

## Czynniki ryzyka rozwoju schizofrenii u pacjentów uzależnionych od amfetaminy i jej pochodnych z psychozą (pointoksykacyjną lub schizofrenią) oraz bez psychozy

### Risk factors of schizophrenia development in patients with amphetamines dependence and psychosis (amphetamine-induced psychosis and schizophrenia), and without psychosis

Jolanta Rabe-Jabłońska<sup>1</sup>, Marta Mirek<sup>2</sup>, Tomasz Pawełczyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych I Katedry Psychiatrii UM w Łodzi

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

<sup>2</sup> Wojewódzki Szpital Psychiatryczny w Warcie

Dyrektor: A. Śremska

#### Summary

**Aim.** Amphetamine and its derivatives can induce, usually after many intoxications, schizophrenia-like psychosis. These disorders appeared only in part patients with amphetamine dependence.

Aim of the study was to establish prevalence of selective risk factors of schizophrenia development in amphetamine users: 1) with amphetamine – induced schizophrenia – like psychosis, 2) with schizophrenia, and 2) without psychotic symptoms.

**Material.** In the study 3 groups of subjects were included: 30 amphetamine users with amphetamine induced schizophrenia – like psychosis, 30 amphetamine users with schizophrenia and 30 amphetamine users without psychotic symptoms (37 female and 53 male in mean age=17.78 years).

**Methods.** Amphetamine dependence, schizophrenia and schizophrenia-like psychosis induced amphetamine were diagnosed according to ICD-10 criteria after at least 1 year of amphetamine abstinence. The next procedure was used:

- 1) Structured interview with subjects and their mothers/caregivers regarding:
  - a) amphetamines use (duration of abuse, doses of psychoactive substance)
  - b) family history of psychosis (especially schizophrenia)
- 2) The Questionnaire of Child Development for assessment of prevalence of selected risk factors of schizophrenia development
- 3) The Premorbid Adjustment Scale (Cannon – Spoor) for assessment of premorbid psychosocial functioning in the last year before psychosis.

**Conclusions.** Amphetamines users with amphetamine-induced psychosis were more similar in prevalence of selective risk factors of schizophrenia development to subjects with schizophrenia and amphetamine dependence than to amphetamine users without psychosis.

Amphetamine-induced psychosis developed more frequently in amphetamine users who used higher amphetamine doses and with familial history of psychosis.

**Słowa kluczowe:** uzależnienie od amfetaminy, psychoza pointoksykacyjna, schizofrenia, czynniki ryzyka rozwoju schizofrenii

**Key words:** amphetamine dependence, amphetamine-induced psychosis, schizophrenia, risk factors of schizophrenia development

## Wstęp

Zaburzenia psychiczne związane z używaniem amfetaminy i jej pochodnych (AMF) są skutkiem intoksykacji albo długoterminowego ich przyjmowania lub też odstawienia, często po odstawieniu tych substancji ustępują bez leczenia, choć u części osób trwają nadal przez kilka tygodni, a nawet dłużej niż to wynika z kryteriów DSM-IV-TR [1].

AMF, a także i inne substancje wykazujące działanie agonistów dopaminergicznych (DA) w o.u.n., mogą wyzwać podczas intoksykacji objawy przypominające symptomy schizofreniczne (szczególnie pozytywne), nawet wówczas, gdy nie ma w rodzinie krewnych z tym zaburzeniem [2, 3, 4]. Psychoza amfetaminowa (PAMF) może być trudna do odróżnienia od schizofrenii, zwłaszcza wówczas, kiedy jej objawy utrzymują się po odstawieniu AMF i obejmują nie tylko objawy pozytywne, ale także negatywne i/lub deficyty poznawcze oraz gdy AMF są przyjmowane przewlekłe [2–6]. Ustalono, że ponad 80% pacjentów z PAMF doświadcza omamów wzrokowych i słuchowych, często stwierdza się urojenia, czasem paranoiczne (najczęściej prześladowcze), pobudzenie psychoruchowe i napady paniki [7, 8].

Badania zwierząt i ludzi wykazały, że behawioralne efekty działania AMF podtrzymują dopaminową hipotezę schizofrenii [9, 10]. Niektóre z nich mogą przetrwać przez długi okres po odstawieniu AMF [9, 10, 11], a odpowiedź zarówno na farmakologiczne, jak i niefarmakologiczne bodźce może być przewlekłe zaburzona. Te fakty wyjaśnia częściowo zjawisko sensytyzacji behawioralnej i krzyżowej. Fenomen sensytyzacji jest zjawiskiem przeciwnym do habituacji i tolerancji, tzn. im dłużej bodziec działa – np. im dłużej lek/substancja są przyjmowane, tym mniejsza dawka powoduje takie same lub większe efekty [11, 12]. Sugeruje się, że nawet przerywane używanie AMF nie wyklucza pojawienia się długotrwałych behawioralnych i fizjologicznych konsekwencji, np. podatności na nawracanie objawów, podobnych do występujących po intoksykacji AMF, po działaniu różnorodnych bodźców [12, 13].

Przedstawiono różnorodne modele potencjalnego mechanizmu wyjaśniającego, w jaki sposób używanie AMF może prowadzić do rozwoju przewlekłych zaburzeń o obrazie schizofrenii u ludzi. Sugeruje się, że występujące początkowo pogorszenie stanu psychicznego wynika ze wzmocnienia presynaptycznej aktywności DA, która może być efektem działania czynników egzogennych na wydzielanie DA (np. używania leków – agonistów DA) lub wpływu endogennych czynników (nadmiernej produkcji lub deficytu DA, prawdopodobnie zdeterminowanego genetycznie). Wynikiem takiego stanu może być pojawienie się pozytywnych objawów psychotycznych, następnie jednak mogą zachodzić dalsze zaburzenia regulacji na poziomie komórkowym w neuronach DA presynaptycznych i postsynaptycznych. Gdy dochodzi do degeneracji

neuronów i zmniejszenia wydzielania presynaptycznego DA, powstaje stan hipodopaminergii manifestującej się objawami negatywnymi. Może on prowadzić do wzrostu postsynaptycznej neuronalnej sensytywności manifestującej się szybkim ponownym nasileniem objawów pozytywnych podczas sytuacji przejściowego wzrostu transmisji DA [5, 14, 15]. Omówione zjawiska przebiegają prawdopodobnie indywidualnie, zależnie od wcześniejszych „cech biologicznych” osoby uzależnionej od AMF, np. zależnie od występowania u niej czynników ryzyka rozwoju schizofrenii oraz stanu ryzyka rozwoju psychozy. Czynniki ryzyka rozwoju schizofrenii (związane z miejscem i czasem urodzenia, określonymi infekcjami – grypa, różyczka, polio, infekcje układu oddechowego i o.u.n., czynniki prenatalne, np. depresja matki, odżywianie się oraz czynniki położnicze: konflikt Rh, hipoksja, uszkodzenie o.u.n., niska waga urodzeniowa, stan przedzręczawkowy) nieznacznie zwiększają ryzyko rozwoju schizofrenii u osób bez rodzinnej historii tej choroby, a istotnie u osób z genetycznym jej ryzykiem, przy czym zależy to od rodzaju czynnika lub kombinacji czynników [16–20]. Większość z nich jest stabilna i nie wiąże się z obecnością, nasileniem i częstością objawów psychotycznych [21].

### **Cel badania**

Celem badania było ustalenie, czy osoby uzależnione od AMF z PAMF (UAMF + PAMF) różnią się – pod względem występowania wybranych czynników ryzyka rozwoju schizofrenii w ciągu ostatniego roku przed rozwojem psychozy – od uzależnionych od AMF i jednocześnie chorych na schizofrenię (UAMF + SCH) oraz od osób tylko uzależnionych od AMF bez objawów psychozy (UAMF). Postawiono hipotezę o podobieństwie grup UAMF + PAMF oraz UAMF + SCH i odmienności grupy UAMF od obu poprzednich pod względem wybranych parametrów.

### **Grupy badane i metody**

Do badania włączono 3 grupy: 1) 30 pacjentów UAMF + SCH, 2) 30 pacjentów UAMF + PAMF ) 3) oraz 30 pacjentów UAMF bez objawów psychotycznych. W badanych grupach było 37 kobiet i 53 mężczyzn (średni wiek = 17,78 roku). Średni czas używania AMF był podobny dla wszystkich grup i wynosił ok. 2,5 roku. Rozpoznanie uzależnienia od AMF, schizofrenii i PAMF stawiano zgodnie z ICD-10 [16, 19], przy czym schizofrenię rozpoznawano dopiero po co najmniej roku abstynencji weryfikowanej za pomocą odpowiednich testów panelowych. Badani byli pacjentami Monaru, Kliniki Psychiatrycznej i Poradni Przyklinicznej CSK UM w Łodzi, którzy wyrazili zgodę na badanie zgodnie z protokołem przyjętym przez KE UM w Łodzi.

Stosowano następującą procedurę badawczą:

1. Ustrukturyzowany wywiad z pacjentem i rodziną/opiekunami na temat: używania AMF (ustalono czas przyjmowania AMF oraz dawki AMF), rodzinnego występowania psychozy (przede wszystkim schizofrenii).

2. Kwestionariusz Rozwoju Dziecka do oceny występowania wybranych czynników ryzyka rozwoju schizofrenii, wybranych na podstawie oceny ich wpływu na wzrost

ryzyka rozwoju schizofrenii w piśmiennictwie i możliwości wiarygodnego ustalenia ich wystąpienia. Kwestionariusz ten wypełniały matki badanych.

3. The Premorbid Adjustment Scale wg Cannon-Spoor [22] do oceny psychospołecznego przystosowania przedchorobowego na rok przed wystąpieniem objawów klinicznych psychozy. Był on wypełniany retrospektywnie w oparciu o informacje od badanych i ich matek/opiekunek oraz dane z istniejącej dokumentacji medycznej.

### Analiza statystyczna

Weryfikację hipotezy przeprowadzono za pomocą wielowymiarowych metod taksonomicznych – hierarchicznej i niehierarchicznej analizy skupień oraz analizy skupień metodą k-średnich. Macierz danych zdefiniowano na podstawie zmiennych istotnie różnicujących grupy w analizach jednowymiarowych. Analizy jednowymiarowe wykonano za pomocą testu niezależności  $\chi^2$  i testów nieparametrycznych: ANOVA rang Kruskala-Wallisa i U Manna-Whitneya. Przed analizą skupień zmienne ilościowe znormalizowano. Jako taksonomiczną miarę podobieństwa niezbędną w analizie skupień do obliczenia odległości pomiędzy obiektami (pacjentami) wykorzystano uogólnioną miarę odległości GDM wg Walesiaka [23], umożliwiającą wyliczanie podobieństw na podstawie analizy zmiennych jakościowych i ilościowych. Do oceny liczby skupień wykorzystano hierarchiczną metodę aglomeracyjną, posługując się metodą najmniejszej wariancji (Warda). Liczbę skupisk wyodrębniono na podstawie analizy krzywej przebiegu aglomeracji i kryterium zaproponowanego przez R. Mojenę [24]. W kolejnym etapie analizy wykorzystano niehierarchiczną analizę skupień za pomocą metody k-średnich z użyciem liczby skupień oszacowanych metodą hierarchiczną. Zapisano wyniki klasyfikacji wraz z oszacowanymi odległościami GDM od środka skupienia dla każdego pacjenta. Efektywność procesu wyłaniania skupień oceniono za pomocą testu niezależności  $\chi^2$ . Różnice średnich odległości GDM od środka skupienia oceniono stosując jednowymiarową analizę wariancji (ANOVA) i zaplanowanych kontrastów pomiędzy wyróżnionymi grupami pacjentów. Dla analiz jednowymiarowych, będących podstawą wyróżnienia zmiennych istotnie różnicujących badane grupy i później wykorzystanych w analizie skupień, przyjęto poziom istotności  $\alpha = 0,01$ , a dla pozostałych analiz weryfikujących hipotezy statystyczne  $\alpha = 0,05$  jako maksymalną dopuszczalną wartość błędu I rodzaju.

### Wyniki

Analizy jednowymiarowe dla zmiennych istotnie różnicujących grupy badane przedstawiają tabele 1 i 1a (zmienne jakościowe) oraz tabela 2 (zmienne ilościowe) – *na następnych stronach*.

Z analizy danych w tabeli 1 wynika, że grupy UAMF, UAMF + PAMF i UAMF + SCH różniły się istotnie statystycznie między sobą w częstości występowania poszczególnych poziomów zmiennych jakościowych. Istotne różnice obserwowano w zakresie następujących zmiennych: 1) infekcje HSV (wirusem opryszczki) w czasie ciąży, 2) schizofrenia w rodzinie, 3) utraty przytomności, 4) lęki nocne, 5) zaburzenia

Tabela 1. Rozkład częstości poszczególnych kategorii zmiennych jakościowych zawartych w Kwestionariuszu Rozwoju Dziecka w grupach pacjentów uzależnionych od AMF

	Cecha	Grupy			Chi <sup>2</sup> (df = 2)	p	99% CI dla p		
		UAMF (n = 30) N (frakcja)	UAMF+ PAMF (n = 30) N (frakcja)	UAMF + SCH (n = 30) N (frakcja)			↓CI	↑CI	
Cięża	Infekcje w 2 trymestrze	2 (0,182)	6 (0,545)	3 (0,273)	2,692	0,367	0,354	0,379	
	<b>Przebyte infekcji HSV</b>	1 (0,033)	14 (0,467)	16 (0,533)	19,584	<b>≤ 0,001</b>	-	-	
Wywiad rodzinny	Depresja	3 (0,1)	4 (0,133)	7 (0,233)	2,199	0,443	0,430	0,456	
	Mania	0	0	0	-	-	-	-	
	<b>Schizofrenia</b>	2 (0,067)	12 (0,4)	10 (0,333)	9,545	<b>0,009</b>	0,007	0,012	
	„Nerwica”	6 (0,2)	3 (0,1)	5 (0,167)	1,184	0,675	0,663	0,687	
	Problemy alkoholowe	12 (0,4)	17 (0,567)	16 (0,533)	1,867	0,5	0,487	0,513	
	Używanie innych SPA	2 (0,067)	0 (0)	1 (0,033)	2,069	0,771	0,760	0,782	
	Upośledzenie umysłowe	2 (0,067)	1 (0,033)	1 (0,033)	0,523	1,0	-	-	
	Padaczka w rodzinie	4 (0,133)	2 (0,067)	2 (0,067)	1,098	0,732	0,72	0,743	
W wywiadzie u pacjenta	Drgawki	0 (0)	2 (0,067)	1 (0,033)	2,069	0,771	0,76	0,782	
	<b>Utraty przytomności</b>	1 (0,033)	7 (0,233)	3 (0,1)	5,8	<b>0,068</b>	0,062	0,075	
	Urazy głowy	6 (0,2)	13 (0,433)	13 (0,433)	4,752	0,116	0,107	0,124	
	Bóle głowy	2 (0,067)	5 (0,167)	5 (0,167)	1,731	0,582	0,57	0,595	
	<b>Lęki nocne</b>	2 (0,067)	9 (0,3)	12 (0,4)	9,228	<b>0,007</b>	0,005	0,009	
	Tiki	2 (0,067)	4 (0,133)	7 (0,233)	3,417	0,215	0,204	0,225	
	<b>Zaburzenia snu</b>	1 (0,033)	10 (0,333)	12 (0,4)	12,031	<b>0,001</b>	0,0009	0,002	
	Jąkanie	3 (0,1)	1 (0,033)	1 (0,033)	1,694	0,623	0,61	0,635	
	Zaburzenia mowy	1 (0,033)	7 (0,233)	5 (0,167)	5,035	0,103	0,095	0,111	
	Moczenie nocne	4 (0,133)	1 (0,033)	4 (0,133)	2,222	0,501	0,488	0,514	
	Zaburzenia kontroli moczu	1 (0,033)	0 (0)	2 (0,067)	2,069	0,771	0,76	0,782	
	Zaburzenia kontroli kału	0 (0)	1 (0,033)	4 (0,133)	5,506	0,121	0,113	0,129	
	Padaczka	0	0	0	-	-	-	-	
	Zapalenie opon m-rdz	0 (0)	4 (0,133)	3 (0,1)	4,028	0,208	0,197	0,218	
	Zapalenie mózgu	0 (0)	0 (0)	1 (0,033)	2,022	1,0	-	-	
	Odra	3 (0,1)	7 (0,233)	8 (0,267)	2,917	0,334	0,322	0,346	
	<b>Inne choroby</b>	20 (0,667)	27 (0,9)	24 (0,8)	4,937	<b>0,097</b>	0,089	0,104	
	Rozwój ruchowy	Chodzenie po 2 r.ż.	0	0	0	-	-	-	-
		Trudności w samoobsłudze	1 (0,033)	1 (0,033)	1 (0,033)	0,0	1,0	1,0	1,0
		Wolne wykonywanie czynności	2 (0,067)	1 (0,033)	4 (0,133)	2,169	0,503	0,49	0,516
Szybkie męczenie się		0 (0)	1 (0,033)	1 (0,033)	1,023	1,0	-	-	
Nadruchliwość		4 (0,133)	10 (0,333)	9 (0,3)	3,621	0,173	0,164	0,183	
Leworęczność		3 (0,1)	1 (0,033)	5 (0,167)	2,963	0,218	0,27	0,293	
Nieporadność		2 (0,067)	1 (0,033)	6 (0,2)	5,185	0,132	0,124	0,141	

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Rozwój psychiczny	Mowa po 3 r.ż.	4 (0,133)	2 (0,067)	7 (0,233)	3,417	0,215	0,204	0,225
	Unikanie rówieśników	3 (0,1)	2 (0,067)	6 (0,2)	2,693	0,367	0,354	0,379
	Unikanie dorosłych	2 (0,067)	3 (0,1)	6 (0,2)	2,693	0,367	0,354	0,379
	Trudności z czytaniem	5 (0,167)	7 (0,233)	5 (0,167)	0,58	0,841	0,832	0,85
	Trudności z pisaniem	5 (0,167)	6 (0,2)	7 (0,233)	0,417	0,946	0,94	0,952
	Trudności z liczeniem	4 (0,133)	2 (0,067)	2 (0,067)	1,098	0,732	0,72	0,743
	Trudności w skupieniu uwagi	7 (0,233)	13 (0,433)	13 (0,433)	3,445	0,228	0,217	0,239
	Kłopoty z zapamiętywaniem	2 (0,067)	4 (0,133)	7 (0,233)	3,417	0,215	0,204	0,225
	Dłuższe uczenie się	4 (0,133)	4 (0,133)	8 (0,267)	2,432	0,341	0,329	0,353
	<b>Lęklivość</b>	4 (0,133)	5 (0,167)	11 (0,367)	5,529	<b>0,077</b>	0,07	0,084
	Nagle wybuchy złości	7 (0,233)	10 (0,333)	14 (0,467)	3,641	0,181	0,171	0,191

**Grupy:** osoby uzależnione od amfetaminy **UAMF** – bez psychozy; **UAMF + PAMF** – z przebytą psychozą pointoksykacyjną; **UAMF + SCH** – z rozpoznaniem schizofrenii; **N** – liczebność; **Chi<sup>2</sup>** – wartość statystyki testu niezależności Chi<sup>2</sup>; **df** – liczba stopni swobody; **p** – prawdopodobieństwo dokładne dwustronne dla statystyki testu Chi<sup>2</sup> oszacowane metodą Monte Carlo; **99% CI** – 99% przedział ufności dla p; **↓CI**, **↑CI** – dolna i górna granica przedziału ufności dla p; **pogrubieniem** zaznaczono zmienne, dla których p < 0,1

Tabela 1a. Rozkład częstości poszczególnych kategorii zmiennych jakościowych i zawartych w skali Lewisa powikłań położniczych w grupach pacjentów uzależnionych od AMF

Cecha	Grupy			Chi <sup>2</sup> (df = 2)	p	99% CI dla p	
	UAMF (n = 30) N (frakcja)	UAMF + PAMF (n = 30) N (frakcja)	UAMF + SCH (n = 30) N (frakcja)			↓CI	↑CI
Wagary	28 (0,933)	26 (0,867)	27 (0,9)	0,741	0,909	0,901	0,916
Ucieczki	13 (0,433)	6 (0,2)	7 (0,233)	4,651	0,118	0,11	0,126
<b>Kradzieże</b>	19 (0,633)	9 (0,3)	12 (0,4)	7,11	<b>0,026</b>	0,022	0,031
<b>Problem alkoholowy</b>	20 (0,667)	8 (0,267)	10 (0,333)	11,296	<b>0,004</b>	0,002	0,005
SPA	30 (1,0)	30 (1,0)	30 (1,0)	-	-	-	-
<b>Powtarzanie klas</b>	2 (0,067)	9 (0,3)	7 (0,233)	5,417	<b>0,086</b>	0,078	0,093
Detoksykacja szpitalna	4 (0,133)	8 (0,267)	4 (0,133)	2,432	0,341	0,329	0,353
<b>Opieka w PZP</b>	2 (0,067)	18 (0,6)	20 (0,667)	26,28	<b>≤ 0,001</b>	-	-
<b>Hospitalizacja psychiatryczna</b>	0 (0)	28 (0,933)	29 (0,967)	77,799	<b>≤ 0,001</b>	-	-

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Skala Lewisa – Powikłania pewne	Różyczka lub kiła	30 (0,333)	30 (0,333)	30 (0,333)	-	-	-	-
	Konflikt serologiczny	5 (0,167)	10 (0,333)	9 (0,3)	2,386	0,414	0,401	0,426
	Stan przedrzucawkowy	0 (0)	2 (0,067)	0 (0)	4,091	0,326	0,314	0,338
	Krwawienie okołoporodowe	6 (0,2)	8 (0,267)	6 (0,2)	0,514	0,859	0,85	0,868
	Przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego	1 (0,033)	3 (0,1)	2 (0,067)	1,071	0,873	0,865	0,882
	Nieprawidłowe wymiary płodu	5 (0,167)	5 (0,167)	5 (0,167)	-	-	-	-
	Poród bliźniaczy	0 (0)	2 (0,067)	0 (0)	4,091	0,326	0,314	0,338
	Wypadnięcie pępowiny	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
	Nieprawidłowy wiek ciążowy	6 (0,2)	8 (0,267)	4 (0,133)	1,667	0,491	0,478	0,504
	Cięcie cesarskie	1 (0,033)	3 (0,1)	1 (0,033)	1,694	0,613	0,6	0,626
	Poród pośladowy	1 (0,033)	2 (0,067)	1 (0,033)	0,523	1,0	-	-
	Poród kleszczowy	1 (0,033)	0 (0)	0 (0)	2,022	1,0	-	-
	Niedowaga	0 (0)	2 (0,067)	0 (0)	4,091	0,326	0,314	0,338
	Pobyt w inkubatorze	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
	<b>Powikłania pewne</b>	<b>17 (0,567)</b>	<b>21 (0,7)</b>	<b>25 (0,833)</b>	<b>5,079</b>	<b>0,094</b>	<b>0,086</b>	<b>0,101</b>
Skala Lewisa – Powikłania niejednoznaczne	<b>Stan przedrzucawkowy</b>	1 (0,033)	6 (0,2)	1 (0,033)	6,86	<b>0,048</b>	0,043	0,054
	Nieprawidłowe wymiary płodu	0 (0)	4 (0,133)	1 (0,033)	5,506	0,126	0,117	0,134
	Poród bliźniaczy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
	Nieprawidłowości pępowiny	0 (0)	2 (0,067)	3 (0,1)	2,965	0,364	0,351	0,376
	Nieprawidłowy wiek ciążowy	1 (0,033)	2 (0,067)	0 (0)	2,069	0,774	0,763	0,785
	Cięcie cesarskie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
	Poród instrumentalny	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
	Niedowaga	1 (0,033)	2 (0,067)	1 (0,033)	0,523	1,0	-	-
	Pobyt w inkubatorze	3 (0,1)	8 (0,267)	4 (0,133)	3,36	0,284	0,272	0,295
	Anomalie fizykalne	0 (0)	1 (0,033)	0 (0)	2,022	1,0	-	-
	Powikłania niejednoznaczne	1 (0,033)	4 (0,133)	1 (0,033)	3,214	0,359	0,346	0,371
	<b>Powikłania połoźnicze</b>	<b>19 (0,633)</b>	<b>26 (0,867)</b>	<b>26 (0,867)</b>	<b>6,538</b>	<b>0,056</b>	<b>0,05</b>	<b>0,062</b>

**Grupy:** osoby uzależnione od amfetaminy **UAMF** – bez psychozy; **UAMF + PAMF** – z przebytą psychozą pointoksykacyjną; **UAMF + SCH** – z rozpoznaniem schizofrenii; **N** – liczebność; **Chi<sup>2</sup>** – wartość statystyki testu niezależności Chi<sup>2</sup>; **df** – liczba stopni swobody; **p** – prawdopodobieństwo dokładne dwustronne dla statystyki testu Chi<sup>2</sup> oszacowane metodą Monte Carlo; **99% CI** – 99% przedział ufności dla p; **↓CI**, **↑CI** – dolna i górna granica przedziału ufności dla p; **pogrubieniem** zaznaczono zmienne, dla których p < 0,1

Tabela 2. Istotność różnic rozkładów zmiennych traktowanych jako ilościowe w grupach pacjentów uzależnionych od AMF wyróżnionych ze względu na obecność objawów psychiatrycznych lub schizofrenii oceniona za pomocą testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa

Zmienna	Grupa	Śr.	Me.	SD	Min.	Maks.	CV%	Chi <sup>2</sup> (df = 2)	p	
Wiek (lata)	UAMF	17,33	17,5	1,446	13	19	8,34	13,566	< 0,001	
	UAMF + PAMF	17,83	18	1,22	15	20	6,84			
	UAMF + SCH	18,57	19	0,998	17	20	5,37			
Masa ciała (g)	UAMF	3465,5	3425	576,65	2200	4850	16,64	1,806	0,405	
	UAMF + PAMF	3240,67	3275	578,333	1650	4050	17,85			
	UAMF + SCH	3294	3325	438,269	2350	4000	13,31			
Długość używania amfetaminy (lata)	UAMF	2,4833	2	0,96027	1,5	6	38,67	1,951	0,377	
	UAMF + PAMF	2,7	2,5	1,0389	1,5	7	38,48			
	UAMF + SCH	2,3667	2,25	0,43417	2	3,5	18,34			
Dawki amfetaminy	UAMF	1050	1000	201,289	500	1500	19,17	5,759	0,056	
	UAMF + PAMF	933,33	1000	285,673	500	1500	30,61			
	UAMF + SCH	916,67	1000	189,525	500	1000	20,68			
Skala Przystosowania Przedchorobowego	SPP-C	UAMF	0,329	0,333	0,12	0,167	0,667	37,37	0,059	0,971
		UAMF + PAMF	0,328	0,292	0,15	0,083	0,833	45,13		
		UAMF + SCH	0,319	0,333	0,10	0,167	0,667	31,27		
	SPP-EA	UAMF	0,379	0,400	0,14	0,000	0,833	36,27	1,176	0,555
		UAMF + PAMF	0,388	0,400	0,14	0,000	0,767	37,06		
		UAMF + SCH	0,371	0,333	0,10	0,233	0,667	27,48		
	SPP-LA	UAMF	0,039	0,000	0,12	0,000	0,433	307,06	17,684	< 0,001
		UAMF + PAMF	0,021	0,000	0,12	0,000	0,633	547,72		
		UAMF + SCH	0,222	0,000	0,30	0,000	0,967	133,49		
SPP-A <sup>€</sup>	UAMF	-	-	-	-	-	-	-	-	
	UAMF + PAMF	-	-	-	-	-	-			
	UAMF + SCH	-	-	-	-	-	-			
SPP-G	UAMF	0,264	0,259	0,09	0,185	0,704	35,43	32,896	< 0,001	
	UAMF + PAMF	0,362	0,370	0,08	0,222	0,519	22,84			
	UAMF + SCH	0,378	0,343	0,10	0,222	0,611	26,18			
SPP suma	UAMF	0,972	0,933	0,31	0,546	2,204	31,59	13,326	0,001	
	UAMF + PAMF	1,077	1,057	0,31	0,597	2,044	28,41			
	UAMF + SCH	1,068	1,019	0,24	0,753	1,926	22,31			

**Grupy:** osoby uzależnione od amfetaminy **UAMF** – bez psychozy; **UAMF + PAMF** – z przebytą psychozą pointoksykacyjną; **UAMF + SCH** – z rozpoznaniem schizofrenii; **N** – Liczebność, **Śr.** – Średnia, **Me.** – Mediana, **SD** – Odchylenie standardowe, **Min.** – Minimum, **Maks.** – Maksimum, **CV%** – Współczynnik zmienności; **Chi<sup>2</sup>** – wartość statystyki Chi<sup>2</sup> dla testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa; **p** – wartość dwustronnego asymptotycznego prawdopodobieństwa testowego dla statystyki Chi<sup>2</sup> Kruskala-Wallisa; **Pogrubieniem** zaznaczono zmienne, dla których p < 0,1; **€** – rozkład zmiennej z obecnością jedynie jednej obserwacji różnej od zera uniemożliwił rzetelne wyliczenie statystyk opisowych – obserwowano tzw. efekt podłogi



snu, 6) inne choroby w wywiadzie pacjenta i 7) lęklivość obserwowana w okresie rozwojowym. Na poziomie istotności  $\alpha = 0,01$  istotnie różnicowały opisywane grupy występowanie kradzieży, problemu alkoholowego, powtarzania klas, pozostawianie pod opieką PZP, hospitalizacje psychiatryczne w wywiadzie, obecność powikłań położniczych pewnych, stan przedrzucawkowy i występowanie powikłań położniczych. W zakresie zmiennych ilościowych grupy różniły się istotnie: 1) wiekiem, 2) dawkami AMF, 3) wynikami podskali LA, G Skali Przystosowania Przedchorobowego (SPP) i 4) całkowitym wynikiem SPP. Wszystkie zmienne, dla których różnice pomiędzy grupami okazały się istotne przy  $\alpha < 0,01$ , włączono do analiz wielowymiarowych – analizy skupień.

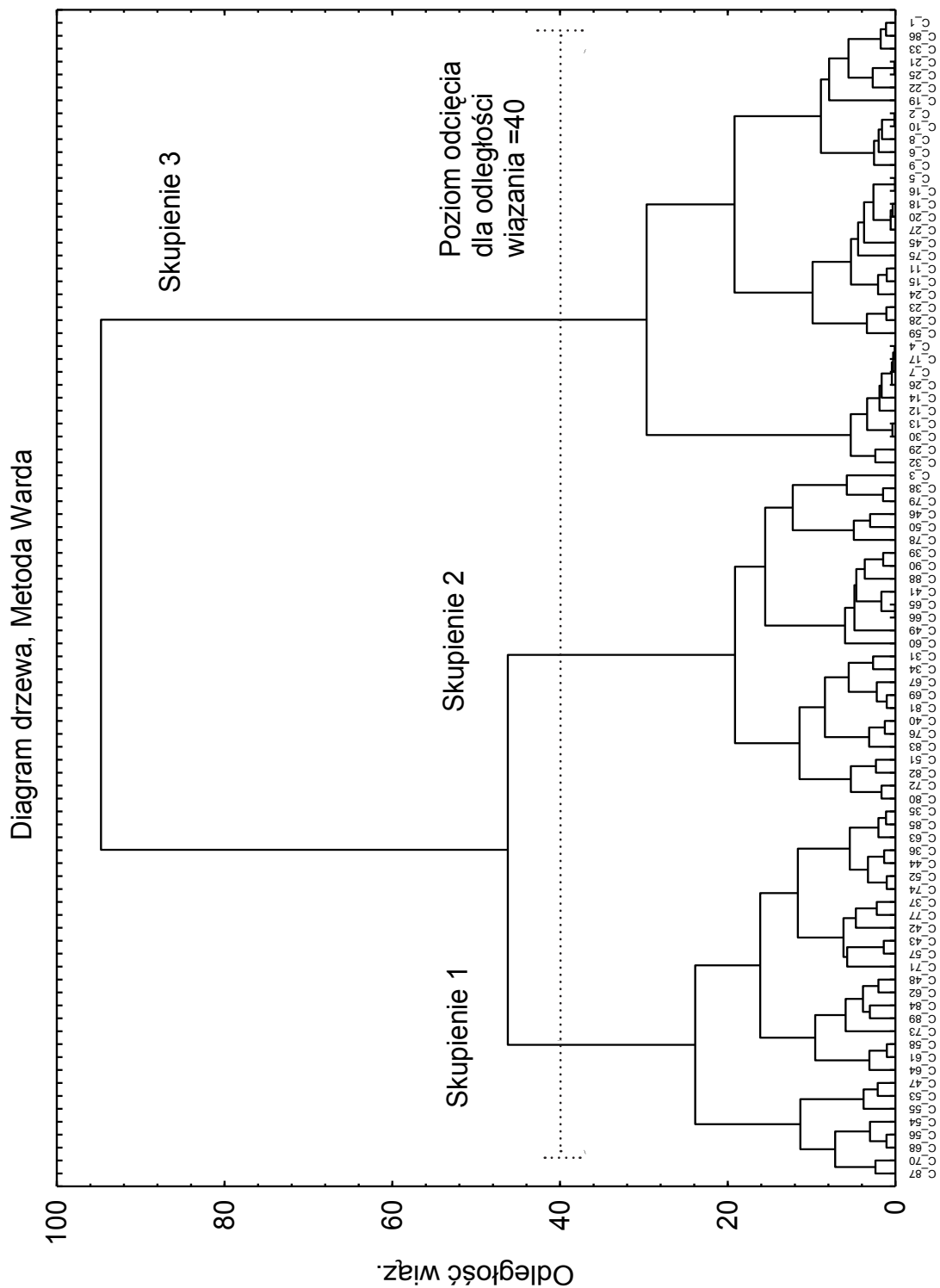
Analiza skupień wyróżniła istnienie w badanej populacji 3 skupisk, opisanych na wykresie 1 – *na następnej stronie*.

Hierarchiczny dendrogram powstały w wyniku aglomeracji wskazuje na niejednorodność badanej populacji, co pośrednio wskazuje na możliwość odrzucenia hipotezy o braku różnic pomiędzy grupami badanych. Skuteczność procesu klasyfikacji dla poszczególnych skupień i grup przedstawia tabela 3 – *na stronie 581*.

Z 30 pacjentów UAMF 29 zostało przyporządkowanych do skupienia 3 (frakcja 0,967), a tylko 1 pacjent (frakcja 0,033) był w skupieniu 2, co wskazuje na wysoką skuteczność procesu klasyfikacji na podstawie analizowanych zmiennych. Wśród pacjentów zaklasyfikowanych do skupienia 3 znalazło się 4 pacjentów z grupy UAMF + PAMF i 2 pacjentów z grupy UAMF + SCH. 12–16 pacjentów z grup UAMF + PAMF i UAMF + SCH (frakcje 0,4–0,5) zaklasyfikowano do skupień 2 i 3, co wskazuje, że wyszczególnione w I etapie analizy zmienne nie różnicowały efektywnie badanych z grup UAMF + PAMF i UAMF + SCH, co sugeruje podobieństwo tych 2 ostatnich grup badanych, ocenione na podstawie zmiennych wyróżnionych w analizach jednowymiarowych. Skupienie 1 składało się wyłącznie z badanych UAMF z objawami psychotycznymi (UAMF + PAMF lub UAMF + SCH), a do skupienia 2, oprócz pacjentów z grup UAMF + PAMF i UAMF + SCH, proces klasyfikacji przydzielił tylko 1 pacjenta bez psychozy. Proces klasyfikacji istotnie różnicował pacjentów UAMF, na co wskazuje wysoka wartość statystyki testu  $\text{Chi}^2$  i wartość prawdopodobieństwa testowego. Efektywność procesu klasyfikacji była największa dla pacjentów UAMF bez psychozy, tylko jednego z nich nie zakwalifikowano do tego samego skupienia. Analiza skupień przeprowadzona na podstawie zmiennych istotnie różnicujących analizowane grupy wskazuje na podobieństwo grup UAMF + PAMF i UAMF + SCH oraz ich odmienność od grupy UAMF.

## Dyskusja

Przeprowadzone badanie miało pewne ograniczenia – obejmowało nieliczną grupę badanych i analizowano dane pochodzące z różnych źródeł o różnym stopniu wiarygodności. Grupa UAMF + PAMF była o ok. 1 rok młodsza niż grupa UAMF + SCH i lepiej funkcjonująca, a nieliczne badania wykazują, że młodszy wiek pierwszego kontaktu z pochodnymi AMF jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju psychozy spowodowanej przyjmowaniem tych substancji [7, 8]. W dokonanych do tej pory



Wykres 1. Pionowy wykres soplekowy – dendrogram. Korzystając z wybranego kryterium odcięcia dokonano podziału na 3 skupienia. Wartości na osi odciętych (OX) przedstawiają numery obserwacji (pacjentów)

Tabela 3. Porównanie przynależności do grup pacjentów uzależnionych od amfetaminy z klasyfikacją wyróżniającą trzy skupienia

Grupa	Skupienie 1 N (frakcja)	Skupienie 2 N (frakcja)	Skupienie 3 N (frakcja)	Chi <sup>2</sup>	df	p
UAMF	0	1	29	64,546	4	< 0,0001
	(0)	(0,033)	(0,967)			
UAMF + PAMF	12	14	4			
	(0,4)	(0,467)	(0,133)			
UAMF + SCH	16	12	2			
	(0,533)	(0,4)	(0,067)			

**Grupy:** osoby uzależnione od amfetaminy **UAMF** – bez psychozy; **UAMF + PAMF** – z przebytą psychozą pointoksykacyjną; **UAMF + SCH** – z rozpoznaniem schizofrenii; **N** – liczebność; **Chi<sup>2</sup>** – wartość statystyki testu niezależności Chi<sup>2</sup>; **df** – liczba stopni swobody; **p** – prawdopodobieństwo dokładne dwustronne dla statystyki testu Chi<sup>2</sup>

przedchorobowych charakterystykach osób UAMF z psychozą i bez niej uwzględniano przede wszystkim funkcjonowanie badanych i współistnienie zaburzeń psychicznych [3]. W badaniu autorów podjęto próbę oceny występowania czynników ryzyka rozwoju schizofrenii oraz funkcjonowania przedchorobowego na rok przed rozpoczęciem używania AMF, co eliminowało negatywny wpływ intoksykacji AMF na stan psychiczny i funkcjonowanie badanych. Uzyskane wyniki po części wyjaśniają, dlaczego tylko niektóre osoby przyjmujące przewlekle AMF mają PAMF. Uzależnieni z psychozą (UAMF + PAMF i UAMF + SCH) używali wyższych dawek AMF niż badani z grupy UAMF. Osoby z PAMF były jeszcze przed psychozą bardziej podobne pod względem występowania czynników ryzyka rozwoju psychozy, w tym rodzinnego obciążenia psychozą, do UAMF + SCH niż do UAMF bez psychozy, co wykazano w nielicznych innych badaniach [3]. W badaniu autorów stwierdzono podobną częstość występowania schizofrenii u krewnych osób uzależnionych z psychozą (UAMF + PAMF i UAMF + SCH) – u 23% i 27%, istotnie częściej niż u UAMF bez psychozy (u 3%). Tak więc przyjmowanie AMF mogło być czynnikiem wyzwalającym wybuch psychozy u osób z predyspozycją do jej rozwoju.

### Wnioski

Badani uzależnieni od amfetaminy z psychozą amfetaminową byli bardziej podobni pod względem występowania czynników ryzyka rozwoju schizofrenii i funkcjonowania przed psychozą do badanych uzależnionych od amfetaminy ze schizofrenią niż do pacjentów tylko uzależnionych od amfetaminy bez psychozy.

Psychoza amfetaminowa istotnie częściej rozwijała się u badanych uzależnionych od amfetaminy, którzy brali wyższe dawki tej substancji i mieli obciążenie rodzinne schizofrenią.

**Факторы риска развития шизофрении у пациентов, зависящих от амфетамина и его производных в состоянии психоза (постамфетаниновый или шизофренический), а также больных без психоза**

**Содержание**

Амфетамин и его производные могут вызывать у некоторых лиц, как правило после многочисленных интоксикаций, психоз, напоминающий шизофрению.

**Задание.** Заданием работы было установление факта, а именно являются ли лица, зависящие от амфетамина, страдающих психозом, вызванным применением этой субстанции, отличаются, с точки зрения появления избранных факторов риска развития шизофрении. Кроме того, поставлена задача оценки психического состояния лиц, зависящих от амфетамина и одновременно больных шизофренией, а также состояние лиц только зависящих от амфетамина без психоза.

**Материал и методы.** Проведено исследование лиц, зависящих от амфетамина: 1) У одновременно больных шизофренией, 2) с психозом, вызванным применением этой субстанции и 3) без психотических проявлений. В каждой группе было по 30 человек, а среди них было 37 женщин и 53 мужчин (средний возраст – 17,79 лет). Диагноз шизофрении был поставлен не менее чем через год абстиненции. Применены следующие исследовательские методы: 1) структурный анамнез пациента и семьи на тему: а) применение амфетамина и его производных (дозы, время приема), б) наличие психоза у родственников 1 степени (прежде всего шизофренический), 2) диагностирование зависимости от амфетамина, шизофренического и постинтоксикационного психоза – на основании критериев по ИЦД-10, 3) Глоссарий развития ребенка для оценки появления избранных факторов риска развития шизофренического, 4) Шкала Каннона – Стур для ретроспективной оценки психосоциального функционирования в среде перед болезнью, а именно в последнем году перед появлением психоза.

**Результаты.** Исследованные с постамфетаниновым психозом были более подобными, с точки зрения появления факторов риска развития шизофренического и одновременно зависящих от амфетамина, чем лица, зависящие от амфетамина, но без психоза. Психоз, вызванный применением амфетамина, развивается чаще у зависящих от амфетамина, принимающих большие дозы этого препарата, а в семье были больные 1 степени родства, страдающих психозами.

**Les facteurs du risque du développement de la schizophrénie chez les patients avec la dépendance de l'amphétamine, souffrant de la psychose (induite par l'amphétamine ou de la schizophrénie) et chez les patients avec cette dépendance mais sans la psychose**

**Résumé**

Chez certaines personnes l'amphétamine et ses dérivés peuvent induire, après plusieurs intoxications, la psychose ressemblant à la schizophrénie.

**Objectif.** Répondre à la question si les personnes dépendantes de l'amphétamine et souffrant de la psychose induite par l'amphétamine ont les facteurs du risque du développement de la schizophrénie autres que les patients à la fois dépendants et souffrant de la schizophrénie ainsi que les personnes dépendantes mais sans les symptômes de la psychose.

**Matériel et méthodes.** On examine les personnes dépendantes de l'amphétamine et 1) souffrant de la schizophrénie à la fois ; 2) avec la psychose induite par cette substance ; 3) sans les symptômes psychotiques. Chaque groupe se compose de 30 personnes, en général on examine 37 femmes et 53 hommes, leur moyenne de l'âge=17,78 ans. La schizophrénie est diagnostiquée après une année d'abstinence. Pour cet examen on use des méthodes suivantes :

1. interview structurée adressée au patient et à sa famille posant les questions concernant :
  - a) usage de l'amphétamine (doses, durée de l'abus)
  - b) histoire de la psychose en famille (avant tout la schizophrénie)

2. les critères d'ICD-10 pour le diagnostic de la dépendance, de la schizophrénie et de la psychose induite
3. The Questionnaire of Child Development pour mesurer le risque de la schizophrénie
4. The Premorbid Adjustment Scale de Cannon-Spoor pour analyser le fonctionnement psychosocial un an avant la psychose.

**Résultats.** Quant au risque du développement de la schizophrénie, les patients avec la psychose induite par l'amphétamine ressemblent plus aux patients avec la schizophrénie et avec la dépendance et moins aux patients avec la dépendance mais sans la psychose. La psychose induite se développe plus souvent chez les personnes dépendantes qui usent les grandes doses de l'amphétamine et qui ont les membres de famille souffrant de la psychose.

### Piśmiennictwo

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision. (DSM-IV-R)*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Caton CL, Hasin DS, Shrout PE, Drake RE, Dominguez B, First MB, Samet S, Schanzer B. *Stability of early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis*. Br. J. Psychiatry 2007; 190: 105–111.
3. Chen CK, Lin SK, Sham PC, Ball D, Loh el-W, Murray RM. *Morbid risk for psychiatric disorder among the relatives of methamphetamine users with and without psychosis*. Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2005; 136 (1): 87–91.
4. Sirsurapanont M. *Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2003; 6 (4), 347–352.
5. Ujike H, Sato M. *Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004; 1025: 279–287.
6. Yui K, Ikemoto S, Goto K, Nishijima K, Yoshino T, Ishiguro T. *Spontaneous recurrence of methamphetamine-induced paranoid-hallucinatory states in female subjects: susceptibility to psychotic states and implications for relapse of schizophrenia*. Pharmacopsychiatry 2002; 35 (2): 62–71.
7. Castner M, Stacy A, Goldman-Rakic K. *Amphetamine sensitization of hallucinatory-like behaviors is dependent on prefrontal cortex in nonhuman primates*. Biol. Psychiatry 2003; 54 (2): 105–106.
8. Flaum M, Schultz K, Suzan K. *When doses amphetamine – induce psychosis become schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1996; 153: 812–824.
9. Kalivas PW. *Interactions between dopamine and excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychostimulants*. Drug Alcohol Depend. 1995; 37: 95–100.
10. Lieberman JA, Kinon BJ, Loebel AD. *Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychoses*. Schizophr. Bull. 1990; 16: 97–110.
11. Robinson TE, Becker JB. *Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis*. Brain Res. Rev. 1986; 11: 157–159.
12. Bell DS. *The experimental reproduction of amphetamine psychosis*. Arch. Gen. Psychiatry 1973; 29: 35–40.
13. Boileau I, Dagher A, Leyton M. *Modeling sensitization to stimulants in humans: an [11C] raclopride positron emission tomography study in healthy men*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63 (12): 1386–1395.
14. Sato M, Numachi Y, Hamamura T. *Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1992; 18: 115–122.

15. Dixon L. *Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes*. Schizophr. Res. 1999 1; 35: 93–100.
16. Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobów TM, Rabe-Jablonska J. *Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms*. J. Psychiatr. Res. 2001; 35: 249–257.
17. Matti I, Jouko M, Pirjo M. *Risk factors for schizophrenia. Follow-up data from the 1966 Birth Cohort Study*. World Psychiatry 2006; 5 (3): 168–171.
18. MurrayR. M, Lopez AD. *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study*. Lancet 1997; 349: 1436–1442.
19. Van Os J, Selten JP. *Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 1998; 172: 324–326.
20. Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie S, Bovet P, Eagles JM I in. *Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data*. Am. J. Psychiatry 1997; 154: 1220–1222.
21. Yung AR, Philips LJ, Uuen HP, McGorry PD. *Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features*. Schizophr. Res. 2004; 67 (2–3): 131–142.
22. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. *Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1982; 8: 470–484.
23. Walesiak M. *Uogólniona miara odległości w statystycznej analizie wielowymiarowej*. Wrocław: Wydawnictwo Akademii Ekonomicznej im. Oskara Langego we Wrocławiu; 2006: 33–51.
24. Mojena R. *Hierarchical grouping methods and stopping rule: an evaluation*. Comput. J. 1977; 20: 359–363.

Adres: Jolanta Rabe-Jabłońska  
Klinika Zaburzeń Afektywnych  
i Psychotycznych UM w Łodzi  
92-413 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10

Otrzymano: 4.08.2011  
Zrecenzowano: 14.06.2012  
Otrzymano po poprawie: 22.06.2012  
Przyjęto do druku: 28.06.2012  
Adiustacja: A. K.