

## Praca kazuistyczna Case report

PIOTR JOACHIMIAK, JAN JARACZ, LUCYNA RACZKOWIAK, JANUSZ RYBAKOWSKI

### Schizofrenia prosta – trudności diagnostyczne w różnicowaniu z otępieniemczołowo-skroniowym oraz korzystny efekt leczenia aripiprazolem

*Simple schizophrenia – problems in differential diagnostic with frontotemporal dementia and favorable effect of treatment with aripiprazole*

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### STRESZCZENIE

W pracy opisaliśmy przypadek chorego na schizofrenię prostą, u którego wcześniej lekarze neurologicy rozpoznawali otępienieczołowo-skroniowe i zespółczołowo-skroniowy. Ilustruje on trudności na jakie napotkać można w różnicowaniu chorób, w przebiegu których dochodzi do dysfunkcji kory przedczołowej. Jej skutkiem są takie objawy jak: apatia, alogia, anhedonia, wycofanie społeczne, które stanowią podstawę rozpoznania schizofrenii prostej, otępieniaczołowo-skroniowego czy autyzmu. Zastosowanie u chorego aripiprazolu spowodowało poprawę stanu psychicznego, polegającą na zmniejszeniu nasilenia objawów negatywnych i poprawie funkcjonowania.

#### SUMMARY

In this case report we present a 27 year old male patient diagnosed finally as simple schizophrenia who had an earlier diagnosis of frontotemporal dementia and frontotemporal syndrome. This case illustrates difficulties in differential diagnosis of a group of diseases like schizophrenia, frontotemporal dementia and autism, in which dysfunction of prefrontal cortex is a common feature. These disorders usually manifest with apathy, anhedonia, social withdrawal, lack of insight, mental rigidity and inflexibility insidious onset and gradual progression. Treatment with aripiprazole led to significant amelioration of negative symptoms and improvement of social functioning.

---

**Słowa kluczowe:** schizofrenia prosta, otępienieczołowo-skroniowe, kora przedczołowa, aripiprazol

**Key words:** simple schizophrenia, frontotemporal dementia, prefrontal cortex, aripiprazole

---

#### WSTĘP

Kora przedczołowa (ang.: *prefrontal cortex* – PFC) człowieka jest filogenetycznie najmłodszą częścią mózgu, zróżnicowaną pod względem anatomicznym i funkcjonalnym. Grzbietowo-boczna (ang.: *dorsolateral prefrontal cortex DLPC*) jest podłożem funkcji wykonawczych, w tym pamięci operacyjnej, natomiast część oczodołowa (ang.: *orbital prefrontal cortex* – OPC) oraz część przyśrodkowa (ang.: *medial prefrontal cortex MPC*) regulują procesy emocjonalne, motywacyjne i decyzyjne. W PFC zachodzą złożo-

ne procesy związane z percepcją, uwagą, funkcjami językowymi, świadomością, afektem oraz procesy poznawcze: pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze, planowanie, podejmowanie decyzji oraz przetwarzanie bodźców emocjonalnych (Miller, 2000; Arciniegas i Beresford, 2001; Jaracz i Borkowska, 2010).

Do oceny różnych aspektów funkcjonowania kory przedczołowej służą testy neuropsychologiczne, spośród których do najczęściej stosowanych należą: test sortowania kart Wisconsin, test Stroopa, N-Back test, czy test łączenia punktów (TMT). W ocenie zmian strukturalnych kory przedczołowej ważne znaczenie

przypada takim badaniom jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, natomiast czynnościowych funkcjonalnemu rezonansowi magnetycznemu (fMRI) i pozytonowej tomografii emisyjnej.

Zaburzenia funkcjonalne i strukturalne kory przedczołowej w schizofrenii zostały przekonywająco udowodnione. Dotyczy to zwłaszcza chorych z dominującymi objawami negatywnymi (deficytowymi), u których stwierdzono istotne (11-14%) zmniejszenie objętości kory przedczołowej (Sanfilipo i wsp., 2000; Sigmundsson i wsp., 2001). Jest to prawdopodobnie jedną z przyczyn zmniejszenia miejscowego spoczynkowego przepływu krwi w korze przedczołowej w badaniach pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które jest proporcjonalne do nasilenia objawów negatywnych (Sabri i wsp., 1997; Potkin i wsp., 2002; Lahti i wsp., 2006). Udowodniono także, że większe nasilenie objawów deficytowych wiąże się z gorszym wykonywaniem testów oceniających funkcje kory przedczołowej (Bryson i wsp., 2001; Good i wsp., 2004; Heydebrandi i wsp., 2004). Na tej podstawie sformułowano hipotezę, według której jedną z przyczyn objawów negatywnych oraz deficytów funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię są dysfunkcje kory przedczołowej.

Inną przyczyną zaburzeń strukturalnych i czynnościowych kory przedczołowej są choroby neurologiczne między innymi o podłożu zwyrodnieniowym. Do chorób takich zalicza się otępienie czołowo-skroniowe (ang. *frontotemporal dementia – FTD*), którego obraz kliniczny oraz profil zaburzeń poznawczych przypomina objawy negatywne schizofrenii prostej (Ziauddin i wsp., 2011; Jaracz i Robakowski, 2011). Z tego powodu różnicowanie FTD o wczesnym początku oraz schizofrenii prostej może sprawiać trudności, czego ilustracją jest opisany w niniejszej pracy przypadek.

## OPIS PRZYPADKU

Chory jest 27-letnim mężczyzną, kawalerem, który mieszka z rodzicami i młodszym o 2 lata bratem. Nie pracuje, od 5 lat jest na rencie z powodu zdiagnozowanego wcześniej otępienia czołowo-skroniowego.

Rozwój psychofizyczny w dzieciństwie przebiegał prawidłowo. Szkołę podstawową i później zawodową o profilu ogrodniczym chory skończył z dużą pomocą matki. Pierwsze objawy wyraźnego pogorszenia funkcjonowania chorego rodzina zauważyła w 15. roku życia. Stał się wtedy spowolniony, dłużej wykonywał podstawowe czynności, takie jak ubieranie się i mycie. Obniżona wydolność psychofizyczna była też

przyczyną pogorszenia ocen w szkole. W technikum ogrodniczym pacjent dwa razy powtarzał drugą klasę w końcu przerwał kształcenie. Następnie kilka razy podejmował pracę, lecz z powodu częstego spóźniania się oraz wolnego wykonywania powierzonych czynności, nie przedłużano z nim umowy na dłuższy czas. W domu niczym się nie interesował, oglądał tylko programy telewizyjne. Nie miał bliskich kolegów, nie pomagał w domu, ani nawet w ogrodzie mimo wykształcenia ogrodniczego. Czasem zamykał się w łazience na długie godziny i nikogo nie wpuszczał. Wieczorem niechętnie kładł się do łóżka, zdarzało się, że przesypiał noc w kuchni z głową na stole. Mycie rąk zajmowało pacjentowi sporo czasu, ponieważ mył je dokładnie, kilkakrotnie, zużywając przy tym duże ilości mydła. Zaniedbywał jednocześnie higienę pozostałych części ciała, co spowodowało wystąpienie grzybicy stóp oraz kilkakrotnie róży podudzia lewego. Z tego powodu 4 razy przebywał w Klinice Dermatologii w Poznaniu. Chory był bardzo niesamodzielny, nawet w podstawowych czynnościach wyręczał się rodzicami. Z domu nie chciał wychodzić bez matki. Przeprowadzone badania psychologiczne w wieku 20 lat nie wykazały organicznych zmian OUN, natomiast sprawność intelektualną oceniono jako przeciętną.

W wieku 23 lat chory został skierowany do poradni neurologicznej. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono objawów ubytkowych. Test rysowania zegara wykonał prawidłowo, w teście MMSE uzyskał 30 punktów. Zlecone ambulatoryjnie badanie TK głowy wykazało nasilone zmiany zanikowe płatów czołowych i skroniowych. Na tej podstawie postawiono diagnozę: „otępienie skroniowo-czołowe”.

Od 2009 roku wystąpiły kolejne zmiany w zachowaniu chorego. Bywał coraz częściej agresywny, gdy domownicy postępowali nie po jego myśli. W dzień dużo spał, w nocy chodził po domu. Nie chciał się samodzielnie golić i myć. Domagał się stałej opieki i zainteresowania ze strony rodziców. Z powodu agresji słownej i fizycznej kilka razy miały miejsce interwencje policji. W stosunku do rodziców stał się nieufny i podejrzliwy.

Z powodu wyżej opisanych zaburzeń zachowania, we wrześniu 2010 roku został przyjęty do Kliniki Neurologii w Poznaniu. W wykonanym badaniu MR głowy nie wykazano zmian patologicznych w mózgu, które wcześniej były podstawą rozpoznania otępienia czołowo-skroniowego. Wynik badania EEG był prawidłowy. W badaniu psychologicznym na podstawie skali inteligencji Wechslera stwierdzono, że ogólny stan sprawności funkcji poznawczych mieści się poniżej przeciętnej (II=86, w skali słownej II=89, w skali bezsłownej II=82). Wyniki badania wskazują

także na: 1) niski poziom wiedzy ogólnej, 2) trudności w werbalizacji myśli, 3) obniżenie procesów analizy i syntezy myślowej, 4) niepełne rozumienie sytuacji społecznych, 5) obniżenie pamięci bezpośredniej oraz koncentracji i trwałości uwagi, 6) prawidłowe zachowanie pamięci trwałej, 7) osłabienie procesów analizy wzrokowo-przestrzennej i koordynacji wzrokowo-ruchowej, 8) spowolnienie psychoruchowe. Natomiast konsultujący psychiatrą wysunął podejrzenie schizofrenii prostej i zalecił dalszą diagnostykę w tym kierunku w warunkach szpitalnych. Podtrzymano dotychczasowe ambulatoryjne leczenie olanzapiną 15 mg/d, dodatkowo dołączono kwas walproinowy 900 mg/d i fluoksetynę 20 mg/d. Podczas pobytu wykryto także cukrzycę *de novo*. W wywiadzie pacjent od około 2 tygodni przed hospitalizacją odczuwał polidypsę i poliurię. Po konsultacji endokrynologicznej włączono insulinoterapię. Pacjent został wypisany z rozpoznaniem „zespół czołowo-skroniowy” i skierowany na dalszą diagnostykę do Kliniki Psychiatrii w Poznaniu.

Po wyjściu ze szpitala pacjent nadal przejawiał zaburzenia zachowania. Nie przestrzegał zaleconej diety cukrzycowej, nie zażywał leków, nadal utrzymywały się zaburzenia rytmu dobowego. Jego tempo funkcjonowania było nadal powolne, nie dbał wystarczająco o siebie i swoje otoczenie.

Z podejrzeniem schizofrenii prostej, w październiku 2010 roku, chory w trybie planowym został przyjęty do Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu w celu dalszej diagnostyki. Ocena stanu psychicznego, przeprowadzona po przyjęciu, wykazała prawidłową orientację autopsychiczną i allopsychiczną. Nastrój pacjenta był obojętny, emocje spłycone, afekt słabo modulowany. Zaburzeń toku myślenia nie stwierdzono, jednak wypowiedzi były słabo rozbudowane, na większość pytań potakiwał lub udzielał krótkich odpowiedzi. Uwagę zwracał spowolniony napęd psychoruchowy i uboga mimika. Zaprzeczał występowaniu urojeń i omamów. Nie wypowiadał myśli samobójczych. W badaniu przy użyciu skali PANSS chory uzyskał wynik całkowity 73 punkty (P:11; N:33; G:29).

W początkowym okresie hospitalizacji przeprowadzono badanie psychologiczne. Wyniki Testu Pamięci Wzrokowej Bentona wskazują na niewielkie obniżenie sprawności operacyjnej pamięci wzrokowej: liczba poprawnych odwzorowań wynosi 7/8 oczekiwanych, liczba popełnionych błędów – 5/3 możliwe. Próba uczenia się 15 słów Rey'a wykazała zachowanie bezpośredniego odtwarzania werbalnego w dolnych granicach normy (5/15 słów), wzrost zapamiętywanych elementów w miarę powtarzania, obniżenie odporności na dystraktory oraz prawidłowy zakres odtwarza-

nia odczonego (9 słów). Lekkie załamanie „krzywej uczenia się” sugeruje zakłócenia koncentracji uwagi, a pojedyncze dodania słów niewystępujących w liście oraz persewacje mogą świadczyć o dysfunkcjach w obrębie OUN. W eksperymencie klinicznym badany klasyfikując karty posługiwał się związkami konkretno-sytuacyjnymi i funkcjonalnymi, co wskazuje na obniżenie zdolności do dokonywania uogólnień. Na podstawie wykonania eksperymentu, polegającego na objaśnianiu przysłów, stwierdzono deficyt myślenia abstrakcyjnego: badany podał konkretne wyjaśnienie 2/11 przysłów, pozostałych nie potrafił zinterpretować. Eksperyment „metoda piktogramu” wykazał trudności w obrazowaniu pojęć (rysunki były mało zróżnicowane) i obniżenie procesu upośredniania. Mechanizm przypominania uległ wyraźnemu osłabieniu – badany na podstawie rysunków odtworzył tylko 6/12 pojęć. Wykonanie Testu Sortowania Kart Wisconsin wskazuje na obniżenie funkcji wykonawczych i pamięci operacyjnej: badany wyróżnił 5/6 kategorii, udzielił 52% prawidłowych odpowiedzi i ujawnił skłonność do persewacji (20% odpowiedzi persewacyjnych).

W badaniu przedmiotowym stwierdzono grzybicę stóp. Wyniki badań laboratoryjnych, poza wahaniami stężenia glukozy 220 mg%-380 mg% były prawidłowe. W efekcie regularnego stosowania insuliny uzyskano normalizację glikemii.

Z uwagi na współwystępującą cukrzycę insulinozależną, którą uznaliśmy za przeciwwskazanie do dalszego stosowania olanzapiny, zmodyfikowaliśmy dotychczasową farmakoterapię, zamieniając olanzapinę na aripiprazol w dawce początkowej 7,5 mg/d i w ciągu 3-4 tygodni zwiększaliśmy stopniowo dawkę do 22,5 mg/d. Zaprzestaliśmy także podawanie fluoksetyny oraz walproinianu.

W pierwszym okresie hospitalizacji pacjent wykazywał małe zainteresowanie otoczeniem. Czas spędzał głównie na sali. Wymagał dodatkowych zachęt aby dbał o higienę ciała. O ogolenie twarzy prosił odwiedzającego go ojca. Nie wyrażał chęci uczestniczenia w zajęciach terapeutycznych organizowanych na oddziale. Nie przestrzegał zaleconej diety cukrzycowej, jadł słodczyce. Po około 3-4 tygodniach nastąpiła niewielka poprawa funkcjonowania. Pacjent chętniej wychodził z sali, spędzał czas z innymi chorymi podczas terapii zajęciowej. Prowadzono regularną psychoedukację oraz pracowano nad uświadomieniem zagrożeń związanych z nieprzestrzeganiem diety w cukrzycy. Z każdym tygodniem obserwowano poprawę aktywności chorego. W kontaktach z innymi stał się bardziej spontaniczny, na twarzy częściej pojawiał się uśmiech, adekwatny do wypowiedzianych treści.

Chory zaczął także samodzielnie się golić. Czynności toaletowe zajmowały mu jednak sporo czasu. Z uwagi na kompulsywny charakter mycia rąk, włączono dodatkowo sertralinę, początkowo w dawce 50 mg/dobę.

Pod koniec pobytu, tj. po ok. 11 tygodniach, pacjent na oddziale funkcjonował dość prawidłowo. Zaczął stosować się do zaleceń dietetycznych i terapeutycznych. Samodzielnie nauczył się ustalać dawkę i podawać sobie insulinę. Chętniej przebywał w gronie innych pacjentów, zauważono niewielką poprawę w zakresie tempa wykonywania czynności. W kontrolnym badaniu przy użyciu skali PANSS nasilenie objawów oceniono na 58 punktów (P:9; N:25; G:24). Podobnie jak poprzednio chory najwięcej punktów uzyskał w obszarze objawów negatywnych. Ustąpiło także kompulsywne mycie rąk. Pacjent został wypisany do domu z zaleceniem stosowania aripiprazolu 22,5 mg na dobę oraz sertraliny 100 mg na dobę. Zalecono dalszą opiekę w Poradni Przyklinicznej.

Po 5 miesiącach od hospitalizacji utrzymuje się poprawa stanu psychicznego i funkcjonowania chorego. Regularnie uczęszcza do Środowiskowego Domu Samopomocy, gdzie uczestniczy w organizowanych zajęciach terapeutycznych, warsztatach i edukacji. Jest zadowolony z tych zajęć, chętnie tam przebywa, samodzielnie dojeżdża na miejsce komunikacją miejską. Największym problemem dla chorego jest poranne wstawanie. Pacjent kładzie się spać średnio o 23:00 i śpi około 10 godzin. Z powodu tendencji do przesypiania porannych godzin, leki przyjmuje o niestąlej porze, jednak deklaruje codzienne ich sto-

sowanie. Nadal też występuje powolne tempo wykonywania czynności wokół siebie, co skutkuje częstym spóźnianiem się na zajęcia w domu środowiskowym. Innych dolegliwości chory nie zgłasza. W trakcie rozmowy odpowiada na pytania krótko i zwięźle, utrzymuje się uboga mimika. Dyskretny uśmiech jeżeli pojawia się, to występuje adekwatnie do sytuacji. Użył lepszy wgląd w swoją chorobę, jest przekonany o konieczności stosowania leków i insulinoterapii. Regularnie chodzi do specjalistycznych poradni. Nasilenie objawów ocenianych przy pomocy skali PANSS jest podobne jak po wypisie z Kliniki. Zarysowuje się tendencja do dalszej poprawy funkcjonowania.

## OMÓWIENIE

Opisany przypadek ilustruje dwie perspektywy oceny stanu psychicznego i wyjaśniania przyczyn objawów u chorego, u którego w obrazie klinicznym dominowały objawy związane z dysfunkcją kory przedczołowej. W przebiegu choroby obserwowano narastającą apatię, abulję, anhedonię, wycofanie społeczne, osłabienie kontroli impulsów oraz dbałości o higienę, czego konsekwencją były problemy dermatologiczne, wymagające leczenia szpitalnego. Dodatkowo występowały czynności natrętne w postaci intensywnego, powtarzanego za każdym razem, mycia rąk.

Początkowo chory diagnozowany był przez neurologów, którzy na podstawie wyniku badania TK, wskazującego na nasilone zmiany zanikowe płatów czoło-

**Tabela 1.** Zestawienie objawów otępienia czołowo-skroniowego wg kryteriów Lund i Manchester (1994) oraz schizofrenii z uwzględnieniem objawów wg skali PANSS (Jaracz i Robakowski, 2011)

Otępienie czołowo-skroniowe	Schizofrenia
podstępny początek i stopniowe nasilenie	(+)
zaburzenia zachowań społecznych	bierność/apatia, wycofanie społeczne (N4)
zaniedbywanie własnej osoby	(+)
wczesne zaburzenia zachowań społecznych	czynne unikanie społeczne (G16)
objawy odhamowania	(-)
szttywność poznawcza, brak plastyczności	myślenie stereotypowe (N7)
Hiperoralność	(-)
zachowania stereotypowe i perseweracyjne	myślenie stereotypowe (N7)
zachowania utylizacyjne	(-)
roztargnienie, impulsywność, niecierpliwość	zaburzenia uwagi (G11), słaba kontrola impulsów
brak krytycyzmu co do własnej choroby	brak krytycyzmu i wglądu (G12)
depresja, lęk, myśli samobójcze	lęk (G2), depresja (G6)
urojenia (wczesne i przelotne)	urojenia (P1)
Hipochondria	troska o ciało (G1)
brak emocjonalnego zaangażowania, brak empatii, sympatii, apatia	wycofanie emocjonalne (N2), słaby kontakt (N3)
Amimia	spłycenie afektu (N1)
echolalia, perseweracje	(+)

wych oraz skroniowych rozpoznali otępienie czołowo-skroniowe. Interesujące jest to, że wykonane później badanie MR nie wykazało zmian patologicznych, co skłoniło neurologów do postawienia syndromologicznego rozpoznania – zespół czołowo-skroniowy. Fakt ten świadczy o konieczności ostrożności w interpretowaniu wyników badań neuroobrazowych.

Konsultujący chorego psychiatra, stawiając wstępne rozpoznanie schizofrenii prostej, dostrzegł objawy chorego z innej perspektywy. Jednak biorąc pod uwagę liczne dowody wskazujące na występujące w schizofrenii czynnościowe i strukturalne zmiany w korze przedczołowej można wyrazić opinię, że schizofrenia prosta jest odmianą zespołu czołowego. Świadczą o tym podobieństwa obrazu klinicznego oraz profilu zaburzeń poznawczych w schizofrenii z dominującymi objawami negatywnymi i w otępieniu czołowo-skroniowym. (Ziauddeen i wsp., 2011; Jaracz i Robakowski, 2011).

W trakcie obserwacji chorego w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu znaleźliśmy wiele danych, które przemawiają za rozpoznaniem schizofrenii prostej. Uznaliśmy w ten sposób, że podłożem „zespołu czołowego” jest w tym przypadku schizofrenia. Rozpoznanie to postawiliśmy w oparciu o charakterystyczne objawy kliniczne, takie jak: apatia, abulia, anhedonia, wycofanie społeczne, osłabienie kontroli impulsów i dbałości o higienę, a także wczesny, powolny początek zaburzeń, które rozpoczęły się w 15. roku życia.

Pozycja nozologiczna schizofrenii prostej jest przedmiotem stałej dyskusji. Z badań epidemiologicznych, przeprowadzonych pod auspicjami WHO wynika, że jest ona rozpoznawana rzadko, bo tylko u 4% chorych na schizofrenię (WHO 1979). Kategoria ta nie pojawiła się już w trzecim wydaniu klasyfikacji DSM (1980). W klasyfikacji ICD-10 została ona utrzymana jednak we wskazówkach, zwraca się uwagę na trudności diagnostyczne i niepewność tego rozpoznania (Serra-Mestres i wsp., 2000). W 1989 roku Black i Boffell (1989, 1990) zaproponowali kryteria diagnostyczne schizofrenii prostej, do których zaliczyli izolację społeczną, zaburzenia funkcjonowania w różnych rolach, dziwne zachowania, niedbałość o higienę osobistą, stopień afektu, formalne zaburzenia myślenia, dziwne przekonania i niezwykle doznania zmysłowe. Towarzyszy temu znaczne pogorszenia funkcjonowania społecznego. Przed rozpoznaniem schizofrenii prostej należy wykluczyć zaburzenia nastroju, osobowości, choroby neurologiczne, oraz zaburzenia autystyczne.

Z uwagi na to, że od wystąpienia pierwszych objawów w 15. roku życia do chwili obecnej, czyli przez 12 lat nie nastąpiła istotna deterioracja funkcji poznawczych, rozpoznanie otępienia czołowo-skronio-

wego o bardzo wczesnym początku wydaje się obecnie także mało prawdopodobne. Nie są nam znane opisy przypadków początku FTD w drugiej dekadzie życia. Rozpoznawanie tej choroby u młodych chorych jest nieuzasadnione. Należy zwrócić także uwagę na szkodliwy wpływ pochopnego stawiania takiego rozpoznania u młodych i wpływ błędnej diagnozy na wybór leczenia, a także na ocenę przez chorego i rodzinę perspektyw życiowych. W wątpliwych przypadkach wskazana jest jednak okresowa ocena funkcji poznawczych i wykonanie kolejnych badań obrazowych, ponieważ we wczesnym okresie otępienia czołowo-skroniowego objawy otępienia są słabo wyrażone, natomiast w obrazie klinicznym dominują zaburzenia zachowania. W diagnostyce różnicowej rozważyliśmy także autyzm, jednak z uwagi na dobre funkcjonowanie chorego do 15. roku życia, niewystępowanie zaburzeń rozwoju mowy i innych form komunikacji we wcześniejszym okresie, rozpoznanie to wydaje się mało prawdopodobne. Mało prawdopodobne wydaje się także rozpoznanie zaburzeń schizotypowych, ponieważ nie występowały dziwaczne treści myślenia i doznań. Potwierdzeniem trafności rozpoznania może być także dobra reakcja na zastosowane leczenie aripiprazolem.

Dopaminowa hipoteza patogenezy schizofrenii zakłada, że objawy wytwórcze związane są z nadmiarem dopaminy w strukturach podkorowych, natomiast objawy deficytowe są spowodowane jej niedoborem w korze przedczołowej oraz zmniejszeniem aktywności dopaminergicznej w szlakach mezokortykalnych, tworzących projekcje do grzbietowo-bocznej oraz brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej. U nieleczonych chorych na schizofrenię liczba receptorów D1 w korze przedczołowej jest zmniejszona. Nasilenie objawów deficytowych i dysfunkcji poznawczych jest odwrotnie proporcjonalne do ich ilości (Okubo i wsp., 1997). Receptory 5HT<sub>2</sub> znajdujące się na neuronach dopaminowych modulują ich funkcje (Alex, 2007). Niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, będące antagonistami receptorów 5HT<sub>2</sub>, zwiększają w ten sposób uwalnianie dopaminy w korze czołowej (Li, 2008). Z procesami poznawczymi są także związane receptory 5HT<sub>1A</sub>, które znajdują się w dużych ilościach w komórkach piramidowych kory mózgowej i hipokampa (Gray i Roth, 2007). Hamowanie receptorów D<sub>2</sub> przez klasyczne leki przeciwpsychotyczne powoduje kompensacyjne zmiany w receptorach D<sub>1</sub> w korze przedczołowej, co może wiązać się z negatywnym wpływem tych leków na procesy poznawcze oraz brak wpływu na objawy deficytowe w schizofrenii. Natomiast mechanizm działania atypowych leków przeciwpsychotycznych związany jest z hamowaniem receptorów D<sub>2</sub> oraz serotoninowych receptorów 5HT<sub>2A</sub>. Bezpośredni wpływ na te

ostatnie powoduje wzrost uwalniania dopaminy w korze przedczołowej, co przyczyniać się może do poprawy w zakresie funkcji poznawczych.

Aripiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym nowej generacji. Mechanizm działania leku wiąże się z wysokim powinowactwem do receptorów dopaminowych D2, wobec których jest częściowym agonistą. Aripiprazol wykazuje także powinowactwo do receptorów 5-HT2B, D3, oraz do innych receptorów serotoninowych 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT7. Specyfika działania klinicznego leku związana jest z wypadkową wpływu selektywnej aktywacji receptorów D2 oraz oddziaływania na receptory serotoninowe 5HT1A i 5HT2A (Shapiro i wsp., 2003). Taki profil działania receptorowego powoduje, że lek ten wyróżnia się w porównaniu z pozostałymi korzystnym wpływem na objawy negatywne, deficyty poznawcze i nastroj (Newman-Tancredi, 2010; Kim i wsp., 2009; Leucht i wsp., 2009). Dodatkowym walorem leku jest to, że nie powoduje efektów metabolicznych, co w opisanym przypadku chorego ze współwystępującą cukrzycą jest bardzo istotne (Leucht i wsp., 2009).

## PIŚMIENNICTWO

- Alex KD. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 296-320.
- Arciniegas DB, Beresford T.P. *Neuropsychiatry: An introductory approach*. Cambridge University Press 2001; 52-74.
- Black DW, Boffeli TJ. Simple schizophrenia: revisited. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 344-9.
- Black DW, Boffeli TJ. Simple schizophrenia: past, present, and future. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1267-73
- Bryson, G., Whelahan, H.A., Bell, M.: Memory and executive function impairments in deficit syndrome schizophrenia. *Psychiatry Res* 2001; 102: 29-37.
- Good KP, Rabinowitz J, Whitehorn D, Harvey PD, DeSmedt G, Kopala LC. The relationship of neuropsychological test performance with the PANSS in antipsychotic naïve, first-episode psychosis patients. *Schizophr Res* 2004; 68: 11-9.
- Gray JA, Roth BL. Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1100-19.
- Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, Hoff AL, DeLisi LE, Csernansky JG. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 68: 1-9.
- Jaracz J., Rybakowski J.: Objawy zespołu czołowego w schizofrenii i otępieniu czołowo-skroniowym: implikacje diagnostyczne i terapeutyczne *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2011; 6: 18-24
- Jaracz M., Borkowska A.: Podejmowanie decyzji w świetle badań neurobiologicznych i teorii psychologicznych *Psychiatria* 2010; 7, 2: 68-74.
- Kim SW, Shin IS, Kim JM, Lee JH, Lee YH, Yang SJ, Yoon JS. Effectiveness of switching to aripiprazole from atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 243-9.
- Lahti AC, Weiler MA, Holcomb HH, Tamminga CA, Carpenter WT, McMahon R. Correlations between rCBF and symptoms in two independent cohorts of drug-free patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 221-30.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
- Li XM. Olanzapine increases in vivo dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 136: 153-161.
- Miller E.K.: The prefrontal cortex and cognitive control *Nature Rev. Neurosci* 2000; 1: 59-66.
- Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 802-12.
- Okubo Y, et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997; 385: 634-636.
- Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D, Carreon D, Doo M, Jin Y, Wu JC, Fallon JH. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Positron emission tomography. Am J Psychiatry* 2002; 159: 227-37.
- Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 1997; 14, 349(9067): 1735-9.
- Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Laitin A, Feiner D, Rotrosen J, Wolkin A. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 471-80.
- Serra-Mestres J, Gregory CA, Tandon S, Stansfield AJ, Kemp PM, McKenna PJ. Simple schizophrenia revisited: a clinical, neuropsychological, and neuroimaging analysis of nine cases. *Schizophr Bull* 2000; 26: 479-93.
- Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, Roth BL, Mailman R. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1400-11.
- Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 234-43.
- Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Yamashita I, Watanabe N, Seto H, Kurachi M: Prefrontal abnormalities in patients with simple schizophrenia: structural and functional brain-imaging studies in five cases. *Psychiatry Res* 2005; 140: 157-71.
- World Health Organization. Report of the International Pilot Study of Schizophrenia. Geneva. Switzerland: WHO 1979.
- Ziauddeen H, Dibben C, Kipps C, Hodges JR, McKenna PJ. Negative schizophrenic symptoms and the frontal lobe syndrome: one and the same? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 59-67.

*Adres korespondencyjny:*

*Piotr Joachimiak*

*Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego*

*ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*

*tel. 61 847 50 87*