

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Pathophysiology and importance of negative symptoms of schizophrenia – literature review

Augustė Lukošaitytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

### Abstract

**Background.** Schizophrenia is a common, severe mental illness, usually recognised by typical positive symptoms of hallucinations, delusions (of persecution, wrongdoing) and unusual antisocial behaviour. However, recent studies have shown that negative symptoms of schizophrenia are just as important for patient's course of disease as positive ones, as negative symptoms lead to a marked difference in quality of life, length of life and suicide risk compared to healthy population, therefore it is important to properly diagnose, assess and treat the negative symptoms of schizophrenia.

**Aim.** To review scientific literature on negative symptoms of schizophrenia, including indicators, hypothesised pathophysiology and treatment options.

**Methods.** A literature review was conducted on the PubMed database, using the keywords: „schizophrenia“, „negative symptoms“, „medication treatment“, „quality of life“, „dopamine“, „pathophysiology“. Articles published in the last 10 years in English were selected for the analysis.

**Results.** Schizophrenia negative symptoms often have a greater impact on the patient's quality of life than the positive symptoms and are associated with traditional treatment of the latter. Neuroplasticity of the brain determines the progression of untreated negative symptoms, highlighting the importance of recognising and treating them early, and taking into account the patient's dynamic of negative symptoms when prescribing traditional antipsychotic treatment.

**Conclusions.** Negative symptom scores in schizophrenia patients are one of the most important measures of treatment effectiveness. As pharmacotherapy prioritises the treatment of positive symptoms with traditional antipsychotics, it is important to adjust the treatment when a worsening dynamic of negative symptoms is observed.

**Keywords:** schizophrenia, negative symptoms, medication treatment, dopamine.

# Šizofrenijos neigtyvių simptomų patofiziologija ir svarba – literatūros apžvalga

Augustė Lukošaitytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

alukosaityte@gmail.com

## Santrauka

**Įvadas.** Šizofrenija – dažna, sunki psichinė liga, įprastai atpažįstama pagal tipinius teigiamus simptomus – haliucinacijas, iliuzijas (persekiojimo, piktadarystės) ir neįprasto asocialaus elgesio. Naujausių tyrimų duomenimis, Paciento ligos dinamikai neigiami šizofrenijos simptomai yra ne mažiau svarbūs nei teigiami, kadangi neigiami simptomai lemia tai, kad pacientų gyvenimo kokybės, trukmės ir savižudybės rizikos rodikliai reikšmingai prastesni lyginant su sveika populiacija. Atsižvelgiant į subjektyvią ligos naštą pacientui ir objektyvią – sveikatos priežiūros sistemai, svarbu laiku diagnozuoti ir gydyti neigiamus šizofrenijos simptomus siekiant išvengti jų progresavimo taikant tradicinį pozityvių simptomų gydymą antipsichotikais.

**Tikslas.** Atlikti šizofrenijos neigiamų simptomų literatūros apžvalgą, apžvelgiant jų rodiklius, patofiziologijos hipotezę ir gydymo galimybes.

**Metodika.** Literatūros paieška atlikta „PubMed“ duomenų bazėje, naudojant raktažodžius: „šizofrenija“, „neigiami simptomai“, „medikamentinis gydymas“, „gyvenimo kokybė“, „dopaminas“, „patofiziologija“. Iš mokslinės literatūros šaltinių atrinktos temą atitinkančios publikacijos, paskelbtos per paskutinius 10 metų anglų kalba.

**Rezultatai.** Šizofrenija pasižymi progresuojančiais neigiamais simptomais – amotyvacija, antisocialiu elgesiu, emociniais ir kognityviniais sutrikimais. Galvos smegenų neuroplastiškumas lemia, kad negydomi neigiami simptomai progresuoja, todėl juos svarbu atpažinti ir pradėti gydyti anksti, taip pat skiriant tradicinį teigiamų simptomų antipsichotinį gydymą atsižvelgti į kintančius paciento neigiamų simptomų rodiklius.

**Išvados.** Šizofrenija sergančių pacientų neigiamų simptomų rodikliai ir poyčiai yra vienas svarbiausių įverčių vertinant gydymo efektyvumą. Lyginant teigiamų ir neigiamų šizofrenijos simptomų įtaką paciento gyvenimui, pastarieji turi ne mažiau vertės paciento gyvenimo kokybei. Kadangi taikant farmakoterapiją pirmenybė teikiama teigiamų simptomų gydymui tradiciniais antipsichotikais, svarbu pastebėjus neigiamų simptomų blogėjančią dinamiką koreguoti gydymą.

**Raktažodžiai:** šizofrenija, neigiami simptomai, medikamentinis gydymas, dopaminas.

## 1. Įvadas

Šizofrenija – sunkus psichikos sutrikimas, pasireiškiantis pozityvių simptomų, tokių kaip haliucinacijos, iliuzijos (persekiavimo, piktadarystės), kliesės, ir negatyvių simptomų, tokių kaip afekto sutrikimai, alogija (kalbos ir žodyno nuskrudimas), apatija ir avolicija (motyvacijos stoka), deriniu (1). Pastarieji simptomai stebimi dar iki pirmojo teigiamų simptomų pasireiškimo, vadinamo pirmąja psichoze, dažniausiai įvyks-tančia tarp jaunų suaugusių (2). Tai yra ligos prodrominis laikotarpis (3), kurį sunku pastebėti kliniškai. Neigiami simptomai gali būti skirstomi į pirminius, kurių etiologija siejama su ligos patofiziologija, ir antrinius – simptomus, atsirandančius dėl nepageidaujamo gydymo poveikio ar aplinkos veiksnių. Mokslininkai nurodo, kad svarbu atskirti pirminius neigiamus simptomus nuo antrinių, kadangi simptomai, atsiradę dėl nepageidaujamo gydymo poveikio gali būti palengvinti sumažinus skiriamo antipsichotiko dozę, tačiau toks veiksmas gali turėti blogų pasekmių, jei neigiami simptomai yra pirminiai ir pasireiškia dėl šizofrenijos patofiziologijos (4). Nepriklausomai nuo negatyvių simptomų priežasties, pacientų, kuriems labiau išreikšti neigiami simptomai, gyvenimo kokybė yra ženkliai blogesnė ir gali lemti nesugebėjimą apsitarnauti, sutrikusias kasdienes funkcijas, socialinius ryšius ir nedarbingumą (5). Šiuo metu nėra jokios patvirtintos farmakoterapijos, skirtos gydyti šizofrenijos neigiamus simptomus, ir tai turi pražūtingų pasekmių. Apskaičiuota, kad šizofrenija sergančiųjų gyvenimo trukmė yra apie 15 metų trumpesnė nei sveikos populiacijos, o rizika mirti nuo savižudybės yra nuo 5 iki 10 proc. (visų mirties priežasčių) (6). Šizofrenijos gydymo standartu išlieka antipsichotikai, kadangi jie pasižymi

teigiamu poveikiu net iki 81 proc. jais gydomų pacientų (7). Tačiau poveikis daugiau būdingas pozityviems ir (retai) pirminiems negatyviems šizofrenijos simpto-mams. Stiprus antipsichotikų šalutinis poveikis siejamas su galvos smegenų dopamino metabolizmo sutrikdymu ir, manoma, turi ilgalaikį poveikį galvos smegenų žievei (8). Vienas pagrindinių rūpesčių diagnozavus šizofreniją jaunam suaugusiajam yra tikėtinas neigiamų simptomų progresavimas, galintis lemti paciento izoliaciją, socialinių ryšių ir savarankiškumo praradimą. Iki šiol nėra vaistų, tikslingai stabdančių šią neuroprogresiją, todėl eksperimentuojama su jau vartojamų antipsichotikų rūšimis ir dozėmis (9). Efektyvią neigiamus šizofrenijos simptomus veikiančią farmakoterapiją tikimasi atrasti atsižvelgiant į naujas mokslininkų pristatomas simptomų patofiziologijos hipotezes. Siekiant išvengti galvos smegenų neuroplastiškumo lemiamo neigiamų simptomų progresavimo ir nesant sveikatos priežiūros sistemos patvirtinto specifinio gydymo, ypatinga reikšmė tenka neigiamų simptomų dinamikos sekimo ir pozityvių simptomų gydymui skirto antipsichotiko dozės koregavimui.

## 2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje „PubMed“. Paieškai naudoti raktažodžiai: „šizofrenija“ (angl. *schizophrenia*), „neigiami simptomai“ (angl. *negative symptoms*), „medikamentinis gydymas“ (angl. *medication treatment*), „gyvenimo kokybė“ (angl. *quality of life*), „dopaminas“ (angl. *dopamine*), „patofiziologija“ (angl. *patophy-siology*). Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba ir publikuotos 2014-2024

metais. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje remtasi 16-a mokslinių straipsnių.

### 3. Rezultatai

#### 3.1. Šizofrenijos neigiamų simptomų apžvalga

Negatyvių simptomų klinikinių apraiškų tyrimai nurodo 5 pagrindinius šizofrenijos neigiamus simptomus: prislopintas afektas (emocinis atsakas), alogija (kalbos ir žodyno nuskurdimas), avolicija (motyvacijos stoka), antisocialumas ir anhedonija. Afekto sutrikimai, avolicija ir anhedonija įprastai pasireiškia 50-80 proc. pacientų bei ligos pradžioje, o sutrikusi asmens ekspresija (alogija, antisocialumas) prastėja apie pusę pacientų (50 proc.) ligos dinamikoje. Šiuos simptomus galima skirstyti į 2 potipius: susilpnėjusią ekspresiją ir avoliciją/apatiją (1). Mokslininkų teigimu, pacientų funkcinį neįgalumą daugiau lemia pirmasis potipis (10), todėl pritaikant gydymą paciento ekspresijos sutrikimui (antisocialumui, alogijai) galima stebėti ryškiai teigiamą paciento funkcionalumo dinamiką. Nors pacientams neretai sunku pateikti subjektyvius skundus, įprastai psichinis fenotipas aiškiai matomas. Pacientų avolicija ir apatija siejama su tuo, kad stebimas šizofrenijos pacientų sutrikęs pozityvaus atlygio mokymasis (angl. *positive reward learning*), lemiantis tai, kad asmuo vengia veiklų ir socialinių ryšių (11). Nors dažnai neaptariamas prie neigiamų simptomų, svarbus įvertis yra paciento mąstymo nenuoseklumas (asociacinio ryšio susilpnėjimas). Socialiai izoliuoto ir apatiško, savimi nesirūpinančio paciento gyvenimo kokybė yra prasta, ir tokia būklė gali būti invalidizuojanti.

#### 3.2. Patofiziologijos teorija

Nors atliekami tyrimai bando atrasti sąsajas tarp skirtingų smegenų neuromediatorių ir šizofrenijos, pagrindine ligos patofiziologijos teorija išlieka dopamino metabolizmo teorija. Manoma, kad šizofrenijos teigiamus simptomus (psichozę) sukelia galvos smegenų požievinio sluoksniu dopamino hiperaktyvumas, o neigiamus atvirkščiai – smegenų žievės dopamino hipoaktyvumas (12). Šią teoriją patvirtina ir daugeliui pacientų efektyvus klasikinis šizofrenijos gydymas antipsichotikais (kvetiapiu, risperidonu, klozapinu ir kt.). Tai smegenų neuromediatoriaus dopamino D2 receptorių antagonistai, sėkmingai paveikiantys požievinio smegenų sluoksniu dopamino hipermetabolizmą ir teigiamus šizofrenijos simptomus – haliu-cinacijas, kliesius, iliuzijas. Visgi dopamino receptorių antagonistinis poveikis paveikia ne tik smegenų požievį, bet ir žievę, kurioje ir taip ligos eigoje pasireiškia dopamino hipoaktyvumas. Tai lemia ilgai sergančių ir antipsichotikus vartojančių asmenų prastėjančią neigiamų simptomų dinamiką ir smegenų struktūrų neuroplastiškumą. Taip pat, nors teoriškai antipsichotikai turėtų paveikti ir pirminius neigiamus šizofrenijos simptomus, kliniškai jų poveikis nėra reikšmingas ir gerai toleruojamas (13). Palengvinti antrinių šizofrenijos simptomų našta pacientui sudėtinga, kadangi tam nėra skirta specifinio gydymo, o vartojamų antipsichotikų dozės mažinimas gali lemti psichozinių simptomų sustiprėjimą.

#### 3.3. Gydymo alternatyvos

Iki šiol neigiamų šizofrenijos simptomų gydymo galimybių klinikiniai tyrimai stagnuoja, o pateikiami rezultatai nėra patikrinti ilgalaikėje perspektyvoje. Išbandomi skirtingo

poveikio ir receptorių antipsichotikai: D2, D3, N-metilo D-aspartato (NMDA), serotonino receptorių anta-gonistai ar daliniai antagonistai. Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenimis, dopami-no D2 receptorių daliniai antagonistai sėkmingai gydo ne tik teigiamus, bet ir neigiamus šizofrenijos simptomus (14). Kito tyrimo metu aprašytas teigiamas dopamino D3 dalinio anta-gonisto poveikis neigiamiems simptomams (15) – toks vaistų poveikis grindžiamas teorija, kad neigiamus simptomus lemia ne D2, bet D3 receptorių, esančių arčiau su afektu siejamos mezolimbinės zonos, hipoktyvumu. Paskelbti duomenys, jog tyrus 1000 šizofrenija sergančiųjų, fiziniai pratimai, ypač joga, reikšmingai paveikė neigiamų simptomų intensyvumą (16). Visgi kritiškai vertinant tyrimo rezultatus svarbu atsižvelgti į kertinių pacientus invalidizuojantį simptomą – apatiją ir avoliciją, kurią išgyvenant fizinis aktyvumas neretai yra sunkiai įmanomas. Tiriamos šizofrenijos hipotezės, kurios remiasi kito neuromediatoriaus – glutamato, ne dopami-no, patofiziologijos teorijomis. Nors publikuo-jama daug klinikinių tyrimų rezultatų (tarp jų ir vertinamų reikšmingai sėkmingų), iki šiol nėra patvirtinto specifinio gydymo nei pirminiams, nei antriniais neigiamiems šizofrenijos simptomams. Gydymas išlieka eksperimentinis, dažnai neveiksmingas ir blogai toleruojamas.

#### 4. Išvados

Diagnozavus šizofrenija sergantį pacientą ir skyrus klasikinį gydymą antipsichotiku svarbu atsižvelgti ir stebėti vaisto poveikį patiriamiesiems neigiamiems ligos simptomams – ekspresijos sutrikimams ir avolicijai/apatijai. Negydomi ar netinkamai gydomi neigiami simptomai linkę progresuoti ir stipriai paveikti paciento gyvenimo kokybę, todėl jų gydymą privaloma

pradėti kuo anksčiau. Jei koregavus skiriamo klasikinio teigiamiems simptomams sumažinti skirto anti-psichotiko dozę nestebima teigiama dinamika, patartina eksperimentuoti su klinikinių tyrimų duomenimis veiksmingų kitų neuromediatorių receptorių ir dalinio antagonistinio poveikio vaistais.

#### Literatūros šaltiniai

1. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Feb 21;16:519-534.
2. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):201-210.
3. an der Heiden W, Leber A, Hafner H. Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(5):387–396.
4. Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, Nordentoft M, Mucci A, Sabé M, Giordano GM, Nielsen MØ, Glenthøj LB, Pezzella P, Falkai P, Dollfus S, Gaebel W. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2021 Mar 17;64(1):e21.
5. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*. 2018 Aug;5(8):664-677.
6. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295-301.
7. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt

- T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939-951.
8. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020 Aug 1;172:107704.
9. Davis J, Moylan S, Harvey BH, Maes M, Berk M. Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014 Jun;48(6):512-29.
10. Hu HX, Lau WYS, Ma EPY, Hung KSY, Chen SY, Cheng KS, Cheung EFC, Lui SSY, Chan RCK. The Important Role of Motivation and Pleasure Deficits on Social Functioning in Patients With Schizophrenia: A Network Analysis. *Schizophr Bull*. 2022 Jun 21;48(4):860-870.
11. Abohamza E, Weickert T, Ali M, Moustafa AA. Reward and punishment learning in schizophrenia and bipolar disorder. *Behav Brain Res*. 2020 Mar 2;381:112298.
12. Frankle WG, Himes M, Mason NS, Mathis CA, Narendran R. Prefrontal and Striatal Dopamine Release Are Inversely Correlated in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2022 Nov 15;92(10):791-799.
13. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Feb 21;16:519-534.
14. Osugo M, Whitehurst T, Shatalina E, Townsend L, O'Brien O, Mak TLA, McCutcheon R, Howes O. Dopamine partial agonists and prodopaminergic drugs for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Apr;135:104568.
15. Lobo MC, Whitehurst TS, Kaar SJ, Howes OD. New and emerging treatments for schizophrenia: a narrative review of their pharmacology, efficacy and side effect profile relative to established antipsychotics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Jan;132:324-361.
16. Girdler SJ, Confino JE, Woesner ME. Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review. *Psychopharmacol Bull*. 2019 Feb 15;49(1):56-69.