:

- caracterul fantastic al temelor delirante, cu pondere majoră a imaginarului;
- juxtapunerea unei lumi imaginare realului, în care bolnavul continuă să se adapteze bine;
- Menținerea îndelungată a nucleului personalității;
- Predominanța limbajului asupra acțiunii.

Boala este cronică și progresivă în majoritatea cazurilor. Pot apărea fluctuații ale severității, dar, în prezent, acest fapt poate fi în legătură cu perioade intermitente de tratament, alternând cu non-complianța pacientului. În ciuda relațiilor bune pe care le stabilesc cu personalul medical și cu ceilalți pacienți, parafrenicii au adesea un insight slab și o slabă apreciere asupra bolii lor. În timpul spitalizării sunt complianți la tratament și de obicei răspund bine la neuroleptice, în așa fel încât, în mod superficial, ei apar ca fiind, într-un mod remarcabil, normali în momentul externării. Totuși, ideile delirante rămân active într-un mod acoperit și un procent mare dintre pacienți recad, în mod repetat, după externare, din cauza discontinuării terapiei. Din fericire, mulți pacienți nu suferă deteriorări majore chiar și după mai multe acutizări.

### **Sindromul delirant de falsă recunoaștere**

Abilitatea de a recunoaște fețele oamenilor și de a face diferența dintre ele reprezintă un proces uman fundamental și, în mod normal, noi suntem adaptați la acest lucru. Nevoia biologică pentru recunoașterea fețelor este prezentă de la naștere, iar această capacitate o achiziționăm pe parcursul începutului vieții.

Începând cu 1923, când Capgras și Reboul-Lachaux au raportat, pentru prima dată, iluzia sosisilor sau „delirul dublurii”, s-a constatat un interes crescând asupra acestui fenomen de nerecunoaștere a feței sau a persoanei. Cazurile în care delirul de falsă recunoaștere este principalul

simptom al bolii, sunt, din multe puncte de vedere, similare cu cele delirante persistente. Trebuie menționat faptul că acesta poate apărea în manieră superficială, ca și simptom secundar, în cazuri de schizofrenie, de tulburare afectivă severă sau demență, iar în cadrul acestora apare mai degrabă ca un fenomen decât ca un sindrom (46).

### **Trăsături clinice (47)**

Există patru variante principale ale acestui sindrom:

– Sindromul Capgras, în care pacientul percepe în mod fals faptul că o persoană apropiată (prieten, rudă) a fost înlocuită de o alta, aproape identică, un dublu;

– Sindromul Fregoli, unde pacientul crede că unul sau mai mulți indivizi pot lua înfățișarea unor persoane familiare pacientului, cu scopul de a-l persecuta sau fraudă;

– Intermetamorfoza, în care pacientul crede că persoanele din jur și-au schimbat identitatea între ei, astfel A devine B, B devine C, și așa mai departe;

– Sindromul dublului subiectiv, în care pacientul este convins că exact un dublu al său există, un fel de Doppelganger fenomen.

În special în cazul fenomenului dublu subiectiv pot apărea simptome și din cadrul celorlalte variante. Pacientul este convins de înșelăciune, simte că ceva este în neregulă, iar substituția găsește că nu este realizată perfect. Mulți dintre cei afectați sunt extrem de tensionați și speriați, deoarece ei sunt convinși că substituția s-a realizat cu scopul de a-i răni. În unele cazuri, pacienții devin furioși și atacă cu considerabilă violență „impostorul”. Convingerea pacientului este de intensitate delirantă și nu poate fi schimbată prin contraargumente sau prin dovezi.

În unele cazuri, substituția nu implică doar persoane, ci și locuri sau obiecte. O mixtură de depersonalizare și derealizare nu este necomună, în special în stadiile inițiale.

Sindromul de falsă recunoaștere a fost privit ca o curiozitate până recent și nu a fost inclus în DSM-IV sau ICD-10. Dacă acest fenomen apare pe parcursul altei boli, precum schizofrenia, atunci, bineînțeles, este văzut ca un simptom al acestei boli. Dacă este văzut însă ca principalul aspect al acelei psihoze, atunci trebuie privit ca o tulburare *sui generis*.

La cazurile unde există un discret sistem delirant survenit pe un câmp de conștiință clar și pe o personalitate relativ intactă, ar fi normal să i se atribuie pacientului un nou statut în cadrul Tulburării delirante (DSM- IV) sau a Tulburărilor delirante persistente (ICD-10).

## **Polul psihozelor delirante și interferența lor cu celelalte psihoze**

Înțelegerea și delimitarea psihozelor au reprezentat întotdeauna o provocare majoră.

Istoria conceptualizării psihozelor a recunoscut câteva entități nosologice clasice:

- schizofrenia și psihozele de model schizofren;
- psihoza maniaco-depresivă;
- paranoia;
- psihozele atipice.

Dacă psihoza maniaco-depresivă, ca și entitate nosologică, a cunoscut, de la Kraepelin și până la Leonhard și Keskal, o evoluție liniară, cu acceptarea formelor particulare ale patologiei afective, conceptul de schizofrenie a avut parte (și încă mai are) de cele mai multe controverse. Desi Schizofrenia (fosta Dementia Praecox) este considerată de-a lungul psihiatriei ca o entitate clinică stabilă, definirea sa și granițele sale au suferit continue modificări de-a lungul timpului. Asupra acestui concept, cele mai importante amprente le-au lăsat Kraepelin, Bleuler, Jaspers și Kurt Schneider.

Kraepelin nu a prevăzut criterii specifice de definire, însă a subliniat evoluția longitudinal cronică cu deteriorarea pacientului. Spre deosebire de acesta, Bleuler și Schneider au fost mai interesați de aspectul transversal al afecțiunii, elaborând criterii definatorii pentru această afecțiune, criterii care sunt diferite pentru cei doi, ca urmare a faptului că fiecare a pus accentul pe aspecte diferite ale afecțiunii. Jaspers considera că deteriorarea în comunicarea empatică a schizofrenului reprezintă trăsătura de bază, alături de experiențele total necomprehensive ale individului. Plecând de la acest concept, Schneider a operaționalizat mai târziu criteriile sale de prim rang (48).



Statutul diagnostic al Tulburărilor Delirante Persistente, după cum s-a menționat anterior, a reprezentat termen de dezbateri încă de când Kraepelin a lansat conceptul modern de Paranoia, aspect care se menține și în prezent.

Psihozele atipice au fost folosite de diverși autori pentru a defini entități ce nu se regăseau în clasică dihotomie a lui Kraepelin. Ele și-au găsit o consistență diagnostică mai mare în psihiatria japoneză, prin fondatorul lor Hisatoshi Mitsuda (49). În prezent, o parte dintre ele le găsim în cadrul Tulburărilor psihotice acute și tranzitorii.

În prezent, psihozele endogene s-ar putea polariza în 3 direcții (M. Lăzărescu): 1) Psihozele delirante al căror prototip este paranoia; 2) Psihozele schizofrene care au ca nucleu simptomatologia descrisă de Bleuler (sindromul de dezorganizare ideo-verbală și comportamentală, sindromul apato-abulic-amotivațional, sindromul de depersonalizare, sindromul autist); 3) Psihozele afective periodice.

Între acești poli vom găsi cazuri atipice și intermediare atât în ceea ce privește evoluția, cât și simptomatologia episoadelor. Astfel, conform lui M. Lăzărescu, între cei 3 poli vom întâlni: 1) Psihoze delirante ce se apropie de schizofrenie sau de tulburarea afectivă periodică; 2) Psihoze schizofrene ce se apropie de psihozele delirante sau de tulburarea afectivă periodică și 3) Psihoze afective periodice ce se apropie de psihoza schizofrenă sau psihoza delirantă (50).

### **Interferența schizofrenie – tulburare delirantă persistentă**

Clinicienii și cercetătorii actuali comentează mult interferența și tranzițiile între schizofrenie și tulburările afective periodice, dar foarte puțin cele cu psihozele predominant delirante. Astfel, în tranziția mai sus menționată găsim comentate episoadele și tulburarea schizoafectivă.

În prezent, definirea Schizofreniei (incluzând ICD-10 și DSM IV TR) include evoluția cronică a lui Kraepelin, simptomele negative ale lui Bleuler și simptomele pozitive ale lui Kurt Schneider (51).

Schizofrenia, chiar într-un sens foarte larg și lax, nu poate fi diagnosticată doar prin prezența delirului halucinator. Simptomatologia strict delirant halucinatorie nu e specifică schizofreniei. Se cere în plus:

- Simptome negative primare

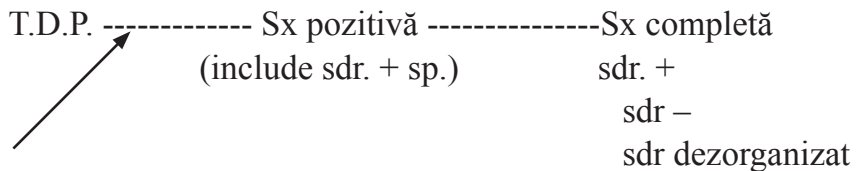
- Dezorganizare ideo-verbală și comportamentală
- Aspecte speciale ale schizofreniei pozitive, constând din simptome de prim rang Kurt Schneider (sdr + sp):

- fenomene de transparență-influență
- halucinații auditive comentative
- simptome relaționale și delir primar
- convingeri de supraveghere speciale

După 1970, simptomele de prim rang ale lui Kurt Schneider au devenit aproape sinonime cu definiția Schizofreniei paranoide. Însă trebuie menționat că aceste simptome se pot găsi și în alte entități nosologice. Acest lucru a fost subliniat și de studiile lui Abrams și Taylor (1973 și 1975), Carpenter și colab. (1973), Koehler și colab. (1977) care au arătat că aceste simptome de prim rang nu sunt patognomonice pentru schizofrenie. (52, 53, 54, 55)

Tulburarea delirantă persistentă (F22.0 conform ICD -10) nu are de obicei sindroamele sau simptomele mai sus menționate (sdr + sp).

Se poate pune problema combinării și tranziției între tulburarea delirantă persistentă și schizofrenie; mai ales dacă se acceptă că există cazuri de schizofrenie ce se exprimă predominant prin simptomatologie pozitivă.



Teritoriul de tranziție

Teritoriul de tranziție menționat mai sus s-ar caracteriza prin simptomatologia TDP, la care se adaugă, în proporție scăzută, sdr + sp. Această simptomatologie este mai scăzută în perspectiva duratei și intensității.

Zona de tranziție dintre Tulburarea Delirantă Persistentă și Schizofrenia paranoidă ar putea fi acoperită de către Alte tulburări delirante persistente din cadrul ICD-ului 10, unde sunt permise prezența vocilor halucinatorii persistente sau de alte simptome schizofreniforme, însă insuficiente pentru a îndeplini criteriile de schizofrenie. În cadrul

DSM-ului nu găsim niciun echivalent pentru acestea. Până în prezent, de la apariția ICD-10, aceste entități nu au fost incluse în niciun studiu, ele fiind incluse de către DSM în cadrul diagnosticului Schizofreniei, iar studiile pe ICD-10 s-au oprit la Tulburarea delirantă.

### **Interferența cu afectivitatea**

Atât DSM-IV, cât și ICD-10 agreează prezența simptomelor afective în cadrul Tulburărilor delirante. Atât tulburările delirante, cât și cele afective reprezintă boli separate, însă cu o relație complexă între ele. Este cunoscut faptul că anumite cazuri, aparent boli afective tipice, evoluează apoi ca tulburare delirantă sau schizofrenie. Și reciproc, boli, care inițial sunt diagnosticate ca tulburări delirante, pot evolua apoi ca o boală bipolară tipică. De asemenea, au fost raportate cazuri de deliranți persistenți care au reacționat bine la medicație antidepresivă, aspect ce ar sugera existența unei posibile tulburări afective asociate tulburării delirante.

Simptomele afective, în special disforia asociată cu anxietate, sunt frecvent asociate tulburării delirante, iar la deliranții cu delir de grandoare găsim frecvent asociat dispoziția elevată, fără a fi vorba însă de un episod maniacal sau hipomaniacal. Se observă și apariția suicidului la acești pacienți, însă frecvența acestuia nu este cunoscută.

Munro atrage atenția și asupra apariției tulburărilor afective în perioada de remisie a tulburărilor delirante, uneori acestea putând fi foarte severe și cu risc suicidar. El menționează apariția acestora la deliranții persistenți, tratați cu neuroleptice, și care răspund la acestea, sugerând o posibilă implicație a neurolepticelor în apariția tulburărilor afective. Astfel el recomandă monitorizarea tuturor cazurilor de deliranți pentru apariția posibilelor simptome afective în timpul remisiunii, și inițierea de tratament adecvat apoi (antidepresive unde este cazul) (26).

### **Interferența depresie monopolară-tulburare delirantă persistentă**

Apariția de simptome depresive în cadrul Tulburărilor delirante este menționată de actualele sisteme de clasificare internațională, ICD-10 și DSM-IV-TR.

Astfel, DSM-IV-TR specifică faptul că episoadele depresive majore apar „probabil” mai frecvent la cei cu tulburare delirantă decât la cei din populația generală (lipsa de studii în acest pol al psihozelor endogene).

Tot aici se menționează că simptomele depresive sunt comune în tulburarea delirantă, dar sunt ușoare și se remit, iar durata lor totală este mai scurtă comparativ cu perioada de delir, și nu justifică un diagnostic separat de tulburare afectivă. Dacă însă simptomele afective ar necesita, ca urmare a îndeplinirii criteriilor și a duratei totale față de perioada delirantă, un diagnostic separat de tulburare afectivă, DSM-ul merge pe varianta comorbidității de Tulburare psihotică fără altă specificație și Tulburare depresivă (bipolară) fără altă specificație.

ICD-10 menționează posibilitatea existenței simptomelor depresive sau chiar a unui episod depresiv complet intermitent.

Din cele menționate mai sus, nu ne este clar dacă depresia este văzută ca parte a tabloului clinic a Tulburării delirante sau reprezintă o comorbiditate frecventă a acesteia. De subliniat că ICD-10 face referire strict la simptome depresive și nu la simptome afective, cum menționează uneori DSM-ul.

Episodul depresiv poate avea diverse intensități și moduri de manifestare, între care se menționează și prezența convingerilor delirante. În mod clasic, acestea se subîmpart în:

- delir cu tematică congruentă (vinovăție, autodeprecieri, hipocondrie, ruină, nimicnicie, inutilitate, negare);
- delir cu tematică incongruentă (persecuție, urmărire-anihilare, prejudiciu).

Uneori, temele se pot combina, dar în multe cazuri, delirul este propriu-zis paranoid, fără o clară corelație cu depresia. Sau, el se manifestă doar sub formă senzitiv-relațională.

Această variantă a depresiei cu delir incongruent este tradițională și inclusă în toate sistemele de diagnostic, înainte de/și distinct de conceptul de tulburare (ep.) schizoafectiv. Tradițional, se acceptă că sunt posibile și halucinații, mai ales auditive.

Diagnosticul diferențial dintre depresia monopolară cu simptome psihotice incongruente cu dispoziția afectivă și Tulburarea delirantă cu simptome depresive poate fi uneori extrem de dificil de efectuat. Nu este însă suficient studiată patologia de interferență dintre delir și depresie, deși se cunosc cazuri în care, de-a lungul timpului, diferențierea este dificilă.

În general, polul psihozelor delirante fiind mai puțin studiat, și acest aspect al tranziției, dintre tulburările delirante și depresia monopolară, este foarte puțin cercetat și clarificat. Astfel, prezența depresiei în cadrul tulburărilor delirante este un aspect mult mai important decât s-ar crede la o primă vedere.

Conform studiului lui Rudden și Sweeney, din 1982, simptomatologia depresivă este mai frecvent întâlnită la sexul feminin (56). Hsiao (1999) menționează prezența simptomatologiei depresive în 43% din cazurile sale de deliranți persistenți, dintre aceștia 20,5% având un istoric de tentative parasuicidare (57). Gover (2007) menționează prezența „tulburărilor depresive” la 64,8% din cazurile de deliranți persistenți, simptomatologie depresivă pe care o vede ca pe comorbiditate (58).

Prezența depresiei, la multe cazuri de pacienți cu tulburare delirantă a ridicat problema „comorbiditate sau simptomatologie a tulburării delirante”.

Anumiți clinicieni văd simptomatologia depresivă ca pe o parte a tabloului clinic al tulburărilor delirante (Seretti, Hsiao), pe când alții o consideră doar ca și comorbiditate (Maina, Marino, Gover) (57, 59, 60, 61).

În cadrul lucrării mele de doctorat „Modele clinico-evolutive ale psihozelor endogene centrate de delir”, am avut un lot de 60 de subiecți cu diagnosticul de Tulburări delirante persistente (F22 conform ICD-10), cu peste 5 ani de evoluție. Simptomatologia depresivă a fost prezentă la 41 de subiecți (68,3%).

Patologia depresiv/delirantă poate fi discutată și după modelul în care este conceptualizată, în prezent, depresia anxioasă, ca o posibilă entitate clinică distinctă.

Această intersecție între tablouri psihopatologice, considerate clasic ca entități nosologice distincte, a fost consfințită prin acceptarea oficială de DSM-IV și ICD-10 a tulburării schizoafective. Din punct de vedere nosologic, însă, aceasta rămâne ambigua.

### **Interferența bipolaritate – tulburare delirantă persistentă**

Prezența de simptome hipomaniacale sau maniacale, în cadrul Tulburării delirante, este menționată indirect doar de DSM-IV-TR, prin menționarea de simptome afective și nu și de ICD-10, care menționează doar simptomele depresive.

Întâlnirea dintre bipolaritate și delirul neschizofren poate fi explicat privind lucrurile sub aspectul spectrelor. Ideea de spectru malativ, care domină în prezent abordarea clinică psihiatrică, deși extrem de interesantă, ridică probleme metodologice mai ales, deoarece, diversele spectre, ce au fost sugerate, au diverse complexități.

Spectrul bipolar, susținut de mulți cercetători, în frunte cu Akiskal, cuprinde nu doar tulburările bipolare I, II și III, ci și persoane cu temperament special (hipertim și ciclotim) sau persoane care fac episoade hipomaniacale în anumite împrejurări speciale (62).

Astfel, oscilațiile afective, observate la unii pacienți cu Tulburare delirantă persistentă, pot fi văzute ca o interferență între spectrul bipolar și cel delirant.

Până în prezent (din cunoștințele actuale ale autorului), niciun studiu sistematizat nu a contabilizat prezența de simptome bipolare în Tulburările delirante persistente.

În lucrarea mea de doctorat, în cadrul lotului de subiecți cu o Tulburare delirantă persistentă (ICD-10) menționat mai sus, simptome de natură bipolară au fost observate la 3,8% dintre subiecți.

## **Tratamentul tulburărilor delirante persistente**

Pacienții cu aceste tulburări sunt, în general, priviți ca greu de tratat și cu o responsivitate terapeutică scăzută, deși ultimele texte vin să dea o notă mai optimistă acestui ultim aspect. Ca urmare a existenței unui număr foarte mic de studii sistematizate, care să urmărească tratamentul acestor tulburări, majoritatea textelor sunt vagi în ceea ce privește aspectul tratamentului. O literatură mai bogată pentru acest aspect găsim pentru subtipul somatic, puțină pentru subtipul erotoman, de gelozie, de persecuție și parafrenie, și inexistentă pentru subtipul de grandoare. Se menționează în primul rând utilizarea neurolepticilor, deoarece, încă, literatura privitoare la utilizarea noilor neuroleptice atipice este încă foarte săracă. Astfel, de primă intenție este considerat pimozidul, un neuroleptic diphenylbutylpiperidinic, neuroleptic ce nu se găsește în prezent, în țara noastră.

Din moment ce atât de mulți pacienți cu tulburare delirantă nu se prezintă la psihiatru, cel mai bine este ca aceștia să fie consultați în servicii non-psihiatrice, atunci când este posibil, de exemplu, în cabinetul medicului curant sau al medicului de familie. Medicul care tratează

cazuri de tulburare delirantă are nevoie de multă răbdare și tact, deoarece majoritatea acestor pacienți nu consideră că ar avea o afecțiune psihică și nu acceptă ideea de a urma tratament.

Este esențial să se înceapă cu cea mai mică doză eficientă, pentru a se evita efectele secundare care, garantat, ar conduce la întreruperea tratamentului. În cele mai multe situații, tratamentul trebuie să fie continuat pentru o perioadă nedefinită, din moment ce tulburarea delirantă este potențial o tulburare pe toată viața. Firește, dozele medicamentului trebuie să fie cele minime, care țin simptomatologia sub control.

În cazul existenței unei simptomatologii depresive asociate, abordarea corectă este să se continue cu doza minimă eficientă de neuroleptic și să se adauge un antidepresiv în doza terapeutică normală.

Toate cazurile de tulburare delirantă ar trebui monitorizate pentru apariția posibilelor simptome afective în timpul remisiunii, și tratamentul trebuie imediat instituit. Dacă apar simptomele suicidare, internarea în clinica și tratamentul sunt recomandate.

Ocazional, în cazuri extrem de severe, terapia electroconvulsivantă este indicată.

### **Orientări actuale**

Patologia psihiatrică centrată pe delir a prezentat interes și a fost studiată, în perioada anilor '60-'80, la Viena și în țările scandinave. Până după DSM-III (1980), sistematizarea nosologică nu era riguroasă, astfel încât unele cercetări nordice au luat ca reper clinic delirul care putea să apară și reactiv (conform concepției scandinave) și în schizofrenie, paranoia sau alte psihoze endogene. După DSM-III, interesul cercetărilor s-a centrat asupra schizofreniei, deoarece, în sistemul american de diagnostic, psihoza delirant persistentă este minimalizată. Practic, nicio cercetare privitoare la medicația neuroleptică nu s-a centrat pe psihoze delirante. În anii '90, după apariția ICD-10 (1992), interesul pentru psihozele delirante, distincte de schizofrenie a reapărut. El, atât cât a existat, s-a exprimat în studii clinice evolutive, cât și în cercetări epidemiologice și psihopatologice. Astfel, studii clinico-evolutive mai recente, asupra unor loturi de subiecți cu tulburare delirantă, sunt cele ale lui Fennig, 2005; Hsiao, 1999; Seretti, 1999; Mayna, 2001; de Portugal, 2008; Gover, 2007. (57, 58, 59, 63)

Trebuie amintite, aici, studiile psihopatologice realizate de școala condusă de Freeman, care, alături de Garety, a contribuit și la realizarea unor definiții operaționale, precum cel pentru delirul de persecuție (2000):

A. Subiectul este convins că s-a întâmplat – sau e pe cale să i se întâmple – ceva rău.

B. Subiectul e convins că persecutorul are intenția să-i producă acest rău.

(Ambele criterii trebuie să fie prezente; delirul de referință este abordat separat).

În ultimii ani au apărut și noi scale de evaluare: Paranoia Scale (Fenigstein și Vanable, 1992), Paranoia/suspiciousness questionnaire (Rawlings and Freeman, 1997), greea et al. Paranoid Thoughts Scale (Green, Freeman, Kuispers et al., 2008), Persecutory Ideation Questionnaire (McKay et al., 2006), State Social Paranoia Scale (Freeman et al., 2007) etc.

Studiile de interpretare psihopatologică, mai ales de orientare cognitivă (și bazate pe neuroștiințe), au luat o mare amploare în ultimii ani. Bental cercetează sistematic teoria atribuirii, pentru a diferenția anormalitatea gândirii paranoide în comparație cu cea depresivă. În ceea ce privește mecanismele psihopatologice, după ce Mahler a demonstrat, pentru unele cazuri, deformarea interpretării semnalelor periferice, iar Hemsley și Garety, tulburarea de raționament probabilistic denumită „jump to conclusion”, Davies susține teza deficienței mecanismului de cercetare a ipotezelor aberante. (64) Multitudinea eforturilor de studiere psihopatologică a delirului a condus la realizarea în ultimul timp a unor monografii de cercetare și sinteză (Bartolotti, – 2010; Lăzărescu, 2011) (65, 66, 67).

Psihozele delirante monotematice, de tip paranoia, cu tematică diversă, continuă să fie unanim recunoscute. Deși sunt considerate, statistic, rare, ele reprezintă puntea dintre psihopatologia centrată pe delir și normalitate, incluzând reacțiile prevalențiale, centrate de o idee supraevaluată, ce apar mai frecvent la persoane particulare sau cu tulburări de personalitate. Sunt vizate, în special, personalitățile cu trăsături de tipul suspiciozității paranoide sau a evitării. Ținându-se



cont de statisticile recente care identifică ideile delirante (paranoide) în populația generală la aproximativ 7% dintre persoane, tema prevalenței reduse a patologiei centrate pe delir se cere regândită.

În prezent, se află în dezbatere și celălalt versant al psihozelor delirante centrate de delir, cel care face tranziția către schizofrenia paranoidă, și anume, independența acestei Psihoze Paranoide cu identitate clinică distinctă de cea a Schizofreniei paranoide, aspect sugerat și de ICD-10, prin categoria diagnostică Alte tulburări delirante persistente.

Un studiu riguros și recent, al lui Marneros (2010), susține această idee. Au fost comparați 33 de subiecți cu diagnostic ICD-10 de Tulburare delirantă persistentă, cu o perioadă de urmărire de 10,8 +/- 4,7 ani, cu 42 de subiecți cu Schizofrenie paranoidă, cu o perioadă de urmărire medie de 12,9 ani. La cei cu tulburare delirantă persistentă s-au decelat: o vârstă mai înaintată de debut, mai puține rude de gradul I cu tulburări psihice, mai puțini au crescut în familii dezorganizate, nu se întâlnesc simptome de prim rang K. Schneider, halucinații primare și simptome negative, sunt spitalizați mai rar și pentru perioade mai scurte, evoluție socială mai bună. De asemenea diagnosticul de Tulburare delirantă persistentă a fost stabil în timp (68).

Cercetarea se înscrie în continuarea celor lui Winokour și Kendler, care au susținut că Tulburarea delirantă (paranoia) este o entitate clinică separată și doar în mod excepțional poate reprezenta un prodrom al schizofreniei.

## Concluzii

După cum au observat majoritatea specialiștilor care s-au ocupat de această arie psihopatologică, informația din această arie este destul de dispersată, puțină și neglijată, fiind necesară o mai mare conștientizare și educație pentru acest pol psihopatologic.

Tulburarea delirantă nu este rară, dar cei mai mulți care suferă de ea rămân în societate, cu grade variate de funcționalitate, rareori acceptând să fie direcționați către un serviciu de psihiatrie. Astfel că, ea este considerată de mulți psihiatri ca fiind rară, deși o evidență clară a acesteia nu există. De asemenea, munca clinică și cercetarea sunt ținute în loc de lipsa de

claritate în diagnostic. Ca să pună ordine în actuala confuzie, clinicianul trebuie să învețe să recunoască tulburarea în forma ei caracteristică și să se aplece cu corectitudine și atenție asupra cazurilor, așa cum sunt ele prezente, din punct de vedere al realității clinice, și să nu se lase distras de clasificările internaționale, uneori rigide și ambigue, ale bolilor.

După cum menționa și Munro, tulburarea delirantă are multe aspecte care o fac interesantă pentru cercetare. Unul dintre ele este faptul că mulți dintre acești pacienți refuză să ia medicația, astfel încât creierul lor sunt frecvent neafectate de neuroleptice, ceea ce este neobișnuit în zilele noastre, într-o boală psihotică cronică pe care vrem să o investigăm. De asemenea, încapsularea sistemului delirant ne permite să studiem anormalitatea și normalitatea concomitentă la același pacient.

Premize pentru o creștere a interesului în acest pol al psihozelor ar exista, pentru că, după cum menționau Kendler și Lăzărescu, Tulburările paranoide ar putea fi al treilea mare grup de psihoze funcționale, împreună cu tulburările afective și schizofrenia (69).

## ***Bibliografie***

1. \*\*\**ICD-10*. Clasificarea tulburărilor mintale și comportamentale, simptomatologie și diagnostic clinic. Editura All, București, 1998.
2. \*\*\* *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
3. Freeman D and Freeman J *Paranoia- the 21<sup>st</sup>-century fear*. Oxford University Press, New York, 2008.
4. Dowbiggin, I. „Delusional diagnosis?The history of paranoia as a disease concept in the modern era”. *History of Psychiatry* 2000;11:37-69.
5. Grover S, Gupta N, Kumar S. Delusional Disorders: An overview. *German Journal of Psychiatry* 2006; 9: 62-73.
6. Kahlbaum K. Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstorungen. Danzig, Verlag von AW Kafemann, 1863.
7. Krafft-Ebing R. Freiherr von; *Lehrbuch der Psychiatrie auf klinischer Grundlage für praktische Ärzte und Studierende*. Stuttgart, F Enke, 1869.
8. Kolle K. *Paraphrenie and Paranoia*. Fortschritte Neurologie Psychiatrie 1931; 3: 319
9. Krueger H. *Die Paranoia*. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1917.
10. Bleuler E: *Lehrbuch der Psychiatrie*. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1 Auflage 1908, 3. Auflage 1920.
11. Schneider K. *Zum Begriff des Wahns*. Fortschritte Neurologie Psychiatrie, 1949; 17: 26.
12. Winokur G. *Delusional Disorder (Paranoia)*. *Comprehensive Psychiatry*, 1977; 18: 511-521
13. Kendler KS. The nosologic validity of paranoia (Simple Delusional Disorder). *Archives of General Psychiatry* 1980; 37: 699-706.
14. Kendler KS, Hays P. Paranoid Psychosis (delusional disorder) and schizophrenia: A family history study. *Arch Gen Psychiat* 1981; 38: 547-551.
15. \*\*\* *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th edition. Revised (DSM-III-R)*. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1987.
16. Kraepelin, E. *Dementia Praecox and Paraphrenia* (trans. by R. M. Barclay in 1919 from the German 8th edition of the „Psychiatrie, eine Lebrbuch für Studierende und Ärzte”, vol. 111, part 2). Edinburgh: Livingstone, 1913.

17. Kleist, K. Is involuntional paranoia due to an organic-destructive brain process? (partially translated by: Förstl, H., Howard, R., Almeida, O. P., *et al* in 1992 from the German paper: 'Die involutionsparanoia. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie., 70, 1-64'). In *Delusion and Hallucination in Old Age* (eds C. Katona & R. Levy), 1913, pp. 165–166. London: Gaskell.
18. Mayer W. Über paraphrene Psychosen. *Z. Ges. Neurol.*1921; 71: 187-206.
19. Roth, M. & Morrissey, J. Problems in the diagnosis and classification of mental disorders in old age. *Journal of Mental Science* 1952; 98: 66–80.
20. Kay D W K & Roth, M. Environmental and hereditary factors in schizophrenias of old age ("late paraphrena") and their bearing on the general problem of causation in schizophrenia. *Journal of Mental Science* 1961; 107: 649–686.
21. Almeida O P „Late Paraphrenia” in *Seminars in Old Age Psychiatry*, Edited by Rob Butler & Brice Pitt, Printed by Bell & Bain Ltd, Thornliebank, Glasgow Chapt 10, 148-163, 1998.
22. Almeida O P, Howard R, Förstl H, *et al* Late paraphrenia: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1992;7: 543–548.
23. Ravindran, A.V., Yatham, L.N., and Munro, A. Paraphrenia redefined. *Canadian Journal of Psychiatry* 44,133-7.
24. Tudose F., Tudose C. și Dobranici L. *Psihopatologie și psihiatrie pentru psihologi*. București: Editura Infomedica, 2010.
25. WHO *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. World Health Organization, Geneva,1993.
26. Gelder, Michael; Andreasen, Nancy; Lopez-Ibor, Juan; Geddes, John. Persistent delusional disorders in *New Oxford Textbook of Psychiatry*. 609-647; Oxford University Press, 2009.
27. Kennedy H G, Kemp L I and Dyer D E. Fear and anger in delusional (paranoid) disorder: the association with violence. *British Journal of Psychiatry* 1992;160:488-92.
28. Ungvari G S and Hollokoï, R I M. Successful treatment of litigious paranoia with pimozide. *Canadian Journal of Psychiatry* 1993; 38:4-8.
29. Rowlands, M W D. Psychiatric and legal aspects of persistent litigation. *Brit J Psychiat* 1988; 153:317-23.
30. Goldstein R L Litigious paranoids and the legal system: the role of the forensic psychiatrist. *Journal of Forensic Sciences California* 1987; 32:1009-15.

31. Cumming W J K The neurobiology of the body schema. *Brit J Psychiat* 1988; 153 (2):7-11.
32. Pruzinsky T. Psychopathology of body experience: expanded perspectives. In *Body images: development, deviance and changes* (ed. T.F. Cash and T. Pruzinsky), pp. 170-89. Guilford Press, New York, 1990.
33. Lyell, A. Delusions of parasitosis. *Seminars in Dermatology* 1983; 2:189-95.
34. Van Moffaert, M. Psychodermatology: an overview. *Psychoterapy and Psychosomatics* 1992; 58:125-36.
35. Anonymous. The matchbox sign (leading article). *Lancet* 1983, ii,261.
36. Munro, A and Stewart, M. Body dysmorphic disorder and the DSM-IV: the demise of dysmorphophobia. *Can J Psychiat* 1991; 36:91-6.
37. Malasi, T.H., El-Hilu, S.R., Mirya, I.A and El-Islam, M.F. Olfactory delusional syndrome with various aetiologies. *Brit J Psychiat* 1990; 156:256-60.
38. Iwu, C.O. and Akpata, O. Delusional halitosis: review of the literature and analysis of 32 cases. *Brit Dent J* 1989; 167:294-6.
39. Marbach, J.J. Psychosocial factors for failures to adapt to dental prostheses. *Dental Clinics of North America* 1985; 29:215-33.
40. Bhanji, S and Mahony, J.D.H. The value of a psychiatric service within the venereal disease clinic. *British Journal of Venereal Disease* 1978; 54:266-8.
41. Cobb, J. Morbid jealousy. In *Contemporary psychiatry* (ed. S. Crown), pp. 68-79. Butterworths, London, 1984.
42. Fishbain, D.B. Suicide pacts and homicide. *Am J Psychiat* 1986; 143: 1319-1320.
43. De Clerambault, C.G. *Les psychoses passionnelles*. Oeuvre Psychiatrique. Presses Universitaires, Paris, 1942.
44. Gillett, T., Eminson, SR and Hassanyeh, F. Primary and secondary erotomania: clinical characteristics and follow-up. *Acta Psychiat Scan* 1990; 82:65-9.
45. Munro A. *Delusional disorder: paranoia and related illness*. Cambridge University Press: 2006.
46. Debruille, J.B. and Stip, E. Syndrome de Capgras: evolution des hypotheses. *Can J Psychiat* 1996; 41: 181-7.
47. Christodoulou. G.N. The delusional misidentification syndromes. *Brit J Psychiat* 1991; 159 (14): 65-9.

48. Tandon R, Nasrallah HA, Matcheri SK. Schizophrenia, „just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Res* 2009;110:1–23.
49. Hatotani N. The concept of 'atypical psychosis': special reference to its development in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 50: 1–10.
50. Lăzărescu M. *Psihiatrie, Sociologie, Antropologie*. Timișoara: Editura Brumar, 2002.
51. Katschnig H. Kurt Schneider's first rank symptoms reconsidered. *Eur Psychiat* 2004, 19 (1): 56.
52. Abrams, R. & Taylor, M. First-rank symptoms, severity of illness, and treatment response in schizophrenia. *Compr Psychiat* 1973;14:353-5.
53. Taylor, M. A., & R. Abrams: A critique of the St. Louis psychiatric research criteria for schizophrenia. *Am J Psychiat* 1975;132:1276-1280.
54. Carpenter WT, Jr, Strauss JS, Muleh S Are there pathognomonic symptoms in schizophrenia? An empiric investigation of Schneider's first-rank symptoms. *Arch Gen Psychiat* 1973;28:847–852.
55. Koehler K, Guth W. Schneiderian-oriented versus Conard-oriented psychiatric diagnosis in the same German clinic. *Br J Psychiat* 1976; 129:446-51.
56. Rudden, M., Sweeney, J., Frances, A. and Gilmore, M. A comparison of delusional disorders in women and men. *Am J Psychiat* 1983; 140: 1575–1578.
57. Hsiao MC, Liu CY, Yang YY, Yeh EK. Delusional disorder: retrospective analysis of 86 Chinese outpatients. *Psychiat Clin Neuros* 1999;53 (6):673-6.
58. Grover S., P. Biswas and A. Avasthi, Delusional disorder: study from North India, *Psychiat Clin Neuros*2007;61: 462–70.
59. Serretti A, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Factor analysis of delusional disorder symptomatology. *Compr Psychiat* 1999; 40: 143–147.
60. Maina G, Albert U, Bada A, Bogetto F. Occurrence and clinical correlates of psychiatric co-morbidity in delusional disorder. *Eur Psychiat* 2001; 16: 222–228.
61. Marino C, Nobile M, Bellodi L, Smeraldi E. Delusional disorder and mood disorder: Can they coexist? *Psychopathology* 1993; 26: 53–61.
62. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III, IV. *Psychiat Clin North Am* 1999; 22: 517–534.
63. de Portugal E, Gonzalez N, Haro JM, Autonell J, Cervilla JA. A descriptive case-register study of delusional disorder. *Eur Psychiat* 2008; 23 (2):125-33.
64. Davies, A.M.A., Davies, M. Explaining pathologies of belief, in Broome M.R. Explaining pathologies of belief, in *Psychiatry as cognitive*

*Neuroscience* (ed. Broome, M.R., Bartoletti, L.), pp 285-326, Oxford University Press, 2009.

65. Bartolotti, L. *Delusion and other irrational beliefs*. Oxford University Press, 2010.
66. Lăzărescu, M. Psihopatologia delirului în perspectiva disfuncției ierarhice a sinelui (I) *Revista Română de Psihiatrie* 2011; 2 (XIII):51-56.
67. Lăzărescu, M. Psihopatologia delirului în perspectiva disfuncției ierarhice a sinelui (II) *Revista Română de Psihiatrie* 2011; 3 (XIII): 103-111.
68. Marneros, A., Pillmann, F. and Wustmann, T. Delusional Disorders – Are they simple Paranoid Schizophrenia? *Schizophrenia Bull* published online November 15, 2010 doi:10.1093/schbul/sbq125.
69. Lăzărescu, M. *Bazele psihopatologiei clinice*. București: Editura Academiei Române, 2010.

# IMPORTANȚA PRIMULUI EPISOD DE PSIHOZĂ ÎN CONTEXTUL PSIHIATRIEI MODERNE

## Conceptul de Prim Episod de Psihoză (PEP)

Istoricul psihozelor și cu precădere al schizofreniei este cel mai interesant ca și cronologie, intensitate și densitate a evenimentelor care i-au marcat parcursul de-a lungul unui secol (1).

După mai mult de 100 de ani de cercetare și practică clinică psihiatrică, trecând prin numeroasele conceptualizări, încă se mai caută un model al psihozei, încă se fac încercări de găsimire a unor criterii clare, distinctive, pentru fiecare tip de psihoză. Pentru că schizofrenia este „regina psihozelor”, cele mai numeroase studii și cercetări au vizat această boală. Ceea ce devenea evident, pentru tot mai mulți cercetători, era necesitatea unei schimbări în paradigma de diagnostic (2).

Carpenter WT, în mai multe articole, pledează pentru o reducere a heterogenității în ceea ce privește diagnosticul de schizofrenie, chiar mai mult, avansează ideea conform căreia, „dacă schizofrenia este mai degrabă un sindrom clinic decât o singură boală, identificarea unor boli specifice în cadrul sindromului ar facilita progresul cunoștințelor și dezvoltarea unor tratamente mai specifice” (3, 4).

Conceptul de prim episod de psihoză a apărut pe fundalul numeroaselor controverse privind atât încadrarea nosologică a cazurilor inițiale de psihoză endogenă, cât și constatarea unei instabilități diagnostice în timp a acestor cazuri. Tot mai multe voci reclamau aceste evidențe, ca atare se impunea găsimirea unui concept mai flexibil și mai puțin restrictiv. În acest context, se remarcă tendința actuală de reînțoarcere la



termenul de Psihoză. Ultimele tentative de redefinire a conceptului de psihoză au condus la focalizarea atenției asupra **Primului Episod de Psihoză (PEP)**. Acesta, este privit ca o perioadă inițială a **Psihozei Timpurii (Early Psychosis)**, care este un concept mai extins, cuprinzând:

– perioada în care se identifică factori de vulnerabilitate pentru psihoză;

– episodul psihotic inițial;

– faza imediat postpsihotică.

Primul episod de psihoză se referă deci la episodul psihotic inițial, în care, persoana afectată devine consumator al serviciilor de sănătate mintală (1, 2).

### **Argumente în favoarea noului concept de Prim Episod de Psihoză**

Multitudinea de studii, din ultimii 30 de ani au ajuns la concluzii comune care s-au constituit în timp ca „avocați” ai schimbării în paradigma de diagnostic.

Peter Berner și Heinz Katschnig de la Universitatea din Viena sunt cei care au inițiat și au promovat această schimbare. În 1983, ei au propus abordarea polidiagnostică pentru proiectele de cercetare formulând diagnostice variate pentru un anumit concept diagnostic.

Mai târziu, în anii '90, McGorry și echipa sa au reluat acest proiect, sub forma abordării multidiagnostice în cadrul instrumentului de evaluare multidiagnostică Royal Park, conceput pentru evaluarea primului episod de psihoză (5, 6).

Acest tip de abordare, polidiagnostică/multidiagnostică a câștigat adepți atât în rândul cercetătorilor, cât și în cel al practicienilor, permițând formularea de diagnostice sindromatice care derivă din concepte diagnostice diferite, parțial suprapuse și care nu se exclud reciproc. O astfel de viziune pare a fi ideală atât pentru clarificarea și unificarea conceptualizării psihozelor, cât și pentru aspectul practic al elaborării unor strategii de intervenție specifice, adaptate nevoilor fiecărui caz nou identificat. După cum observau cei amintiți anterior, în primul episod psihotic, tabloul clinic este polimorf, polisindromatic.

De aceea, în evaluarea pacienților cu un prim episod de psihoză este preferată o abordare sindromatică, în detrimentul abordării diagnostice. Astfel, se pot identifica toate caracteristicile clinice ale pacientului în momentul inițial, de debut, dar și elemente importante din punct de vedere prognostic.

Argumentele pentru noul concept ar putea fi sintetizate astfel (1, 2):

- heterogenitatea clinică a pacienților cu un prim episod de psihoză;
- heterogenitatea evolutivă;
- instabilitatea diagnosticului în timp;
- evitarea expectațiilor prognostice negative;
- evitarea stigmatizării.

### **Un posibil model al PEP**

Înțelegerea psihozei este unanim considerată ca esențială pentru întregul proces de evaluare și pentru domeniul terapeutic, dar și o eventuală estimare a prognosticului pe termen lung. Însă, pentru a înțelege psihoza, este necesară, în primul rând, acceptarea unui model al psihozei, model care poate deveni o bază de lucru atât pentru cercetare, cât și pentru practica clinică. Modelul psihozei și chiar al PEP este asemănător modelului schizofreniei, însă mult mai complex. Strauss și Carpenter considerau că modelul schizofreniei este un model care poate fi definit ca *interactiv, developmental și sistemic* (7, 8, 9). Prin similaritate, modelul PEP, fără a asimila obligatoriu PEP cu schizofrenia, poate fi considerat un model interactiv, developmental și sistemic. Câteva comentarii merită a fi luate în considerare:

1. Variabilele care interacționează fie secvențial, fie simultan, sunt nespecifice și parțial cunoscute;

2. Vulnerabilitatea genetică/componenta genetică este uneori bine definită, alteori doar presupusă; în PEP există o varietate de mecanisme genetice cu grade diferite de impact și cu expresivitate puternică chiar din perioada prodromală și/sau pre-psihotică. La fel de bine însă, pentru indivizii cu un grad de vulnerabilitate genetică bine cunoscut, expresivitatea clinică poate lipsi (indivizii nu vor manifesta boala din spectrul psihotic pe parcursul vieții).

3. Factorii perinatali pot constitui o variabilă independentă care sporesc vulnerabilitatea persoanei pentru a dezvolta o patologie psihotică, iar când interacționează cu factorii genetici și enviromentali, riscul crește atât în cazul schizofreniei, cât și al altor psihoze înrudite. Există deja o multitudine de studii care asociază factorii perinatali cu schizofrenia (10).

4. Înțelegerea și abordarea sistemică a PEP implică o serie de procese care interacționează pe tot parcursul developmental al persoanei.

Părțile componente ale subsistemelor implicate secvențial sau simultan în apariția PEP pot fi conceptualizate ca și diverse arii de funcționare ale individului: de la funcționarea ca și organism, cu organe și funcții interconectate, până la funcționarea ca și parte a unui sistem social cu diferite nivele de organizare.

Complexitatea și heterogenitatea PEP fac ca un model coerent și unitar să fie extrem de dificil de conceput și mai ales dificil în a fi unanim recunoscut. Necunoscutele din acest imens puzzle sunt încă numeroase, în ciuda intensificării eforturilor de a completa informațiile existente. Studiile din ultimii ani, atât cele genetice, cât și cele care utilizează aparatura de ultimă generație, au adus un plus de informație care creează un context general și sporesc șansele de înțelegere a procesului psihotic, în toate etapele sale.

Un model al PEP, considerat și acceptat ca fiind interactiv, developmental și sistemic, are un impact pe termen mediu și lung diferit față de modelul schizofreniei. Impactul asupra evoluției clinice și funcționale este determinat de heterogenitatea și variabilitatea diagnostică, dar și de variabilitatea modelelor evolutive în PEP. Încă nu există studii privind evoluția naturală a PEP, poate și pentru că modelul intervenționist este predominant în lumea medicală, chiar dacă mai sunt și opinii care argumentează pentru o atitudine de expectanță.

În concluzie, un model multidimensional al PEP ar putea avea o relevanță atât pentru etiopatogeneză și tratament, cât mai ales pentru strategiile de prevenție. Un astfel de model este util cercetătorului, dar și clinicianului, pentru a reuși încorporarea informațiilor de tot felul într-o matrice care să constituie baza de lucru în studiul, identificarea și tratarea PEP. Necesitatea unui model pentru PEP devine cu atât mai mult

imperioasă cu cât prin modalitatea de manifestare timpurie a psihozei rămâne încă enigmatică, dificil de surprins, chiar și pentru cei mai experimentați profesioniști din domeniul sănătății mentale.

### **Propuneri pentru modelul psihozei**

De aproximativ un deceniu, eforturile de conceptualizare a psihozei au cunoscut o și mai mare intensificare, și se pare că „deconstrucția” psihozei reprezintă unica modalitate de a clarifica în final conceptul. Este de necontestat faptul că cercetările inițiate în domeniul Primului Episod de Psihoză au determinat o serie de speculații, ipoteze și, în cele din urmă, propuneri pertinente privind schimbarea radicală a perspectivei de evaluare și clasificare diagnostică a psihozelor față de actualele sisteme de diagnostic.

Cele mai incitante semne ale progresului în domeniul psihozelor sunt rapoartele studiilor genomice din ultimii cinci ani („genome-wide association study” – GWAS). Deconstrucția genetică a psihozei a devenit un subiect incitant pentru cercetători, cu atât mai mult cu cât rezultatele studiilor sugerează tot mai mult o conceptualizare nouă a psihozei (11, 12).

National Institute of Mental Health (NIMH) și alte grupuri de cercetare au început, încă din ultimul deceniu, să sprijine și să promoveze studii care duc la înțelegerea tulburărilor mentale ca și tulburări ale creierului. Au fost concepute hărți ale circuitelor neurobiologice ale funcțiilor cognitive și chiar au început a fi explicate modalitățile în care aceste circuite devin disfuncționale în diverse tulburări, inclusiv în cele psihotice. Echipele de cercetători de la NIMH au raportat nu demult trei concluzii definitorii ale cercetării în domeniul psihozelor: 1. Bolile mentale serioase, precum psihozele, apar neurodevelopmental, cu debut al perioadei prepsihotice încă din adolescență (perioadă în care cortexul este încă în proces de dezvoltare); 2. Pentru majoritatea tulburărilor funcțiilor corticale, schimbările în domeniul cognitiv și comportamental survin tardiv, sugerând astfel peexistența unor manifestări biologice cu mult timp înaintea debutului psihozei. 3. Ca și în alte boli complexe, și în psihozele din spectrul schizofren există un determinism pluri etiologic. Aceste informații au stat la baza planului strategic al NIMH și al proiectului

„Research Domain Criteria” (RDoC). Obiectivul declarat al acestuia urmărește și în prezent facilitarea explicării modelului psihozelor și al altor tulburări mentale severe prin integrarea cercetărilor din biologia moleculară modernă, neuroștiințe și științe comportamentale. În final, acest demers este destinat a găsi noi strategii de tratament, inclusiv noi molecule, tratamente psihosociale și alte potențiale intervenții. În colaborare și creând o continuitate a acestui plan strategic, grupul de lucru pentru psihoze, din cadrul proiectului DSM V, propune domenii clinice distincte pentru fiecare clasă de tulburări psihotice, în corelație directă cu circuitele neuronale (13).

În 2009, Jim van Os, unul dintre membrii grupului de lucru pentru psihoze, propune un nou sistem diagnostic pentru psihoze, conform căruia, cei care suferă de psihoză să fie descriși ca având un sindrom numit „salience dysregulation syndrome” (sindromul deficienței proeminente/accentuate) (14).

Jim van Os folosește modelul de psihoză al lui Kapur, în care halucinațiile și delirul survin deoarece persoana are dificultăți în a recunoaște care din experiențele sale mentale sunt relevante. Semnificativ este însă că Os denumește acest nou construct – Sindrom, și nu Boală și își explică decizia prin faptul că un sindrom descrie un set de semne și simptome care tind să apară simultan, dar nu au o cauză comună. El utilizează șase dimensiuni ale sindromului: simptome pozitive, simptome negative, dezorganizare, deficiențe cognitive dezvoltamentale, simptome depresive și simptome maniacale. Utilizând cele șase dimensiuni, Os construiește o diagramă în care severitatea fiecărui simptom sau deficit este cotate separat pentru fiecare persoană cu psihoză. Astfel, cotarea celor șase dimensiuni oferă o reprezentare unică a condiției individuale a fiecărei persoane. Sistemul diagnostic duce în final la divizarea sindromului în trei subcategorii:

1. „salience dysregulation syndrome with developmental cognitive deficits”: reprezentând subcategoria cu deficit cognitiv relativ sever acompaniat de simptome negative mult mai severe și dezorganizare;

2. „salience dysregulation syndrome with affective expression”: pentru cei ce prezintă simptome severe depresive sau maniacale;

3. „salience dysregulation syndrome „not otherwise specified”:

pentru cei ce au simptome psihotice pozitive relative severe și/sau dezorganizare, asociate cu minore deficiențe cognitive, simptome negative sau simptome afective.

Propunerea lui Os a fost foarte mult discutată, cu atât mai mult cu cât, în calitatea sa de membru al grupului de lucru pentru DSM-V, ar putea iniția o schimbare importantă a viziunii nosologice actuale.

Una dintre cercetările recente care a avut însă un impact major asupra conceptualizării schizofreniei și altor sindroame psihotice, în perspectiva dezvoltării DSM V, este cea a lui Dominguez și colab., 2010 (15). Aceștia raportează că o serie de simptome atenuate (pozitive, negative și dezorganizante) asociate cu spectrul schizofren apar cu o frecvență semnificativă la o populație reprezentativă de adolescenți și adulți tineri. Dominguez și colab. ating astfel două aspecte deosebit de importante și dezbătute, cu potențial inovator pentru capitolul de psihoze al DSM V:

- deconstrucția (fragmentarea) psihozei/schizofreniei văzută ca și sindrom în părțile sale componente;
- Prezența simptomelor psihotice atenuate poate fi un bun predictor pentru psihoză.

Dominguez arată, în studiul său, că asocierea simptomatologiei negative și/ sau dezorganizante cu simptomele psihotice atenuate crește relevanța clinică a sindromului și astfel poate identifica persoanele cu risc crescut de a dezvolta un sindrom psihotic franc. Aceste rezultate vin să întărească evidențele conform cărora depistarea și tratamentul precoce al psihozei influențează cursul evolutiv al acesteia și oferă posibilitatea unor strategii eficiente în vederea recuperării.

Ultimele rezultate și propunerile amintite mai sus au dovedit că există un mare grad de rezistență la schimbare în sistemul diagnostic al psihozelor. Ideea de a renunța la vechiul construct numit schizofrenie și de deconstrucție a psihozei este mult prea radicală pentru mulți specialiști în domeniu. Totuși, propunerile DSM-V includ, în cadrul capitolului dedicat psihozelor și o entitate clinică ce ține cont, în mare măsură, de aceste propuneri (și de mai vechile instrumente de diagnostic al fazei prepsihotice): sindromul psihotic atenuat.

# Importanța Primului Episod de Psihoză

## Costurile psihozei

Psihozele reprezintă o problemă majoră de sănătate publică.

Povara (individuală, familială și a societății) rezultată în urma unui proces psihotic este foarte mare și, de cele mai multe ori, dificil de estimat (1, 16). Debutul în adolescență duce la lipsuri majore și dificultăți în procesul developmental soldate cu amenințarea (zdruncinarea) individului ca și persoană independentă, ca și identitate, dar și ca valori individuale. Familia este cea care reacționează prima la aceste schimbări: homeostazia familială distrusă atrage după sine victimizare, sărăcie, izolare, riscuri de a acumula mai multe probleme de sănătate (chiar și fizică) (1, 17, 18).

OMS consideră psihoza activă ca fiind a treia în clasamentul celor mai dizabilitante boli; după OMS, aproximativ 2% din anii de viață trăiți cu dizabilitate („Disability – adjusted life years”) sunt urmarea schizofreniei și tulburării afective bipolare, iar durata medie de viață scade cu aproximativ zece ani în aceste boli. Predicția pentru anul 2020 sugerează că aceste boli vor rămâne în top, prefigurându-se creșterea procentelor actuale (19).

Apariția antipsihoticelor de nouă generație (atipice) a schimbat total imaginea tratamentului în schizofrenie și în psihozele înrudite. Amenințarea efectelor secundare extrapiramidale și a diskineziei tardive a fost dată uitării odată cu diminuarea drastică a acestor efecte, în schimb a apărut un nou profil al efectelor secundare, specific neurolepticelor atipice: sedarea excesivă, creșterea ponderală, amenoreea, galactoreea, dificultățile de dinamică sexuală.

Intervențiile psihosociale au generat și ele un val de optimism în ceea ce privește evoluția psihozelor. Totodată, acest context, în care se accentuează importanța strategiilor comunitare de îngrijiri și a cercetării cauzelor și markerilor evolutivi ai psihozelor, a produs o atmosferă de optimism și de interes crescut pentru debutul și stadiile timpurii ale tulburărilor psihotice.

Cercetările din ultimii 20 ani au dovedit însă faptul ca există întârzieri semnificative în diagnosticul și tratamentul persoanelor care

experimentează un prim episod de psihoză. Nu de multe ori, procedurile de evaluare și intervențiile terapeutice au fost, în cazurile de debut a psihozei, traumatizante, și chiar au indus atitudini negative și acuzații la adresa profesioniștilor din sănătatea mentală.

În acest context, s-a născut ideea unei asociații internaționale: IEPA (International Early Psychosis Association), care își propunea câteva obiective esențiale și un program dedicat celor care experimentau un prim episod de psihoză, dar și familiilor acestora. Principiile de bază ale asociației prevedeau:

- oferirea oportunităților de îngrijire în cel mai scurt timp posibil;
- evaluarea și prevenirea morbidității secundare, cu scopul de a scădea mortalitatea și morbiditatea în primul episod de psihoză;
- crearea unor oportunități de cercetare avansată și continuă pentru testarea eficacității tratamentelor existente și dezvoltarea unor strategii de prevenție secundară.

Specialiștii în domeniu, implicați în elaborarea platformei de programe a IEPA, au prezentat în 2002, la cea de-a treia Conferință IEPA de la Copenhaga, Ghidurile Clinice ale IEPA. În aceste ghiduri se stipula ca intervențiile preventive să se desfășoare în trei faze cheie ale psihozei timpurii:

1. În faza „la risc”, când simptomatologia este subtilă și poate fi confundată cu probleme și dificultăți developmentale specifice adolescenței;

2. În perioada de psihoză francă, în care simptomele rămân netratate și pot duce la riscul apariției dizabilității și chiar al unei dizabilități prelungite;

3. În perioada critică după debutul primului episod de psihoză, care se poate prelungi la 5 ani ca și durată, perioadă în care tratamentul trebuie să fie comprehensiv și specific.

Ducerea la îndeplinire a obiectivelor propuse impunea crearea unor servicii specializate pentru Primul Episod de Psihoză (PEP), precum Centrul de Prevenire și Intervenție pentru Psihozele Timpurii (Early Psychosis Prevention and Intervention Centre) din Melbourne, care a devenit un model pentru toate celelalte servicii



similare în plan mondial. „The International Early Psychosis Association” (IEPA) este, în prezent, o rețea internațională care reunește pe toți cei interesați și implicați în studiul și tratamentul psihozelor timpurii. Asigură și promovează formarea și educarea continuă a profesioniștilor, dar și o platformă generoasă de cercetare în domeniu. Conferințele bianuale ale IEPA reprezintă oportunități de comunicare și împărtășire a experienței echipelor de cercetare în domeniul psihozelor timpurii, dar și de lansare a noi programe de prevenție și terapie.

### **Debutul și evoluția Primului Episod de Psihoză**

Patrick McGorry, la începutul capitolului I „A stich in time...The scope for preventive strategies in early psychosis” (20), citează două afirmații, făcute în urmă cu peste 100 de ani. Aceste citate – pot fi preluate ca și dispoziții testamentare, sau ca pietre de temelie pentru orice intervenție terapeutică: „it is of the greatest medical importance to diagnose cases of dementia praecox with certainty and at an early stage” (Kraepelin, 1896/1987, p. 23).

„The sooner the patients can be restored to an earlier life and the less they are allowed to withdraw in the world of their own ideas, the sooner do they become socially functional” (Bleuler, 1908/1987, p. 63)

Poate că nu este întâmplător faptul că, după mai mult de un secol, ne reîntoarcem mereu la aceleași concluzii și, citându-i pe clasici, ar părea că nimic nu mai poate fi adăugat.

Da, este adevărat că, iată, noțiunea de prevenție în schizofrenie și în tulburările psihiatrice are o istorie care practic se suprapune cu istoria psihozei însăși. Mai dramatic este, însă, faptul că aceste concluzii și dezbaterile aferente încă împart lumea psihiatrică, și nu numai, trecând de la imaginea progresivă a dezastrului la optimismul încă prea timid al celor care cred cu tărie în recuperare.

Înainte „erei neurolepticelor”, pesimismul kraepelian putea fi explicat prin multitudinea cazurilor în care tineri afectați de schizofrenie apăreau în instituțiile psihiatrice mult prea târziu, în stadii severe ale bolii, unii chiar cronicizați și irecuperabili.

Cei având o evoluție favorabilă după un prim episod de psihoză erau prea puțini și nu mai apăreau în contact cu serviciile psihiatrice (Bleuler, 1908).

Apariția antipsihoticelor și, mai ales, apariția antipsihoticelor atipice, cu posibilitatea alegerii unor opțiuni variate și complexe, a adus o perspectivă mai generoasă asupra evoluției pe termen lung. Mai mult, a creat un context extrem de favorabil în ceea ce privește înțelegerea și îngrijirea pacienților care experimentează psihoza. În ciuda acestui context generos (atât pentru profesioniști, cât și pentru pacienți), există încă motive de îngrijorare și există încă voci ale profesioniștilor din domeniu care își exprimă scepticismul. De ce am fi sceptici în secolul 21? De ce ar trebui să ne îngrijoreze și să ne preocupe debutul și evoluția primului episod de psihoză?

În opinia mea, există cel puțin trei argumente esențiale, care ar trebui să fie luate în considerare de orice plan strategic de sănătate mentală:

1. Îngrijirile/serviciile acordate persoanelor care experimentează PEP sunt, de cele mai multe ori, tardive, inadecvate, agresive/ dăunătoare; unele persoane nu beneficiază de îngrijiri niciodată!

2. Există deja suficiente evidențe care sugerează existența unor oportunități pentru prevenția secundară eficientă, cu posibilitatea scăderii semnificative a morbidității și mortalității asociate cu psihoza.

3. Cercetarea epidemiologiei, neurobiologiei și aspectelor psihosociale ale psihozei timpurii pot facilita intervențiile precoce și prevenția secundară.

Pornind de la aceste argumente privind importanța fazelor timpurii ale psihozei, putem întrezări și „punctele slabe” sau zonele ce impun maximă atenție atunci când e vorba de un prim episod de psihoză:

1. Prodromul: perioadă distinctă în evoluția PEP, de cele mai multe ori nerecunoscut sau minimalizat ca importanță;

2. Modalitățile de debut și de evoluție a PEP, cu implicații asupra prognosticului pe termen scurt, mediu și lung;

3. Strategiile terapeutice: de inițierea lor precoce depinde prognosticul recuperator.

## Prodromul în Primul Episod de Psihoză

De foarte multe ori, anamneza pacienților diagnosticați cu PEP identifică retrospectiv existența unor simptome care, mai ales la adolescenți, pot părea mai degrabă particularități ale acestui stadiu developmental, știut fiind faptul că adolescența se caracterizează prin schimbări profunde emoționale, intelectuale și sociale.

Pe de altă parte, 5-10% din populația generală experimentează tranzitoriu tulburări de percepție, suspiciozitate excesivă, idei de referință, idei bizare, fără ca aceste simptome să afecteze funcționalitatea. Diferența între aceste fenomene și simptomele psihotice clare este dată de intensitatea, frecvența și măsura în care acestea afectează funcționalitatea persoanei. O serie de studii retrospective, referitoare la primul episod de psihoză au identificat astfel de fenomene.

Există o serie de evidențe care indică faptul că simptomele psihotice atenuate nu evoluează inevitabil spre psihoza francă și pot fi întâlnite, alături de experiențele „psychotic-like”, cu o rată chiar mai crescută decât tulburările psihotice în populația generală, fără a surveni pe parcursul vieții tranziția la psihoză.

Problema diferențierii între „normal” și „anormal” are implicații importante pentru definirea prodromului. Dacă experiențele așa-numite normale au o evoluție staționară, nu la fel se întâmplă cu simptomele psihotice atenuate. Acestea din urmă pot avea o evoluție variabilă, fie apar și apoi se rezolvă spontan, fără niciun tratament, fie apar intermitent, ca răspuns la anumiți stresori, fie apar și rămân persistente, cronice, însă fără a produce distress și fără a determina cererea de ajutor, fie se pot înrăutăți/accentua și poate apărea tranziția la psihoza francă (1).

Clasic, perioada care precede psihoza era denumită „faza premorbidă”. În realitate, această perioadă acoperă două faze distincte: faza premorbidă (care poate acoperi chiar zeci de ani) și faza prodromală. Conceptul – prodrom – este în mod uzual folosit în medicină, marcând perioada de timp în care se identifică simptome ce preced debutul clar al unei boli.

Prodromul a fost definit inițial ca perioada prepsihotică ce precede o recădere la pacienții cu diagnostic deja stabilit de psihoză. Ulterior, s-a

impus o distincție între prodromul inițial *versus* prodromul de recădere! Astfel, au fost găsite definiții care să corespundă perioadei considerate ca fiind prodromul inițial, cel din primul episod de psihoză (21):

– Keith & Matthews, 1991: „un grup heterogen de comportamente având o relație temporală cu debutul psihozei”;

– Loebel & co., 1992: „intervalul de timp scurs de la apariția unor comportamente neobișnuite la debutul simptomelor psihotice”;

– Beiser & col., 1993: „perioada de la primele simptome remarcate până la apariția simptomelor psihotice proeminente”;

Ceea ce este comun tuturor definițiilor pentru prodrom este prezența simptomelor și relația temporală cu debutul psihozei. Decurg de aici două importante implicații:

– Persoana, fiind simptomatică pe parcursul perioadei prodromale, va solicita ajutor, așadar, poate fi ***detectabilă***;

– Persoana poate dezvolta boala după finalizarea fazei prodromale; aceasta sugerează că procesul de tranziție de la prodrom la psihoza francă poate fi ***detectabil***.

Procesul de conceptualizare a prodromului a necesitat găsirea unor metode eficiente de investigare a acestuia. Se identifică două mari direcții în acest demers (21):

#### A) Metoda pasivă/retrospectivă

– Reconstrucția retrospectivă: informații detaliate de la pacient, aparținători și alte surse de informație (metodă inițiată în urmă cu un secol de Bleuler și utilizată ulterior de mulți alți cercetători: Bleuler, 1911/1950; Kraepelin, 1919/1921; Conrad, 1958; Meares, 1959; Bowers, 1966, 1968; Freedman, 1966; Stein, 1967; Fish, 1976; Docherty, 1978; Huber, 1980; Hafner, 1992-1994; Hambrecht, 1994; Beiser, 1993).

– Interviuri cu pacienții în stadiul timpuriu al psihozei (Chapman, 1959, 1966; McGhie & Chapman, 1961; Varsamis & Adamson, 1971; Freedman & Chapman, 1973).

#### B) Metoda pro-activă

– Observarea și monitorizarea pacienților în timpul dezvoltării psihozei (Walker, 1991; Hafner & col., 1992; Anonymous, 1950; Bowers, 1965).

– Utilizarea prodromului recăderii ca model pentru prodromul din primul episod de psihoză (prodromul inițial) (Docherty & col, 1978; Herz & Melville, 1980; Donlon & Blacker, 1973; Heinrichs & Carpenter, 1985; Subotnik & Nuechterlein, 1988; Birchwood, 1992; Tarrier & col, 1991).

Au fost concepute instrumente structurate și semistructurate pentru evaluarea debutului psihozei și a fazei prodromale:

– evaluarea retrospectivă: RPMIP – Royal Park Multidiagnostic Instrument for Psychosis, McGorry și col, 1990 ; IRAOS – Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia, Hafner și col, 1992; CASH – Comprehensive Assessment of Symptoms and History;

– evaluarea activă: SIPS – SOPS, Th. H. McGlashan și col, 2001; PQ – Prodromal Questionnaire, Tandy Miller 1996.

A devenit, astfel, posibilă descrierea fenomenologiei prodromului. O importantă contribuție, cu relevanță asupra cercetărilor ulterioare, a avut-o Huber și grupul de colaboratori din Bonn. Aceștia au propus ca cele mai timpurii manifestări/simptome din schizofrenie să fie numite generic „simptome bazale” – acestea constituind experiențe subiective anormale în sfera cogniției, atenției, percepției și motilității. Grupul din Bonn a subclasificat simptomele bazale în 2 nivele:

– nivelul 1: cu simptome bazale necaracteristice sau nespecifice;

– nivelul 2: cu simptome caracteristice, mai frecvent întâlnite în schizofrenie decât în alte tulburări non-psihotice.

O analiză a acestor simptome sugerează că simptomele bazale de nivel 1 sunt echivalența simptomelor nespecifice prodromale (simptome subiective din prodromul timpuriu), pacienții fiind diagnosticați frecvent cu tulburări anxioase, tulburări somatoforme sau chiar tulburări de personalitate; simptomele de nivel două sunt de fapt echivalente cu prodromul tardiv, în care sunt decelate simptome psihotice atenuate și/sau așa-numitele simptome negative.

Yung și McGorry (1996) descriu fenomenologia prodromului, sumarizând datele existente în literatură cu cele ale cercetărilor echipei din Melbourne (21). Se evidențiază 8 subtipuri de simptome caracteristice fazei prodromale:

- simptome nevrotice:
  - anxietate
  - neliniște
  - iritabilitate
- simptome afective:
  - depresie
  - anhedonie
  - sentiment de culpă
  - idei suicidare
  - oscilații timice
- schimbări ale volității:
  - apatie
  - pierderea interesului
  - energie scăzută, fatigabilitate
- schimbări cognitive:
  - dificultăți ale atenției
  - ruminări
  - blocajul gândirii
  - dificultăți ale gândirii abstracte
- simptome fizice:
  - acuze somatice
  - scădere ponderală
  - apetit alimentar scăzut
  - tulburări de somn
- simptome psihotice atenuate sau simptome „sub prag”:
  - anormalități perceptuale
  - suspiciozitate
  - schimbarea în modalitatea de reprezentare a sinelui și a lumii
  - schimbări ale afectului
  - schimbări ale motilității
- alte simptome:
  - fenomene disociative
  - simptome obsesiv-compulsive
  - senzitivitate

- schimbări comportamentale:
  - deteriorare funcțională
  - retragere socială
  - impulsivitate
  - comportament bizar
  - agresivitate, comportament disruptiv.

Prodromul este, așadar, o **entitate clinică, potențial detectabilă**, dar care, cel puțin până în ultimii 5 ani, a fost considerat un concept retrospectiv. Identificarea retrospectivă a prodromului și semnificația acestuia nu sunt însă de dată recentă.

Sullivan, încă din 1927, semnală posibilitatea intervenției în fazele timpurii ale psihozelor, intervenție care ar putea îmbunătăți mult prognosticul, atât pentru pacienți, cât și pentru îngrijitorii acestora. Meares, în 1950, scria: „Necesară este nu diagnosticarea precoce a schizofreniei, ci diagnosticarea schizofreniei prepsihotice. Trebuie să învățăm să recunoaștem acel status mental care se va transforma în schizofrenie dacă nu sunt luate măsurile cele mai potrivite pentru a preveni deteriorarea” (22).

La fel, Post, în 2001, sublinia că: „Prevenirea sau întârzierea apariției schizofreniei și a bolii Alzheimer sunt printre cele mai urgente imperative morale, sociale, economice, de sănătate publică și științifice ale vremurilor noastre”.

Studiile privind psihozele timpurii, inițiate prin 1980, aveau la bază tocmai observațiile și ipotezele predecesorilor amintiți. Abia din 1990 însă, odată cu publicarea unor studii de referință, a început o muncă de cercetare focalizată pe psihozele timpurii: identificare precoce și intervenție precoce.

Noțiunea de „intervenție timpurie” în psihoze și schizofrenie a fost promovată de un articol semnat de Richard Wyatt, în 1991, care semnală o evoluție mai bună a pacienților la care terapia antipsihotică a fost inițiată precoce, înainte de debutul clar al psihozei (23).

S-a emis apoi ipoteza conform căreia manifestările timpurii ale psihozelor pot fi identificate și, astfel, prin intervenția timpurie, este posibilă prevenția tranziției la psihoză sau ameliorarea impactului psihozei.

Identificarea factorilor ambientali, care pot crește riscul dezvoltării psihozei, a sporit speranța că acești factori ar putea fi influențați

prin strategii de prevenție primară și secundară. Mai mult decât atât, observația, conform căreia continuarea tratamentului la pacienții cu psihoză francă poate duce la remisiuni de lungă durată, a condus la ipoteza unei „*ferestre de oportunitate terapeutică*” în perioada prepsihotică.

Studiile care își propuneau investigarea prodromului s-au dovedit necesare odată cu publicarea primelor cercetări care concluzionau că tratarea cât mai precoce a schizofreniei poate influența evoluția ulterioară, prognosticul fiind mai bun la aceste cazuri. O serie de grupuri de cercetare în domeniul PEP și-au dezvoltat clinici destinate exclusiv stadiului prodromal al schizofreniei, având ca obiectiv principal evaluarea și potențialul tratament a cazurilor cu risc de a dezvolta psihoză. În 1996, echipa din Melbourne, condusă de Prof. Dr. Patrick McGorry, a stabilit primul set de criterii clinice care s-au dovedit ulterior a fi valide pentru previziunea tranziției la psihoza francă. Cercetătorii, care au utilizat criteriile elaborate de McGorry (ARMS), raportează că 40% din pacienții prodromali devin psihotici (dezvoltă psihoză francă).

Multe alte echipe de cercetare au identificat o serie de *factori de risc pentru dezvoltarea psihozei*:

Carr și colab., în 2000, au inclus în cadrul acestora:

- o Istoricul familial +
- o Complicațiile perinatale
- o Personalitatea premorbidă
- o Evenimente de viață stresante, recente

Yung și colab., în 1998, au elaborat un set de criterii operaționale pentru identificarea indivizilor cu risc de a dezvolta o tulburare psihotică în următoarele 6-12 luni (24).

În 2003, Yung și colab. au identificat 5 variabile considerate ca predictori semnificativi ai tranziției spre psihoză (25):

- o Scoruri GAF <51
- o Scor subscala pentru simptome psihotice BPRS >2
- o Scor SANS pentru atenție >1
- o Subscala HRDS >18

Oliver Mason și colab., într-un studiu prospectiv din 2004 (26), găsesc ca predictori ai tranziției următorii factori:



o Prezența trăsăturilor accentuate sau a tulburării de personalitate schizotipală

o Deteriorarea marcată a funcționalității

o Prezența simptomelor ca:

- Halucinații auditive
- Gândire magică
- Credințe ciudate
- Tocire afectivă
- Anhedonia
- Izolarea socială

În ceea ce privește durata prodromului, studiile retrospective sugerează o variație, de la o perioadă scurtă până la câțiva ani (18, 27, 28, 29, 30). Unele studii au relevat chiar o distribuție bimodală, cu mai puțin de 1 an pentru o parte din pacienți și peste 4 ani pentru o altă parte (31). Alte studii descriu prodrom cu durată de 0 până la 20 ani.

Toate studiile au concluzionat că debutul psihozei după un prodrom variabil ca timp nu poate fi predictibil 100%.

Aproximativ 50% din cazurile UHR nu vor dezvolta psihoză (25). Devine imperios necesar un program de identificare a cazurilor la care este oportună intervenția precoce. Desigur, pentru acest demers, descoperirea unor markeri biologici pentru schizofrenie ar fi esențiali pentru strategiile preventive.

Dezvoltarea unor programe de studiu genetic (Genetic high risk GHR) a reprezentat un pas important în domeniul detecției și intervenției precoce, mai ales pentru schizofrenie. Limitele acestor studii ar consta în durata (sunt proiecte pe termen lung) și costurile excesive, ținând cont și de faptul că doar 9% din indivizii cu rude de gr. I, cu diagnosticul de schizofrenie, ar putea dezvolta ei înșiși boala. De asemenea, o mare parte din indivizii care sunt diagnosticați cu PEP nu au deloc în familie vreun membru cu o tulburare psihotică.

Cercetările genetice din ultimii ani au identificat gene asociate cu schizofrenia, unele având exprimare fenotipică foarte precoce (32,33). Dacă aceste fenotipuri au o putere predictivă relativ mică pentru identificarea indivizilor care vor deveni psihotici, au însă rolul de a

servi ca biomarkeri pentru procese patologice care pot deveni ținta strategiilor preventive.

Cele mai recente exemple ar fi rolul receptorului alfa7 nicotinic și a genei sale CHRNA7 de pe cromozomul 15, cu rol în neurobiologia și transmiterea genetică a schizofreniei (34).

Crearea multiplelor oportunități de diagnostic și intervenție precoce a devenit în ultimii ani o politică de sănătate mentală, cu impact asupra beneficiarilor, dar și a profesioniștilor și cu schimbarea imaginii dezastruoase a psihozei și în special a schizofreniei.

### **Criterii diagnostice utilizate în cercetările privind perioada prodromală din PEP**

Relativ recent, cu începere din anul 2004, au început în toată lumea să fie derulate programe clinice prospective cu focusare pe psihozele timpurii. McGorry și col. au fost pionieri în acest domeniu, dezvoltând un centru clinic care a devenit model de referință pentru cercetările ulterioare ale prodromului: **Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE)**. McGorry și echipa sa (1996) au dezvoltat un sistem de criterii diagnostice prospective extrem de sofisticat, menit să reducă numărul cazurilor fals-pozitive. Termenul „**At Risk Mental State**” (ARMS) a fost folosit pentru a descrie populația la risc de a dezvolta o tulburare psihotică (5, 6, 35, 36).

Sistemul diagnostic elaborat de McGorry identifica 3 categorii de criterii diagnostice pentru indivizii la risc (ARMS):

1. **grupul cu factori de risc ai trăsăturilor și ai stării** (Trait and state Risk Factor Group): istoric familial de boală psihotică sau tulburare de personalitate schizotipală conform DSM-IV sau schimbare recentă a statusului mental;

2. **grupul cu simptome psihotice atenuate**: simptome psihotice sub prag (cum ar fi experiențele perceptuale neobișnuite) care apar de câteva ori pe săptămână, cel puțin pentru o perioadă de 1 săptămână;

3. **grupul cu simptome psihotice scurte, limitate sau intermitente**, care durează mai puțin de 1 săptămână și se remit spontan.

Acest grup de criterii a fost însă criticabil, reproșurile aduse fiind legate de lipsa menționării simptomelor negative.

Cornblatt și col. (1996) au introdus în criteriile de diagnostic ale prodromului și simptomele negative atenuate, descriind astfel în **grupul de risc clinic înalt CHR (Clinical High Risk)** subiecți cu simptome negative atenuate sau simptome dezorganizate, clasificați ca și CHR – și subiecți cu simptome negative atenuate, simptome dezorganizante și simptome pozitive clasificați ca și CHRT. Cornblatt propune o conexiune developmentală între cele două grupuri, grupul CHR – reprezentând stadiul prodromal timpuriu, iar grupul CHR+ stadiul prodromal tardiv (37).

În continuare sunt exemplificate criteriile de diagnostic, dezvoltate tocmai pentru a diagnostica stările prodromale considerate nespecifice:

• **Criteriile „ultra-high risk” UHR** – Criteriile UHR includ 3 categorii de simptome:

- simptome psihotice (pozitive) atenuate;
- simptome psihotice scurte, limitate, intermitente;
- declin funcțional la o persoană cu risc de a dezvolta psihoză.

Criteriile UHR au suportat modificări și au luat naștere **criteriile COPS (Criteria of Prodromal Syndromes)**. Modificările aduceau o măsurare a simptomelor pozitive cu ajutorul scalei pentru simptome prodromale (**SOPS**) (38).

### **Debutul în Primul Episod de Psihoză**

Voi ilustra două asemenea modele:

1) Modelul, imaginat de Knowics și Sharma (39), presupune existența următoarelor stadii:

- faza premorbidă, asimptomatică, caracterizată prin modificări emoționale, cognitive și comportamentale, fără afectarea funcționalității;
- faza prodromală, cu simptome prepsihotice și modificări în funcționarea socială;
- faza psihotică – diagnostic de axă I cu simptome pozitive, negative și dezorganizante;
- faza de remisiune sau postpsihotică, cu un curs variabil.

2) Maier și Cornblatt descriu modelul progresiunii spre schizofrenie, cu patru faze, de la cea proximală la cea distală (40):

1. faza psihotică, ce poate progresa spre schizofrenie;

2. faza prodromală tardivă, cu simptome psihotice, atenuate sau psihoză scurtă intermitentă;

3. faza prodromală timpurie (precoce), cu simptome negative și nespecifice, în principal simptome afective și deteriorare psihosocială;

4. faza premorbidă, cu factori de risc și factori de vulnerabilitate („trait”) prezenți, însă fără afectarea funcționării psihosociale.

Identificarea debutului fazei prepsihotice necesită diferențierea experiențelor „normale” de cele „anormale”. Se pare că acest lucru este cu atât mai dificil cu cât există dovezi, din ce în ce mai multe, că, în populația generală, există o frecvență chiar mai mare a simptomelor psihotice atenuate și a experiențelor „de tip psihotic” (psychotic type experiences) decât frecvența tulburărilor psihotice propriu-zise (Peters și colab., 1999; Peters, 2001; Van Os și colab., 2000 și 2001). Studiile longitudinale au arătat că aceste simptome psihotice atenuate se pot remite spontan după o anumită perioadă, sau pot persista de-a lungul vieții fără a evolua spre psihoză francă (1).

O altă dificultate în cadrul evaluării inițiale este identificarea momentului de tranziție de la faza prepsihotică la psihoza francă. Încă există incertitudini în privința acestui moment evolutiv din cadrul PEP.

Majoritatea clinicienilor nu au dificultăți în a diagnostica o tulburare psihotică francă, însă, recunoașterea simptomelor subtile de tranziție de la faza prepsihotică la stadiul de psihoză încă este o provocare pentru cei mai mulți. Patrick McGorry și Thomas H. McGlashan (42, 43) au descris dilemele și provocările pe care le-au avut pe parcursul mai multor studii privind faza prepsihotică a PEP. Iată câteva din motivele, descrise de aceștia, pentru care recunoașterea debutului unui Prim Episod de Psihoză rămâne o provocare:

### **Situații care complică definirea**

(a) Debutul gradat al simptomelor, în special al simptomelor care par să evolueze din personalitatea de substrat;

(b) Fluctuații în intensitatea și frecvența simptomelor;

(c) Fluctuații în nivelul insight-ului asupra simptomelor;

(d) Individul poate să nu fie conștient că trăirile sale sunt neobișnuite sau anormale;

(e) Individul poate atribui aceste trăiri unei varietăți de surse, unele plauzibile;

(f) Observatorii pot să atribuie simptomele unei varietăți de cauze (explicații) posibile;

(g) Un individ poate să nu fie deranjat de același tip de simptome care ar fi fost deranjante pentru alt individ;

(h) Persoana poate să nu dispună de limbajul necesar pentru a descrie fenomenele;

(i) Persoana poate să nu fie afectată sau să ceară ajutor pentru simptomatologie.

Aceeași echipă a definit și criteriile clinice pentru includerea pacienților în grupul cu risc foarte înalt de a dezvolta o tulburare psihotică.

### **Criteriile clinice PACE pentru grupurile cu risc foarte înalt**

– Vârsta între 14 și 29 de ani

– Trimiși de către un serviciu specializat

– Îndeplinește criteriile pentru unul sau mai multe din grupurile următoare:

Simptome psihotice atenuate (APS):

(a) Prezența a cel puțin unul din următoarele simptome: idei de referință, convingeri stranii, sau gândire magică, perturbări ale percepției, ideatie paranoidă, gândire și vorbire stranie, comportament și aspect straniu.

(b) Frecvența simptomelor: cel puțin de câteva ori pe săptămână

(c) Recente: prezente în cursul ultimului an

(d) Durată: prezente pentru cel puțin 1 săptămână și nu mai puțin de 5 ani

Simptome psihotice intermitente, limitate, scurte

(a) Simptome psihotice tranzitorii: prezența a cel puțin unul din următoarele: idei de referință, gândire magică, perturbarea percepțiilor, ideatie paranoidă, gândire și vorbire neobișnuite.

(b) Durata episodului: mai puțin de o săptămână

(c) Frecvența simptomelor: cel puțin de câteva ori pe săptămână

(d) Simptomele dispar în mod spontan

(e) Recente: simptomele psihotice intermitente scurte să fi fost prezente în cursul anului precedent

Factori de risc ai caracteristicilor (trăsăturilor) și stării

(a) Tulburare de personalitate schizotipală la individul identificat sau la o rudă de gradul I cu tulburare psihotică.

(b) Descreștere semnificativă în starea mintală sau funcționare, menținută pe durata a cel puțin 1 lună și nu mai mult de 5 ani

(c) Recente: reducerea funcționării a apărut în cursul ultimului an.

### **Criteriile de diagnostic PACE conform Scorurilor Evaluării Comprehensive a Stărilor Mintale de Risc (CAARMS)**

Simptome psihotice atenuate

(a) Simptome psihotice subclinice:

– Scor de severitate pe Subscala Tulburărilor de Conținut a Gândirii = 3 – 4;

– Scor de severitate pe Subscala Anormalităților Perceptuale = 3 – 4

Și:

– Scor de severitate pe Subscalele Vorbirii Dezorganizate = 4 – 5

(b) Scor de frecvență de 3-6 pe:

– Subscala Tulburărilor de Conținut a Gândirii

– Subscala Anormalităților Perceptuale

– Subscala Vorbirii Dezorganizate

Pe durata a cel puțin o săptămână

(c) Scor de frecvență = 2 pentru

– Subscala Tulburărilor de Conținut a Gândirii

– Subscala Anormalităților Perceptuale

– Subscala Vorbirii Dezorganizate

În mai mult de două momente, plus

(d) Simptome prezente în cursul anului precedent și nu pentru mai mult de 5 ani

Simptome psihotice intermitente, scurte, limitate:

(a) Simptome psihotice tranzitorii

– Scor de severitate pe Subscala Tulburărilor de Conținut a Gândirii = 6

– Scor de severitate pe Subscala Anormalităților Perceptuale = 5-6

Și/sau:

– Scor de severitate pe Subscalele Vorbirii Dezorganizate = 6

Plus:

(b). Scor de frecvență de 1-3 pe:

- Subscala Tulburărilor de Conținut al Gândirii
- Subscala Anormalităților Perceptuale

Și/sau:

- Subscala Vorbirii Dezorganizate

Plus:

(c). Fiecare episod de simptome este prezent pentru mai puțin de 1 săptămână și simptomele se remit spontan cu fiecare ocazie;

Plus

(d). Simptomele au apărut în cursul anului precedent și nu pentru mai mult de 5 ani

Factori de risc ai trăsăturilor și stării:

(a). Rudă de gradul I cu tulburare psihotică sau tulburare de personalitate schizotipală în pacientul identificat (conform criteriilor DSM-IV), plus

(b). Descreștere semnificativă în starea mentală sau de funcționare: menținută pe durata a cel puțin 1 lună și nu mai mult de 5 ani (o scădere a scorurilor GAF cu 30% de la nivelul premorbid), plus

(c). Reducerea funcționării a apărut în cursul anului precedent și s-a menținut pe durata a cel puțin 1 lună

### **Criteriile de psihoză acută**

(a).

- Scor de severitate pe Subscala Tulburărilor de Conținut al Gândirii = 6
- Scor de severitate pe Subscala Anormalităților Perceptuale = 5-6

Și/sau:

- Scor de severitate pe Subscalele Vorbirii Dezorganizate = 6

Plus

(b). Scor de frecvență mai mare sau egal cu 4 pe:

- Subscala Tulburărilor de Conținut al Gândirii
- Subscala Anormalităților Perceptuale

Și/sau:

- Subscala Vorbirii Dezorganizate

Plus

(c). Simptomele prezente pe durata a mai mult de 1 săptămână.

## **Parametri clinici cu semnificație pentru evoluția PEP**

În ultimii ani se discută tot mai mult despre câțiva parametri extrem de importanți ai PEP: durata prodromului, durata psihozei netratate (DUP = perioada de timp scursă între apariția primelor simptome de psihoză francă și inițierea unui proiect terapeutic) și durata bolii netratate (DUI = durata prodromului + DUP). Interesul tot mai crescut cu privire la acești parametri se datorează faptului că, se presupune (și unele studii au și demonstrat acest fapt) că DUP și DUI ar fi corelate cu modalitatea evolutivă și prognosticul pacienților cu PEP (în special prognosticul pe termen lung) (43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51).

McGorry și colab., în anul 2000, dar și Davidson și Weiser, în același an, au emis ipoteza că, pentru strategiile de prevenție, dar și pentru cele de intervenție precoce, reducerea DUP ar constitui un obiectiv imediat și realist.

În prezent, DUP se menține la valori crescute în cele mai multe țări, chiar și în cele dezvoltate (McGlashan, 1999; Norman și Malla, 2001). Motivele pentru care această stare de fapt persistă încă pot fi, în principal, patru: (1). Pacienții înșiși; (2). Familiile pacienților; (3). Sistemul de îngrijiri primare de sănătate; (4). Serviciile de specialitate psihiatrice. Evident, DUP prelungită se asociază cu întârzieri semnificative în inițierea tratamentului, ceea ce duce implicit la suferință subiectivă și consecințe negative asupra performanțelor și adaptării psihosociale (6, 35, 38).

### **• Dificultățile recunoscute ca stând la baza întârzierii diagnosticării precoce a PEP:**

a) Dificultăți în recunoașterea simptomelor caracteristice primului episod de psihoză;

b) Reținerea (rezerva) în a căuta ajutor;

c) Servicii de sănătate mentală inaccesibile (sau greu accesibile) sau non-responsive;

d) Existența unor comorbidități (uz/ abuz de substanțe psihotrope, tulburări de personalitate, retardare mentală) sau situații speciale (tineri în cursul unor anchete penale, homeless-i tineri).

### **• DUP și evoluția psihozei**

Majoritatea studiilor longitudinale, din ultimii zece ani, **certifică existența unei corelații între debut și evoluția pe termen scurt și lung.**



În plus, se pare că există și o dimensiune clinică, la interfața **duratei** psihozei netratate și a evoluției nefavorabile: simptomatologia negativă predominantă la debut, sau debutul progresiv, lent, dar și debutul cu simptome propriu-zise, ce sunt de intensitate și frecvență extremă (precum delirul de persecuție), se corelează cu debut prelungit și cu evoluție nefavorabilă (1, 6, 18, 31, 43, 44, 45, 46, 47).

Dezbaterile au fost pe măsura importanței problemei ridicate de aceste aspecte și au fost expuse în timp argumente pro, dar și contra intervenției precoce.

Primele și cele mai intens susținute argumente pro intervenție au fost cele ale echipelor profesorului McGorry, susținute de McGlashan și colaboratorii: „este complet lipsit de etică a se întârzia intervențiile într-un prim episod de psihoză” (1, 42).

Durata mare a psihozei netratate (DUP) în schizofrenie s-a dovedit a fi asociată cu remisiune întârziată, sau remisiune incompletă (Loebel și col., 1992) și recăderi psihotice frecvente (Crow și col., 1986).

Lieuwe de Haan și col., 2003, raportează o corelație directă între parametri DUP/DIPT și simptomatologia negativă pe parcursul evoluției PEP (la șase ani de la debutul psihozei). DUP a fost asociat cu recăderi psihotice de intensitate ușoară, în timp ce DIPT a fost asociat cu respitalizări de lungă durată (luni).

Alte studii nu găsesc nicio corelație între DUP și evoluția PEP (Linszen și col., 1998; Johnstone și col., 1999; Robinson și col., 1999; Craig și col., 2000; de Haan și col., 2000; Ho și col., 2000; Hoff și col., 2000; Barnes și col., 2001). Conform altor echipe de cercetare, se pare că DUP ar putea fi asociat cu factori de prognostic precum funcționarea premorbidă, modalitatea de debut (Haas and Sweeney, 1992), și simptome proeminente negative (Norman and Malla, 2001). De asemenea, DUP a fost raportat a fi corelat direct cu recăderile psihotice și remisiunea, dar nu a fost corelat cu alte domenii, cum ar fi funcționarea socială.

Adeptyi amânării intervenției terapeutice se bazează pe o serie de observații clinico-evolutive:

– Evidențe ale cazurilor de psihoze acute, cu DUP scurt și evoluție favorabilă;

– Un prim episod de schizofrenie remis – este sau nu schizofrenie?

De asemenea, se invocă considerente etice (stigma pe care o poate atrage un diagnostic precum schizofrenia; bilanțul negativ în ecuația beneficii/riscuri).

În ultimii ani, câteva studii au emis și ipoteza că reducerea DUP, prin metode active de detecție a primului episod psihotic nu influențează semnificativ evoluția pe termen lung, însă rezultatele nu au fost atât de consistente încât să constituie concluzii, ce ar putea reduce tendința umanistă de a scurta cât de mult suferința celor ce trec prin experiența psihotică.

### **Inițierea intervențiilor terapeutice în PEP**

Strategiile terapeutice trebuie să fie strict corelate, în concordanță cu stadiul PEP și cu nevoile pacientului în suferință. Mc.Gorry și colaboratorii subliniază că pacienții cu un prim episod de psihoză necesită o abordare cu totul diferită față de cea din fazele mai avansate ale bolii (Edwards și colaboratorii, 1994; Mc.Gorry, 1992; Mc.Gorry și colaboratorii, 1996). În opinia autorilor citați, strategiile terapeutice, în cazul pacienților cu psihoză timpurie, trebuie să fie gândite și aplicate într-o manieră care să includă atât tratamentul psihotrop individualizat (cu clase, doze și durata a medicației), cât și tipul, conținutul și stilul intervențiilor psihologice.

Intervenția precoce poate surveni în patru etape importante (5, 6):

- detecție și evaluare;
- management terapeutic în timp util/ imediat;
- recuperarea timpurie și tardivă;
- continuitatea îngrijirilor.

Studiile din ultimii 15-20 de ani nu clarifică aspectele atât de controversate ale PEP, ci chiar dimpotrivă, în unele cazuri, au scăzut șansele de „reconciliere” între cele „două tabere”: profesioniștii, care preferă **atitudinea de expectativă** și abia după ce diagnosticul devine cert să intervină, și **tabăra „intervenționiștilor”**, cei care pledează pentru tratamentul individualizat și precoce al tinerilor cu psihoza timpurie (chiar în perioada prodromală!).

Au fost identificate însă o serie de obstacole în intervențiile prepsihotice, cum ar fi cele enunțate de McGorry și echipa sa (41), fiind urmat de alte echipe de cercetare (51, 52):

- vor exista întotdeauna indivizi care întrunesc criteriile ARMS, dar care nu vor dezvolta o tulburare psihotică.

- O diagnosticare și intervenție terapeutică la acești indivizi suscită o serie de dileme etice din varii motive:

- o Acești indivizi pot deveni extrem de anxioși sau chiar depresivi, având perspectiva unei posibile dezvoltări a unei psihoze/schizofrenii;

- o Aceeași pot deveni sursa stigmatizării (auto și heterostigmatizare);

- o Cei diagnosticați cu UHR pot evita provocările profesionale/sociale, datorită temerii de a nu-și crește riscul de a dezvolta psihoză.

- o Expunerea acestor indivizi la medicația antipsihotică poate aduce mai multe efecte secundare decât beneficii.

Evitarea cazurilor fals pozitive devine astfel o nouă provocare pentru profesioniștii din sănătatea mentală. Strategiile „close-in”, care au ca populație țintă adolescenții și adulții tineri, și strategiile de screening „multiple-gate screening”, imaginate de Bell în 1992, s-au dovedit, până în prezent, cele mai eficiente în scăderea ratei cazurilor fals pozitive (53).

Încă de la începutul anilor '90, cercetătorii în domeniu au observat că, dacă sunt luate în considerare simptomele pozitive, ratele de remisiune, după un prim episod de psihoză, sunt foarte bune (54, 55). Dacă, însă, criteriile de evaluare a evoluției, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, sunt mai „pretențioase” (mai stricte – precum funcționarea cognitivă, ratele recăderilor, recuperarea), există diferențe semnificative în raportările studiilor (54, 55).

#### **• Necesitatea intervenției timpurii în PEP**

Serviciile de detecție, evaluare și intervenție au început, an de an, să fie tot mai performante, în acord cu nevoile pacienților. Obiectivele majore ale acestor servicii au evoluat și ele, iar premiza intervenției timpurii a „globalizat” eforturile mai multor echipe de clinicieni și cercetători din lumea întreagă. Totuși, detectarea, evaluarea și tratamentul unui pacient

cu PEP au rămas o imensă provocare, în ciuda unor ani buni de inovație și cercetare în domeniul psihozelor timpurii.

De ce e necesară intervenția timpurie? Pentru a înțelege, se impune o viziune mai amplă asupra evoluției longitudinale a psihozelor.

Diagnostiche asociate cu psihoza sunt: schizofrenia, tulburarea schizofreniformă și celelalte categorii de tulburări psihotice acute, cu sau fără simptome schizofrene, tulburarea schizo-afectivă, tulburarea afectivă bipolară, episodul depresiv major cu simptome psihotice, episodul maniacal cu simptome psihotice, tulburarea delirantă persistentă.

Cele mai multe tulburări psihotice au o evoluție episodică, cu perioade de recădere precedate de un prodrom variabil, urmate de o remisiune totală sau parțială; recuperarea rămâne un obiectiv fundamental al strategiilor terapeutice. Cunoscând aceste faze evolutive ale psihozei, este de așteptat ca pentru fiecare fază să existe strategii specifice, individualizate, de evaluare și tratament (1).

Din punct de vedere al evoluției pe termen lung, aproximativ 50% dintre pacienții diagnosticați cu psihoză pot avea o evoluție favorabilă după 15 ani de la debut (38% din pacienții cu schizofrenie, versus 55% pacienți cu alte psihoze). Folosind însă criterii mai stricte de evaluare a modelului evolutiv (respectiv pacienți care nu au mai avut episoade acute în ultimii 2 ani, care au un nivel de funcționare satisfăcător și simptome absente), proporția de pacienți care pot fi considerați recuperați scade la 16% pentru cei cu schizofrenie și 36% pentru cei cu alte psihoze (1).

Numeroase studii s-au focalizat pe urmărirea pe termen lung a pacienților cu prim episod de schizofrenie. Majoritatea studiilor, din ultimii 10 ani, raportează procente de 20-30% a pacienților cu prim episod de schizofrenie care sunt în stadiul de recuperare, fără simptome. În 20-42% din cazuri s-au decelat evoluții nefavorabile, cu simptome persistente (absența remisiunii). În ceea ce privește funcționalitatea pacienților cu prim episod de schizofrenie, la cel puțin 50% dintre pacienți se constată o afectare moderată până la severă a funcționalității globale, după 5 ani de evoluție (1, 47).

Jumătate din pacienții care au fost în stadiul de remisiune și li s-a întrerupt tratamentul, la cinci ani de la debut, au evoluție bună.

Alte studii raportează chiar procente încurajatoare (20-30%) de pacienți care, la cinci ani de la primul episod de schizofrenie, sunt încă angajați și și-au păstrat rețeaua socială.

#### Predictori evolutivi pentru evoluția nefavorabilă

- sexul masculin
- afectare cognitivă
- nivel educațional scăzut
- nivel funcțional premorbid scăzut
- debut la vârstă tânără
- istoric de consum de substanțe
- absența prietenilor
- simptome negative la primul episod
- prodrom de tip C (1, 31)

Schizofrenia rămâne asociată cu cele mai lente și slabe recuperări funcționale, pe parcursul evoluției, comparativ cu alte psihoze.

Această scurtă trecere în revistă a datelor privind evoluția psihozelor este un argument care sprijină **ipoteza determinismului multifactorial al prognosticului în PEP.**

Există studii care confirmă că o evoluție bună, în primii doi ani de la debut, este un predictor pentru un prognostic favorabil pe termen lung. Din păcate însă, chiar și în prezent se raportează întârzieri semnificative în depistarea, evaluarea și tratamentul PEP, iar cauzele țin atât de sistemul de îngrijiri (inclusiv politici de prevenție insuficiente sau ineficiente), cât și de potențialii pacienți.

Un nou concept, cel de *întârziere în tratamentul intensiv psihosocial* (Delay of Intensive Psychosocial Treatment – **DIPT**), a fost creat în strânsă corelare cu evoluția psihozei și asociat cu simptomele de serie negativă (56).

Relația între DUP și evoluția PEP este însă mult mai complexă decât pare la o privire superficială. După cum am arătat mai devreme, rezultatele studiilor sunt variate, unele chiar controversate, motiv pentru care relația DUP – model evolutiv în psihoze, mai necesită cercetări prospective multicentrice, pe loturi semnificative de pacienți și pe perioade de timp suficient de lungi pentru a putea trage concluzii pertinente.

În ultimii ani, a crescut mult tendința de a trata PEP cât mai precoce, cu scopul de a reduce suferința individului și povara familială, dar și pentru a crește șansele unei evoluții favorabile pe termen scurt și pe termen lung.

### **• Dileme vechi și provocări noi în Diagnosticarea Psihozei**

Diagnosticul, ca rezultat al unei evaluări mai mult sau mai puțin complexe, are un rol crucial în practica clinică curentă și în sănătatea publică. Cu peste 50 ani în urmă, Feinstein preciza rolul și locul diagnosticului în problemele de îngrijiri de sănătate: „diagnostic categories provide the locations where clinicians store the observations of clinical experience”; „the diagnostic taxonomy establishes the patterns according to which clinicians observe, think, remember and act” (57).

Când se ia în discuție diagnosticarea sau clasificarea de orice tip, validitatea și fiabilitatea diagnosticului sunt două aspecte cruciale (7). **Procedura de diagnosticare** poate fi diferită de la un evaluator la altul, însă în esență, pentru a stabili un diagnostic de etapă și apoi de certitudine în cazul unui pacient cu un posibil prim episod de psihoză, trebuie parcurse câteva etape obligatorii. Trebuie punctuate câteva aspecte cheie pentru procesul de evaluare:

a) Evaluarea trebuie să fie intensivă, însă, în același timp, flexibilă și comprehensibilă.

b) Interacțiunea dintre evaluator/echipa de evaluare și pacient este de cea mai mare însemnătate. Fără a minimaliza importanța evaluărilor paraclinice – testare psihodiagnostică, imagistică cerebrală, EEG, probe toxicologice și alte probe de laborator – baza evaluării diagnostice o constituie relația clinician – pacient, în care clinicianul se poziționează ca și evaluator, participant direct și implicat activ în această relație.

c) Asigurarea unui mediu de evaluare și a unui context de evaluare care să ofere confort și siguranță atât pacientului, cât și evaluatorului, și este, de asemenea, o premiză importantă pentru succesul evaluării. Familia pacientului poate deveni un partener important (1).

Evaluarea inițială a unui pacient cu un prim episod de psihoză trebuie să fie pe tot parcursul său un schimb de informații, mai degrabă

decât un interogatoriu care este denumit de unii „interviu „. Mai presus de toate criteriile de diagnostic este în acest proces bilateral/bidirecțional, **ascultarea empatică și înțelegerea experiențelor trăite de pacient** (și uneori de familie) (9).

Discuțiile și controversele privind o mai bună clasificare și definire a psihopatologiei au o lungă istorie, însă, în ultimii 10, ani au îmbogățit perspectiva taxonomiei tulburărilor mentale. Actualele sisteme de clasificare, DSM IV (American Psychiatric Association 1994) și ICD-10 (International Classification of Diseases, World Health Organization, 1992) au stârnit critici încă de la apariția lor, critici ce au dus în ultimii ani la dezvoltarea unor grupuri de lucru care, în perspectiva DSM-V, să găsească soluții pentru îmbunătățirea și clasificarea criteriilor de diagnostic și a categoriilor diagnostice.

Robert E. Kendell (58) sugerează că, pentru o nouă taxonomie, îmbunătățită față de cea precedentă, sunt necesare 5 criterii:

1. să fie mai comprehensivă;
2. să fie ușor de utilizat;
3. să aibă semnificație clinică;
4. să aibă o reliabilitate crescută;
5. să aibă o validitate crescută.

Nu este de neglijat faptul că aceste criterii pot avea o importanță diferită în funcție de utilizatorii sistemelor de clasificare diagnostică, de nevoile și implicarea lor într-un domeniu/clasă diagnostică sau la o gamă mai largă de pacienți.

Pornind de la aceste criterii, Asociația Psihiatrică Americană (APA, American Psychiatric Association) a decis elaborarea celei de-a cincea ediții a DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), estimat a intra în vigoare între anii 2007 și 2010. Grupurile de lucru au investit timp, energie și expertiza celor mai mari personalități din lumea psihiatrică, și iată că lucrarea nu s-a finalizat, iar DSM-V este încă într-un stadiu ce nu permite elaborarea unor concluzii clare și definitive.

## **Eterna dilemă: Dimensional versus categorial**

Wittenborn și colaboratorii (1953) au elaborat o reprezentare în 9 dimensiuni a fenomenologiei tulburărilor psihotice; după modelul său, au fost create alte modele de reprezentare a simptomatologiei depresive (Kendell, 1968) și a schizofreniei cronice (Liddle, 1987), existând chiar încercări de reprezentare a întregii arii de psihopatologie (Eysenck, 1970). Reprezentarea dimensională are ca avantaje rezolvarea problemelor privitoare la patologiiile de limită, dar și a situațiilor de comorbiditate, fiind și cu utilitate în predicția evoluției pe termen lung. Totuși, în ciuda acestor avantaje, o clasificare care să adopte un format predominant dimensional, este greu de conceput pentru tulburările mentale (59). Clasificările bolilor sunt încă fidele reprezentării categoriale, pentru toate bolile, atât în medicina somatică, cât și în psihiatrie.

Cea mai convingătoare, în ceea ce privește validitatea diagnostică, ar putea fi cercetarea etiopatogenică a tulburărilor mentale. În ultimii ani, s-a dezvoltat un puternic curent de cercetare, cu echipe multidisciplinare implicate în studierea bazelor genetice și a imagisticii tulburărilor mentale, și cu precădere a tulburărilor psihotice. Pentru următoarele decenii, putem estima o creștere a acestei activități de cercetare, atât pentru stările psihotice clar constituite, cât și pentru stările prepsihotice, mai greu de identificat și de delimitat. Studiile epidemiologice viitoare vor putea aduce mai multe noutăți și clasificări privind factorii de risc, atât individuali și familiali, cât și cei de mediu. Există deja, la ora actuală, dovezi suficient de convingătoare privind aportul genetic în tulburările mentale severe. Pentru cei preocupați de studiul genetic, dar și pentru cei implicați în efortul de clasificare a bolilor, va deveni extrem de dificil abordul nosologic al tulburărilor mentale, cu atât mai mult cu cât determinismul genetic este complex și multiplu. Există gene care sunt răspunzătoare de mai multe tulburări psihice, din arii psihopatologice diferite, și aici este intens dezbătut cazul schizofreniei și al tulburărilor afective majore.

Iată deci că o abordare etiopatogenică a tulburărilor psihice poate conduce la o clasificare categorială a acestora doar luând în considerare existența unei interacțiuni complexe a factorilor genetici și de mediu



care generează tablouri psihopatologice clare și bine definite, ce pot sta la baza unor sindroame clinice semnificative.

Psihozele funcționale, în ciuda multiplelor studii și eforturi de cercetare etiopatogenică, nosologică și evolutivă, încă nu au fost pe deplin clasificate în toate aceste arii. Există, la ora actuală, dezbateri ale adepților care validează fie modelul categorial, fie cel dimensional al psihozelor (59).

Modelul categorial s-a dovedit inițial a avea mai multe avantaje, unele din cele mai dezbătute fiind următoarele:

- modelul categorial derivă din modelul medical și, prin urmare, este mai apropiat acestuia (conceptul de boală este comun celor două modele);

- clasificarea categorială a psihozelor vine în întâmpinarea nevoilor clinicienilor, pacienților, dar și a altor părți interesate, un diagnostic categorial fiind ușor de utilizat și comprehensibil;

- există dovezi multiple care vin în sprijinul modelului categorial, cu atât mai mult cu cât schizofrenia este considerată a fi o boală cu evoluție cronică, iar tulburarea afectivă bipolară are o evoluție ciclică.

Dihotomia Kraepeliană, care a stat la baza clasificării actuale a psihozelor funcționale, a suferit schimbări semnificative în timp:

- conceptul de boală maniaco-depresivă este în prezent înlocuit de o diferențiere clară între tulburarea afectivă bipolară și tulburarea depresivă recurentă (sau tulburarea depresivă majoră, conform DSM-IV);

- simptome precum avoliția și disocierea, care au fost descrise ca simptome nucleare ale schizofreniei (reprezentând, totodată, manifestări distincte în „dementia precox”), au fost înlocuite de simptomele de prim rang ale lui Schneider, considerate a avea specificitate și fiind acceptate și validate în sistemele de diagnosticare europene. Aceasta, cu atât mai mult cu cât aceste simptome pot fi prezente și în alte tulburări psihice, nefiind specifice sau esențiale pentru diagnosticul de schizofrenie;

- există multiple studii care, în afara unor entități diagnostice distincte, precum schizofrenia, tulburarea afectivă bipolară și tulburarea depresivă majoră, identifică un alt grup distinct, cel al tulburărilor schizo-afective;

– sindroame clinice, precum cel depresiv, anxios, obsesiv sau chiar utilizarea/dependența de substanțe, apar în cadrul schizofreniei și al psihozelor înrudite la rate semnificative.

Sunt autori care identifică însă câteva aspecte importante, neacoperite de modelul categorial. Cele mai intens discutate sunt:

– Mai multe tulburări mentale pot fi considerate ca făcând parte dintr-un spectru dimensional: spectrul afectiv, spectrul obsesional și spectrul psihotic.

– Fiecare din aceste tulburări este constituită din câteva dimensiuni, cum ar fi cea cognitivă, dimensiunea simptomelor pozitive, cea a simptomelor negative ș.a.m.d.

– Utilizând o abordare dimensională, ar însemna să ne adresăm terapeutic doar unei dimensiuni patologice de simptome sau sindroame și nu unei entități patologice.

– Validitatea abordării categoriale este însă pusă sub semnul întrebării de heterogenitatea diagnostică; atât DSM-IV cât și ICD-10 conțin numeroase combinații clinice. În ceea ce privește heterogenitatea tabloului clinic și heterogenitatea diagnostică, acestea au fost argumente esențiale pentru **dezvoltarea conceptului de prim episod de psihoză**.

– Există, de asemenea, o heterogenitate evolutivă a psihozelor funcționale. Studiile longitudinale pe termen lung raportează rezultate contradictorii în ceea ce privește ipoteza inițială a lui Kraepelin. Multe studii evolutive demonstrează existența unei suprapuneri individuale și familiale a schizofreniei cu tulburarea afectivă bipolară. Este interesant faptul că, și în studiile efectuate de echipe de cercetare din cadrul proiectului pentru studiul psihozelor endogene în Timișoara, urmărirea prospectivă, dar și retrospectivă a pacienților identifică atât heterogenitatea diagnostică a primului episod de psihoză, cât și suprapunerea în timp a simptomelor afective și mixtarea cu cele de serie schizofrenă (1, 2, 30, 31, 45, 46, 47).

Studii internaționale raportează rezultate asemănătoare: cazuri cu debut de schizofrenie care, pe parcursul evoluției devin pur afective (bipolari) sau invers. Conform unor statistici (Van Os, Verdoux H., 2003), efectuate la 5 ani de urmărire de la debut, la pacienți care, la un prim

episod, au fost diagnosticați cu episod maniacial sau mixt, doar 63,6% din ei au păstrat diagnosticul de tulburare afectivă bipolară; 14,5% au fost diagnosticați, la 5 ani de la debut, cu tulburare schizo-afectivă, iar 20% cu schizofrenie.

– Diferențierea clinică rămâne de multe ori dificilă, iar schizofrenia, ca și entitate clinică, e greu de delimitat, pe de o parte, de tulburarea afectivă bipolară, iar pe de alta parte, de tulburarea de personalitate schizotipală.

– Deși a trecut un secol de cercetări și controverse, schizofrenia nu reprezintă nici în prezent un construct clar definit. Independent de aspectul clinic, de multe ori atipic sau subsindromal, încă nu există metode paraclinice de diagnosticare a schizofreniei și a subtipurilor de schizofrenie. Etiopatogeneza schizofreniei, în ciuda unor reale progrese ale cercetării genetice și imagistice, este încă departe de a fi complet elucidată.

– Analiza longitudinală a mai multor loturi de pacienți cu schizofrenie identifică o evoluție favorabilă, cu recuperare clinică și funcțională sau îmbunătățire semnificativă pe termen lung. Revenind însă la modelul evolutiv Kraepelin, numeroși autori certifică existența acestui model, cu deteriorare progresivă, și la pacienții diagnosticați cu tulburare afectivă bipolară.

– Nu în ultimul rând, este important de menționat faptul că este evidentă heterogenitatea pacienților care sunt diagnosticați cu schizofrenie sau alte tulburări din spectrul schizofren; factorii individuali, cauzali și neuropatologici diferă în mod esențial de la unii la alții.

Așadar, există suficiente dovezi și argumente care vin în sprijinul unei relații de spectru între schizofrenie și alte tulburări psihotice. La un prim episod, diagnosticul cert devine un ideal, iar abordarea terapeutică rămâne un proces cu atât mai complex și dificil cu cât evoluția pe termen lung și prognosticul pot avea multiple alternative.

Revenind la cele 5 criterii enunțate de Kendell pentru o mai bună taxonomie, se pare că abordarea dimensională are tot mai mulți adepți. Este evident că rolul diagnosticului în bolile mentale crește odată cu cercetarea medicală avansată, și aici fac referire în special la studiile genetice și cele de neuroimagică. Aceste studii vor

avea o contribuție esențială în îmbunătățirea diagnosticelor dar este posibil să aducă și schimbări radicale ale conceptului de „tulburare” în psihiatrie.

Începând cu DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; American Psychiatric Association, 1980) și până la DSM-IV, au fost testate o serie de ipoteze, având ca punct de plecare criteriile Feighner de diagnostic (Feighner și col., 1972). Așteptările cercetătorilor erau ca fiecare sindrom clinic, descris în criteriile Feighner și apoi în manualele de diagnostic (inclusiv Research Diagnostic Criteria), să fie validat printr-o limitare netă de alte tulburări. După peste 40 ani de testare a ipotezelor inițiale, în multiple studii epidemiologice, genetice și clinice, s-a constatat marele beneficiu al utilizării unor criterii explicite de diagnostic, criterii comune practicienilor și cercetătorilor din mai multe țări. Studiile au raportat un mare nivel de comorbiditate și lipsa unei separări clare a unor sindroame. Aceste concluzii au fost și mai ferm susținute recent de studiul STAR'D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, 2009) și studiul lui Lowe și colab. (2008), pe pacienți urmăriți în sectorul de îngrijiri primare. Mai mult, a fost evidențiată și afectarea funcțională iminentă, mai importantă în unele cazuri decât tabloul psihopatologic în sine. În final, a fost înțeles și determinismul multifactorial al tulburărilor mentale. Existența mult discutatei suprapunerii a determinismului genetic al schizofreniei cu cel al tulburării afective bipolare a avut ca rezultat o reevaluare a acestor tulburări ca entități diagnostice distincte (Owen și Craddock, 2009; Lichtenstein și col., 2009).

DSM-V se impunea, așadar, după peste 30 ani de controverse. Anul 1999 a reprezentat practic anul de naștere a DSM-V. Una din priorități a fost evaluarea și utilizarea impresionantei baze de date oferite de cercetarea avansată în genetică, farmacogenomică, imagistica cerebrală și neuropsihologie. Principalele elemente cheie, propuse încă de la început, au fost esențiale pentru regândirea noului sistem de clasificare a bolilor (60, 61):

- definirea tulburării mentale;

- adăugarea criteriilor dimensionale la tulburările mentale (o mai bună integrare a evaluării categoriale și dimensionale);
- evaluarea separată a dizabilității și a diagnosticului clinic (având în vedere instrumente de evaluare a funcționalității);
- perspectiva developmentală și expresia diferită a unei boli de-a lungul ciclurilor vieții;
- necesitatea unei diferențieri a fenomenologiei și expresivitatea unor tulburări mentale, funcție de caracteristicile culturale.

Conferința din 1999, în cadrul căreia a fost inițiat planul de cercetare pentru DSM-V, s-a desfășurat sub umbrela a două mari organizații: Asociația Psihiatrică Americană (APA) și National Institute Of Mental Health (NIMH).

Programul propus includea:

- după 3 ani, așa-numitele „working papers”: „A research agenda for DSM-V”
- 2003-2007 – 12 conferințe internaționale dedicate unor entități clinice specifice;
- 2006 – întâlnirea Comitetului pentru DSM-V cu membrii grupului de Cercetare
- 2007 – crearea celor 12 (plus 1) grupuri de lucru și a 4 (+2) grupuri de studiu;
- 2008 – anunțarea oficială a Comitetului și a grupurilor de lucru / 163 de membri, din care 124 din SUA, 103 psihiatri, 30% femei).
- 2008-2011 – analizarea literaturii existente, crearea unei baze de date, propuneri inițiale;
- 2012 – Publicarea DSM-V.

Deși a fost prevăzută publicarea DSM-V în 2012, aceasta a fost amânată, următoarea dată propusă fiind mai 2013.

Grupele de lucru s-au confruntat cu dificultăți și probleme multiple, unele imprevizibile. O provocare în plus a constituit-o dezvoltarea vertiginoasă a bazei de date furnizate de studiile și trial-urile clinice, studiile genetice, imagistice și apariția/revizuirea ghidurilor terapeutice.

În ceea ce privește tulburările psihotice, se propune și pentru acestea noțiunea de **tulburări din spectrul schizofren (62)**.

Interesant este faptul că, în cadrul categoriei diagnostice denumite **SPECTRUL SCHIZOFREN ȘI ALTE TULBURARI PSIHOTICE**, grupul de lucru propune următoarele boli distincte:

Schizofrenia;

Tulburarea de personalitate schizotipală;

Tulburarea schizofreniformă;

Tulburarea psihotică scurtă;

Tulburarea delirantă;

Tulburarea schizoafectivă;

Sindromul psihotic atenuat:

Tulburarea psihotică indusă de substanțe;

Tulburarea psihotică asociată cu o condiție medicală general cunoscută;

Tulburarea catatonă asociată cu o condiție medicală general cunoscută;

Alte Tulburări Psihotice Specificate;

Tulburări psihotice nespecificate;

Tulburarea catatonică nespecificată.

Interesantă și inovatoare totodată este propunerea de a include **Sindromul de Psihoză Atenuată**, în cadrul spectrului schizofrenic, ca și entitate distinctă. Motivația acestei decizii are la bază rezultatele studiilor longitudinale din ultimii 15-20 de ani care, pe de o parte, raportează posibilitatea identificării unor simptome premergătoare schizofreniei, cu ani înaintea debutului, iar pe de altă parte, pledează pentru **eficacitatea detecției și intervenției terapeutice precoce!** Validitatea criteriilor pentru identificarea indivizilor la risc de a dezvolta psihoză a fost îndelung dezbătută.

Grupul de lucru recunoaște, de asemenea, și punctele critice ale demersului de a include acest sindrom într-o categorie diagnostică: sensibilitatea, specificitatea, puterea predictivă pozitivă și puterea predictivă negativă; stigma și potențialul efect dăunător al tratamentului excesiv.

Ca și criteriile de diagnostic pentru Sindromul Psihotic Atenuat autorii propun:

a) **Simptome caracteristice**, cel puțin unul din următoarele, în forma atenuată, cu păstrarea intactă a testării realității, dar cu o severitate suficientă și/sau cu frecvența care nu poate fi redusă sau ignorată:

- deliruri;
- halucinații;
- dezorganizarea vorbirii.

b) **Frecvența**: simptomele care îndeplinesc criteriul A trebuie să fi fost prezente în ultima lună și să apară cu o frecvență medie de cel puțin o dată în ultima lună;

c) **Progresia**: simptomele de la criteriul A trebuie să fi debutat în ultimul an sau să se fi adăugat semnificativ în ultimul an;

d) **Distres/Dizabilitate/Solicitarea ajutorului specializat**: simptomele care îndeplinesc criteriul A sunt suficient de puternice încât să producă distres și să dizabileze pacientul /sau părintele/ îngrijitorul astfel încât să-i determine să solicite ajutor;

e) Simptomele care îndeplinesc criteriul A nu pot fi explicate mai bine de orice alt diagnostic DSM-V, inclusiv de tulburările cauzate de consumul de substanțe:

f) Criteriile clinice, pentru orice altă tulburare psihotică, nu au fost niciodată îndeplinite.

**Evaluarea dimensională** este propusă a se efectua pe o scală de la 0 (simptome absente) la 4 (prezente și severe), cu luarea în considerare a ultimei luni.

Perspectiva dimensională reprezintă, pe lângă noutatea abordării psihopatologiei, un instrument valabil de evaluare a domeniilor psihopatologice distincte din cadrul psihozelor, domenii care pot prezenta variații pe parcursul evoluției, variații în funcție de tratamentul administrat.

De asemenea, nu trebuie uitate implicațiile prognostice ale acestei perspective de evaluare a domeniilor psihopatologice, care variază atât pe parcursul evoluției bolii, cât și de la pacient la pacient. Iată cum dimensionalul, integrat cu categorialul, poate îmbogăți și facilita viitoarele studii și cercetarea avansată în domeniul psihozelor.

Controversele stârnite de acest proiect, miile de comentarii postate pe site-ul oficial lansat de APA, criticile aduse draft-ului publicat în

februarie 2010, petițiile și memoriile unor nume mai mult sau mai puțin sonore din psihiatria mondială, nu fac decât să întărească importanța pe care o are un nou sistem de clasificare și diagnosticare a bolilor. Schimbările survenite față de DSM-IV au fost îndelung dezbătute, iar în ceea ce privește capitolul Schizofreniei și al tulburărilor de spectru, introducerea Sindromului psihotic atenuat cred că este un câștig și, totodată, un instrument care va facilita accesul la îngrijiri în timp util pentru mulți tineri care „scapă” vigilenței specialiștilor și, doar retrospectiv, după debutul psihozei, se identifică existența unor semne și simptome care ar fi putut grăbi evaluarea și tratamentul.

Tot istoricul frământat al nașterii DSM-V ilustrează dezvoltarea demersurilor făcute de decenii pentru a crea specialiștilor în domeniu și potențialilor pacienți un cadru mai eficient și mai puțin stigmatizant de comunicare. Cercetările din domeniul psihozelor timpurii reprezintă, poate, cel mai elocvent exemplu în acest sens. Eforturile teoreticienilor, cercetătorilor, clinicienilor, dar și ale asociațiilor profesionale sau ale pacienților au dus la recunoașterea importanței conceptelor dezvoltate în urma studiului Primului Episod de Psihoză și la dezvoltarea unor strategii complexe de evaluare și intervenție precoce. „Simptomele psihotice atenuate” și „stadiul la risc”, atât de mult studiate, controversate și dezbătute ca semnificație și implicații (inclusiv etice!), sunt, iată, recunoscute și punctate ca entități distincte în propunerile pentru noul DSM.

S-ar putea spune că Primul Episod de Psihoză s-a dovedit a fi un concept revoluționar și revoluționar, care împacă trecutul cu viitorul, destinat să deschidă perspective noi pentru o psihiatrie modernă, o psihiatrie a oamenilor pentru oameni!



## ***Bibliografie***

1. Stoica I. *Prodromul în primul episod psihotic*. București: Editura Infomedica, 2008.
2. Ienciu M, Lăzărescu M. Tamasan, Ciumageanu, Ile și col. *Managementul primului episod psihotic*. București: Editura Promotal, 2001.
3. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 2001; 58:165–171.
4. Buchanan RW, Carpenter WT. Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Disord* 1994; 182:193–204
5. McGorry PD. Early psychosis prevention and intervention centre. *Austr Psychiat*, 1993,I, 32-34.
6. McGorry PD. Preventive strategies in early psychosis: verging on reality. *Brit J Psychiat* 1998;172 (Suppl 33: 1-2).
7. Strauss JS, Carpenter WT. *Schizophrenia*. New York:Plenum Publishing Corporation, 1981.
8. Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ.The diagnosis and understanding of schizophrenia, part III: speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia Bull* 1974;11:61–69.
9. Strauss JS Subjectivity and Severe Psychiatric Disorders. *Schizophrenia Bull* 2011; vol. 37 no. 1 pp. 8–13.
10. Sharma T, Harvey PD. *The early course of schizophrenia*. Oxford University Press, 2006.
11. Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophrenia Bull* 2007; 33:905–911.
12. Taminga CA, Sirovatka PJ, Regier DA, van Os J. *Deconstructing psychosis. Refining the research agenda for DSM-V*.American Psychiatric Association, 2010.
13. Cuthbert BN, Insel TR. Toward New Approaches to Psychotic Disorders: The NIMH Research Domain Criteria Project. *Schizophrenia Bull* 2010; vol. 36 no. 6 pp. 1061–1062.
14. van Os J. A salience dysregulation syndrome. *Brit J Psychiat* 2009:194, 101-103.
15. Dominguez MDG, Saka MC, Lieb R, Wittchen H-U, van Os J. Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *Am J Psychiat* 2010; 167:1075–1082.

16. Stoica I, Dehelean L. Evoluția terapiei de tip familial la pacienții cu schizofrenie spitalizați. *Medicina în evoluție*, nr.1/2005; 82-85.
17. Stoica I, Dehelean L, Tamasan S, E Bolcu, Willems M. *Intervenția în criză în serviciile de sănătate mintală*. Timisoara:Editura Orizonturi Universitare, 2009.
18. Stoica I, Lăzărescu M, Grunfeld C, Stoica H. Studiu privind căile de acces ale pacienților cu prim episod psihotic în serviciile de psihiatrie. *Revista Română de Psihiatrie* 2007; seria III, vol IX, nr.1;56-60.
19. Tacchi M-J, Scott J. *Improving Adherence in Schizophrenia and Bipolar Disorders*. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons, 2005.
20. Mc Gorry PD, Jackson HJ. *The recognition and management of early psychosis: a preventive approach*. Cambridge University Press, 2004.
21. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first episode psychosis: past and current conceptualisations. *Schizophrenia Bull* 1996 a; 22: 353-370.
22. Sullivan H.S. The Onset of Schizophrenia. *Am J Psychiat* 1927, republicat in1994; 151 (suppl):134-139.
23. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1991; 17: 325-351.
24. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Brit J Psychiat Suppl* 1998 a; 172 (33) 14-20.
25. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophrenia Res* 2003;60:21-32.
26. Mason O. et al. Risk factors for transition to first episode psychosis, among individuals with at-risk mental states. *Schizophrenia Res* 2004;71, p.227-237.
27. Perkins D. Evaluating and Treating the Prodromal Stage of Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports* 2004, 6: 289.
28. Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, McGlashan TH et al. Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: recent progress and future opportunities. *Brit J Psychiat* 2005;187, 33-44.
29. Philips LJ, Yung R, McGorry PD. Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and crisis Evaluation Clinic Intake criteria. *Australian N.Z.J. Psychiatry* 2000; 34 suppl.: S 164-169.
30. Ienciu M, Stoica I. First episode psychosis prodromal symptoms. *Timișora Medical Journal* 2003; vol 53.
31. Stoica I. The prodromal period and DUP – clinical and prognostic value. *Poster presentation, IEPA, 2010*.

32. Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bull* 1993; 19:261–285.
33. Stefanis NC, Van Os J, Avramopoulos D, et al. Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men. *Biol Psychiat* 2004;56:510–515.
34. Freedman R et al. Early biomarkers of psychosis. *Dialogues Clinical Neurosci* 2005;7:17-2.
35. McGorry PD, Edwards J et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bull* 1996; 22; 305-326.
36. McGorry PD. The recognition and optimal management of early psychosis; an evidence-based reform. *World Psychiat* 1:2, June, 2002, pag.76-83.
37. Cornblatt BA et al. The schizophrenia prodrome: Treatment and high – risk perspective. *Schizophrenia Res* 2002;54: 177-186.
38. Mc Glashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1996; 22:327-346.
39. Knowles L, Sharma T. Identifying vulnerability markers, in prodromal patients – a step in the right detection for schizophrenia prevention. *Curr Opin* 2005;18.
40. Maier W, Cornblatt BA. Transition to Schizophrenia and Related Disorders: Toward a Taxonomy of Risk. *Schizophrenia Bull* 2003;29 (4) 693-701.
41. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. Ethics and Early intervention in psychosis: Keeping up the pace and staying in step. *Schizophrenia Res* 2001;51: 17-19.
42. McGlashan TM. Psychosis treatment prior to psychosis onset: Ethical issues. *Schizophrenia Res* 2001;51: 47-54.
43. Yung A, Phillips L, McGorry PD. *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase*. Taylor & Francis, 2004.
44. Loebel AD, Lieberman JA et al. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *Am J Psychiat* 1992; 149:1183-1188.
45. Ienciu M, Stoica I. Primul episod de psihoză-bilanț evolutiv pe termen scurt. *Buletin de Psihiatrie Integrativă* 2005 An XI; vol.X, nr.1 (24), 277- 283.
46. Ienciu M, Stoica I. First psychotic episode: outcome characteristics. *Acta Psychiat Scand* 2002; nr.413, vol.106 ;54.
47. Ienciu M, Stoica I. The psychotis process between onset and dynamic evaluation. *Timișoara Medical Journal* 2004; vol 54, nr.1;39- 41.
48. Mc Glashan TH. Duration of untreated psychosis in first episode schizophrenia: marker or determinant of course ? *Biol Psychiat* 1999; 46 (7): 899-90.7

49. Perkins D, Lieberman JA, et al. Relationship Between DUP and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Metaanalysis. *Am J Psychiat* 2003; 162: 1785-1804.
50. McGorry PD. Evaluating the importance of reducing the DUP. *Australian and New Zealand J Psychiat* 2000; 34 suppl:145-149.
51. Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM: Treatment of the Schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophrenia Res* 2001;51: 31-38.
52. Mc Glashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1996; 22:327-346.
53. Bell RQ. Multiple –risk cohorts and segmenting risk as solutions to the problem of false positives in risk for the major psychoses. *Psychiatry* 1992; 55:370-381
54. Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiat* 2002; 14:256–272
55. Lieberman JA, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, Woerner M, Borenstein, M. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archi Gen Psychiat* 1996; 50:369-376.
56. de Haan L, Don H. Hinszen, Lenior M E, de E D Win, Qorsira R. Duration of Untreated Psychosis and Outcome of Schizophrenia: Delay in Intensive Psychosocial Treatment Versus Delay in Treatment With Antipsychotic Medication. *Schizophrenia Bull* 2003; 29 (2):341-348.
57. Feinstein AR. *Clinical judgment*. Huntington, NY, USA: Robert E. Krieger, 1967.
58. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiat* 2003;160, 4–12.
59. Helzer JE, Hudziak JJ. *Definig psychopathology in the 21st century: DSM – V and beyond*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2002
60. American Psychiatric Association. (2006, April 13). APA appoints David J. Kupfer, M.D., and Darrel A. Regier, M.D., M.P.H. to head DSM-V Task Force [News Release]. (Available from [press@psych.org](mailto:press@psych.org)).
61. American Psychiatric Association. (2008, May 1). APA names DSM-V Work Group Members: Experts to revise manual for diagnosis of mental disorders [News Release]. (Available from [rroyce@psych.org](mailto:rroyce@psych.org)).
62. Regier DA, Narrow W E, Kuhl EA, Kupfer D J. *The Conceptual Evolution of DSM-5*. American Psychiatric Pub, 2010

# INDEX

## A

- Abuzurile emoționale 299, 302, 328  
Aculturație 33, 284  
Aderența la tratament 39, 185, 194, 206, 208, 304, 305  
Adopție/adoptare/insusire = adoption studies 42, 231  
Afectivitate 46, 109, 110, 312, 314, 317, 331, 332, 338  
Agranulocitoza indusă de clozapină 200  
Agresiune 103, 164, 322  
Akazia 53, 197  
Alte tulburări psihotice acute predominant delirante 291  
Amenoree 189, 191, 192, 193, 197  
Amigdala 46, 51, 52, 55, 59, 62, 90, 300  
Amisulpirid 184, 188, 195, 201  
Amotivația 112, 336  
Anergie 158  
Anhedonie 80, 110, 111, 112, 117, 128, 147, 158, 232, 365, 368  
Anomalii ale sistemului imunitar 302  
Anormalitate 119, 236, 237, 381, 301, 343, 345, 365, 373, 374  
Anticonvulsivante 204  
Antidepresive 272, 304, 338, 342  
Antipsihoticele depot 185  
Anxietate 181, 182, 192, 229, 230, 231, 232, 234, 235, 286, 289, 110, 111,  
114, 117, 140, 142, 145, 147, 163, 303, 304, 322, 338, 365  
Anxiolitice 182, 203, 208  
Apatia 112, 128, 135, 140, 158, 365  
Apoptoza sinaptică 53  
Aripiprazol 193, 196, 200, 201, 271, 272  
Atenția 17, 28, 30, 32, 33, 46, 56, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 84, 86, 90, 109,  
114, 115, 122, 129, 141, 146, 147, 151, 152, 155, 233, 235,  
236, 250, 286, 288, 300, 322, 323, 330, 338, 345, 352, 361,  
364, 365, 367  
Autism 9, 10, 56, 76, 90, 98, 127, 128, 131, 132, 141, 142, 163, 235, 243,  
273,  
Avoliția 80, 111, 117, 134, 320, 384

## B

Benzodiazepine 28, 60, 188, 197, 203, 204, 304  
Bizar 15, 40, 73, 77, 112, 113, 123, 126, 129, 131, 134, 136, 139, 145, 164,  
231, 232, 242, 250, 259, 274, 286, 319, 320, 325, 362, 366  
Bleuler Eugen, 9, 10, 12, 16, 71  
Bogăție sau puteri fabuloase 285  
BPRS 145, 169, 301, 367  
Bufeu delirant 249, 279, 280, 281, 282, 289, 290

## C

Calitatea vieții 16, 137, 139, 161, 203, 206, 209, 215, 226, 271  
Carbamazepina 271, 304  
Circumscriere 9, 13, 14, 15, 27, 84, 114, 127, 130, 132, 133, 136, 152, 166,  
229, 230, 243, 244, 249, 251, 261, 315, 322  
Clozapina 54, 58, 272, 183, 184, 188, 195, 200, 201, 203, 209  
Cogniție socială 81, 84, 90, 100, 103, 109, 132, 151, 157, 160, 161  
Comorbiditate 14, 25, 28, 29, 131, 133, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 143,  
144, 164, 165, 185, 229, 233, 235, 256, 287, 295, 339, 340,  
375, 383, 387,  
Complex amigdalo hipocampic 300  
Complianța la tratament 138, 215, 223, 333  
Complicații obstetricale 236, 113, 129, 286, 330, 366  
Comportament agresiv 113, 129, 286, 330, 366  
Continuum psihotic 17, 89, 136, 138, 140, 230, 243, 252, 261, 275  
Coping 96, 97, 102, 103, 106, 166, 216, 302  
Coping psihologic maladaptativ 302  
Corp calos 46, 47, 301  
Cortextul cingulat anterior 90  
CPT 82, 84  
Criza convulsivă 196  
CVLT 82

## D

DAS 169  
Deficite cognitive 79, 80, 85, 87, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,  
159, 160  
Delir 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 49, 51, 72, 77, 78, 79, 85, 114, 116, 117, 122,  
123, 124, 125, 127, 129, 130, 131, 133, 134, 136, 139, 143,

145, 146, 147, 148, 164, 231, 2340, 241, 242, 250, 254, 264,  
267, 274, 280, 285, 288, 289, 291, 292, 293, 302, 303, 311,  
312, 314, 315, 316, 317, 318, 321, 322, 324, 325, 326, 328,  
329, 330, 331, 332, 333, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342,  
343, 344, 356, 376, 390

Delir de gelozie 129, 312, 318, 321, 327, 328, 341

Delir de grandoare 129, 338

Delir de referință 129, 338

Delir dismorfic 13, 77, 85, 129, 130, 291

Delir erotoman 329

Delir persecuție 85, 129, 130, 316, 321, 343, 376,

Delir referință 231, 391, 343

Delir senzitiv de relație 315, 317

Deliruri cu teme multiple 123, 285

Dementia paranoides 313

Dementia praecox 61, 71, 99, 163, 167, 279, 312, 313, 314, 335, 360, 384,  
286, 589

Denivelarea conștiinței 40

Depot 185, 191, 192, 193, 194

Depresie 9, 11, 29, 111, 139, 140, 142, 143, 145, 146, 147, 163, 165, 181,  
182, 192, 202, 230, 235, 237, 241, 250, 251, 259, 264, 266,  
273, 286, 338, 339, 340, 365, 379

Deteriorare socială 141

Diabet 29, 62, 45, 58, 59, 141, 198, 199, 207, 209

Diferențe între sexe 89

Dificultăți în gândirea abstractă 146, 365

Dilatarea ventriculilor laterali 300

Diminuare de volum a girusului fusiform la nivelul occipito temporal 301

Disforia 110, 139, 322, 338

Disfuncțiile lobului temporal 79

Diskinezia tardivă 141, 191, 197, 358

Dislipidemia 200, 209

Disponibilitate 104, 225

Dispoziție delirantă 122, 123, 125

Distonia 191, 197

Distributia pe sexe 284

Dopamine 43, 44, 49, 50, 51, 52, 53, 58, 61, 63, 195, 302

DSM 7, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 26, 97, 98, 127, 128, 132, 133, 134, 135, 136,  
138, 142, 144, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 240, 241,  
242, 242, 249, 250, 251, 252, 256, 258, 266, 267, 274, 280,  
281, 283, 292, 293, 294, 303, 310, 313, 315, 318, 321, 331,

334, 335, 336, 338, 339, 340, 342, 356, 369, 374, 382, 384,  
385, 387, 388, 390, 391  
DSM V 7, 15, 16, 18, 229, 233, 240, 241, 244, 256, 267, 356, 357, 382, 387,  
388, 390, 391  
DSM-III-R 11, 13, 14, 15, 16, 18, 26, 97, 98, 127, 128, 132, 133, 135, 142,  
230, 231, 236, 240, 244, 249, 251, 252, 282, 313, 331, 387  
DSM-IV-R 14, 15, 18, 133, 134, 136, 138, 144, 231, 232, 234, 242, 249,  
251, 258, 266, 274, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 303,  
310, 313, 315, 318, 321, 331, 334, 335, 336, 338, 339, 340,  
357, 369, 374, 382, 384, 385, 387, 391

## E

Ecolalia 113, 134, 222  
Ecopraxia 113, 134  
Efecte adverse 272, 190, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199,  
200, 201, 209  
Ectele antiadrenergice ale antipsihoticelor 198  
Efectele anticolinergice ale antipsihoticelor 189, 192, 200  
Efectele cardiovasculare ale antipsihoticelor  
Efectele metabolice ale antipsihoticelor  
Epidemiologia schizofreniei 25, 27, 30  
Episod schizoafectiv 140, 249, 254, 255, 261, 262, 266, 269, 270, 274  
Evaluare 16, 25, 27, 28, 29, 34, 79, 80, 81, 84, 89, 100, 115, 128, 129, 137,  
138, 139, 144, 145, 146, 147, 169, 232, 137, 244, 252, 263,  
266, 269, 270, 283, 287, 302, 304, 332, 343, 352, 353, 355,  
359, 364, 367, 371, 373, 377, 378, 379, 380, 381, 387, 388,  
390, 391  
Evenimentele stresante proxime 302, 303  
Evoluția bolii 29, 40, 152, 157, 158, 260, 269  
Evoluție 9, 13, 15, 28, 29, 30, 37, 39, 40, 59, 71, 72, 86, 89, 90, 96, 100, 102,  
103, 130, 136, 138, 139, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 158,  
159, 163, 166, 168, 169, 170, 174, 242, 249, 251, 252, 254,  
255, 259, 260, 262, 265, 266, 268, 269, 270, 271, 273, 281,  
284, 295, 296, 297, 314, 335, 336, 340, 344, 354, 358, 360,  
361, 362, 366, 367, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 383,  
384, 385, 386, 390  
Evoluție longitudinală, categorială, dimensională 259, 260, 264, 335, 379



## F

Factorii de mediu 30, 34, 37, 41, 70, 97  
Factorii de prognostic 164, 170, 198  
Factorii de prognostic favorabil 298  
Factorii de prognostic nefavorabil 298  
Faza prodromală 16, 136, 362, 364, 370, 371  
Fenotip 128, 235  
Flexibilitate ceroasă 113, 134, 135  
Fluența vorbirii 80, 83  
Funcții executive 19, 45, 46, 48, 79, 80, 84, 152, 153, 154, 236  
Funcționare 83, 85, 86, 87, 142, 143, 157, 158, 159, 161, 162, 164, 236, 250, 271, 320, 329, 370, 376  
Funcționare socială 83, 85, 86, 87, 142, 143, 157, 158, 159, 161, 162, 164, 236, 250, 271, 320, 329, 370, 376  
Funcționare vocațională și socială 87

## G

Galactoreea 189, 191, 192, 193, 197, 358  
Gas 169  
Genetica schizofreniei 37  
Genom 41  
Girusul temporal superior 46, 48, 90

## H

Halucinații 15, 48, 50, 72, 77, 78, 85, 114, 121, 122, 124, 125, 126, 129, 133, 134, 135, 143, 145, 146, 215, 232, 250, 258, 259, 285, 289, 293, 312, 313, 314, 316, 317, 318, 320, 326, 332, 337, 339, 344, 368, 390  
Halucinații auditive 48, 77, 122, 125, 134, 135, 316, 143, 232, 259, 312, 316, 317, 337, 368  
Hebefrenia 9  
Heterogenitate 153, 165, 180, 260, 385  
Hiperactivitatea serotoninergică 301  
Hipocampusul 46, 47, 51, 52, 56, 58, 60, 62  
Hipocondria 324  
Hipofrontalitate 301  
Hipotensiunea 189, 192, 194

## I

Ideație suicidară, 205, 286  
Idei delirante 13, 134, 135, 258, 259, 314, 318, 319, 320, 321, 333  
Incidența schizofreniei 60  
Incoerența 119, 222  
Influența 54, 87, 89, 101, 169, 281, 302, 331, 367  
Insertia gândirii 12, 117, 143  
Instrumente de evaluare 388  
Interferență 138, 242, 339, 341  
Intermetamorfoza 334

## K

Kraepelin 9, 10, 11, 12, 14, 18, 37, 61, 71, 99, 109, 113, 151, 163, 165, 168,  
177, 249, 250, 279, 280, 312, 313, 314, 332, 335, 336, 346,  
360, 363, 385, 386,

## L

Langfeldt 163, 177  
Litiu 54, 271, 304

## M

Management 99, 166, 227, 252, 377, 393, 394  
Metabolismul acizilor aminați 302  
Modele cognitive 303  
Modificări neurobiologice 179

## N

Nașterea prematură 88

## O

Olanzapina 184, 185, 186, 193, 194, 200, 201, 271  
Ostilitate 146, 322  
Otrăvire 124, 285

## P

- Parafrenia 11, 18, 312, 314, 315, 317, 332  
Parafrenia tardivă 314, 315  
Paranoia 11, 12, 18, 240, 311, 312, 313, 314, 315, 317, 318, 322, 332, 335, 336, 342, 343, 344, 346, 347, 348  
Paranoidă 9, 52, 58, 114, 124, 125, 136, 138, 140, 142, 148, 231, 232, 233, 240, 241, 244, 262, 263, 264, 265, 273, 274, 287, 291, 292, 313, 314, 315, 316, 317, 337, 344, 372  
Percepția delirantă 12, 135  
Perioada prodromală 369, 377  
Persecuție 21, 85, 129, 130, 274, 285, 291, 312, 313, 314, 316, 318, 320, 321, 322, 331, 339, 341, 343, 376, 398  
Personalitate 15, 17, 98, 111, 132, 145, 163, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 240, 246, 250, 256, 273, 286, 287, 292, 295, 298, 299, 314, 317, 324, 325, 327, 329, 330, 331, 335, 343, 364, 368, 369, 373, 374, 375, 386, 389  
Personalitatea premorbidă 166, 286, 367  
Posesiune 285, 295  
Prevalența 25, 27, 52, 61, 139, 141, 245, 256, 283, 286, 287, 295, 321  
Prevenire 359  
Prevenirea recăderilor 271  
Prevenție primară 367  
Primul episod psihotic 52, 63, 177, 266, 352, 377, 392, 393  
Problemele transgeneraționale 284  
Prodromal 40, 364, 367, 370, 393, 394  
Prodromală 16, 134, 362, 369, 370, 371, 377  
Pse 14, 26, 144, 263  
Psihoeducația 222, 223  
Psihopatologia 71, 75, 88, 133, 149, 229, 241, 248, 343, 350  
Psihoza atipică 282  
Psihoza psihogenă reactivă 279  
Psihoze cicloide 289, 290  
Psihoze paranoide 240, 344

## Q

- Quetiapina 184, 194, 196, 200, 201, 271

## R

Reabilitare vocațională 182  
Receptor 64, 68  
Referința 9, 133, 161  
Rezolvarea de probleme 81, 151, 155, 158, 160, 220, 222  
Rezonanță magnetică 207, 301  
Risperidona 184, 185, 188, 193, 194, 200, 201

## S

SAPS 23, 149  
Schizoafectiv 242, 249, 252, 253, 254, 261, 264, 339, 399  
Schizofreni 28, 42, 45, 46, 47, 48, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 61, 71, 73, 74, 75, 76, 83, 85, 86, 103, 111, 152, 161, 166, 167, 168, 181, 203, 205, 231, 234, 236, 237, 239, 252  
Schizofrenia 1, 2, 3, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 25, 26, 35, 39, 44, 45, 57, 58, 59, 70, 71, 76, 89, 90, 91, 93, 98, 99, 109, 110, 114, 125, 127, 133, 134, 136, 140, 141, 142, 143, 148, 151, 154, 165, 167, 168, 179, 204, 230, 233, 236, 240, 241, 242, 243, 244, 247, 250, 251, 257, 258, 268, 273, 274, 279, 290, 294, 295, 313, 314, 317, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 344, 345, 351, 353, 354, 368, 377, 379, 380, 384, 386, 389  
Schizofrenia catatonă 141  
Schizofrenia paranoidă 140, 240, 274, 314, 317, 337, 344  
Sedare 189, 196, 197, 200, 302  
Serotonina 49, 50  
Serviciile de reabilitare 216  
Simptome afective 13, 110, 124, 164, 242, 250, 258, 267, 268, 270, 288, 338, 339, 340, 342, 357, 365, 371  
Simptome negative 40, 46, 57, 114, 128, 132, 134, 141, 158, 162, 163, 165, 167, 173, 236, 238, 336, 344, 356, 357, 364, 370, 371, 380  
Simptome pozitive 15, 16, 40, 120, 129, 137, 173, 273, 356, 370  
Simptomele afective 111, 114, 181, 269, 338, 339  
Simptomele de prim rang Schneider 12, 13, 16, 26, 79, 89, 145, 238, 241, 242, 274  
Simptomele negative 15, 16, 48, 80, 156, 158, 159, 161, 162, 165, 183, 206, 336, 370  
Simptomele pozitive 15, 16, 48, 49, 51, 79, 80, 205, 206, 336, 378  
Simptomelor afective 173, 182, 338, 385  
Simptomelor negative 40, 49, 158, 167, 191, 203, 205, 369, 385

Simptomelor pozitive 49, 50, 80, 130, 181, 195, 319, 370, 385  
Sindromul capgras 125, 335  
Sindromul dublului subiectiv 334  
Sindromul Fregoli 334  
Sindromul metabolic 194  
Sistemului limbic 41, 48, 62  
Situații transculturale 284  
SOPS 364, 370  
Spectru bipolar 17  
Spectru schizofren 10, 18, 99, 110, 230  
Spectrul bipolar 229, 233, 243, 256, 341  
Spectrul schizofren 17, 75, 111, 140, 143, 230, 233, 235, 236, 239, 240, 242,  
243, 253, 256, 272, 273, 275, 355, 357, 386, 388, 389  
Spectrului schizofren 17, 91, 122, 128, 230, 237, 239, 240, 242, 266, 300  
Stabilitate 144, 154, 156, 161, 165, 167, 168, 266, 297  
Stabilitatea diagnosticului 266  
Stări confuzionale 286  
Stereotipă 119, 134, 147, 231, 399  
Stigmatizare 162  
Studii de neuroimagerie 300  
Studiile de genetică 299  
Studiile familiale 42, 74, 299  
Suicid 29, 122, 141, 142, 171, 203

## T

Talamus 48  
Tangentialitate 119, 129, 130  
Teoria minții 84, 160  
Tomografie cu emisie de foton unic 301  
Tomografie cu emisie de pozitroni 301  
Transformare sexuală 285  
Transgeneraționale 284  
Tratament 39, 40, 47, 58, 80, 99, 164, 180, 185, 189, 191, 193, 194, 196,  
198, 206, 207, 208, 209, 210, 215, 218, 222, 223, 250, 271,  
303, 304, 305, 313, 325, 330, 333, 338, 342, 354, 356, 362,  
367, 379, 396, 397  
Tratamentul de întreținere 206, 210  
Tratamentul de lungă durată 193  
Traume psihice în copilărie 302

Tulburare 9, 11, 14, 18, 62, 70, 73, 76, 78, 79, 90, 111, 115, 118, 133, 134, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 148, 210, 229, 230, 232, 233, 244, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 280, 281, 282, 283, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 313, 314, 315, 317, 318, 320, 322, 323, 324, 326, 332, 334, 336, 338, 339, 340, 341, 342, 344, 367, 368, 369, 371, 372, 373, 374, 378, 386, 387, 390

Tulburare psihotică scurtă 139, 280, 282, 292, 294

Tulburarea psihotică acută polimorfă fără simptome de schizofrenie 289, 294

Tulburarea psihotică scurtă 292, 293, 294, 389

Tulburări afective 79, 126, 254, 268, 279, 293, 295, 296, 338

Tulburări de gândire 314, 332, 333

Tulburările afective 18, 109, 143, 148, 157, 230, 237, 250, 251, 252, 267, 268, 271, 275, 279, 280, 282, 286, 294, 295, 336, 345

Tulburările bipolare 341

Tulburările de motilitate 286

Tulburările paranoide 312, 345

Tulburările psihotice acute și tranzitorii nespecificate 292

Tulburările schizoafective 254, 270

Tulburărilor afective 39, 75, 231, 251, 257, 267, 269, 279, 338, 383

Tulburărilor schizoafective 253, 270

## V

Vârsta de debut 142, 155, 257, 283

Ventriculilor laterali 180, 300, 398

Vinovăție 123, 129, 139, 147, 259, 285, 339

Viteza de procesare 81, 83, 84, 151

Vitezei de procesare 154

Volum cerebral 300

Volum de substanță cenușie, 300

## Z

Ziprasidona, 184, 188, 194, 200, 201