

Olga Kałużyńska, Jolanta Rabe-Jabłońska

Metody badania spontanicznych i spowodowanych lekami przeciwpsychotycznymi zaburzeń ruchowych w schizofrenii

Methods of assessment of spontaneous and drug-induced motor disorders in schizophrenia

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, I Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Olga Kałużyńska, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych I Katedry Psychiatrii, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 42 675 73 71, e-mail: okaluzynska@gmail.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Od dawna wiadomo, że przynajmniej niektóre zaburzenia motoryczne występują u chorych na schizofrenię jeszcze przed podjęciem leczenia lekami przeciwpsychotycznymi istotnie statystycznie częściej niż w populacji ogólnej. Wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych zahamowało jednak ten nurt badań, bowiem od tej pory koncentrowano się wyłącznie na objawach zaburzeń ruchowych powstałych w wyniku stosowania neuroleptyków. W kilku pracach wykazano również, że niektóre zaburzenia ruchowe są częstsze i bardziej nasilone u krewnych I stopnia osób chorych, lecz rzadsze i mniej nasilone niż u chorych na schizofrenię. Obecnie istnieje wiele narzędzi – skal klinicznych, używanych w praktyce i badaniach, opartych na obserwacji klinicznej, służących do oceny występowania i nasilenia zaburzeń motorycznych zarówno spontanicznych, jak i związanych z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi. Najczęściej przy pomocy tych skal ocenia się i monitoruje objawy parkinsonizmu, dystonie oraz akatyzję. Uważa się, że wszystkie te narzędzia mają jednak wiele wad i nie pozwalają na wykrycie i obiektywny pomiar subklinicznych objawów zaburzeń motorycznych. Instrumentalne metody oceny zaburzeń ruchowych (spontanicznych i spowodowanych lekami przeciwpsychotycznymi) pozwalają na wykrycie właśnie subtelných, słabo nasilonych objawów i dlatego mogą być przydatne przy identyfikacji osób z tzw. stanem wysokiego ryzyka rozwoju psychozy, ocenie występowania dysfunkcji motorycznych u krewnych osób chorych na schizofrenię, a także określaniu stopnia i rodzaju odpowiedzi na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi. Większość tych metod wymaga jednak skomplikowanej aparatury i procedury analizy uzyskanych wyników. Jedną z interesujących i stosunkowo łatwych do realizacji metod instrumentalnych wydaje się wieloaspektowa ocena pisma. Zastosowanie nowych metod oceny zaburzeń motorycznych konieczne jest także w badaniach wybranych zaburzeń ruchowych pod kątem ich ewentualnej przydatności jako endofenotypu schizofrenii.

Słowa kluczowe: zaburzenia motoryczne spontaniczne i polekowe, schizofrenia, metody oceny, skale kliniczne, metody instrumentalne

Summary

It has been known for a long time that at least some motor abnormalities are observed in neuroleptic-naive patients with schizophrenia more frequently than in the general population. Introduction of antipsychotic drugs hampered investigations of spontaneous motor disorders, because attention of researchers was focused only on the motor disorders induced by neuroleptic treatment. Several studies have also shown that certain motor disorders are more common and more severe in the first-degree relatives of patients with schizophrenia, but less frequent and less severe than in the affected subjects. Today, there are many tools – clinical scales based on clinical observation to evaluate the incidence and severity of motor disorders, both spontaneous and associated with antipsychotic treatment. They are used both in practice and in scientific studies. Usually by means of these scales the symptoms of parkinsonism, dystonia and akathisia are assessed and monitored. It is believed that all of these tools have several shortcomings

and do not enable to detect and measure subclinical or mild motor abnormalities. Instrumental methods of assessment of spontaneous motor disorders and dysfunctions induced by neuroleptics are more sensitive and therefore useful in the search for subtle disorders. Thus, they can be used in identification of individuals with the so-called “at-risk state”, assessment of motor dysfunctions in relatives of schizophrenic patients and finally, evaluation of response to the neuroleptic treatment. Most of these methods require sophisticated equipment and established procedure of analysis of the results. Multifaceted assessment of the handwriting is also an interesting and relatively simple instrumental tool. These new methods of assessment of motor disorders would be also useful in the studies on the selected motor disorders in terms of their suitability as an endophenotype of schizophrenia.

Key words: spontaneous and drug-induced motor disorders, schizophrenia, methods of assessment, clinical scales, instrumental tools

Z nielicznego piśmiennictwa powstałego przed wprowadzeniem neuroleptyków do leczenia schizofrenii wynika, że zaburzenia ruchowe przypominające dyskinezy i parkinsonizm są powszechne w schizofrenii i można przypuszczać, że stanowią cechę tej choroby. W 1919 roku Kraepelin opisał bardzo częste występowanie u pacjentów z rozpoznaniem *dementia praecox* „grymasów, nieregularnych ruchów warg i języka, spowolnienia ruchowego, sztywności mięśniowej oraz drżenia”⁽¹⁾. Bleuler obserwował u chorych na schizofrenię podobne zaburzenia motoryczne: zespół parkinsonowski oraz „nietypowe ruchy języka i ust”^(2,3).

Od czasu wprowadzenia w 1952 roku do leczenia schizofrenii neuroleptyków zarzucono koncepcję zakładającą, że objawy ruchowe mogą być integralną częścią tej choroby. Pojawiały się opisy zaburzeń motorycznych obserwowanych w trakcie farmakoterapii i traktowano je wyłącznie jako objawy uboczne leczenia lekami przeciwpsychotycznymi (LPP)⁽⁴⁻⁶⁾. Takie podejście ilustruje nawet ostatnie wydanie klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego – DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), w którym znajdują się tylko kryteria diagnostyczne dla rozpoznania dyskinezy i parkinsonizmu wyłącznie wynikających z działań niepożądanych leczenia LPP⁽⁷⁾.

Obecnie w pracach badawczych spośród rozmaitych zaburzeń ruchowych występujących w schizofrenii najczęściej ocenia się: dyskinezy, parkinsonizm i dystonie pojawiające się w trakcie przyjmowania LPP.

Dyskinezy to zaburzenia ruchowe hiperkinetyczne charakteryzujące się mimowolnymi, nieregularnymi i bezcelowymi, najczęściej ciągłymi ruchami. Najczęściej występują dyskinezy twarzowo-ustne lub objawy triady policzkowo-wargowo-żwaczowej: mimowolne ruchy języka, żuchwy, warg lub twarzy (np. skręcanie, wykrzywanie, zaciskanie lub wydymanie ust, wysuwanie języka, żucie, boczne ruchy szczęki oraz ssanie, tiki twarzy, a także mruganie oczami). Niekiedy pojawiają się płasawicze ruchy tułowia lub kończyn, w tym palców („palce grające na pianinie”) lub nieregularne ruchy tułowia, nóg (w tym ruchy palców stóp)⁽⁸⁾. Parkinsonizm to zaburzenie hipokinetyczne charakteryzujące się spowolnieniem ruchowym, sztywnością, drżeniem spoczynkowym i niestabilnością postawy^(8,9). Spowolnienie

ruchowe i hipokineza są najbardziej powszechnymi i często jedynymi przejawami parkinsonizmu. Ponadto występują monotonna mowa, hipomimiczność, zmęczenie mięśni. Typowy jest powolny chód małymi krokami oraz brak współruchów kończyn górnych podczas chodu. Niekiedy pojawia się ślinotok, prawdopodobnie z powodu zbyt wolnego polykania śliny. Sztywność mięśniowa wynika z trwałego wzrostu napięcia mięśniowego. Podczas badania napięcia mięśniowego w kończynach pacjenta wyczuwa się stały opór przy wykonywaniu prób zginania lub prostowania kończyny (kończyna jest sztywna jak „tura ołowiana”). Obserwowane w parkinsonizmie drżenie spoczynkowe jest rytmicznym drżeniem o częstotliwości 4–6 Hz, występującym zwykle w obrębie rąk, ale może dotyczyć również kończyn dolnych, brody i głowy. Niestabilność postawy znajduje odzwierciedlenie w zaburzeniu odruchów postawnych. Najbardziej znany test do oceny tych odruchów to tzw. test retropulsji lub pociągania (*pull test*). Chory pociągnięty (nagle, ale nie w sposób całkowicie go zaskakujący) nie wysuwa odruchowo rąk do przodu i nie zgina tułowia i kończyn dolnych, ale, by zachować równowagę, wykonuje więcej niż dwa kroki do tyłu lub upada⁽⁸⁻¹⁰⁾. Dystonia charakteryzuje się powolnym lub trwałym skurczem mimowolnym mięśni (często powodującym skręcanie ciała), powtarzającymi się ruchami lub nieprawidłową postawą ciała. Zaangażowane mięśnie są zazwyczaj zlokalizowane w obrębie szyi, tułowia i/lub kończyn^(8,11,12). Akatyza, oznaczająca dosłownie „niemożność usiedzenia”, obejmuje zarówno subiektywnie odczuwany przez pacjenta niepokój, jak i obiektywnie stwierdzane ruchy mimowolne. Subiektywne skargi dotyczą głównie uczucia niepokoju, najczęściej w obrębie kończyn dolnych, którego manifestacją są niespokojne ruchy nóg^(8,13,14).

Zaburzenia ruchowe w schizofrenii ocenia się za pomocą opisowych skal, opartych na obserwacji klinicznej, w których natężeniu określonych objawów przypisuje się odpowiednią punktację. Zostały one pierwotnie opracowane do pomiaru zaburzeń ruchowych wywołanych leczeniem farmakologicznym. Do oceny nasilenia objawów parkinsonizmu stosuje się m.in. Skalę Objawów Pozapiramidowych według Chouinarda i wsp. (Chouinard et al’s Extrapiramidal Rating Scale)⁽¹⁵⁾, skalę ukierunkowaną na nieprawidłowe efekty kinetyczne (Targeting Abnormal Kinetic

Effects Scale, TAKE)⁽¹⁶⁾, Skalę Objawów Pozapiramidowych według Adlera (Extrapyramidal Symptoms Scale)⁽¹⁷⁾ oraz Skalę Simpsona-Angusa (Neurological Rating Scale for Extrapyramidal Effects, SAS)⁽¹⁸⁾. W każdej z wymienionych skal położono jednak różny nacisk na poszczególne objawy parkinsonizmu. I tak na przykład autorzy TAKE koncentrują się szczególnie na hipokinezie i spowolnieniu ruchowym, podczas gdy twórcy SAS – na sztywności mięśniowej.

Najstarszym i najczęściej obecnie używanym narzędziem do oceny zaburzeń ruchowych, zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach naukowych, jest opublikowana w 1970 roku 10-itemowa SAS. Składa się ona z 1 itemu oceniającego krok (hipokineza), 6 itemów oceniających sztywność mięśniową i 3 itemów służących do oceny nasilenia ślinotoku, drżenia oraz odruchu gładziznowego. Uważa się, że SAS ma pewne wady, przede wszystkim zbyt duży nacisk kładzie na ocenę sztywności mięśniowej. Ponadto niedokładnie zostały przebadane statystyczne właściwości tego narzędzia i nie wszystkie instrukcje są przejrzyste⁽¹⁸⁾. Stwierdzono również niewystarczającą zgodność ocen przy pomocy SAS dwóch niezależnych osób oceniających oraz zbyt małą zmienność wyników u starszych pacjentów⁽¹⁹⁾.

W 2008 roku dokonano analizy publikacji znajdujących się w bazach PubMed i EMBASE pod kątem parkinsonizmu indukowanego lekami. Wpisano następujące słowa: „parkinsonizm”, „skala” i „indukowany lekami”, w celu identyfikacji narzędzi wykorzystywanych do pomiaru parkinsonizmu polekowego. Następnie przeanalizowano wyniki badań na temat wykorzystania i właściwości psychometrycznych każdego narzędzia stosowanego do oceny parkinsonizmu. Pod uwagę brano takie cechy, jak: wykonalność, trafność (w tym zasadność używanego testu referencyjnego) i rzetelność (rzetelność i wewnętrzna spójność pomiędzy oceniającymi i przy powtarzaniu prób przez tego samego oceniającego – *inter- i intra-rater*). Zidentyfikowano 17 narzędzi do oceny parkinsonizmu. Najczęściej wykorzystywanym narzędziem była SAS. W dalszej kolejności używano: Extrapyramidal Symptom Rating Scale i Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale. Ustalono, że podskala oceniająca parkinsonizm w Schedule for the Assessment of Drug-Induced Movement Disorders (SADIMoD), identyczna ze skalą objawów pozapiramidowych St. Hans Rating Scale (SHRS), cechuje się rzetelnością od umiarkowanej do dobrej i dopuszczalną trafnością. Badanie przy pomocy SADIMoD jest jednak bardzo czasochłonne i dlatego ten instrument jest mało przydatny w codziennej praktyce. Ustalono, że najwyższą trafnością, wiarygodnością i użytecznością w praktyce klinicznej charakteryzuje się SAS, SHRS i SADIMoD^(20,21).

Przez wiele lat nasilenie akatyzi oceniano przy pomocy skal do badania objawów pozapiramidowych. Tradycję tę kontynuowali twórcy Targeting Abnormal Kinetic Effects (TAKE), którzy postrzegali akatyzię jako składową zespołu

parkinsonowskiego, a ocenę jej nasilenia opierali wyłącznie na subiektywnych odczuciach pacjentów⁽²²⁾. W późniejszych latach skonstruowano narzędzia służące do oceny wyłącznie akatyzi. Powstały: Skala Oceny Akatyzi Polekowej Barnesa⁽²³⁾, Skala Akatyzi Hillside⁽²⁴⁾ oraz Prince Henry Hospital Akathisia Scale⁽²⁵⁾. Wszystkie trzy wymienione instrumenty zawierają itemy służące zarówno do subiektywnej, jak i obiektywnej oraz globalnej oceny akatyzi.

Obecnie najczęściej stosowanym narzędziem badawczym jest Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), zawierająca kryteria diagnostyczne dla pseudoakatyzi oraz akatyzi łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej. Składa się ona z elementów służących do obiektywnej oceny widocznego niepokoju ruchowego, charakteryzującego ten stan, oceny subiektywnego poczucia niepokoju i wszelkich dolegliwości związanych z akatyzią oraz globalnej klinicznej oceny akatyzi. Wykazano, że BARS cechuje się odpowiednią trafnością, jest prosta w użyciu i opatrzona zrozumiałą instrukcją. W przeciwieństwie do innych skal, pozwala odróżnić doświadczany przez pacjenta niepokój ruchowy od innego rodzaju niepokoju. Wynik globalnej klinicznej oceny akatyzi może być wykładnikiem całkowitego nasilenia dolegliwości oraz stanowić próg diagnostyczny (uzyskanie 2 punktów lub więcej wskazuje na obecność akatyzi). Nie opracowano dotychczas żadnej skali do oceny nasilenia dystonii wywołanej LPP, najprawdopodobniej dlatego, że uważa się, iż ostre dystonie występują rzadko i są najczęściej stanami o nagłym początku, szybko reagującymi na leki antycholinergiczne i przemijającymi. Próbowano używać skal przeznaczonych do oceny pierwotnej dystonii – Dystonia Movement Scale lub Fahn-Marsden Scale – w celu badania nasilenia dystonii polekowej. Wydaje się, że znajdują one zastosowanie jedynie w przypadkach późnej dystonii o dużym nasileniu i przewlekłym charakterze^(26,27).

Wśród instrumentów wykorzystywanych do oceny późnych dyskinez najbardziej popularne są: 12-elementowa Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS)⁽²⁸⁾, Tardive Dyskinesia Rating Scale (TDRS)^(29,30) oraz Chouinard et al's Extrapyramidal Rating Scale⁽¹⁵⁾. Za pomocą AIMS bada się ruchy mimowolne w trzech obszarach ciała: dyskinezy ustno-twarzowe (oceniane za pomocą czterech oddzielnych itemów), ruchy kończyn, (dwa oddzielne itemy) i ruchy tułowia (jedna pozycja). Każdy element jest oceniany w 5-punktowej skali, od 0 do 4. Ocenie podlegają te dyskinezy, które miały największe nasilenie podczas obserwacji. Dyskinezy ujawniające się po prowokacji oceniane są o 1 punkt niżej niż spontaniczne nieprawidłowe ruchy mimowolne. AIMS, tak jak inne wieloelementowe skale, nie jest narzędziem diagnostycznym, ale umożliwia skuteczną ilościową ocenę nasilenia ruchów mimowolnych. Z uwagi na fakt, że dyskinezy dotyczą różnych, odległych od siebie części ciała, ustanowienie diagnostycznych punktów odcięcia może spowodować rozpoznanie zaburzeń o znacznej heterogenności. Ocena za pomocą AIMS nie jest czasochłonna, może być

stosowana u większości pacjentów, co czyni ją szczególnie użyteczną jako metodę przesiewowego badania późnych dyskinez. Niektóre problemy w ocenie spowodowane są zmiennością obrazu klinicznego zaburzenia (w zakresie lokalizacji w ciele i nasilenia), związaną z przyjmowaniem leków, lękiem, postawą ciała i ruchliwością poszczególnych pacjentów. Obserwuje się również samoistne wahania w ciągu kilku dni, a nawet o różnych porach dnia, dlatego sugeruje się kilkakrotne powtórzenie badania oraz w miarę możliwości przeprowadzenie go o tej samej porze dnia i przez tego samego oceniającego⁽³¹⁾.

Przeprowadzone do tej pory badania chorych na schizofrenię nigdy nieleczonych LPP wykazały, że mechaniczne pomiary cechują się większą czułością i rzetelnością niż skale kliniczne i umożliwiają wykrywanie subklinicznych dyskinez oraz parkinsonizmu⁽³²⁻³⁷⁾.

Tradycyjne instrumentalne metody, np. badanie przy użyciu akcelerometrów oraz techniki oparte na ultradźwiękach, są wystarczająco czułe w badaniu wyraźnych ruchów mimowolnych, lecz nie są przydatne w wykrywaniu dysfunkcji o charakterze subklinicznym⁽³⁸⁾.

Zaprojektowano i przeprowadzono badania, w których wykazano użyteczność metod mechanicznych w wykrywaniu subtelnych dysfunkcji ruchowych. W jednej z prac dokonano ilościowego pomiaru dyskinez wywołanych LPP u chorych na schizofrenię lub zaburzenia schizofreniczne⁽³⁹⁾. Badanych proszono o uciskanie przez 20 sekund palcem wskazującym (najpierw jednej, potem drugiej ręki) dźwigni podłączonej do czujnika tensometrycznego. Sygnał siły został przepuszczony przez filtr, zapisany w formie cyfrowej i następnie poddany analizie harmonicznej (analizie Fouriera). Przy pomocy odpowiedniego oprogramowania zliczono całkowitą moc widmową w zakresie wiązki 0–3 Hz. Podwyższona moc widmowa poniżej 3 Hz była związana z dyskinezami, a w zakresie 4–6 Hz – z drżeniem parkinsonowskim. Powtórne wykonanie testu w okresie od 2 do 9 miesięcy od pierwszej próby potwierdziło jego wysoką rzetelność. Trafność testu wykazano poprzez obliczenie współczynnika korelacji rang Spearmana dla wyników uzyskanych przy pomocy badania klinicznego oraz AIMS i badania instrumentalnego. Czułość metody oceniono za pomocą porównania grup i nieparametrycznej analizy statystycznej⁽³²⁾.

W innym badaniu dysfunkcji motorycznych dokonano oceny, w jakim stopniu osoby badane są w stanie zaplanować szybkość ruchu w oczekiwaniu na zwiększenie odległości do celu (regulacja szybkości – *velocity scaling*, VS). Badaniem objęto osoby z chorobą Parkinsona lub psychozą⁽⁴⁰⁾. W skład grupy kontrolnej wchodziły osoby zdrowe. Wykazano, że nachylenie funkcji liniowej określającej zależność szybkości od odległości było nieprawidłowe u pacjentów z chorobą Parkinsona i u około połowy osób z psychozą. Ustalono, że metoda ta cechuje się wysoką swoistością i czułością. Słaba korelacje między regulacją szybkości ruchu i objawami psychopatologicznymi potwierdzała też hipotezę o neuromotorycznej przyczynie opisanego

zaburzenia. Uzyskane wyniki wskazują, że regulacja szybkości ruchu (VS) jest stosunkowo niezależna od czynników poznawczych, które mogą leżeć u podstaw opóźnienia psychoruchowego.

W kolejnym badaniu oceniano częstość występowania objawów pozapiramidowych (*extrapyramidal symptoms*, EPS) u osób z pierwszym epizodem schizofrenii oraz ich korelację z trzema psychopatologicznymi wymiarami choroby: objawami pozytywnymi, negatywnymi oraz dezorganizacją⁽⁴¹⁾. Autorzy pracy ocenili nasilenie EPS za pomocą tradycyjnych skal opartych na obserwacji klinicznej oraz metod instrumentalnych u 39 pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, nigdy nieleczonych LPP. Uczestników badania obserwowano przez kolejne 6 miesięcy od chwili rozpoczęcia terapii LPP. Stwierdzono, że w zależności od metody badania częstość występowania dyskinez przed włączeniem leczenia wynosiła 13–20%, a parkinsonizmu – 18–28%. Wykazano też większą czułość metod instrumentalnych niż skal klinicznych. Ustalono, że większe nasilenie dyskinez wiązało się z wyższą punktacją w zakresie objawów pozytywnych, natomiast nasilenie objawów parkinsonowskich miało związek zarówno z objawami pozytywnymi, negatywnymi, jak i dezorganizacją. Wykryto, że objawy psychopatologiczne znacznie zmniejszyły się po włączeniu LPP, natomiast nasilenie EPS pozostało niezmienione, co sugeruje, że niektóre zaburzenia ruchowe w schizofrenii mogą być „markerem cechy” (choroby). Równie ważnym rezultatem badania było ustalenie, że obecność objawów parkinsonizmu wykryta za pomocą metody instrumentalnej była predyktorem większej skuteczności leczenia objawów pozytywnych^(34,39,41).

W porównaniu z badaniem w oparciu o skale kliniczne przy użyciu metod instrumentalnych zidentyfikowano o 38% więcej pacjentów z dyskinezami i o 14% więcej pacjentów z objawami parkinsonizmu. Badacze wybrali badanie metodami instrumentalnymi również dlatego, że są one pozbawione błędów tendencyjności oraz wykazują liniowy związek z nasileniem zaburzenia⁽³⁵⁾. Do pomiaru nasilenia dyskinez autorzy wykorzystali pomiar zmienności siły (*force variability*, FV), wykonywany w następujący sposób: pacjenta proszono o wywieranie stałego nacisku na tensometr, następnie mierzono nasilenie zmienności siły, której używa badany. Niemożność utrzymania stałej siły na określonym, docelowym poziomie jest bezpośrednim wynikiem nieprawidłowych skurczów mięśni, wywołujących zmiany w natężeniu mierzonej w czasie siły. Pomiaru nasilenia dyskinez dokonuje się więc poprzez zmierzenie zmienności siły. Pacjent siedzi naprzeciwko monitora komputerowego, na którym wyświetlane są: sygnał siły (nacisk wywierany przez pacjenta) i cel statyczny (odpowiednik siły o wartości 350 cN). Zadaniem osoby badanej jest połączenie kursora celu z sygnałem siły (poprzez zgięcie palca na transduktorze) i utrzymanie tego poziomu w sposób jak najbardziej miarowy. Wykonuje się trzy próby trwające 20 sekund, które są oddzielone 5-sekundowymi okresami spoczynku. Fragment badania charakteryzujący się

największą rozpiętością użytej siły (określany przez obliczenie siły minimalnej i maksymalnej) podlega ilościowej analizie błędu (usunięcie komponenty związanej z drżeniem). Końcowa analiza błędu siły wymaga uzyskania współczynnika zmienności średniej i odchylenia standardowego kształtu fali. Metoda ta została zatwierdzona jako instrument do badania późnych dyskinez⁽⁴¹⁾ oraz dyskinez wywołanych leczeniem lewodopą⁽³³⁾.

Bradykinezję, czyli spowolnienie ruchowe, będące jednym z objawów parkinsonowskich, można zmierzyć ilościowo mechanicznie, przez pomiar dostosowania prędkości poruszania się do zmieniających się odległości⁽³³⁾. Zdrowy człowiek podczas przenoszenia przedmiotu z jednego miejsca do drugiego wykonuje różne ruchy w podobnym czasie. Tak więc przeniesienie przedmiotu z jednego miejsca do drugiego, oddalonego o około 20 cm, trwa mniej więcej tyle samo, co przeniesienie go do miejsca znajdującego się w odległości 40 cm w sytuacji, gdy czynność tę należy wykonać jak najszybciej. Aby wykonać to zadanie, należy zwiększyć średnią prędkość ruchu ramienia tak, aby zrekompensować pokonywanie dłuższego dystansu. Badani ujawniający spowolnienie ruchowe (np. z chorobą Parkinsona lub z objawami parkinsonizmu polekowego) mają trudność w dostosowywaniu prędkości poruszania się do zwiększającej się odległości i wraz ze wzrostem odległości wykonanie przez nich czynności trwa dłużej. Uczestnicy badania otrzymują polecenie jak najszybszego i jak najdokładniejszego zgięcia uchwytu przegubem dłoni, tak aby na ekranie komputera został przesunięty elastyczny kursor do docelowych miejsc, umieszczonych pod kątem 25 stopni i 45 stopni od linii środkowej zgięcia nadgarstka. Uchwyt jest podłączony do potencjometru połączonego z monitorem, który w czasie rzeczywistym pokazuje miejsca docelowe oraz kursor. Każdą ręką wykonuje się 32 ruchy (16 pomiarów dla każdego z dwóch losowo wybranych miejsc docelowych). W sumie wykonuje się 64 pomiary. Wyniki VS są wyrażone w stopniach na sekundę na stopień (stopień/s/stopień). VS jest wiarygodnym narzędziem pomiaru spowolnienia ruchowego indukowanego LPP. Chociaż uzyskane wyniki potwierdziły większą czułość metod instrumentalnych w ocenie nasilenia dyskinez i parkinsonizmu, zbieżność między wynikami uzyskanymi za pomocą pomiaru instrumentalnego i badania klinicznego przy pomocy skali ESR-D (Extrapyramidal Signs Rating Scale – Dyskinesia) nie była wystarczająco satysfakcjonująca. Rozbieżność tę można wyjaśnić, uwzględniając fakt, że metoda instrumentalna ocenia dyskinezy tylko w obrębie kończyny górnej, natomiast ESR-D – także w sześciu innych okolicach ciała.

Opisane wyżej pomiary VS i FV zostały również wykorzystane przez Koninga do pomiaru dyskinez i bradykinezji u zdrowego rodzeństwa osób chorych na schizofrenię^(42,43).

Dane z piśmiennictwa wyraźnie wskazują na obecność większego nasilenia dysfunkcji ruchowych u krewnych I stopnia chorych na schizofrenię w porównaniu z populacją ogólną. Zakładając, że natężenie dysfunkcji ruchowych

u zdrowego rodzeństwa będzie jednak mniejsze niż u osób chorych, autor postanowił użyć do ich pomiaru metod instrumentalnych. Zgodnie z przewidywaniami wykazały one, że u rodzeństwa chorych na schizofrenię występuje znacznie więcej dyskinez i objawów parkinsonizmu niż w grupie kontrolnej, ale fakt ten stwierdza się tylko w badaniu instrumentalnym – badanie przy pomocy skal nie wykazało tych różnic. Wyniki badania sugerują, że objawy ruchowe są być może markerem podatności na zachorowanie na schizofrenię, a metody instrumentalne mogłyby być stosowane w badaniach przesiewowych osób obciążonych ryzykiem rozwoju psychozy⁽⁴¹⁾. Ten sam autor w innym badaniu wykorzystał metody instrumentalne do oceny nasilenia dyskinez ustno-twarzowych u chorych leczonych LPP. Co ciekawe, wcześniejsze badania dotyczące oceny nasilenia późnych dyskinez (*tardive dyskinesia*, TD) koncentrowały się głównie na kończynach górnych, pomimo że to właśnie dyskinezy ustno-twarzowe są bardziej rozpowszechnione niż dyskinezy w obrębie palców rąk.

Do tej pory tylko w jednym badaniu wykazano, że stopień nasilenia niestabilności motorycznej języka wiązał się z TD u chorych na schizofrenię⁽⁴⁴⁾. Badanych proszono o podniesienie jednostajnym ruchem czubkiem (2 cm) języka jednorazowej szpatułki do określonego poziomu docelowego. Szpatułka była podłączona za pośrednictwem czujnika nacisku do wyświetlacza, który w czasie rzeczywistym wskazywał docelową wysokość. Siła potrzebna do osiągnięcia docelowej wysokości wynosiła 0,8 N i stanowiła tylko 25% maksymalnej siły koniecznej do podniesienia szpatułki. Dalsza obróbka sygnału wyglądała tak jak w przypadku opisanej wyżej metody oceny dyskinez w obrębie palców. Trafność testu potwierdzono, obliczając współczynnik korelacji Spearmana między zmiennością siły języka a nasileniem TD w obrębie języka, mierzonym przy pomocy AIMS. Badaniem objęto 35 osób: 23 pacjentów z zaburzeniem psychicznym przyjmujących LPP, z których 11 wykazywało późne dyskinezy języka, a 12 nie ujawniało tych zaburzeń, i 12 zdrowych osób dobranych odpowiednio pod względem wieku i płci, stanowiących grupę kontrolną. Zmienność siły języka była skorelowana z późnymi dyskinezami języka oraz całkowitym natężeniem dyskinez. Nie zaobserwowano żadnego związku z wiekiem, dawką LPP czy rozpoznaniem psychiatrycznym. Instrumentalny pomiar zmienności siły języka okazał się trafną i rzetelną metodą oceny późnych dyskinez języka⁽⁴⁴⁾.

Caligiuri zwraca uwagę, że techniki instrumentalne mają ograniczoną użyteczność kliniczną ze względu na wysokie koszty związane ze stosowaniem specjalistycznej aparatury oraz skomplikowaną procedurę badania. Z tego powodu w celu ilościowego pomiaru EPS u chorych z rozpoznaną schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, leczonych LPP II generacji, badacz wykorzystał prostą w użyciu i tanią metodę opartą na ocenie ruchu podczas pisania. Zadaniem osób biorących udział w badaniu było kilkakrotne napisanie z dowolną szybkością rysikiem na

ekranie tabletu zdania w obrębie obszaru o 2-centymetrowej wysokości. Następnie dokonano analizy zmiennych kinematycznych, takich jak: czas trwania ruchu, szczytowa szybkość ruchu w pionie, liczba pików przyspieszenia i średnia ilości drgnień (będąca miarą płynności) dla każdego pociągnięcia rysikiem w górę lub w dół. Uzyskane wyniki wykazały znaczne spowolnienie i brak płynności pisma u chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano także różnice zależne od rodzaju leku i jego dawki dobowej. Wyniki badania potwierdzają użyteczność analizy ruchu ręki podczas pisania jako obiektywnego markera behawioralnego w ilościowej ocenie nasilenia objawów parkinsonowskich wywołanych LPP⁽⁴⁵⁾. Po raz pierwszy metodę badania nasilenia objawów pozapiramidowych za pomocą oceny pisma odręcznego zastosowała Haase⁽⁴⁶⁾. Inni autorzy zaobserwowali, że LPP spowodowały około 13-procentową redukcję wielkości pisma u większości pacjentów spośród 75% chorych niereagujących na leczenie, a tylko u 33% odpowiadających na terapię LPP⁽⁴⁷⁾. Wydaje się, że badanie pisma może być bardziej użytecznym instrumentem oceny neurologicznych działań ubocznych LPP w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie niż stosowanie konwencjonalnych skal klinicznych. Zjawisko to po części tłumaczą wyniki pracy Kuentlera i wsp., którzy przeprowadzili badania PET mózgow osób chorych na schizofrenię przed i po leczeniu LPP (haloperidol, klozapina lub risperidon) i stwierdzili związek pomiędzy zmniejszeniem wielkości pisma i stopniem zajęcia receptora dopaminowego D₂⁽⁴⁸⁾. Pacjenci leczeni LPP mają znaczne zaburzenia motoryczne, które mogą być w prosty sposób zbadane ilościowo przy pomocy oceny ruchów podczas pisania na tablecie. Nasilenie zaburzeń ruchowych oceniane na podstawie trzech zmiennych kinematycznych pisma wykazuje istotną korelację ze średnią dobową dawką LPP. Autor sugeruje, że badanie pisma może odegrać istotną rolę w podejmowaniu przez lekarza decyzji terapeutycznych w warunkach klinicznych.

PODSUMOWANIE

Istnieją dane wskazujące, że niektóre zaburzenia motoryczne występują u chorych na schizofrenię jeszcze przed podjęciem leczenia LPP istotnie statystycznie częściej niż w populacji ogólnej. Metody instrumentalne oceny zaburzeń ruchowych (spontanicznych i spowodowanych LPP) pozwalają na wykrycie objawów subklinicznych tych zaburzeń i mogą być przydatne przy identyfikacji osób z wysokim ryzykiem rozwoju psychozy, a także przy ocenie stopnia i rodzaju odpowiedzi na leczenie LPP. Możliwe, że niektóre z dysfunkcji motorycznych są kolejnymi kandydatami na endofenotyp schizofrenii^(49,50).

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Kraepelin E.: *Dementia praecox and paraphrenia*. Krieger, New York 1919.
2. Bleuler E.: *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenia*. International University Press, New York 1950.
3. Reiter P.J.: Extrapryamidal motor disturbances in dementia praecox. *Acta Psychiatr. Scand.* 1926; 1: 287–310.
4. Casey D.E.: Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1993; 16: 589–610.
5. Glazer W.M.: Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61 (supl. 4): 15–20.
6. Kane J., Wegner J., Stenzler S., Ramsey P.: The prevalence of presumed tardive dyskinesia in psychiatric inpatients and outpatients. *Psychopharmacology (Berl.)* 1980; 69: 247–251.
7. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. IV Edition. DSM-IV, APA, Arlington 2000.*
8. Manji H., Connolly S., Dorward N. i wsp.: *Oksfordzki podręcznik neurologii*. Red. nauk. wyd. pol. Barycki J., Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010.
9. Montastruc J.L., Llau M.E., Rascol O., Senard J.M.: Drug-induced parkinsonism: a review. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1994; 8: 293–306.
10. Shin H.W., Chung S.J.: Drug-induced parkinsonism. *J. Clin. Neurol.* 2012; 8: 15–21.
11. Addonizio G., Alexopoulos G.S.: Drug-induced dystonia in young and elderly patients. *Am. J. Psychiatry* 1988; 145: 869–871.
12. Fahn S., Bressman S.B., Marsden C.D.: Classification of dystonia. *Adv. Neurol.* 1998; 78: 1–10.
13. Adler L., Angrist B., Reiter S., Rotrosen J.: Neuroleptic induced akathisia: a review. *Psychopharmacology (Berl.)* 1989; 97: 1–11.
14. van Harten P.N., Matroos G.E., Hoek H.W., Kahn R.S.: The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia: The Curaçao Extrapryamidal Syndromes Study: I. *Schizophr. Res.* 1996; 19: 195–203.
15. Chouinard G., Ross-Chouinard A., Annabel L., Jones B.D.: Extrapryamidal Symptom Rating Scale. *Can. J. Neurol. Sci.* 1980; 7: 233–237.
16. Wojcik J.D., Gelenberg A., La Brie R.A., Mieske M.: Prevalence of tardive dyskinesia in an outpatient population. *Compreh. Psychiatry* 1980; 21: 370–380.
17. Adler L., Angrist B., Reiter S., Rotrosen J.: Neuroleptic induced akathisia: a review. *Psychopharmacology (Berl.)* 1989; 97: 1–11.
18. Simpson G.M., Angus J.W.S.: A rating scale for extrapyramidal side-effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1970; 212: 11–19.
19. Sweet R.A., DeSensi E.G., Zubenko G.S.: Reliability and applicability of movement disorder rating scales in the elderly. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993; 5: 56–60.
20. Loonen A.J., Doorschot C.H., Hemert D.A. i wsp.: The Schedule for the Assessment of Drug-Induced Movement Disorders (SADIMoD): test-retest reliability and concurrent validity. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2000; 3: 285–296.
21. Knol W., Keijsers C.J., Jansen P.A., van Marum R.J.: Systematic evaluation of rating scales for drug-induced parkinsonism and recommendations for future research. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30: 57–63.
22. Owens D.G.C.: *A Guide to the Extrapryamidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs*. Cambridge University Press, Cambridge 1999.
23. Barnes T.R.: A rating scale for drug-induced akathisia. *Br. J. Psychiatry* 1989; 154: 672–676.
24. Fleischhacker W.W., Bergmann K.J., Perovich R. i wsp.: The Hillside Akathisia Scale: a new rating instrument for neuroleptic-induced akathisia. *Psychopharmacol. Bull.* 1989; 25: 222–226.

25. Sachdev P.S.: *Akathisia and Restless Legs*. Cambridge University Press, Cambridge 1995.
26. Gervin M., Barnes T.R.E.: Assessment of drug-related movement disorders in schizophrenia. *Adv. Psychiatr. Treat.* 2000; 6: 332–341.
27. Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. i wsp.: Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73–77.
28. Munetz M.R., Benjamin S.: How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Hosp. Community Psychiatry* 1988; 39: 1172–1177.
29. Guy W.: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Department of Health, Education and Welfare, Washington 1976: 534–537.
30. Simpson G.M., Lee J.H., Zoubok B., Gardos G.: A rating scale for tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl.)* 1979; 64: 171–179.
31. Barnes T.R.E.: Movement disorder associated with antipsychotic drugs: the tardive syndromes. *Int. Rev. Psychiatry* 1990; 2: 243–254.
32. Caligiuri M.P., Lohr J.B.: Fine force instability: a quantitative measure of neuroleptic-induced dyskinesia in the hand. *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* 1990; 2: 395–298.
33. Caligiuri M.P., Lohr J.B., Ruck R.K.: Scaling of movement velocity: a measure of neuromotor retardation in individuals with psychopathology. *Psychophysiology* 1998; 35: 431–437.
34. Cortese L., Caligiuri M.P., Malla A.K. i wsp.: Relationship of neuromotor disturbances to psychosis symptoms in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 2005; 75: 65–75.
35. Caligiuri M.P., Lohr J.B., Rotrosen J. i wsp.: Reliability of an instrumental assessment of tardive dyskinesia: results from VA Cooperative Study #394. *Psychopharmacology* 1997; 132: 61–66.
36. Caligiuri M.P., Lohr J.B.: A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 1994; 35: 104–111.
37. Dean C.E., Russell J.M., Kuskowski M.A. i wsp.: Clinical rating scales and instruments: how do they compare in assessing abnormal, involuntary movements? *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004; 24: 298–304.
38. Caligiuri M.P., Lohr J.B.: A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1994; 35: 104–111.
39. Koning J.P., Tenback D.E., Kahn R.S. i wsp.: Movement disorders are associated with schizotypy in unaffected siblings of patients with non-affective psychosis. *Psychol. Med.* 2011; 41: 2141–2147.
40. Caligiuri M.P., Lohr J.B., Jeste D.V.: Parkinsonism in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 1343–1348.
41. Mittal V.A., Neumann C., Saczawa M., Walker E.F.: Longitudinal progression of movement abnormalities in relation to psychotic symptoms in adolescents at high risk of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65: 165–171.
42. Koning J.P.G.: General introduction and outline of the thesis. Movement disorders in patients with schizophrenia and their siblings. Symptoms, side effects and mechanical measurements. Uniwersytet w Utrechcie, 2011, dysertacja.
43. Koning J.P., Kahn R.S., Tenback D.E. i wsp.: Movement disorders in nonpsychotic siblings of patients with nonaffective psychosis. *Psychiatry Res.* 2011; 188: 133–137.
44. Koning J.P., Tenback D.E., Kahn R.S. i wsp.: Instrument measurement of lingual force variability reflects tardive tongue dyskinesia. *J. Med. Eng. Technol.* 2010; 34: 71–77.
45. Caligiuri M.P., Teulings H.L., Dean C.E. i wsp.: Handwriting movement kinematics for quantifying extrapyramidal side effects in patients treated with atypical antipsychotics. *Psychiatry Res.* 2010; 177: 77–83.
46. Haase H.J.: Extrapyramidal modification of fine movements: a “conditio sine qua non” of the fundamental therapeutic action of neuroleptic drugs. *Rev. Can. Biol.* 1961; 20: 425–449.
47. Gerken A., Wetzel H., Benkert O.: Extrapyramidal symptoms and their relationship to clinical efficacy under perphenazine treatment. A controlled prospective handwriting-test study in 22 acutely ill schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24: 132–137.
48. Kuentler U., Juhnhold U., Knapp W.H., Gertz H.H.: Positive correlation between reduction in handwriting area and D₂ dopamine receptor occupancy during treatment with neuroleptic drugs. *Psychiatry Res.* 1999; 90: 31–39.
49. Tarbox S.I., Pogue-Geile M.F.: Spontaneous dyskinesia and familial liability to schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006; 81: 125–137.
50. Faraone S.V., Tsuang M.T., Tsuang D.W.: *Genetic of Mental Disorders. A Guide to Students, Clinicians, and Researchers*. The Guilford Press, New York 1999.