

Małgorzata Rzewuska

Psychozy schizoafektywne – kryteria rozpoznawania i zasady farmakoterapii zaburzeń

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Dokonano porównania kryteriów rozpoznawania psychoz schizoafektywnych różnych klasyfikacji. Przedstawiono wyniki badań tej grupy psychoz dotyczące występowania, rodzaju przebiegu, przesłanek o znaczeniu prognostycznym. Omówiono proponowane przez różne grupy ekspertów strategie leczenia psychoz schizoafektywnych. Przedstawiono własny projekt farmakoterapii tych zaburzeń.

Summary

Diagnostic criteria for schizoaffective psychoses were compared in various classifications. Research results concerning the prevalence, the course, and prognostic signs in this group of psychoses were presented. Strategies of schizoaffective psychoses treatment proposed by various expert groups were discussed. The author's own project of pharmacotherapy of these disorders was outlined as well.

Skróty stosowane w pracy:

PSA – psychozy schizoafektywne,

SAM – psychoza schizoafektywna z objawami manii („schizomania”),

SAD – psychoza schizoafektywna z zaburzeniami depresyjnymi („schizodepresja”),

CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa,

CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa,

DP – depresje psychotyczne,

TLPD – leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe,

SSRI – selektywne inhibitory wychwytu serotoniny,

EW – elektrowstrząsy,

LPP – leki przeciwpsychotyczne,

LPP II – leki przeciwpsychotyczne II generacji*,

LPD – leki przeciwdepresyjne,

LN – leki normotymiczne,

DSM – amerykańska klasyfikacja zaburzeń psychicznych, (DSM III, IV – wersja trzecia, czwarta),

APA – Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne.

Wstęp

W dobie zmiany sposobu rozpoznawania zaburzeń psychicznych, na uwzględniający możliwość współwystępowania różnych – w dawniejszych klasyfikacjach

* terminem „leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji” Światowe Towarzystwo Psychiatryczne określa „następców klozapiny”. Grupa ta obejmuje leki zwane także atypowymi lub nowoczesnymi neuroleptykami: amisulpryd, kwetiapinę, risperidon, olanzapinę, sertindol, zotepinę i ziprasidon (Sartorius i in. 2000).

wykluczających się – rozpoznań, psychozy schizoaferktywne zostały zawężone do stanów uprzednio określanych jako psychozy stopione (Legierungspsychose – Arnold 1967).

Obecnie termin zaburzenia schizoaferktywne obejmuje epizody zaostrzeń z jednoczesnymi objawami schizofrenii oraz manii lub depresji. Tak więc możliwa jest sytuacja, że ten sam chory w zależności od przebiegu i obrazu zaburzeń będzie miał w różnym czasie schizofrenię, psychozę schizoaferktywną i chorobę afektywną.

Czy więc rozpoznawanie psychoz schizoaferktywnych jest potrzebne, skoro określa tylko te stany, w których nie udaje się uznać przewagi schizofrenii lub zaburzeń afektywnych?

Obowiązująca klasyfikacja (ICD 10) zalicza zaburzenia schizoaferktywne do grupy schizofrenii (F.25). Jednak strategię leczenia tych zaburzeń różnią się od postępowania w schizofrenii.

Celem opracowania jest podsumowanie poglądów na temat rozpoznawania psychoz i ich leczenia farmakologicznego. Podsumowanie to powinno nie tylko uporządkować wiedzę niezbędną do zgodnego z klasyfikacją rozpoznawania tych zaburzeń, ale też ułatwić odpowiedni wybór farmakoterapii.

Rys historyczny

W 1919 roku Kraepelin, autor dychotomicznego podziału psychoz endogennych na dwie ostro odgraniczone jednostki chorobowe (schizofrenie) i psychozę maniakalno-depresyjną (choroby afektywne) zauważył, że nierzadko występują równocześnie objawy obu psychoz. Termin psychozy schizoaferktywne wprowadził w 1933 Kasanin do określenia zaburzeń psychicznych u chorych, u których występowała ostra psychoza obejmująca znacznie nasilone objawy afektywne i zaburzenia percepcji otoczenia i własnej osoby. Psychozę schizoaferktywną Kasanin wiązał z dobrym rokowaniem, określanym ustąpieniem objawów po kilku tygodniach lub miesiącach.

Po wprowadzeniu leków neuroleptycznych w latach 60. zwiększyło się zainteresowanie psychiatrów przebiegiem psychoz, co zwróciło uwagę na uwarunkowania cyklicznego, korzystnego przebiegu schizofrenii (Langfeld 1956, Kleist 1965, Leonhard 1967).

Badania nad prognostycznym znaczeniem objawów w schizofrenii wykazywały, że lepsze poprawy wiążą się z występowaniem zaburzeń afektywnych u chorych i u ich bliskich krewnych (Stephens i in. 1966, Vaillant 1964). Wzrosło zainteresowanie psychozami, które często określano jako mieszane lub atypowe, bowiem ich obraz lub przebieg obejmował elementy obu „kręgów” psychoz: schizofrenicznego i cyklotymicznego. Toczące się przez wiele lat dysputy teoretyczne zmierzały do zakwalifikowania tych psychoz do chorób afektywnych (Abrams i Taylor 1976, Pope i in. 1980, Rosenthal i in. 1980) lub do schizofrenii (Angst i in. 1973, Hoff i Hoffmann 1969, Vaillant 1964). Żadna z koncepcji postulujących

odrębność psychoz schizofrenicznych pod względem obciążenia dziedzicznego, typu konstytucjonalnego, osobowości (Störing 1969, Müller 1949) nie została potwierdzona w badaniach empirycznych (Perris 1966, Zerbin-Rüdin 1971).

Odżyła koncepcja jednej, jedynej psychozy (Einheitspsychose – Janzarik 1969), a z drugiej strony zarysowała się tendencja do wydzielenia spośród psychoz endogennych podtypów o podobnym obrazie, przebiegu i zejściu.

Istniało kilka koncepcji dotyczących pozycji zaburzeń schizofrenicznych. Postulowano, że:

- są grupą różnych chorób (Perris 1974, Berner i in. 1976, Mitsuda 1975),
- są grupą różnych etiologicznie psychoz powstałych w wyniku nawarstwienia objawów (zespołów schizofrenoidalnych, depresyjnych lub maniakalnych) na określonej (prawidłowej, schizoidalnej lub schizotypowej) osobowości oraz przewlekłe podłoże schizofreniczne lub/i cyklofreniczne (A. Bilikiewicz, 1964, 1987),
- psychozy te są wyrazem współistnienia schizofrenii i zaburzeń afektywnych,
- są odrębną jednostką nozologiczną (Poort 1945 i Zerbin-Rüdin 1971),
- są wyrazem ciągłości zaburzeń pomiędzy schizofrenią i zaburzeniami afektywnymi.

Niejednorodność, przede wszystkim obrazu psychopatologicznego, sprawiła, że pojawiły się próby subklasyfikacji psychoz schizofrenicznych, np. według polaryzacji zaburzeń afektywnych (Petriłowitsch 1966, Arnold 1967, DSM IV 1994) w zależności od przewagi objawów schizofrenii lub afektywnych (Tsuang i in. 1986) lub kolejności pojawienia się objawów. To ostatnie kryterium proponowane przez Angsta (1986) pozwoliło na wyodrębnienie kilku typów zaburzeń schizofrenicznych; mianowicie:

- z mieszanymi objawami afektywnymi i schizofrenicznymi,
- psychozy początkowo z objawami afektywnymi, w dalszym przebiegu z objawami schizofrenicznymi,
- psychozy o początku schizofrenicznym, później przebiegające jak choroba afektywna,
- psychozy o pierwszych fazach afektywnych, z zaburzeniami mieszanymi lub schizofrenicznymi, a w kolejnych zaostrzeniach z „czystymi” fazami afektywnymi.

Różny typ obrazu klinicznego i przebieg zaburzeń schizofrenicznych utrudniał sprecyzowanie ich definicji. Większość definicji opierała się na wymogu występowania objawów zarówno charakterystycznych dla schizofrenii, jak i zaburzeń afektywnych. Nie pozwalało to na rozpoznanie żadnej z tych psychoz, gdyż kryteria rozpoznawania jednej z nich wykluczały obecność nasilonych zaburzeń drugiej. Można uważać (Kendell 1986), że zawężenie i usztywnienie kryteriów rozpoznawania zaburzeń afektywnych i schizofrenii wynikają właśnie z koncepcji zakładającej istnienie psychozy schizofrenicznej jako odrębnej choroby.

Wiele definicji psychozy schizofrenicznej pomija kryteria przebiegu (cykliczności, jakości remisji), które zdaniem autora pojęcia (Kasanina) były niezbędnym elementem rozpoznania. Wyłącznie objawy, ich nasilenie i współwystę-

powanie uwzględniają kryteria Welnera i wsp. (1974), Abramsa i Taylora (1976), Brockingtona i wsp. (1980), Tsuanga i in. (1986).

Jednakże różnorodność psychoz schizofrenicznych, oraz powszechne występowanie depresji w okresie zaostrzenia schizofrenii i depresji popsychotycznych w schizofrenii powodują, że uwzględnienie przebiegu zaburzeń zdawało się niezbędne dla definicji choroby. Szeroko stosowanymi kryteriami rozpoznawania psychoz schizofrenicznych stały się Research Diagnostic Criteria (RDC) wprowadzone przez Spitzera i wsp. (1978), które za pożądane przy rozpoznawaniu wymieniają wyraźny okres dominacji objawów schizofrenicznych. Obecność zespołu schizofrenicznego bez zaburzeń afektywnych stała się w kryteriach RDC probierzem wyodrębnienia psychoz „z przewagą schizofrenii” i „z przewagą zaburzeń afektywnych”. W kilku badaniach wykazano różnice przebiegu psychoz w grupach utworzonych według tego podziału (Brockington i in. 1980, Himmelhoch i in. 1981, Coryell i in. 1990a, Rzewuska 1979).

W tym samym czasie, w którym wprowadzono RDC pojawiły się głosy (Pope i Lipinski, 1980) kwestionujące diagnostyczną wagę objawów wytwórczych (schizofrenicznych) występujących w zaburzeniach afektywnych. Toteż definicję psychoz zmieniono, z tej, która wymagała współwystępowania objawów psychotycznych i afektywnych, na nową. Ta ostatnia obejmuje chorych, u których objawy psychotyczne nie są powiązane z epizodami afektywnymi (Blacker i Tsuang 1992).

W kryteriach badawczych DSM IV (APA, 1994) przyjęto jednak także czynnik czasu; do rozpoznania psychozy schizofrenicznej niezbędne jest co najmniej dwutygodniowe utrzymywanie się objawów schizofrenii bez objawów afektywnych i co najmniej dwutygodniowy okres współwystępowania objawów obu psychoz. Kryteria te nie obejmują wielu chorych: ani tych, u których konfiguracja zaburzeń jest inna, ani tych, u których po kilku zaostrzeniach schizofrenii występują fazy afektywne bez objawów wytwórczych.

W 10 wersji klasyfikacji międzynarodowej (ICD-10, 1997) zaburzenia schizofreniczne należą do grupy schizofrenii. Uwzględniono wcześniejsze postulaty (Pope i Lipinski, 1978) i przyjęto, że wystąpienie w chorobach afektywnych objawów wytwórczych (omamów, urojeń) niespójnych z nastrojem nie wystarcza do rozpoznania zaburzeń schizofrenicznych. Zalicza się do tych zaburzeń tylko te psychozy, w których objawy afektywne i schizofreniczne osiągają porównywalne nasilenie w tym samym epizodzie choroby i występują jednocześnie lub tuż (w ciągu kilku dni) po sobie. Ze względu na częste występowanie zaburzeń afektywnych w schizofrenii, stany, w których objawy afektywne „tworzą część schizofrenii lub nakładają się na już istniejącą schizofrenię” (ICD-10, 1997) lub „gdy pojawiają się w miejsce przewlekłych zaburzeń urojeniowych” nie pozwalają na rozpoznanie psychozy schizofrenicznej.

Kryteria te, podobnie do DSM-IV, nie obejmują chorych, u których występują objawy obu psychoz w odrębnych epizodach, psychozy te spełniają kryteria raz to schizofrenii, raz to zaburzeń afektywnych.

To zawężenie zaburzeń schizofrenicznych w obu klasyfikacjach sprawia, że często jeszcze w badaniach stosuje się kryteria RDC.

Rozpoznawanie psychoz schizofrenicznych według kryteriów ICD-10 (1993, 1997)

Zaburzenia schizofreniczne [F 25]

Informacje, jakimi obecnie dysponujemy przemawiają mniej więcej w równym stopniu za umieszczeniem zaburzeń schizofrenicznych w dziale F20-F29 (schizofrenia, zaburzenia typu schizofrenii /schizotypowe/ i urojeniowe) lub w dziale F30-F39 (zaburzenia nastroju /afektywne/). O ostatecznym ich umieszczeniu w dziale F20-F29 zdecydowały badania terenowe nad projektem ICD-10 z r. 1987 oraz komentarze, jakie napłynęły po rozesłaniu tego projektu do wszystkich towarzystw psychiatrycznych na świecie. Wynika z nich, że powszechne i silne tradycje przemawiają za utrzymaniem zaburzeń schizofrenicznych w dziale schizofrenii i zaburzeń urojeniowych. Istotny wniosek z tej dyskusji wskazuje, że w przypadku obecności objawów afektywnych, stwierdzenie jedynie urojeń niezgodnych z afektem nie wystarcza do rozpoznania zaburzeń schizofrenicznych. Podczas tego samego epizodu zaburzeń, obok objawów afektywnych musi być obecny przynajmniej jeden typowy objaw schizofreniczny.

Uwaga. Rozpoznanie zależy od przybliżonego „zrównoważenia” liczby, nasilenia i czasu trwania objawów schizofrenicznych i afektywnych.

Rozpoznawanie zaburzeń schizofrenicznych według kryteriów badawczych [65] uwzględnia kilka warunków (G1–G4)

G1 Obecność zaburzeń afektywnych

Występowanie zaburzeń nastroju (F 30, F 31 lub F 32) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, według określenia każdej z tych kategorii.

Rodzaj zaburzeń afektywnych

- maniakalne (jeśli spełnione są kryteria manii lub zaburzeń dwubiegunowych) F31.1, F31.2
- depresyjne, jeśli spełnione są kryteria depresji (epizodu depresji lub nawracającej depresji) nasilonej w stopniu co najmniej umiarkowanym F32.1, F32.2, F32.3
- typ mieszany (zaburzenia depresyjne i maniakalne) F31.6
- inne (kod = 8), niespecyficzne (kod = 9)

Epizod depresyjny (F 32)

Objawy depresji

(1) Nastrój depresyjny

niższy niż normalnie nastrój depresyjny obecny w ciągu całego lub większości dnia, niezależnie od sytuacji, trwający od co najmniej 2 tyg.,

- (2) utrata zainteresowań lub odczuwania przyjemności z działań zwykle przynoszących zadowolenie,
- (3) spadek energii i zwiększona męczliwość,
- (4) utrata zaufania do siebie i poczucia własnej wartości,
- (5) nieracjonalne wyrzuty sumienia lub poczucie nadmiernej, nieuzasadnionej winy,
- (6) nawracające myśli o śmierci i samobójstwie, zachowania samobójcze,
- (7) spadek zdolności do myślenia lub koncentracji, brak zdolności do podejmowania decyzji,
- (8) pobudzenie lub zahamowanie ruchowe (subiektywne lub obiektywne),
- (9) wszelkie zaburzenia snu,
- (10) zmniejszenie lub zwiększenie łaknienia wraz ze zmianą masy ciała.

Stopień nasilenia objawów

Umiarkowany

- obecność co najmniej 6 objawów z 1–10 i co najmniej dwa objawy z trzech (1–3) pierwszych

 tak

 prawdopodobnie

 nie

Ciężki

- obejmuje co najmniej 8 objawów 1–10 obejmuje wszystkie trzy pierwsze objawy

 tak

 prawdopodobnie

 nie

Epizod maniakałny (F30)

- (A) Nastroj podwyższony lub drażliwy w stopniu zdecydowanie nieprawidłowym dla danej osoby, utrzymujący się przez co najmniej 4 kolejne dni.
- (B) Występują co najmniej 3 z następujących objawów, prowadząc do zaburzenia jednostkowego funkcjonowania w codziennym życiu:
- (1) wzmożona aktywność lub niepokój fizyczny,
 - (2) wzmożona rozmowność,
 - (3) odwracalność uwagi, trudność koncentracji,
 - (4) zmniejszona potrzeba snu,
 - (5) zwiększona energia seksualna,
 - (6) lekkomyślne wydatki oraz inne zachowania lekkomyślne lub mało odpowiedzialne,
 - (7) wzmożona łatwość kontaktów z innymi i brak dystansu.

Epizod mieszany (F31.6)

Współwystępowanie, albo szybka zmienność (tj. w ciągu kilku godzin) objawów hipomaniakałnych, maniakałnych i depresyjnych.

Objawy maniakałne, jak i depresyjne pozostają nasilone przez większość czasu w okresie co najmniej 2 tygodni.

G2 Obecność zaburzeń schizofrenicznych

- kryteria objawów schizofrenicznych
- powiązanie objawów z zaburzeniami nastroju (G1)
- czas trwania wszystkich objawów: wyraźna obecność większości objawów przez co najmniej 2 tyg.

Kryteria objawów schizofrenicznych

Obecny co najmniej jeden z następujących objawów:

- (1) echo myśli, nasyłanie lub zabieranie myśli, odsłonięcie (rozgłaśnianie) myśli,
- (2) urojenia wpływu, oddziaływania lub owładnięcia, odnoszone do ruchów ciała, lub kończyn lub do myśli, działań czy odczuć,
- (3) omamy słowne
 - komentujące na bieżąco zachowanie pacjenta
 - dyskutujące o pacjencie między sobą
 - inne głosy wychodzące z ciała pacjenta,
- (4) utrwalone urojenia innego rodzaju których treść jest niedostosowana kulturowo i niemożliwa do zaistnienia, dziwaczna, absurdałna, (lecz nie tylko wielkościowa lub prześladowcza) np. że był w innym świecie, może sterować chmurami za pomocą oddychania, komunikować się z roślinami lub zwierzętami bez słów,
- (5) rozkojarzenie, wypowiedzi niedostosowane, częste neologizmy,
- (6) okresowe, ale częste występowanie zachowań katatonicznych np. gibkość woskowa, negatywizm, zastyganie.

Określenie przebiegu zaburzeń

 tak

 prawdopodobnie

 tak

 prawdopodobnie

 tak

 prawdopodobnie

Obecnie:

objawy wystąpiły obecnie
po raz pierwszy

Obecnie i w przeszłości:

objawy są obecnie, ale
także wystąpiły w prze-
szłości

Przebyte:

objawy wystąpiły w prze-
szłości

G3 Równoczesność zaburzeń

Zaburzenia nastroju (G1) i schizofreniczne (G2) występowały w tym samym epizodzie choroby i przynajmniej przez część epizodu jednocześnie.

G4 Najczęściej stosowane przesłanki wykluczenia

Zaburzenia nie są związane z organicznym schorzeniem o.u.n. lub z intoksykacją, odstawieniem lub uzależnieniem od środków psychoaktywnych.

Jeśli spełnione są kryteria G1 do G4

spełnione

Rozpoznanie:

prawdopodobne

zaburzenia schizoafektywne F.25

niespełnione

dotyczy innych rozpoznań:

- schizofrenia lub schizofrenia prosta
- zaburzenia afektywne z objawami psychotycznymi
- ostra i przemijająca psychoza
- zaburzenia urojeniowe
- inna, nieorganiczna psychoza (F28)
- niespecyficzna psychoza nieorganiczna (F29)
- zaburzenia psychiczne organiczne (F06)
- zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych.

Kolejną cyfrą można kodować typ zaburzeń:

F 25,0 psychoza schizoafektywna, typ maniakalny, psychoza o postaci schizofrenii, typ maniakalny

F 25,1 psychoza schizoafektywna, typ depresyjny, psychoza o postaci schizofrenii, typ depresyjny

F 25,2 schizofrenia cykliczna, mieszana psychoza schizofreniczna i afektywna

F 25,9 psychoza schizoafektywna BNO

Istnieje możliwość kodowania także przebiegu zaburzeń (piąta kratka):

1. tylko równocześnie występujące objawy afektywne i schizofreniczne
2. objawy afektywne i schizofrenii wraz z przetrwałymi objawami schizofrenii po ustąpieniu zaburzeń afektywnych.

Rozpoznanie (kod):

typ zaburzeń przebieg

F.	2	5	0	1
			1	2
			2	
			9	

Występowanie zaburzeń schizofrenicznych

Dane dotyczące epidemiologii zaburzeń schizofrenicznych są skąpe. W niewielu badaniach oceniano częstość występowania tych psychoz. Brockington i Leff (1979) stwierdzili, że chorzy z zaburzeniami schizofrenicznymi stanowią 4,5% przyjętych po raz pierwszy w rejonie Camberwell Londynu w latach 1973–1974. Rozpoznanie „schizofrenii” (SAM) oszacowano na 1,7/100 000 populacji w ciągu roku, podczas gdy odpowiedni wskaźnik dla zaburzeń „schizofrenicznych” (SAD) wyniósł 4/100 000. Dane te przemawiają za znacznym odsetkiem chorych schizofrenicznych i o przewadze wśród nich zaburzeń schizofrenicznych.

Z badań amerykańskich – National Comorbidity Study (Kessler i in. 1994) wynika, że u 81% chorych z rozpoznaniem schizofrenii w tym samym czasie istnieją zaburzenia afektywne: u 59% jednobiegunowe, u 22% dwubiegunowe.

Dotychczas nie znamy kryteriów pozwalających na rozstrzygnięcie, która z chorób (schizofrenia, czy zaburzenie afektywne) jest pierwotna (Judd, 1998).

Tien i Eaton (1992) w amerykańskim badaniu przesiewowym stwierdzili, że wśród chorych psychotycznych 59% przejawiało także zaburzenia nastroju. Choć zgodnie z DSM IV i ICD 10 w grupie tej znaleźli się chorzy nie tylko schizofreniczni, ale także z psychotycznymi zaburzeniami afektywnymi, to jednak cytowani badacze wykazali, że występowanie w ciągu roku psychoz z zaburzeniami afektywnymi było niemal tak częste, jak schizofrenii, a mianowicie wyniosło PSA 1,7/1000 osób w ciągu roku w porównaniu do 2/1000 schizofrenii.

W badaniach Brockingtona i Leffa (1979) liczba chorych na schizofrenię oceniana przy użyciu DSM III wyniosła 21/1000, natomiast na 1000 osób przypadło 11 chorych z zaburzeniami schizofrenicznymi, a więc o połowę mniej niż ze schizofrenią.

Rozpowszechnienie zaburzeń schizofrenicznych wśród chorych z psychozami oceniano na 28,5%, w porównaniu do 42% schizofrenii i 30% chorób afektywnych (Marneros i in. 1991). W populacji chorych przewlekle urojeniowych odsetek PSA wyniósł 14%, podczas gdy 60% stanowiły schizofrenie, 17% CHAD, a 4% depresje – (Junginger i in. 1992). Wśród leczonych litem rozpoznanie PSA sięgało od 7 do 35% (Rosenthal i in. 1980, Müller-Oerlinghausen i in. 1992).

W kilku badaniach (Brockington i Leff 1979, Kitamura i Suga 1991, Marneros i in. 1991) wykazano, że częściej występują zaburzenia schizofreniczne depresyjne (3,7% chorych pierwszorazowych) niż maniakalne (1,5%).

Pomimo, że badania nad psychozami schizofrenicznymi dotyczyły różnie definiowanych zaburzeń niektóre ustalenia dotyczące chorych można przyjąć za wiarygodne w odniesieniu do wąsko definiowanej grupy pacjentów.

Większość badań wskazywała na przewagę kobiet (Clayton 1982, Tsuang i in. 1986, Tien i Eaton 1992).

Wiek zachorowania w psychozach schizofrenicznych jest wcześniejszy niż w chorobach afektywnych (Clayton 1982, Tsuang i in. 1986, Marneros i in. 1990a), zbliżony do wieku początku schizofrenii (29 lat Tsuang i in. 1986) lub od niego nieco późniejszy (29 lat vs 24 l w schizofrenii – Marneros 1990b).

Do 30 r.ż. zachorowało w grupie opisanej przez Angsta (1986) 65% chorych. W grupie tej psychozy schizoafektywne u kobiet zaczynały się w późniejszym wieku (Angst, 1986).

W większości prac potwierdzono istotne znaczenie czynników precypitujących zaburzenia schizoafektywne, obserwowanych już przez Kasanina. Dane o czynnikach precypitujących zachorowanie są oceniane jako częstsze niż w innych psychozach (w 60% PSA w porównaniu do 11% w schizofrenii, 27% w manii, 39% w depresji– Tsuang i in. 1986), lub jako częstsze niż w schizofreniach i występujące równie często jak w zaburzeniach afektywnych (Marneros i in. 1990a).

Czynniki psychospołeczne

Przystosowanie socjospołeczne przedchorobowe (wykształcenie, pochodzenie, zatrudnienie) w zaburzeniach schizoafektywnych według badań Marnerosa i in. (1990b) jest podobne jak u chorych afektywnych i korzystniejsze niż u chorych na schizofrenię.

Obciążenie dziedziczne

Wyniki badań obciążenia rodzinnego psychozami chorych z zaburzeniami schizofrenicznymi są rozbieżne, co może wiązać się z heterogennością grup badanych pacjentów.

Wyniki badań Feldera (1977) wskazywały na związek dobrej prognozy (pełne poprawy, przebieg okresowy) w schizofrenii z częstszym występowaniem u bliższych krewnych chorób afektywnych ale schizofrenii.

W badaniach Gershona i in. (1988) w rodzinach chorych schizoafektywnych z przewlekłym przebiegiem częściej istniały psychozy i zaburzenia afektywne (rodzaj zaburzeń nie miał znaczenia). Także Subotnik i wsp. (1997) w grupie chorych schizodepresyjnych wykazali częstsze występowanie u krewnych CHAJ.

Huhn i Pauly (1973) stwierdzili korelację pomiędzy wczesnym początkiem choroby, dużą częstotliwością nawrotów i występowaniem schizofrenii w rodzinach chorych.

W badaniach własnych (Rzewuska 1979) porównanie występowania psychoz u rodziców chorych z rozpoznaniem schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej lub psychozy schizoafektywnej wykazało znaczną przewagę psychoz u rodziców pacjentów z CHAD, zwłaszcza u pacjentek (tabela 1).

Śmiertelność

Przedwczesna śmierć szczególnie często zabiera chorych na psychozy schizoafektywne. Z danych Angsta i in. (1990) wynika, że ryzyko samobójstwa jest wśród chorych równie duże jak u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi,

Tabela 1. Porównanie występowania psychoz u rodziców pacjentów z rozpoznaniem psychoz schizoafektywnych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I

		Grupa CHAD N=50	Grupa PSA N=50	Grupa SchP N=50
Schizofrenia	ojciec	2	–	4
	matka	2	6	1
Zab. afektywne	ojciec	6	–	1
	matka	5	–	1
Łącznie	pacjentki	11	–	4
	pacjenci	4	6	3
Razem (% chorych)		15 (30)	6 (12)	7 (14)

CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa

PSA – psychozy schizoafektywne

SchP chorzy ze schizofrenią paranoidalną

niezależnie od wieku. W badaniach Marnerosa i wsp. (1989) próby samobójcze w ciągu życia podejmowało 43% chorych z depresjami w przebiegu psychoz schizoafektywnych i 29% chorych z zaburzeniami maniакаłnymi.

Wśród leczonych litem, obserwowanych przez kilka (średnio 7) lat przez Müller-Oerlinghausena i wsp. (1992) śmiertelność chorych na psychozy schizoafektywne była wyższa niż wśród chorych z zaburzeniami afektywnymi. W badaniu prowadzonym przez Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia Psychicznego – National Comorbidity Study – wykazano (Kessler i in. 1994), że w grupie chorych na schizofrenię z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w ciągu życia próby samobójcze podejmowało 70% pacjentów. Próby samobójcze w chorobie dwubiegunowej w ciągu życia dotyczyły 28,5% chorych, a w schizofrenii 37%. Podczas gdy w chorobie jednobiegunowej w depresji próby samobójcze podjęło 10% chorych, to w schizofrenii ze współistniejącą depresją samobójcze podjęło 10% chorych, to w schizofrenii ze współistniejącą depresją 27,5%.

Stąd też Judd (1998) uważa, że współistnienie zaburzeń afektywnych, szczególnie dwubiegunowych ze schizofrenią jest chorobą potencjalnie śmiertelną.

Przebieg i zejście

Odsetek znacznych popraw stwierdzany w psychozach schizoafektywnych w badaniach katamnesticznych był różny – od 29% (Coryell i in. 1984) do 83% (Clayton i in. 1968).

Okolo 20–30% psychoz przybiera przebieg przewlekły (Holmboe i in. 1968, Brockington i in. 1980, Coryell i in. 1990b, Tsuang 1990, Grossman i in. 1991). U ok. 10% chorych dochodzi w przebiegu choroby do nawrotów afektywnych lub psychotycznych (Angst 1986) znacznie bardziej nasilonych.

Przeciętny okres choroby lub hospitalizacji chorych z psychozą schizoafektywną w ciągu życia wynosi ok. 20% (Angst 1986), a liczba hospitalizacji w ciągu 25 lat choroby sięga 6–7. Podczas gdy psychozy schizoafektywne typu maniakalnego w długotrwałym przebiegu zbliżone są do CHAD, to typ depresyjny rokuje gorzej niż CHAJ (Brockington i in. 1980, Clayton 1982).

Natomiast rozbieżne są dane dotyczące przebiegu psychoz o przewadze zaburzeń schizofrenicznych bądź afektywnych. Wcześniejszych danych o gorszym przebiegu typu o przewadze objawów schizofrenii (Levinson i Levitt 1987) nie potwierdzono w późniejszych badaniach (Grossman i in. 1991) lub wręcz wykazano częściej przebieg przewlekły u chorych z przewagą zaburzeń afektywnych (Coryell i in. 1990a).

Do czynników niekorzystnych prognostycznie zalicza się:

- uporczywość objawów psychotycznych bez zaburzeń afektywnych (Brockington i in. 1980, Himmelhoch i in. 1981, Maj i Perris 1983, Coryell i in. 1990b)
- przedchorobowe zaburzenia osobowości (Coryell i in. 1990b, del Rio Vega i Ayuso-Gutierrez 1990)
- częste nawroty (Rio Vega i in. 1990)
- liczne objawy typowe dla schizofrenii (Mc Glashan i Williams 1990)

Badania własne

Analizowałam przebieg choroby w ciągu 8 lat u chorych z rozpoznaniem CHAD typu I (N=50), schizofrenii paranoidalnej (N=50) i psychozy schizoafektywnej dwubiegunowej (N=50). Do ostatniej grupy włączono chorych, u których występowały w stanach zaostrzenia objawy schizofreniczne i maniakalne, spełniających więc także obecne kryteria zaburzeń schizoafektywnych dwubiegunowych (Rzewuska, 1985). Przytoczenie wyników tych badań (opisanych dokładnie w rozprawie doktorskiej – Rzewuska 1979), uznałam za celowe, ponieważ przedstawiają one charakterystykę tej podgrupy psychoz schizoafektywnych (SAM).

Wiek zachorowania w SAM nie różnił się w grupach płci (wyniósł średnio 24,8 l) i był niższy niż w CHAD i u kobiet chorych na schizofrenię. Być może wcześniejsze zachorowania spowodowały, że wśród SAM znacznie więcej niż w CHAD było osób stanu wolnego (podobnie jak w grupie schizofrenii). W ciągu 8 lat choroby związek małżeński zawarło znacznie więcej chorych z SAM, u których w okresach niepełnych remisji utrzymywały się zaburzenia kontaktu (oceniane w skali przystosowania) niż u chorych z zaburzeniami afektywnymi.

Ani w chwili zachorowania, ani po 8 latach choroby nie stwierdzałam różnic w przystosowaniu zawodowym chorych z wyodrębnionych grup rozpoznania. Po 8 latach pracowało zgodnie z kwalifikacjami 38% osób z SAM, renty otrzymywało 39%. Wśród niezdolnych do zatrudnienia z powodu choroby przeważali chorzy z rezydualnymi objawami paranoidalnymi.

U 56% chorych z SAM po początkowych fazach afektywnych lub mieszanych w przebiegu 8 lat choroby nawroty zawsze miały obraz schizoafektywny, u 44%

Tabela 2. Rodzaj objawów stwierdzanych w remisjach (w procentach)

Rodzaj zaburzeń	SAM	CHAD	SchP
Depresyjne	9,7	11,3	1,5
Paranoidalne	1,5	–	25,0
Hipomaniakalne	5,1	12,3	1,2
Dysforyczne	28,2	67,5	–
Hipochondryczne	5,1	8,9	4,0
Zaburzenia kontaktu	50,4	–	65,9
Depresyjno-paranoidalne	–	–	2,4

po początkowo epizodach mieszanych lub schizofrenicznych w dalszym przebiegu występowały „czyste” fazy afektywne.

Rodzaj objawów stwierdzanych w remisjach zestawiono w tabeli 2.

W CHAD notowano najrzadziej niepełne poprawy, wśród objawów występujących w niepełnych remisjach przeważały zaburzenia dysforyczne, które pojawiały się najczęściej po przebyciu wielu nawrotów. Najczęściej notowano objawy u chorych na schizofrenie paranoidalne, w 68% popraw, przy czym u ok. 1/6 chorych pojawiły się już w pierwszych trzech remisjach, przeważały tu zaburzenia kontaktu (63%) i obecne objawy paranoidalne (26,5%).

W SAM objawy notowano w 39% remisji, najczęstsze, podobnie jak u chorych na schizofrenię były zaburzenia kontaktu (u połowy chorych). Drugimi co do częstości były objawy dysforyczne, występujące rzadziej niż u chorych z CHAD (67%)

Analizowano długość faz i remisji oraz jakość remisji w grupach rozpoznani (łącznie 1531 faz i 1410 remisji). Porównanie stopnia poprawy u chorych z różnym przebiegiem przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Jakość remisji w badanych grupach (w procentach)

Grupy poprawy	CHAD	PSA-1	PSA-2	SchP
Wyleczenie	33	33	27	14
Znaczna poprawa	27	32	26	12
Niepełna poprawa	38	33	40	41
Nieznaczną poprawa	2	2	7	33

PSA-1 psychozy schizoafektywne o początku afektywnym

PSA-2 psychozy schizoafektywne o przebiegu od początku paranoidalnym lub paranoidalno-afektywnym

Istotne znaczenie dla przebiegu psychoz miał obraz początku choroby.

W PSA o początku afektywnym nasilenie objawów w okresach remisji było podobne jak w CHAD, chociaż w grupie tej notowano najdłuższe nawroty względem cykli choroby. W PSA o początku schizofrenicznym lub mieszanym częściej stwierdzono niepełne poprawy.

Długość faz i remisji była najkrótsza w CHAD, a najdłuższa w schizofreniach paranoidalnych. W SAM czas trwania nawrotów skracał się wraz z ich liczbą, niezależnie od wieku zachorowania.

Wyniki porównań wskazują na to, że w psychozach schizoafektywnych dwubiegunowych istotne znaczenie rokownicze ma rodzaj zaburzeń w początkowym okresie choroby. Psychozy schizoafektywne o początkowych fazach afektywnych charakteryzowało korzystniejsze rokowanie, niż psychozy, w których od początku występowały objawy schizofrenii.

Analiza przebiegu psychoz schizoafektywnych wskazywała na to, że nawet oceniana grupa – tylko bipolarnych zaburzeń – nie jest grupą jednorodną, i nie można jej jako całości, co postulowali inni autorzy [53], uważać za wariant zaburzeń afektywnych.

Wyniki potwierdzają ustalenia innych autorów (Levinson i Levitt 1987, McGlashan i Williams 1990) o niekorzystnym przebiegu psychoz schizoafektywnych u chorych z dominacją zaburzeń schizofrenicznych.

Leczenie zaburzeń schizoafektywnych

Przedstawione powyżej wyniki badania przebiegu psychoz schizoafektywnych skłaniają do wniosku, że w leczeniu chorych konieczne jest uwzględnianie przebiegu choroby. Tsuang, Levitt i Simpson (1995) do istotnych czynników przy doborze leków zaliczają polaryzację zaburzeń (czy są jedno- czy dwubiegunowe) oraz uporczywość objawów psychotycznych (czy są one stale obecne w okresach bez zaburzeń afektywnych). Zdaniem tych autorów w zaburzeniach schizoafektywnych dwubiegunowych istnieją równocześnie niezależne zaburzenia afektywne dwubiegunowe i pobudzenie schizofreniczne. Stąd wskazane jest tu leczenie zbliżone do typowego w CHAD: stosowanie leków przeciwmaniakalnych (neuroleptyków, litu, karbamazepiny i kwasu walproinowego), jednak obecność uporczywych objawów psychotycznych wymaga przewlekłego stosowania neuroleptyków.

Zaburzenia schizoafektywne jednobiegunowe („schizodepresje”) obejmują chorych z depresjami psychotycznymi (urojeniowymi) oraz schizofrenicznymi (Brockington i in. 1980). Leczenie musi odpowiadać obrazowi psychopatologicznemu, ale w doborze leków należy także uwzględnić przebieg zaburzeń.

Leczenie manii w psychozie schizoafektywnej („schizomanii”)

Przeprowadzono 14 badań zmierzających do oceny skuteczności leków w SAM (tabela 4). Podsumowanie wyników jest trudne nie tylko ze względu na różne kryteria diagnostyczne przyjęte przez autorów i odmienne narzędzia stosowane do oceny wyników, ale przede wszystkim z uwagi na różnie długi okres obserwacji. Często porównywano skuteczność leczenia manii w CHAD i SAM w okresie 2–3 tygodni, podczas gdy przeciętny okres potrzebny do uzyskania poprawy

Tabela 4. Leczenie manii w CHAD i SAM

Autor, rok	Liczba badanych	Okres i typ badania	Lek dawka	Wyniki, odsetek popraw				
				SAD	MD	S.A.	S	
Rice (1956)	37MD 9 SAM 12 S	miesiąc otwarte	lit			92	78	25
Gottfries (1968)	32 MD 19 S.A. 10 S	2 tyg. otwarte.	lit placebo.			94	84	0
Zall i in. (1968)	33 MD 10 SA	2 tyg. otwarte	lit placebo.			79	90	—
Aronoff i Epstein (1970)	12 MD 6SA	10–14 dni	lit		—	100	67	—
Johnson (1070)	19MD 11SA	3 tyg. ślepa	lit chlorpromazyna 1000 mg.					
Prien i in. (1972a i b)	255 MD 83 SA	3 tyg. ślepa	lit chlorpromazyna 1000 mg	lit=chl u pobu- dzonych Chl > lit				
Small i in. (1975)	4 SAM 4 SAD 14S	4 tyg. ślepa	NL + lit placebo		25	—	100	43
Brockington i in. (1979)	19 SAM	miesiąc ślepa	lit chlorpromazyna chl > 400 mg				83 80	
Megrabyan i in. (1979)	23 SA	?	lit placebo			83		
Alexander I in. (1979)	3 SAM 5 SAD 5 S	3 tyg. ślepa	lit placebo		40	—	100	40
Biederman i in. (1979)	36 SA	4 tyg. ślepa	NL+Eqchl 1200 mg lit, placebo	lit > pla- cebo				
Carman i in. (1981)	2 SAD 5SAM 11S	4 tyg. ślepa	NL + lit, placebo		—	—	60–80	18–36

c.d. tab. 4

Autor, rok	Liczba badanych	Okres i typ badania	Lek dawka	Wyniki, odsetek popraw			
				SAD	MD	S.A.	S
Hirschowitz i in. (1980)	11 SA 20 S	2 tyg. otwarta	lit	–	–	36	25
Goodnick i Meltzer (1983)	41 MD 30 SA	różnie otwarta	lit NL Eqchl 800 mg	–	100	100	–
Pope i in. (1980)	34 MD 52 SA	różnie otwarta	lit NL	lit lit + NL NL	100 100 67	95 86 83	55

MD – psychoza maniakalno-depresyjna, SA psychoza schizofreniczna, S – schizofrenia,
SAM – manie schizofreniczne, SAD – depresje schizofreniczne, ślepa – podwójnie ślepa próba,
NL – neuroleptyki, Chl – chlorpromazylna, Eqchl – ekwiwalent chlorpromazylny

w CHAD wynosi $26,6 \pm 18,9$ dni, a w SAM aż $61,6 \pm 31,5$ dni (Goodnick i Meltzer 1984). W każdym bądź razie we wszystkich badaniach uzyskano podobny odsetek chorych z co najmniej częściową poprawą po manii w CHAD ($93 \pm 7,7\%$) i SAM ($76,5 \pm 18,2\%$). W 9 badaniach, (Rice 1956, Gottfries 1968, Small i in. 1975, Aleksander i in. 1979, Hirschowitz i in. 1980, Carman i in. 1981, Pope i in. 1980), w których porównywano efekt działania litu w SAM i w schizofrenii wykazano większy odsetek popraw w maniach ($n=94$, 36–100%) niż w schizofrenii ($n=113$, 0–40%). W badaniach w podwójnie ślepych próbach poprawę po licie stwierdzano w SAM częściej ($n=12$, $87 \pm 23\%$) niż w schizofrenii ($n=30$, $34 \pm 14\%$).

Braden i in. (1982) nie stwierdził różnicy popraw w SAM, manii w CHAD i w schizofrenii po leczeniu litem lub chlorpromazylną. Wykazano znaczną różnicę odsetka remisji w 6 badaniach chorych maniakalnych: u 167 w CHAD i u 107 pacjentów z PSA (Rice 1956, Gottfries 1968, Zall i in. 1968, Aronoff i Epstein 1970, Johnson 1970, Pope i in. 1980). Znaczne poprawy uzyskano w $73 \pm 18\%$ manii i tylko w $26 \pm 29\%$ SAM. Podobnie dużą różnicę (71 – 79% w CHAD i 9 – 33% SAM) odsetka remisji odnotowano w badaniach kontrolowanych (Aronoff i Epstein 1979, Johnson 1970). W grupach chorych zakwalifikowanych zgodnie z kryteriami RDC (55 badanych) pełną remisję uzyskano u 9 – 33% (średnia $15 \pm 13\%$) leczonych.

Pope i in. (1980) analizowali retrospektywnie wyniki leczenia manii litem i neuroleptykami. W maniach schizofrenicznych i w CHAD notowali znacznie lepsze wyniki (80 i 92% popraw) po stosowaniu litu. W niektórych badaniach stwierdzono po leczeniu litem poprawę nie tylko zaburzeń afektywnych, ale i objawów wytwórczych (zaburzeń myślenia, urojeń, omamów), ale w innych tego nie potwierdzono. Prien i in. (1972 a i b) w porównaniu dużej liczby leczonych litem lub chlorpromazylną a także Braden i in. (1982) wykazali podobną skuteczność obu leków,

ale notowali szybsze działanie sedatywne neuroleptyku u chorych znacznie pobudzonych. Chloropromazyna wpływała lepiej niż lit na objawy wytwórcze.

W dyskusjach o nozologicznej odrębności psychoz schizoafektywnych i ich miejscu wśród zaburzeń endogennych pojawiały się często głosy, że o ich pokrewieństwie z zaburzeniami afektywnymi może rozstrzygnąć wrażliwość na leki (Goodwin i in. 1969, Dunner i Fieve 1978, Schou 1978, Sicignano i Lichtenstein 1978, Goodnick i Meltzer 1984). Atre-Vaidya i Taylor (1989) wykazali zależność pomiędzy skutecznością soli litu i występowaniem zaburzeń afektywnych w rodzinie osób chorych na schizofrenię z epizodami afektywnymi.

Przytoczone wyniki badań efektywności leczenia w manii przeczą tezie, by psychozy schizoafektywne były wariantem dwubiegunowej choroby afektywnej (Habrat 1981, Levinson i Levitt, 1987).

W algorytmie leczenia manii schizoafektywnej (ryc. 1) Shiloh i in. (2000) wybór leku uzależniają od nasilenia pobudzenia, obecności objawów psychotycznych, dotychczasowej tolerancji litu i leków przeciwpsychotycznych. W okresie zaostrzenia do leków z wyboru wliczają lit, leki przeciwpsychotyczne II generacji i klasyczne neuroleptyki (w dawce odpowiadającej 300 mg chloropromazyny lub 2–4 mg haloperidolu). Brak poprawy po licie uważają za wskazanie do dołączenia leków przeciwpadaczkowych lub EW. Jeśli leki przeciwpsychotyczne nie przyniosą dostatecznej poprawy jako kolejne działanie proponują dołączenie litu.

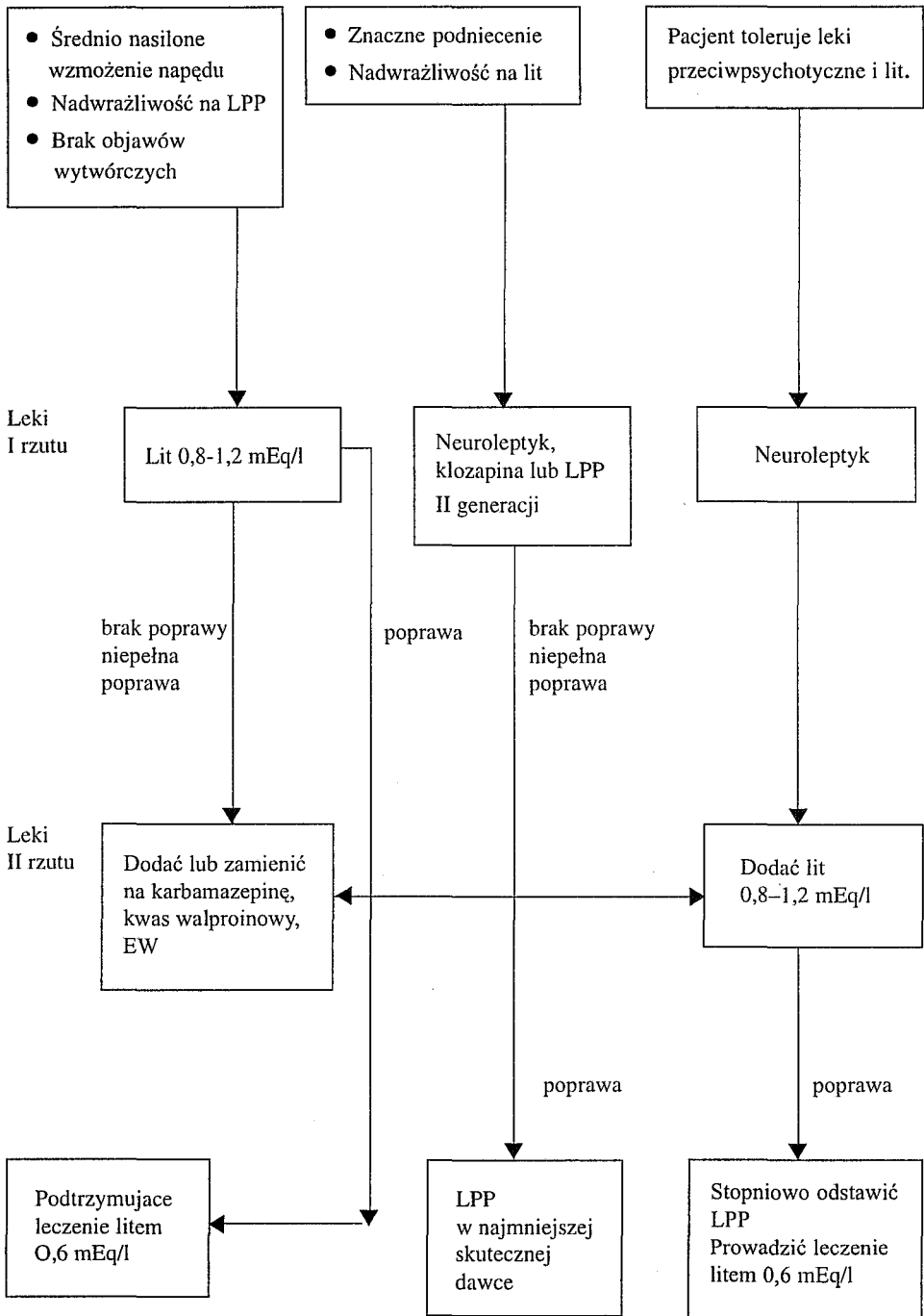
Dobry wynik leczenia kombinowanego haloperidolem i litem uzyskali Biederman i wsp. (1979) ale autorzy ci równocześnie przestrzegali przed ryzykiem działań neurotoksycznych tego połączenia leków.

W przypadku dołączenia do leków przeciwpsychotycznych karbamazepiny należy mieć na uwadze możliwość obniżenia stężenia neuroleptyku i pojawienia się lub nasilenia omamów i pobudzenia.

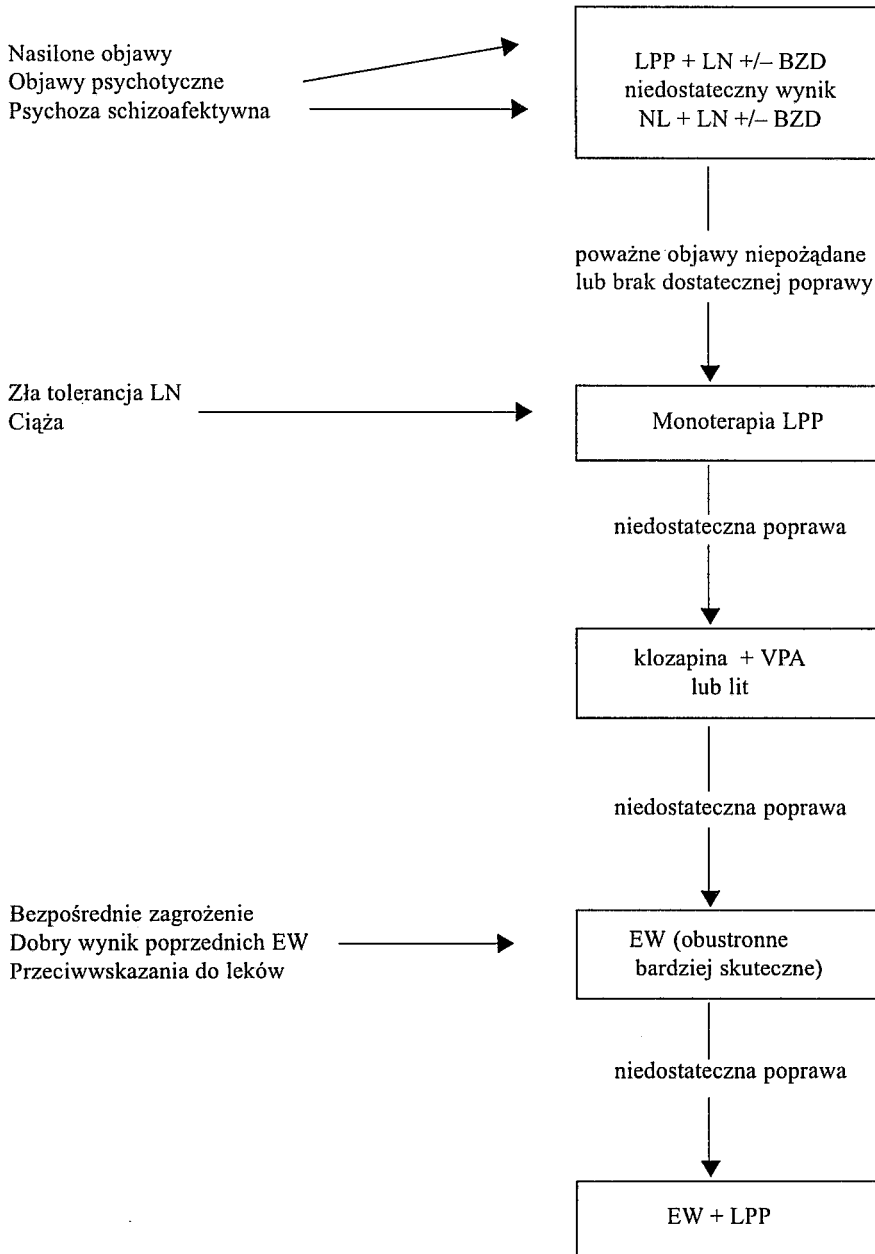
Janicak i wsp. (1999) w leczeniu manii schizoafektywnej (SAM) (ryc. 2) za pierwsze działanie uważają połączenie leku przeciwpsychotycznego drugiej generacji z lekiem normotymicznym i ewentualnie z doraźnym podawaniem benzodiazepiny. W przypadku niedostatecznej poprawy proponują zmianę leku przeciwpsychotycznego II generacji na klasyczny. Jako kolejne działanie zalecają monoterapię lekiem przeciwpsychotycznym II generacji. Kolejnym działaniem jest stosowanie kłozapiny, ewentualnie w kombinacji z litem lub kwasem walproinowym. Brak skuteczności tego leczenia jest zdaniem Janicaka i wsp. (1999) wskazaniem do elektrostrząsów, ewentualnie skojarzonych z lekiem przeciwpsychotycznym.

Leczenie depresji schizoafektywnej („schizodepresji”)

Chorzy z zaburzeniami depresyjnymi schizoafektywnymi – SAD („schizodepresją”) zdaniem Tsuanga i in. (1995) są grupą bardzo niejednorodną. Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi do rozpoznania „schizodepresji” wystarczy równoczesne współistnienie objawów depresji i paranoidalnych. Stany takie zdarzają się zarówno w schizofrenii, jak w depresji w przebiegu choroby jednobiegunowej



Ryc. 1. Strategia leczenia schizoafektywnej manii (Shiloh, Nutt, Weizman 2000)



LPP lek przeciwpsychotyczny II generacji w dawce odpowiadającej 4–6 mg risperidonu
 LN lek normotymiczny
 BZD benzodiazepina
 VPA kwas walproinowy
 EW elektrowstrząsy

Ryc. 2. Strategia leczenia manii (Janicak i in. 1999)

i dwubiegunowej. Toteż leczenie powinno z jednej strony uwzględniać obraz psychopatologiczny depresji (wybór tymoleptyku), nasilenie objawów schizofrenicznych (paranoidalnych, katatonicznych, negatywnych) wskazujące na konieczność właściwego doboru leku przeciwpsychotycznego, jak i przebieg, który może pozwolić na określenie długości i rodzaju leczenia profilaktycznego (np. dołączenie litu w psychozie z dwubiegunowymi zaburzeniami afektywnymi).

Opublikowano 9 badań (w tym 5 podwójnie ślepych) zmierzających do oceny skuteczności leków przeciwdepresyjnych w SAD (tabela 5). Podobnie, jak w badaniach schizomani podsumowanie wyników utrudnia fakt, że do badań rekrutowano chorych stosując niejednorodne kryteria diagnostyczne, długość prób była różna, a do oceny użyto różne narzędzia oceny stanu klinicznego. Podsumowanie badań wskazuje na podobną skuteczność leków przeciwdepresyjnych w depresjach w CHAD, SAD i CHAJ (Angst 1961, Greenblatt i in. 1962, Hordern i in. 1963). W trzech badaniach u 150 chorych (Avery i Winokur 1977, Brockington i in. 1978 i 1980, odsetek popraw w SAD był niski (37 ± 8)).

Skuteczność klasycznych neuroleptyków w SAD, jak wynika z podsumowania badań Brockingtona (1978 i 1980) jest większa (54%) niż leków przeciwdepresyjnych (33–46%), a jeszcze lepszy wynik (75% popraw) notowano w leczeniu kombinowanym (TLPD + NL).

Przedmiotem stosunkowo wielu badań była ocena skuteczności leczenia depresji psychotycznych (DP). Z punktu widzenia nozologicznego DP mogą być zaliczane zarówno do zaburzeń schizofrenicznych, jak i do chorób afektywnych (Wheeler Vega 2000). (aktualnie klasyfikacja w różnicowaniu depresji psychotycznych, zaburzeń schizofrenicznych i schizofrenii nie uwzględnia kryterium powiązania zgodności urojeń z nastrojem [32]).

Nie tylko różnice w obrazie psychopatologicznym (urojenia, częstsze poczucie winy, zahamowanie) wrażliwość na leki (TLPD i lit), ale także gorszy przebieg (dłuższe nawroty, większe zaburzenia funkcji poznawczych i funkcjonowania, częstsze nieprawidłowości w o.u.n. w NMR – atrofia śródmózgowia, pnia, okolicy czołowo-skroniowej) zdaniem wielu autorów wskazują na odrębność DP i depresji niepsychotycznych (Charney i Nelson 1981, Glassmann i Roose 1981, Johnson i in. 1991). Wyniki badań dodatkowych (wysokie stężenie kwasu homowanilinowego we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym, hiperkortyzolemia i negatywny wynik testu supresji deksametazonem, niskie stężenie betahydroksylazy dopaminy) wskazują na dysfunkcję dopaminergiczną w DP. W psychozach tych wykazano korelację pomiędzy występowaniem omamów i stale utrzymującym się, większym niż w innych depresjach, obrotem serotoniny. Dlatego też postuluje się w DP zaburzenia funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowo nadnerczowej (HPA) prowadzące do równoczesnej dysfunkcji układów dopaminergicznego (DA) i serotonicznego (5HT) (Johnson i in. 1991). Równoczesne zaburzenie funkcji DA i 5HT może tłumaczyć większą skuteczność w DP leków działających na obydwa układy przekazywania (amoksapina, atypowe leki przeciwpsychotyczne), dobry efekt leczenia kombinowanego (LPP + LPD); stosowania SSRI i gorszy wynik monoterapii TLPD i litem (Wheeler Vega i wsp. 2000).

Tabela 5. Leczenie krótkoterminowe SAD i depresji

Liczba pacjentów Autor	Okres badania	Lek dawka dobową	Odsetek popraw			
			CHAJ	CHAD	SAD	depresja w Schiz.
41 CHAD 17 CHAJ 7 SAD Angst (1961)	2 tyg.	imipramina 200 mg	58,8	63,4	57,1	–
25 CHAD 31 SAD 10 DP Greenblatt i in. (1962)	8 tyg.	imipramina 150–187 mg EW	– –	40 80	23 60	30 50
110 depresji 23 DP 4 SAD Hordern i in. (1963)	4–6 tyg.	amitryptylina 200 imipramina 200		88	50	67
14 Schiz 4 SAD Small i in. (1975)	4 tyg.	NL lit lub placebo			25	43
444 CHAJ 47 CHAD 54 SAD Avery i Winokur (1977)	ponad 2 tyg.	różne leki TLPD 150 mg lub IMAO 30–45 mg EW	26 52	33 43	33 41	
41 SAD Brockington i in. (1978)	miesiąc	amitryptylina 150–250 mg chlorpromazyna 450–750 mg ami + chl		45 54 75		
5 Schiz 5 SAD Alexander i in. (1979)	3 tyg.	lit 1600 mg	40	40		
20 Schiz 9 SAD Hirschkwitz i in. (1980)	2 tyg.	lit			36	25
60 SAD Brockington i in. (1980)	różny	TLPD NL EW			33 55 62	

CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa, CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa, DP – depresje psychotyczne, SAD – schizodepresje, Schiz. – schizofrenia, TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, IMAO – inhibitory monoaminokwasy, NL – neuroleptyki, EW – elektrowstrząsy

Spiker i wsp. (1985) u 51 chorych w DP leczonych przy użyciu amitryptyliny, perfenazyny lub ich kombinacji wykazał przewagę terapii łączonej. Podobny wynik wykazały metaanalizy (tabela 6).

Tabela 6. Skuteczność leczenia depresji psychotycznych

Autor rok	Liczba pacjentów	Liczba badań	Rodzaj badań	Skuteczność leczenia		
				% popraw	wskaźnik skutecz.	
Krossler (1985)	597	17	ma	EW	82	
				TLPD+LPP	77	
				LPP	51	
				TLPD	34	
Chan i wsp. (1987)	369	12	ma	TLPD	35	
Parker i wsp. (1992)		44	ma	EW		2,30
				TLPD+LPP		1,56
				LPP		1,37
				TLPD		1,16
Spiker i wsp. (1986)		51	rdb	TLPD+LPP	78	
				TLPD	41	
				LPP	19	
Anton i Burch (1990)		38	rdb	amoksapina=TLPD+LPP		
Rotschild i wsp.		30	rdb	fluoksetyna +perfenazyna	73	
Gatti i wsp. (1996)	57	po		fluwoksamina	84	
Wolfstorf i wsp. (1995)		31	po	LPD+silny LPP LPDsłaby LPP		
Zanardi i wsp. (1996)		46	rdb	sertralina	75	
				paroksetyna	46	

ma – metaanaliza, rdb – randomizowana, podwójnieślepa próba, po – próba otwarta,
LPD – leki przeciwdepresyjne, LPP – lek przeciwpsychotyczny, EW – elektrowstrząsy

Mały odsetek popraw u leczonych monoterapią przy użyciu TLPD wykazano w DP i w SAD („schizodepresjach”) (Greenblatt i in. 1962, Hordern i in. 1963, Glassman i in. 1975, Nelson i Bowers 1978).

Wyniki tych badań skłaniają niektórych autorów (Wheeler Vega i wsp. 2000) do preferowania w depresjach psychotycznych bez tendencji samobójczych jako leków pierwszego rzutu selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SSRI) w monoterapii lub w połączeniu z lekiem przeciwpsychotycznym w nasilonych DP i do traktowania TLPD jako leków kolejnego wyboru.

Leczenie litem (Hirschowitz i in. 1980, Aleksander i in. 1979) zarówno w depresjach psychotycznych, jak i w depresjach schizoafektywnych przyniosło poprawę u 25–40% chorych.

Najlepsze wyniki, ponad 80% popraw niezależnie od rodzaju depresji notowano po elektrowstrząsach (Greenblatt i in. 1962, Avery i Winokur 1977, Brockington i in. 1980). Po EW notowano podobny odsetek popraw w SAD jak u chorych depresyjnych (Lykouras i in. 1986, Ries i n. 1981).

Badania efektu stosowania neuroleptyków i leków przeciwdepresyjnych w SAD i DP potwierdza skuteczność tych leków w stosunku do objawów psychopatologicznych zgodnych z profilem klinicznego działania leków. Leki przeciwdepresyjne zmniejszają nasilenie objawów depresji, ale nie redukują omamów, zaburzeń myślenia ani urojeń (Goodnick i Meltzer 1984), a nawet mogą indukować psychozę (Popli i in. 1997, Narayan i in. 1995).

Autorzy polskich standardów do leków I rzutu w ciężkich depresjach z objawami psychotycznymi zaliczają neuroleptyk (perazyna, perfenazyna, flupentyksol) skojarzony z TLPD lub neuroleptyk o działaniu przeciwdepresyjnym (m. in. chlorprotiksen, lewomepromazyna, sulpiryd) a za postępowanie drugiego rzutu elektrowstrząsy (Pużyński i in. 1998).

Wyniki badań nad skutecznością dołączenia tymoleptyku do neuroleptyku w leczeniu depresji w schizofrenii są sprzeczne, korzystny wynik (bez zaostrzenia psychozy) notowano u chorych leczonych po ustąpieniu objawów wytwórczych; zmniejszenie nasilenia objawów afektywnych i poprawę funkcjonowania społecznego (Goff i in. 1990, Goldman i Janicek 1990, Goodnick i Meltzer 1984, Jarema 2000, Keck i in. 1994, Siris i in. 1994.). U chorych w stanach zaostrzenia psychozy notowano albo brak poprawy (Parker i wsp. 1992) albo nasilenie zaburzeń myślenia, omamów (Becker 1983, Dufresne i in. 1988) bądź nawrót depresji i psychozy po odstawieniu tymoleptyku (Siris i in. 1994). Dołączenie fluoksetyny może powodować niepokój (Lindenmayer i in. 1990), który zmusza do przerywania stosowania leku przeciwdepresyjnego. Wzrastająca liczba danych o ryzyku wystąpienia polekowych zaburzeń pozapiramidowych występujących przy równoczesnym stosowaniu SSRI oraz leków przeciwpsychotycznych (klasycznych neuroleptyków i leków II generacji) nakazuje ostrożność, monitorowanie objawów pozapiramidowych i rozpoczynanie leczenia od małych dawek leków (Ayd 1999).

Powszechnie przyjęto, że u chorych z nasilonymi objawami psychotycznymi nie należy stosować leków przeciwdepresyjnych (Kramer i in. 1989). Podsumowanie wyników badań zestawionych w tabelach 7 i 8 wskazuje na celowość stosowania leków przeciwdepresyjnych tylko u chorych z rozpoznaniem schizofrenii bez objawów wytwórczych, w depresjach popsychotycznych (Plasky 1991).

Janicak i in. (1999) w podsumowaniu leczenia depresji psychotycznych przy użyciu TLPD ocenili odsetek chorych bez poprawy na 65% (w porównaniu brak poprawy w niepsychotycznych depresjach po TLPD stwierdzono u 33%). Zdaniem tych autorów jedynym lekiem przeciwdepresyjnym o działaniu przeciwpsychotycznym, skutecznym w monoterapii u tych chorych jest amoksapina (w Polsce niedostępna), lek którego metabolitem jest silnie uspokajający neuroleptyk (loksapina) zaliczany przez niektórych do leków przeciwpsychotycznych II generacji. Klasyczne neuroleptyki, stosowane w depresjach psychotycznych nie działają skuteczniej od imipraminy.

Tabela 7. Wyniki dołączenia TLPD do neuroleptyku w schizofreniach z objawami depresji

Autor rok	Liczba chorych	Leki		Wynik
		p/psych.	p/depr.	
Prusoff i wsp. (1979)	35	perfenazyna	amitryptylina (1–6 mies.)	wątpliwy: u niektórych chorych wzrost zaburzeń myślenia i pobudzenia, u niektórych poprawa objawów depresyjnych
Johnson (1981)	50	flufenazyna flupentiksol	nortryptylina (5 tyg.)	negatywny zwiększenie objawów niepożądanych
Siris i in. (1987)	33	flufenazyna	imipramina (6 tyg.)	pozytywny (chorzy w depresjach popsychotycznych)
Becker (1983)	52	chlompromazyna tiotiksen	imipramina (4 tyg.)	negatywny, chlompromazyna z imipraminą powodowały często sedację i objawy autonomiczne
Siris i in. (1989)	10	flufenazyna	imipramina (18 mies.)	depresje popsychotyczne bez pogorszenia psychozy po odstawieniu imipraminy depresje
Kramer i in. (1989)	58	haloperidol	amitryptylina dezypramina (5 tyg.)	nasilenie objawów psychozy, SAD
Siris i in. (1994)	24	flufenazyna	imipramina (rok)	depresja popsychotyczna więcej chorych bez imipraminy miało depresję
Hogarty i in. (1995)	57	flufenazyna i lit n=18	dezypramina n=16 (12 tyg.)	pacjenci depresyjni, ale i z lękiem lub z objawami negatywnymi. poprawa po dezypraminie nie i tylko u kobiet z przewlekłym lękiem i depresją (nie stwierdzono wpływu leku na psychozę z okresowym przebiegiem zaburzeń).
Müller-Siecheneder i in. (1998)	123	haloperidol + v/s risperidon	amitryptylina (6 tyg.)	negatywny w psychozach schizoafektywnych, w depresjach psychotycznych gorszy risperidon.

Leczeniem z wyboru w depresjach psychotycznych (także w depresjach w psychozie schizoafektywnej) zdaniem Janicaka jest amoksapina lub lek przeciwdepresyjny łączony z lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji (ryc. 3). Brak poprawy jest wskazaniem z wyboru do stosowania leku przeciwpsychotycznego z normotymicznym. Dalszy niekorzystny wynik leczenia jest wskazaniem

Tabela 8. Wyniki dołączenia innych leków przeciwdepresyjnych (w depresjach w schizofreniach) do neuroleptyków

Autor, rok	Liczba badanych	Leki		Wyniki
		p/psych (czas badania)	p/depr	
Singh i in. (1980)	60	fenotiazyny (6 tyg.)	trazodon	Poprawa objawów depresji
Waehrens i Gerlach (1980)	17	różne (8 tyg.)	maprotylina	negatywny
Kurland i Nagaraju (1981)	22	chlorpromazyna haloperidol (4 tyg.)	wiloksazyna	negatywny
Dufresne i in. (1988)	38	tiotiksen (4 tyg.)	bupropion	negatywny

do dołączenia leku przeciwdepresyjnego. Kolejnym działaniem są elektrowstrząsy a ostatecznym EW łącznie albo z klozapiną albo z lekiem przeciwdepresyjnym. Za wskazania do EW jako leczenia pierwszego rzutu Janicak i wsp. (1999) uważają:

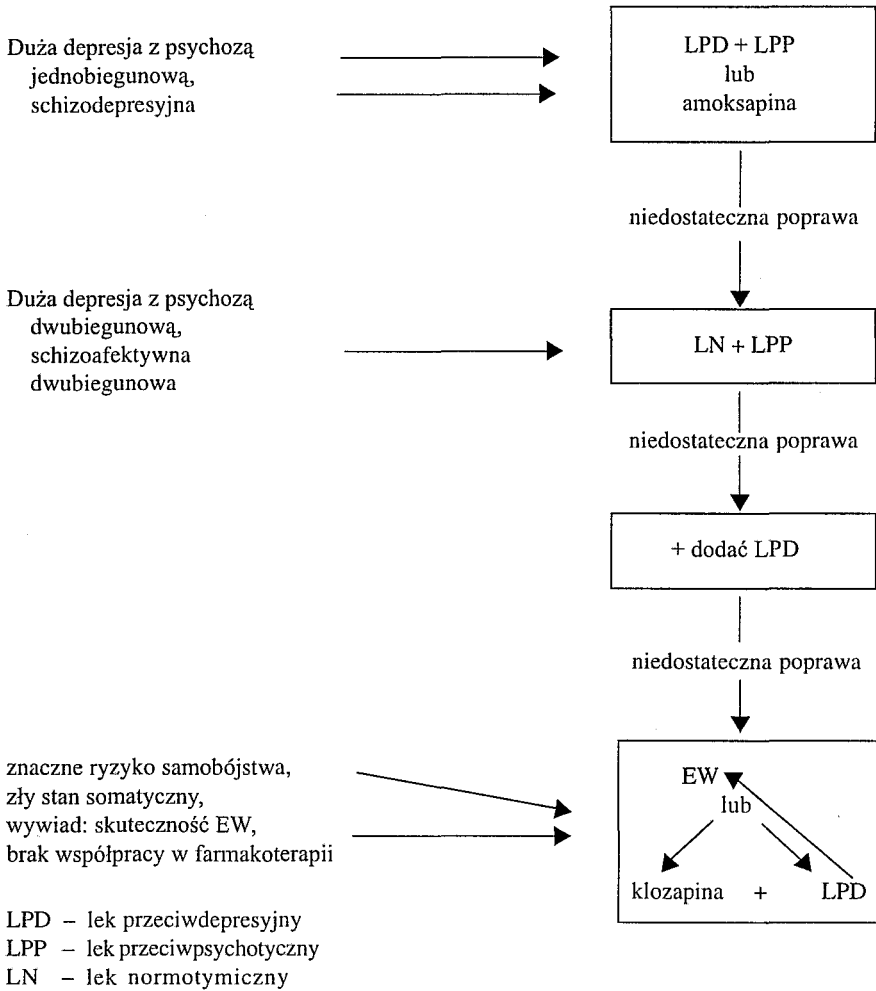
- duże ryzyko samobójstwa,
- gwałtowne pogorszenie stanu somatycznego oraz gdy wiadomo z wywiadu, że uzyskano dobry wynik po EW lub że pacjent nie bierze leków.

W SAD z objawami psychotycznymi Shiloh i in. (2000) preferują rozpoczęcie leczenia od neuroleptyku. U chorych przyjmujących neuroleptyki i bez objawów wytwórczych niezbędna jest ocena czy depresja nie jest spowodowana stosowanym leczeniem (poneuroleptyczna). W depresji polekowej należy zmniejszyć dawkę neuroleptyku lub zmienić go na lek II generacji i dołączyć lek przeciwparkinsonowski. Kolejnym krokiem jest dołączenie leku przeciwdepresyjnego (zwykle TLPD). Dalszy brak poprawy Shiloh i wsp. (2000) uważają za wskazanie do elektrowstrząsów, a niepełną poprawę do dołączenia litu.

Wykazano korelację pomiędzy skutecznością litu w depresjach lekoopornych psychotycznych, a dwubiegunowym przebiegiem zaburzeń (Nelson i Mazure 1986).

De Battista i in. (1998) w ślad za APA (Practice Guidelines 1994) uważa że w depresjach psychotycznych leczeniem z wyboru są elektrowstrząsy, zwłaszcza u chorych którzy uprzednio dobrze zareagowali na EW, są w stanie zagrażającym życiu (wyniszczenie, tendencje samobójcze), lub u których zawiodły co najmniej dwie próby farmakoterapii.

W przypadku gdy nie można stosować zabiegów EW lub są nieskuteczne proponują leczenie kombinowane lekiem przeciwdepresyjnym (TLPD, SSRI, wenlafaksynę) i przeciwpsychotycznym (klasycznym neuroleptykiem, LPP II: risperidonem lub olanzapiną). Nieskuteczność leczenia kombinowanego jest wskazaniem



Ryc. 3. Strategia leczenia dużej depresji z psychozą (Janicak i in. 1999)

do zmiany leków (np. na wenlafaksynę z perfenazyną lub TLPD z risperidonem) lub na amoksapinę. W razie dalszego braku poprawy należy ponownie rozważyć leczenie EW lub klozapiną.

Nie dysponujemy danymi, które wskazywałyby na wybór leku w terapii długoterminowej. Zwykle stosuje się te leki, które przyniosły poprawę w okresie zaostżenia.

Leczenie podtrzymujące należy prowadzić co najmniej przez 6 miesięcy. Często najpierw redukuje się dawkę leku przeciwpsychotycznego, chociaż nie wiadomo jak długo należy go stosować u tych chorych. Nie ma także danych w literaturze określających optymalne postępowanie po skutecznym leczeniu EW. Niektórzy (Siloh i in. 2000) proponują podtrzymujące wstrząsy, inni leki przeciwdepresyjne (de Battista 1999).

Pozycja leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w psychozach schizofektywnych

Podobnie, jak w schizofrenii także w najnowszych strategiach leczenia psychoz schizofektywnych leki przeciwpsychotyczne II generacji są traktowane na równi z klasycznymi neuroleptykami lub nawet preferowane jako leki pierwszego rzutu. Dotyczy to wszystkich leków wprowadzonych do lecznictwa (amisulprydu, klozapiny, kwetiapiny, olanzapiny, risperidonu, ziprasidonu). Zdaniem ekspertów farmakoterapii psychoz (33, 136) przewaga tych leków nad klasycznymi neuroleptykami w psychozach schizofektywnych wynika nie tylko z szerszego profilu działania (na objawy pozytywne, negatywne, zaburzenia poznawcze i afektywne) i większego komfortu (mniej objawów ubocznych) ale i właściwości tymoleptycznych i stabilizujących nastroj (Crismon i in. 1999). Te ostatnie wiąże Peuskens (2001) z:

- silniejszym powinowactwem leków do receptorów serotoniny niż do receptorów dopaminy,
- zróżnicowanym działaniem na podtypy receptora dopaminergicznego,
- selektywnym wpływem na neuroprzekaznictwo (silniejszym na układ mezo-kortykałny/mezo-limbiczny niż nigrostriatalny).

Suppes i in. (1999) przedstawili wyniki rocznego leczenia klozapiną 38 chorych schizofektywnych i bipolarnych. Wyniki wskazują na właściwości stabilizujące nastroj (silne przeciwmaniakalne i ograniczone przeciwdepresyjne) klozapiny. McElroy i in. (1991) oraz Lindeymayer i in. (1994) wykazali, że klozapina w lekoopornej schizofrenii nie tylko redukuje objawy pozytywne i negatywne, ale działa także na depresję, pobudzenie (pobudzenie, wrogość, kontrolę impulsów) i lęk. Meltzer i in. (1995) wykazali skuteczność klozapiny w depresjach (nie tylko psychotycznych) i działanie stabilizujące nastroj u chorych schizofektywnych. Także Parsa i in. (1993) wykazali poprawę w depresjach psychotycznych po monoterapii klozapiną. Jednak ze względu na ryzyko działań niepożądanych (zwłaszcza agranulocytozy, dużego przyrostu masy ciała, hiperglikemii, działania kardi toksycznego i drgawkorodnego) klozapina znajduje miejsce odległe w algorytmach leczenia.

Coraz więcej badań poświęca się działaniu innych nowych leków przeciwpsychotycznych w zaburzeniach afektywnych i schizofektywnych. Na podstawie dotychczas opublikowanych badań skuteczności leków przeciwpsychotycznych II generacji należy uznać, że różne leki w odmienny sposób działają w zaburzeniach schizofektywnych depresyjnych i dwubiegunowych.

Wystąpienie zaburzeń afektywnych w schizofrenii są związane z obniżeniem presynaptycznego uwalniania dopaminy (Hietala i in. 1999). Wpływ pobudzający aktywność dopaminergiczną w korze mózgu przez leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (klozapina, sulpiryd) jest uważany za mechanizm działania przeciwdepresyjnego tych leków. Wykazano silniejsze działanie normotymiczne amisulprydu niż haloperidolu i flupentiksolu (Rein i in. 1998). Zdaniem Reina i wsp. [129] amisulpryd powoduje ustępowanie zaburzeń depresyjnych w takim samym stopniu, jak risperidon.

Także w innych badaniach wykazano przeciwdepresyjne działanie risperidonu (Hillert i wsp. 1992, Mc Evoy 1994, Peuskens 1995, Janicak i in. 2001). Jednak w zaburzeniach schizofrenicznych dwubiegunowych obserwowano podczas leczenia risperidonem także wystąpienie manii (Dwight i in. 1994, Stoll 1996). O ile w depresjach urojeniowych działanie risperidonu oceniono jako słabsze niż amitryptyliny z haloperidolem, to potwierdzono przewagę działania risperidonu w depresjach schizofrenicznych i psychozach schizofrenicznych depresyjnych (Dwight i in. 1994, Hillert i in. 1992, Jacobsen 1995, Janicak i in. 2001, Keck i in. 1995, Meibach i Heylen 1996). Risperidon jest dlatego uważany przez niektórych autorów za lek pierwszego rzutu w psychozach schizofrenicznych jednobiegunowych (Peuskens 2001). W długoterminowych (trwających 1–2 lat) badaniach otwartych wykazano, że poprawa zaburzeń afektywnych w schizofreniach zwiększa się wraz z wydłużeniem okresu leczenia risperidonem (Mertens 1991, von Knorring i Lindströnn 1995).

Wykazano także przeciwdepresyjne i przeciwmaniakalne działanie olanzapiny w schizofrenii i w zaburzeniach schizofrenicznych (Beasley i in. 1996, Tollefson i in. 1998, Tohen 1997, 1999, Rothschild i in. 1999).

W badaniu ziprasidonu Keck (1997) wykazał przydatność tego leku w depresjach w schizofrenii.

Podsumowanie

Większość propozycji dotyczących strategii leczenia psychoz schizofrenicznych wynika z opinii opartych na rezultatach farmakoterapii schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych. Do większości badań klinicznych prowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa działania leków włączano chorych z zaburzeniami schizofrenicznymi. Jednak w publikowanych wynikach badań nie analizowano tej grupy pacjentów jako szczególnej podgrupy, co wiąże się zarówno z niezbyt ostrymi i zmiennymi kryteriami rozpoznawania tych zaburzeń, jak i ze względu na trudności w doborze chorych z psychozami o jednorodnej symptomatologii i podobnym przebiegu.

Omówione powyżej schematy postępowania różnią się istotnie zarówno pod względem stosowania mono- czy politerapii, czynników uznanych za priorytetowe w wyborze leków lub grup leków, panujących nawyków leczenia w środowisku autorów, jak i uznanych za istotne przeciwwskazań. Dlatego też niektórzy autorzy za lek z wyboru w schizofrenicznych maniach uważają klozapinę (Shiloh i in. 2000) lub regułę łącznego stosowania leku przeciwpsychotycznego i przeciwdepresyjnego (Janicak i in. 1999) czy też w „schizodepresjach” elektrostrząsy (de Battista i in. 1998, APA 1994).

Konkretne propozycje kombinacji leków przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych i normotymicznych także wynikają z nieudokumentowanych badaniami przeświadczeń. Badań kontrolowanych porównujących bezpośrednio poszczególne kombinacje leków nie ma. Wyraźna jest jednak różnica leczenia zaostrzeń, zależna od aktualnego obrazu psychopatologicznego zaburzeń.

W oparciu o analizę światowego piśmiennictwa i dotychczas opracowane polskie standardy nie można wyodrębnić różnych strategii postępowania w depresjach psychotycznych i zaburzeniach „schizodepresyjnych”. Lekami z wyboru w tych psychozach są neuroleptyki działające także przeciwdepresyjnie (tymo-neuroleptyki, np. lewomepromazyna, chlorprotiksen, sulpiryd) lub (zwłaszcza u chorych pierwszorazowych i u chorych nietolerujących klasycznych neuroleptyków) leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (np. amisulpryd, olanzapina, risperidon).

U chorych, tzw. pierwszorazowych (w stanie pierwszego kryzysu psychotycznego), podobnie, jak i u pacjentów chorych na schizofrenię lekami preferowanymi są leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji. Choć sytuacja w kraju sprawia, że stosowanie tych leków wymusza często zbędne leczenie szpitalne (ze względu na koszt badań dodatkowych i leków, które są tak drogie, że większości chorych na nie nie stać), obliczenia farmakoekonomiczne przemawiają za opłacalnością wyboru tych leków. Korzyść z ich stosowania wynika nie tylko z braku uciążliwych objawów ubocznych często zniechęcających chorych do farmakoterapii, ale także korzystnego wpływu na sprawność intelektualną, zdolność do reintegracji, działanie normotymiczne i – być może – jakościowo odmienny wpływ na nawrotowość choroby. Toteż zaliczane do tej grupy leki mogą być także najbardziej przydatne w leczeniu długoterminowym, mającym na celu zapobieganie nawrotom choroby.

Wyjątkowo leczenie rozpoczynać należy od EW (u chorych w stanie zagrażającym życiu, u pacjentek w ciąży, przy przeciwwskazaniach do farmakoterapii).

Dalsze leczenie zależy od wyniku pierwszej terapii, głównie od efektu przeciwpsychotycznego i przeciwdepresyjnego. Utrzymywanie się depresji i ustąpienie objawów paranoidalnych zazwyczaj wymaga dołączenia do neuroleptyku leku przeciwdepresyjnego. Do leków przeciwdepresyjnych z wyboru należą TLPD, udokumentowano także korzystne działanie innych leków przeciwdepresyjnych: z grupy SSRI (sertraliny, fluwoksaminy i fluoksetyny), spośród leków o innych mechanizmach działania – mianseryny, wenlafaksyny, mirtazapiny, moklobemidu, reboksetyny. Wybór leku zależy z jednej strony od cech zespołu depresyjnego, z drugiej od bezpieczeństwa leczenia kombinowanego (od rodzaju leku przeciwpsychotycznego, skłonności do reakcji niepożądanych).

Jeśli pierwszy lek (przeciwpsychotyczny) niedostatecznie działał na objawy wytwórcze, zazwyczaj należy zmienić go na inny LPP (na lek o innej budowie i działaniu).

Lekooporność (dalsze utrzymywanie się objawów wytwórczych i/lub depresji) wymaga (w zależności od nasilenia, bądź przewagi objawów), albo decyzji o dołączeniu leku normotymicznego (litu, lamotryginy), zmiany leku przeciwpsychotycznego (podobnie, jak w schizofrenii lekoopornej) na klozapinę, albo o leczeniu EW.

O rodzaju leczenia podtrzymującego (i zapobiegającego nawrotom) decyduje efekt leczenia ostrej fazy (wrażliwość na odpowiedni lek), rodzaj objawów rezydualnych (objawy np. negatywne, subdepresyjne, wahania nastroju) oraz przebieg choroby (biegunowość zaburzeń afektywnych, częstość zmian faz). Postępowanie nie odbiega tu od zasad długotrwałego leczenia psychoz afektywnych i schizofrenii.

W psychozach schizoafektywnych z objawami manii leczenie rozpoczyna się od leku przeciwpsychotycznego. Podobnie, jak w leczeniu schizofrenii u chorych pierwszorazowych preferowane są leki drugiej generacji (olanzapina, kwetiapina), a u chorych w kolejnej fazie manii – lek przeciwpsychotyczny skojarzony z lekiem normotymicznym (z kwasem walproinowym, litem, karbamazepiną). Wybór leków zależy od obrazu psychozy (rodzaj manii, nasilenie objawów wytwórczych, niepokój). Leczenie chorych w znacznym pobudzeniu zależy od konieczności stosowania wstrzyknięć, (jeśli są niezbędne – celowe jest zastosowanie clopixolu acuphase, ale często używa się perazyny, perfenazyny, haloperidolu) od oceny ryzyka wystąpienia depresji (tu wskazane są leki nie działające depresjorodnie, np. lewomepromazyna, perazyna). Od obrazu oraz częstości faz maniakalnych zależy, czy do leczenia należy od razu dołączyć LN (w dysforiach karbamazepinę, w rapid cycling i w częstych nawrotach manii kwas walproinowy, w zaburzeniach dwubiegunowych – lit).

Niedostateczna poprawa jest wskazaniem do zmiany leku przeciwpsychotycznego lub do dołączenia LN. Kolejnym wyborem jest zastosowanie klozapiny (ew. z LN) lub leczenie EW.

Proponowana powyżej kolejność działań zostanie niebawem przedstawiona ekspertom i w ostatecznej wersji opublikowana w standardach leczenia zaburzeń psychicznych 2002.

W porównaniu do omówionych wcześniej innych standardów (68, 138, 165) propozycje strategii postępowania w depresjach schizoafektywnych, poza różnicami wynikającymi z dostępności niektórych leków (np. amoksapina i ziprasidon nie są dostępne w Polsce, natomiast powszechnie stosowany jest sulpiryd i chlorprotiksen) uwzględniają zróżnicowanie postępowania w zależności od obecności zaburzeń paranoidalnych. W psychozach depresyjno-paranoidalnych z żywą komponentą paranoidalną wykazano, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest ryzykowne natomiast skuteczność w tych stanach leczenia kombinowanego (LPP + LPD) nie jest większa, niż monoterapii lekiem przeciwpsychotycznym.

W propozycji strategii leczenia farmakologicznego „schizomanii” uwzględniono stosowanie u chorych znacznie pobudzonych clopixolu acuphase, preferowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji w pierwszym epizodzie choroby oraz, przed decyzją o zastosowaniu klozapiny lub EW, celowość przeprowadzenia kuracji przy użyciu kolejnego leku przeciwpsychotycznego w monoterapii lub w kombinacji z lekiem normotymicznym.

Wnioski

Psychozy schizoafektywne są prawdopodobnie formą współistnienia (comorbidity) procesów patogenetycznych odpowiadających za kliniczną manifestację zaburzeń afektywnych i schizofrenii.

Prawdopodobnie różnice w symptomatologii i przebiegu zaburzeń wynikają z odrębnych procesów patofizjologicznych. Równoczesne zaburzenie przebiegu

wielu z sobą powiązanych funkcji o.u.n. odpowiada za „atypowość psychoz” (zmianę symptomatyki w przebiegu choroby, występowanie nieoczekiwanych efektów stosowania leków).

Nie przeprowadzono dotąd badań, które zweryfikowałyby słuszność proponowanych strategii farmakoterapii w psychozach schizoafektywnych, dotyczy to także, a może zwłaszcza, leczenia długotrwałego.

Leki psychotropowe zwykle przynoszą poprawę objawową zgodną z profilem ich działania, ale w psychozach schizoafektywnych niezbędny okres do uzyskania poprawy klinicznej jest dłuższy niż w chorobach afektywnych, a ryzyko nieoczekiwanej nagłej zmiany obrazu zaburzeń jest znacznie większe niż w chorobach afektywnych lub w schizofrenii. W grupie psychoz endogennych istotne korelacje rozpoznania zaburzeń schizoafektywnych korelują z: częstymi schizotymicznymi lub schizoidalnymi cechami osobowości przedchorobowej, częstym wczesnym początkiem choroby, zazwyczaj korzystniejszą niż w schizofrenii (rzadsze, mniej nasilone i uporczywe objawy negatywne i deficyty poznawcze) i gorszą niż w zaburzeniach afektywnych prognozą, korzystniejszym przebiegiem zaburzeń dwubiegunowych niż „schizodepresyjnych”, częstszym typem depresyjnym (jednobiegunowym), z późniejszym wiekiem zachorowania u kobiet.

Strategie krótkoterminowego leczenia zaostrzeń psychoz schizoafektywnych zależą od polimorfizmu i biegunowości zaburzeń afektywnych oraz od tendencji do przewlekłego utrzymywania się zaburzeń schizofrenicznych. Zwykle leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie równoczesne leków przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych lub normotymicznych. Różnice w farmakoterapii dotyczą z reguły rodzaju leków dołączanych do leku przeciwpsychotycznego.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych lub normotymicznych (np. litu) w monoterapii w tych psychozach jest niewystarczające i być może niekorzystne, chociaż brak jest danych na temat mechanizmów powstawania lekooporności.

W depresjach schizoafektywnych leczeniem z wyboru jest stosowanie tymoneuroleptyków (np. lewomepromazyny, chlorprotiksenu, benzamidów), być może leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (amisulprzydu, risperidonu, olanzapiny), a w przypadku niepełnej poprawy terapii łączonej lekiem przeciwpsychotycznym i przeciwdepresyjnym. Nie ma danych, które uzasadniałyby leczenie neuroleptykami chorych z nawrotami depresyjnymi, wolnymi od zaburzeń paranoidalnych.

W bipolarnych psychozach schizoafektywnych w stanach manii korzystne jest stosowanie leków przeciwpsychotycznych w połączeniu z lekami normotymicznymi (z litem, kwasem walproinowym, karbamazepiną), spośród leków przeciwpsychotycznych preferowane są leki II generacji działające normotymicznie.

Długotrwałe stosowanie leków przeciwpsychotycznych zaleca się u chorych z uporczywymi objawami schizofrenicznymi (paranoidalnymi).

Nie ma danych, które wskazywałyby na uzasadnienie przewlekłego stosowania tymoleptyków u chorych w przebiegu psychoz schizoafektywnych o obrazie depresyjnym.

Piśmiennictwo

1. Abrams R., Taylor M.A.: Mania and schizo-affective disorder manic type: a comparison. *Am. J. Psychiatry*, 1976, 133, 1145–1147
2. Alexander P.E., Van Kammen D.P., Bunney W.E. Jr.: Antipsychotic effects of lithium in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1979, 136, 283–287
3. American Psychiatric Association. DSM IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington 1994 The Association.
4. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for major depressive disorders in adults. APA Press, 1996, Washington
5. Angst J.: A clinical analysis of the effects of tofranil in depression. *Psychopharmacol.*, 1961, 2, 381–407
6. Angst J.: The course of schizoaffective disorders. w: Marneros A., Tsuang M.T. (red.): *Schizo-affective Psychoses*, Springer-Verlag, Berlin 1986, 63–93
7. Angst J., Bastrup P., Grof P., Hoppius H., Pöldinger W., Varga E., Weis P., Wyss F.: Statistische Aspekte des Beginns und Verlaufs schizophrener Psychosen. w: *Verlauf und Ausgang schizophrener Erkrankungen*. Schattauer, Stuttgart, 1973, 67–78
8. Angst J., Stassen H.H., Gross G., Huber G., Stone M.H.: Suicide in affective and schizoaffective disorders. w: Marneros A., Tsuang M.T. (red.) *Affective and Schizoaffective Disorders*, Berlin, Springer-Verlag, 1990, 168–185
9. Anton R.F., Burch E.A.: Response of psychotic depression subtypes to pharmacotherapy. *J. Aff. Dis.* 1993, 28, 125–131
10. Arnold O.H.: Die nosologische Stellung der Gruppe der Legierungspsychosen, *Wien. Zeitschr. Nervenk.*, 1967, t. 24, 1–2, 14–20
11. Aronoff M.S., Epstein R.S.: Factors associated with poor response to lithium carbonate: A clinical study. *Am. J. Psychiatry* 1970, 127, 472–480
12. Atre-Vaidya N., Taylor M.A.: Effectiveness of lithium in schizophrenia: do we really have an answer? *J. Clin. Psychiatry*, 1989, 50, 170–183
13. Ayd F.J.: Antipsychotics in the treatment of mood disorders. Part I. *Int. Drug Ther. Newsl.* 1999, 34, 9, 1–78
14. Avery D., Winokur G.: The efficacy of electroconvulsive therapy and antidepressants in depression. *Biol Psychiatry* 1977, 12,
15. Beasley Ch.M.Jr., Tollefson G., Tran P., Satterlee W., Sanger T., Hamilton S.: The olanzapine HGAD study group: Olanzapine versus placebo and haloperidol. Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996, 14, 111–123
16. Becker R.E.: Implications of the efficacy of thiothixene and a chlorpromazine-imipramine combination for depression in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1983, 140, 208–211
17. Berner P., Kryspin-Exner K., Küfferle B., van Leewen R., Zapotoczky H.G.: Zur Frage des Intervalles beim manisch-depressiven Krankheitsgeschehen. *Wien. Zeitschr. Nervenheilk.*, 1970, 28, 265–270
18. Biederman J., Lerner Y., Belmaker R.H.: Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizo-affective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1979, vol. 36, 327–
19. Bilikiewicz A.: Spostrzeżenia kliniczne nad schizofreniacją zespołów cyklofrenicznych. *Rozpr. Wydz. VI PAN*, 1976, 9, 5–57
20. Bilikiewicz A.: Diagnostyka wieloosiowa w psychiatrii na przykładzie układu nozograficznego etioepigenetycznego. *Psychiatr. Pol.* 1987, T.XXI, 1, 3–13
21. Blacker D., Tsuang M.T.: Contested boundaries of bipolar disorder and the limits of categorical diagnosis in psychiatry. *Am. J. Psychiatry* 1992, 149, 1473–1483
22. Braden W., Fink E.B., Qualls C.B., Ho C.K., Samuels W.O.: Lithium and chlorpromazine in psychotic patients. *Psychiatr. Res.* 1982, 7, 69–81
23. Brockington I.F., Kendell R.E., Kellett J.M., Curry S.H., Wainwright S.: Trials of lithium, chlorpromazine and amitriptyline in schizoaffective patients. *Br. J. Psychiatr.*, 1978, 133, 162–168

24. Brockington I.F., Kendel R.E., Wainwright S.: Depressed patients with schizophrenic or paranoid symptoms. *Psychological Medicine* 1980, 10, 665–675
25. Brockington I.F., Leff J.P.: Schizo-affective psychosis: definitions and incidence. *Psychological Medicine*, 1979, 9, 91–99
26. Carman J.S., Bigelow L.B., Wyatt R.J.: Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizoaffective patients. *J. Clin. Psychiatry*, 1981, 42, 124–128
27. Chan C.H., Janicak P.G., Davis J.M. i in.: Response of psychotic and nonpsychotic depressed patients to tricyclic antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 1987, 48, 197–200
28. Clayton P., Rodin L., Winokur G.: Family history studies. III. Schizoaffective disorder, clinical and genetic factors including a one- two-year follow-up. *Comprehensive Psychiatry* 1968, 9, 31–49
29. Clayton P.J.: Schizoaffective disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1982, 170, 646–650
30. Coryell W., Keller M., Lavori P., Endicott J.: Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. I. Depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1990a, 47, 651–657
31. Coryell W., Keller M., Lavori P., Endicott J.: Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1990b, 47, 658–662
32. Coryell W., Lavori P., Endicott J., Keller M., Van Eerdewegh M.: Outcome in schizoaffective, psychotic and nonpsychotic depression: course during a six to 24-month follow-up. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984, 41, 787–791
33. Crismon M.L., Trivedi M., Pigott T.A., In.: The Texas medication algorithm project: report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 142–156
34. De Battista C., Solvason M.B., Nelson C., Schatzberg A.F.: Major depression and its subtypes. w: Farcett J., Stein D.J., Jobson K.O. (red.): *Textbook of treatment algorithms in psychopharmacology*, 37–38, 1999, Wiley Chichester
35. del Rio Vega J.M., Ayuso-Gutierrez J.L.: Course of schizoaffective psychosis: a retrospective study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1990, 81, 534–537
36. Dufresne R.L., Kass D.J., Becker R.E.: Bupropion and thiothixene versus placebo and thiothixene in the treatment of depression in schizophrenia. *Drug Dev. Res.*, 1988, 12, 259–266
37. Dunner D.L., Fieve R.R.: The lithium ion; Its impact on diagnostic practice. w: Akiskal H.S., Webb W.L. (red.) *Psychiatric Diagnosis: Exploration of Biological Predictors*. New York, 1978, SP Medical and Scientific Books, 233–246
38. Dwight M.M., Keck P.E., Stanton S.P., Strakowski S.M., McElroy S.L.: Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder. *Lancet* 1994, 344, 554–555
39. Felder W.: Katamnestische und genetische Untersuchung über 85 Patienten mit schizoaffectiver Mischpsychose. *Med. Diss. Zürich*. 1977
40. Gatti F., Bellini L., Gasperini M. I in.: Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 414–416
41. Gershon E.S., DeLisi L.E., Hamovit J. i in.: A controlled family study of chronic psychoses: schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988, 45, 328–336
42. Ghaemi S.N., Goodwin F.K.: Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J. Clin. Psychopharmacology* 1999, 19, 354–361
43. Glassman A.H., Kantor S.J., Shostak M.: Depression, delusions and drug response. *Am. J. Psychiatry*, 1975, 132, 716–719
44. Goodnick P.J., Meltzer H.Y.: Lithium treatment of schizophrenia and mania. *Annual Meeting, APA, New York* 1983
45. Goodwin F.K., Murphy D.L., Bunney W.E. Jr.: Lithium carbonate treatment in depression and mania: A longitudinal double-blind study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1969, 21, 486–492
46. Goff D.C., Brotman A.W., Waites M., McCormick S.: Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 492–494
47. Goff D.C., Midha K.K., Sarid-Segal O., Hubbard J.W., Amico E.: A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 1995, 117, 417–423

48. Goldman M.B., Janecek H.M.: Adjunctive fluoxetine improves global function in chronic schizophrenia. *J. Neuropsychiatry* 1990, 2, 429–431
49. Goodnick P.J., Meltzer H.Y.: Treatment of schizophrenia disorders. *Schiz. Bull.*, 1984, 1, 30–48
50. Gottfries C.S.: Effect of lithium salts on various kinds of psychiatric disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 1968, suppl. 203, 157–167
51. Greenblatt M., Grosser G.H., Wechsler H.: A comparative study of selected antidepressant medications and ECT. *Am. J. Psychiatry* 1962, 119, 144–153
52. Grossman L.S., Harrow M., Goldberg J.F., Fichtner C.G.: Outcome of schizoaffective disorder at two long-term follow-ups: comparisons with outcome of schizophrenia and affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 1991, 148, 1359–1365
53. Habrat B.: Porównawcze badanie kliniczne nad psychozą schizoafektywną, chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią paranoidalną (praca doktorska) Warszawa 1981
54. Habrat B.: Leczenie depresji w przebiegu psychoz schizoafektywnych. *Postępy Psychiatr. Neurol.* 1992, 1, 323–326
55. Hietala J., Syrälähti E., Vilkmann H., Vnorio K., Rökköläinen V., Bergman J., Haaparanta M., Solin O., Kuoppamäki M., Eronen E., Ruotsalainen M., Salokangas R.K.R.: Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naïve schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1999, 35, 41–50
56. Hillert A., Maier W., Wetzel H., Benkert O.: Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome: a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992, 25, 213–217
57. Himmelhoch J.M., Fuchs C.Z., May S.J., Symons B.J., Neil K.S.: When a schizo-affective diagnosis has meaning. *J. Nerv.Ment.Dis.* 1981, 169, 277–282
58. Hirschowitz J., Casper R., Garver D.L., Chang S.: Lithium response in good prognosis schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1980, 137, 916–920
59. Hoff H., Hofmann G.: Die Bedeutung peristatischer Momenten für Manifestation und Verlauf von Schizophrenien und Zyklotymien. w: G.Huber (red.): *Schizophrenie und Zyklotymie*. Thieme, Stuttgart, 1969, 11–18
60. Hogarty G.E., McEvoy J.P., Ulrich R.F., DiBarry A.L., Bartone P., Cooley S., Hammill K., Carter M., Munetz M.R., Perel J.: Pharmacotherapy of impaired affect in recovering schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995, 52, 29–41
61. Holmboe R., Noreik K., Astrup C.: Follow-up of functional psychoses at two Norwegian mental hospitals. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1968, 44, 298–310
62. Hordern A., Holt N.F., Burt C.G., Gordon W.F.: Amitriptyline in depressive states. *Brit. J. Psychiatry* 1963, 109, 815–825
63. Huhn A., Pauly U.: Klinik, Verlauf und Prognose der Zyklotymie bei Jugendlichen. w: H. Kranz, K.Heinrich (red.) Thieme, Stuttgart, 1973, 17–31
64. ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems X Revision. Geneva, WHO, 1993
65. ICD-10 Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania 1997, Wydawnictwo Medyczne „Vesalius” Kraków. Kwestionariusz do oceny stanu psychicznego I Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii (druk wewnętrzny)
66. Jacobsen F.M.: Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive – compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatr.* 1995, 56, 423
67. Janicak P.G., Verma M., Martis B.: Antipsychotics in the treatment of mood disorders: Part I. *Int. Drug Ther. Newsl.* 1999, 10, 73–80
68. Janicak P.G., Keck P.E. Jr., Davis J.M. i in.: A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2001, vol. 21, 4, 360–368
69. Janzarik W.: Nosographie und Einheitspsychose. w: G.Huber (red.): *Schizophrenie und Zyklotymie*. Thieme, Stuttgart, 1969, 290–298

70. Jarema M.: Leki przeciwdepresyjne w schizofrenii – uwagi na temat stosowania moklobemidu w: Rybakowski J., Rzewuska M., Członkowski A (red.): Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA), a-medica press, 2000, 105–115
71. Johnson G.: Differential response to lithium carbonate in manic depressive and schizoaffective disorders. *Dis. Nerv. System*, 1970, 31, 613–615
72. Judd L.L.: Mood disorders in schizophrenia: epidemiology and comorbidity *Academic Proceedings: Current concepts of affective disorders in schizophrenia*. *J. Clin. Psychiatry, Monograph Series*, 1998, 16, 1, 2–4
73. Junginger J., Barker S., Coe D.: Mood theme and bizarreness of delusions in schizophrenia and mood psychosis. *J. Abnormal Psychology*, 1992, 101, 287–292
74. Keck P.: Treating the depressive component in schizophrenia – new therapeutic options. 6 Światowy Kongres Psychiatrii Biologicznej, Nicea 1997
75. Keck P.E., McElroy S.L., Strakowski S.M., West S.A.: Pharmacological treatment of schizoaffective disorder. *Psychopharmacology* 1994, 114, 529–538
76. Keck P.E., Wilson D.R., Strakowski S.M., McElroy S.L., Kizer D.L., Balistreri T.M., Holtman H.M., De Priest M.: Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder and psychotic mood disorders. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56, 466–470
77. Kendell R.E.: The relationship of schizoaffective illnesses to schizophrenic and affective disorders. w: Marneros A., Tsuang M.T. (red.): *Schizoaffective Psychoses*, Springer-Verlag, Berlin. 1986, 18–36
78. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. i in.: Lifetime and 12-month prevalence of DSM III R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51, 8–19
79. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., Breier A., Carpenter W.T.: Depressive symptoms and the deficit syndrome of schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1994, 182, 452–455
80. Kitamura T., Suga R.: Depressive and negative symptoms in major psychiatric disorders. *Comprehens Psychiatry* 1991, 32, 88–94
81. Kleist K.: Die Gliederung der neuropsychischen Erkrankungen. *Mtschr. Psychiatr.*, 1965, 125, 539–544
82. von Knorring L., Lindström E.: Principal components and further possibilities with the PANSS. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1995, 91 (suppl. 388), 5–10
83. Kramer M.S., Vogel W.H., Di Johnson C., Dewey D.A., Sheves P., Cavicchia S., Little P., Schmidt R., Kimes I.: Antidepressants in „depressed” schizophrenic inpatients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 922–928
84. Kroessler D.K.: Relative efficacy rates for therapies of delusional depression. *Convuls. Ther.* 1985, 1, 173–182
85. Kurland A.A., Nagaraju A.: Viloxazine and the depressed schizophrenic-Methodological issues. *J. Clin. Pharmacology*, 1981, 21, 37–41
86. Langfeld G.: The prognosis in Schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1956, 110, Munksgaard, Copenhagen
87. Leonhard K.: Prognostische Diagnostik der endogenen Psychosen unter Bezugnahme auf die cykloiden Psychosen. *Wien. Zeitschr. Nervenheilk.*, 1967, 1–2, 282–296
88. Levinson D.F., Levitt M.E.M.: Schizoaffective mania reconsidered. *Am. J. Psychiatry* 1987, 144, 415–425
89. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Mabus L.: Clozapine effects on positive and negative symptoms. *J. Clin. Psychopharmacol* 1994, 14, 201–204
90. Lindenmayer J.P., Vaharia M., Kanofsky D.: Fluoxetine in chronic schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol* 1990, 10, 76
91. Lykouras E., Malliaras O., Christodoulou G.N. i in.: Delusional depression: phenomenology and response to treatment: a prospective study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1986, 73, 324–329
92. Maj M., Perris C.: An approach to the diagnosis and classification of schizoaffective disorders for research purposes. *Acta Psych. Scand.* 1985, 72, 405–413

93. Marneros A., Steinmayer E.M., Deister A. i in.: Long-term outcome of schizoaffective and schizophrenic disorders: a comparative study. III Social consequences. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.*, 1989, 238, 135–139
94. Marneros A., Deister A., Rohde A.: Psychopathological and social status of patients with affective, schizophrenic and schizoaffective disorder after long-term course. *Acta Psychiatr. Scand.* 1990a, 82, 352–358
95. Marneros A., Deister A., Rohde A.: Sociodemographic and premorbid features of schizophrenic, schizoaffective, and affective psychoses. w: Marneros A., Tsuang M.T. (red.): *Affective and Schizoaffective Disorders*. Springer-Verlag, Berlin 1990b, 130–145
96. Marneros A., Deister A., Rohde A.: Stability of diagnoses in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders: cross-sectional versus longitudinal diagnosis. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosc/* 1991, 241, 187–192
97. Mauz F.: *Die Prognostik der endogenen Psychosen*. Thieme, Leipzig, 1930
98. McElroy S.L., Dessain E.C., Hamison G.P. i in.: Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1991, 52, 411–414
99. McEvoy J.P.: Efficacy of risperidone on positive features of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1994, 55 (suppl.), 18–21
100. McGlashan T.H., Carpenter W.T.: An investigation of the postpsychotic depressive syndrome. *Am. J. psychiatry* 1976, 133, 14–19
101. McGlashan T.H., Williams P.V.: Prodicting outcome in schizoaffective psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 178, 518–520
102. Megrabyan A.A., Khachaturyan A.M., Amadyan M.G., Burnazyan G.A.: The treatment of schizoaffective psychoses with lithium carbonate. *Žurnal Eksper. Klin. Med.* 1979, 19 (4), 54058
103. Meibach R.C., Heylen S.L.E.: The clinical development of risperidone. w: Kane J.M., Möller H.J., Awonters F. (red.): *Serotonin in antipsychotic treatment*, Marcel dekker Inc. New York–Hong Kong, 1996, 293–309
104. Meltzer H.Y., Ranjan R., Lee M.A., Kennedy J.: Emerging clinical uses of clozapine. *Contemp Pharmacotherapy* 1995, 6, 187–196
105. Mertens P.: Long-term treatment of chronic schizophrenia patients with risperidone. *Oxford Clinical Communications*, 1991, 44–48
106. Mitsuda K.: *Schizophrenia and Schizophrenia-like Psychoses*. Thieme, Stuttgart, 1975
107. Müller-Oerlinghausen B., Ahrens B., Grof E. i in.: The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatr. Scand.* 1992, 86, 218–222
108. Müller M.: *Prognose und Therapie der Geisteskrankheiten*. Wyd. 2, Thieme, Stuttgart, 1949
109. Müller-Siecheneder F., Müller M.J., Hillert A., Szegedi A., Wetzel H., Benkert O.: Risperidone versus haloperidol and amitryptiline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J. Clin. Psychopharmacology*, 1998, vol. 18, 2, 111–
110. Narayan M., Meckler L., Nelson J.C.: Fluoxetine-induced delusions in psychotic depression (letter). *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56, 329
111. Nelson J.C., Bowers M.B. Jr.: Delusional unipolar depression: Description and drug response. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978, 35, 1321–1328
112. Nelson J.C., Mazure C.M.: Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 363–366
113. Parker G., Roy K., Hadzi-Pavlovic D., Pedic F.: Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatment. *J. Affect Disord.* 1992, 24, 17–24
114. Parsa M.A., Simon M., Dubrow C. i in.: Psychiatric manifestations of olivo-ponto-cerebellar atrophy and treatment with clozapine. *Int. J. Psychiatry Med.* 1993, 23, 149–156
115. Perris C.: A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 194, Maksgaard, Copenhagen, 1966
116. Perris C.: A study of cycloid psychoses. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 253, Maksgaard, Copenhagen, 1974

117. Petrilowitsch N.: Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. Karger, Basel, 1966
118. Peuskens J.: Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br. J. Psychiatry* 1995, 166, 712–726
119. Peuskens J.: The management of depressive symptoms in schizophrenia. w: *Badania nad schizofrenią*, 2001, 3, 35–48
120. Plasky P.: Antidepressant usage in schizophrenia. *Schizophr. Bull* 1991, 17, 649–657
121. Poort R.: Catamnestic investigations on manic-depressive psychoses with special reference to the prognosis. *Acta Psychiatr. Neurol. Copenhagen*, 1945, 20, 58–74
122. Pope H.G., Jr., Lipinski J.: Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of 'schizophrenic' symptoms in the light of current research. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978, 35, 811–828
123. Pope H.G.Jr., Lipinski J.F., Cohen B.M., Axelrod D.T.: Schizo-affective disorder: an invalid diagnosis? A comparison of schizo-affective disorder, schizophrenia and affective disorder. *Am. J. Psychiatry*. 1980, 137, 921–927
124. Popli A.P., Fuller M.A., Jaskier G.E.: Sertraline and psychotic symptoms: a case series. *Ann. Clin. Psychiatry* 1997, 9, 15–17
125. Prien R.F., Caffey E.M., Klett C.J.: A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of excited schizoaffectives. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972a, 27, 182–189
126. Prien R.F., Caffey E.M., Klett C.J.: A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972b, 26, 146–153
127. Prusoff B.A., Williams D.H., Weissman M.M., Astrachan B.M.: Treatment of secondary depression in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1979, 36, 569–575
128. Pużyński S., Kalinowski A., Kiejna A., Koszewska I., Landowski J., Masiak M., Rybakowski J., Rzewuska M., Wciórka J.: Standardy i algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.*, 1998, 2, 15–27
129. Rein W., Fleurot O., Turjanski S.: Amisulpride improves affective symptoms in acute schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 1998, 13 (suppl. 4) 309S
130. Rice D.: The use of lithium salts in the treatment of manic states. *J. Ment. Sci.* 1956, 102, 604–611
131. Ries R.K., Wilson L., Bokar J.A., Chiles J.A.: ECT in medication resistant schizoaffective disorders. *Comprehens. Psychiatry*, 1981, 33, 167–173
132. Rosenthal N.E., Rosenthal L.N., Stallone F., Dunner D.L., Fieve R.R.: Toward the validation of RDC schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1980, 37, 804–810
133. Rothschild A., Bates K., Boehringer K., Syed A.: Olanzapine response in psychotic depression. *J. Clin. Psychiatry*. 1999, 60, 116–118
134. Rzewuska M.: Symptomatyka nawrotów i przebieg psychoz schizoafektywnych. *Psychiatria Pol.* 1985, T. XIX, 2, 115–120
135. Rzewuska M.: Przesłanki rokownicze zespołów maniakałnych w schizofrenii I dwubiegunowej chorobie afektywnej. *Praca doktorska, IPiN, Warszawa*, 1979
136. Sartorius N.C., Fleischhacker W.W., Gjerris A. i in.: Consensus statement on the usefulness and use of second generation antipsychotic medications (Developed by a Task Force of the World Psychiatric Association) December 2000
137. Schou M.: Lithium in the treatment of other psychiatric and nonpsychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1979, 36, 836–859
138. Shiloh R., Nutt D., Weizman A.: *Atlas of psychiatric pharmacotherapy*, Martin Dunitz LTD London 1999
139. Simpson J.C.: Mortality studies in schizophrenia. w: Tsuang M.T., Simpson J.C. (red.) *Handbook of schizophrenia*, 1988, Elsevier, Amsterdam, t.3, 245–273
140. Siris. S.G., van Kammen D.P., Docherty J.P.: Use of antidepressant drugs in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1978, 35, 1368–1377
141. Siris S.G., Bermanzohn P.C., Mason S.E., Shuwall M.A.: Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51, 109–115

142. Siris S.G.: Diagnosis of secondary depression in schizophrenia; implications for DSM-IV. *Schizophr. Bull* 1991, 17, 75–98
143. Siris S.G., Cutler J., Owen K., Mason S., Gingerich S., Lang M.P.: Adjunctive imipramine maintenance in schizophrenic patients with remitted post-psychotic depressions. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 1495–1497
144. Small J.G., Kellams J.J., Milstein V., Moore J.: A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1975, 132, 1315–1317
145. Spiker D.G., Dealy R.S., Hanin J., i in.: Treating delusional depressives with amitriptyline. *J. Clin. Psychiatry* 1986, 47, 243–246
146. Spitzer R.L., Endicott J., Robbins E.: *Research Diagnostic Criteria*, 3rd ed. Biometrics Research, New York State Department of Mental Hygiene, New York, 1978
147. Störing G.E.: *Zyklothymie, Emotionspsychosen*. w: G.Huber (red.): *Schizophrenie und Zyklothymie*. Thieme, Stuttgart, 1969, 68–77
148. Stephens J.H., Astrup Ch., Mangrum J.C.: Prognostic factors in recovered and deteriorated schizophrenics. *Am. J. Psychiatry*, 1966, 122, 1116–1121
149. Stoll A.L.: Risperidone induction of mania: fact or fallacy? *Int. Drug Ther. Newsl.* 1996, 31, 5–6
150. Subotnik K.L., Nuechterlein K.H., Asarnow R.F., Fogelson D.L., Goldstein M.J., Talovic S.A.: Depressive symptoms in the early course of schizophrenia: relationship to familial psychiatric illness. *Am. J. psychiatry* 1997, 154, 1551–1556
151. Suppes T., Webb A., Paul B. i in.: Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine vs. treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 1164–1169
152. Tien A.Y., Eaton W.W.: Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 37–46
153. Tohen M., Sanger T., McElroy S. i in.: Olanzapine vs. placebo in the treatment of acute mania. *Am. J. Psychiatry*, 1999, 156, 702–709
154. Tohen M., Sanger T.M., Tollefson G.D., McElroy S.L.: Olanzapine vs haloperidol in the treatment of schizo-affective bipolar patients (abstract). 2nd International Conference on Bipolar Disorder. June 19–21, 1997, Pittsburgh
155. Tohen M.: Olanzapine in the treatment of acute mania (abstract). Presented at the 3rd International Conference on Bipolar Disorder. 1999, Pittsburgh.
156. Tollefson G.D., Sanger T.M., Lu Y., Thieme M.E.: Depressive signs and symptoms in schizophrenia. A prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1998, 55, 250–258
157. Tsuang M.T., Simpson J.C., Fleming J.A.: Diagnostic criteria for subtyping schizoaffective disorder. w: Marneros A., Tsuang M.T. (red.): *Schizoaffective Psychoses*, Springer-Verlag Berlin 1986, 50–62
158. Tsuang M.T.: Follow-up studies of schizoaffective disorders: a comparison with affective disorders. w: Marneros A., Tsuang M.T. (red.): *Affective and Schizoaffective Disorders*. Springer-Verlag Berlin 1990, 123–129
159. Tsuang M.T., Levitt J.J., Simpson J.C.: Schizoaffective disorder. w: Hirsch S.R., Weinberger D.R. (red.): *Schizophrenia*, Blackwell Since, 1995, Oxford, 46–57
160. Vaillant G.E.: An historical review of the remitting schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1964, 138, 48–56
161. Vaillant G.E.: Manic-depressive heredity and remission in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 1963, 109, 746–749
162. Wachrens V.A., Gerlach J.: Antidepressant drugs in anergic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1980, 61, 438–444
163. Welner A., Croughan J.L., Robins E.: The group of schizoaffective and related psychoses – critique, record, follow-up, and family studies. I. A persistent enigma. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1974, 31, 628–631

164. Wolfersdorf M., König F., Straub R.: Pharmacotherapy of delusional depression: experience with combinations of antidepressants with the neuroleptics zotepine and haloperidol. *Neuropsychobiology* 1994, 29, 189–193
165. Wheeler Vega J.A., Mortimer A.M., Tyson P.J.: Somatic treatment of psychotic depression: review and recommendation for practice. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000, 20, 5, 504–519
166. Zall H., Therman P.G., Myers J.M.: Lithium carbonate: A clinical study. *Am. J. Psychiatry* 1968, 125, 549–555
167. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M., Perez J., Smeraldi E.: Double blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 1631–1633
168. Zerbin-Rudin E.: Genetische Aspekte der endogenen Psychosen. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 1971, 39, 9, 459–494