



Kiedy rozpocząć interwencję farmakologiczną w schizofrenii?

When should pharmacological intervention be started in schizophrenia?

JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE. *W pracy omówiono różne rozumienie terminu „wczesna interwencja”, „czynniki ryzyka rozwoju schizofrenii”, „markery schizofrenii”. Przedstawiono zasady rozpoznawania predyspozycji do rozwoju schizofrenii, koncepcję schizotaksji oraz przegląd najnowszego piśmiennictwa na temat naukowych i etycznych podstaw wczesnego leczenia schizofrenii w fazie prepsychotycznej oraz propozycji takiego leczenia oraz zapobiegania psychozie.*

SUMMARY. *Various meanings of such terms as “early intervention”, “risk factors for schizophrenia development”, or “schizophrenia markers” are discussed in the paper. Principles of diagnosing susceptibility to schizophrenia development are outlined. Moreover, the concept of schizotaxia, as well as a review of the recent literature on the scientific and ethical foundations of early intervention in the pre-psychotic stage of schizophrenia are presented. New ideas of such treatment and of psychosis prevention are reviewed as well.*

Słowa kluczowe: schizofrenia / zwiastun / faza prepsychotyczna / czynniki ryzyka / schizotaksja / wczesna interwencja / zapobieganie

Key words: schizophrenia / prodrome / prepsychotic stage / risk factors / schizotaxia / early intervention / prevention

Od kilku lat pojawiają się w piśmiennictwie naukowym entuzjastyczne głosy na temat możliwości poprawy przebiegu schizofrenii po zastosowaniu tzw. wczesnej interwencji – wczesnego rozpoznania i leczenia choroby oraz zapobiegania tej chorobie [5, 7, 15].

Dążenie do zapobiegania schizofrenii, rozpoczęcia terapii w okresie prepsychotycznym choroby wiąże się bez wątpienia z dokonanym w ostatnich latach postępem w zakresie psychofarmakoterapii schizofrenii, istotną zmianą myślenia na temat możliwości powrotu do funkcjonowania w społeczeństwie osób z poważnymi zaburzeniami psychicznymi, a przede wszystkim z rozwojem profilaktyki wszelkich chorób, zarówno somatycznych, jak i psychicznych. Z jednej strony – cele wczesnej interwencji są słuszne i godne poparcia, z drugiej strony rodzą szereg wątpliwości. O ile oczywiście są starania związane z jak naj-

wcześniejszym leczeniem schizofrenii, którą możemy rozpoznać zgodnie z przyjętymi obecnie kryteriami (DSM-IV, ICD-10), to w przypadku koncepcji leczenia w okresie fazy prepsychotycznej – zwiastuna (prodromu) schizofrenicznego – powstają liczne wątpliwości [3]. Wydaje się, że trzeba odpowiedzieć na następujące pytania:

1. Czy dysponujemy obecnie odpowiednimi narzędziami, aby rozpoznać zwiastuny na podstawie objawów klinicznych?
2. Czy możemy rozpoznać zwiastuny na podstawie obecności określonych objawów klinicznych i innych współistniejących cech, np. czynników ryzyka rozwoju schizofrenii, schizotaksji?
3. Które ze znanych czynników rozwoju schizofrenii, jak i ich zestaw zwiększa istotnie prawdopodobieństwo rozpoznania schizofrenii w fazie prepsychotycznej?

4. Czy znane są markery schizofrenii?
5. Czy można, kiedy i jakiego rodzaju rozpocząć leczenie w fazie prepsychotycznej schizofrenii? Jak długo je kontynuować? Czy próby te są etyczne?
6. Czy można zapobiegać schizofrenii?

ZWIASTUNY

Jak wiadomo, niezwykle trudno zidentyfikować pacjentów ze zwiastunem schizofrenii w czasie jego trwania, znacznie łatwiej uczynić to retrospektywnie. Rozpoznanie retrospektywne opiera się na relacji pacjenta, rodziny lub opiekunów, które często prowadzą do zafałszowania obrazu klinicznego tej fazy zaburzeń. Ponadto, w okresie przed pierwszym epizodem psychozy u młodego pacjenta mogą współistnieć objawy związane z kryzysem adolescencji, niespecyficzne dla procesu schizofrenicznego (np. zaburzenia emocjonalne lub zachowania) lub inne zaburzenie psychiczne, np. ADHD – zespół nadruchliwości z deficytem uwagi, objawy związane z nadużywaniem lub uzależnieniem od substancji psychoaktywnych, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne [23, 25].

Powstaje pytanie, czy jest etyczne i uzasadnione naukowo rozpoczęcie farmakoterapii u pacjentów, u których, zgodnie z naszym przypuszczeniem, pojawił się zwiastun schizofrenii? Niezwykle trudno odpowiedzieć jednoznacznie na to pozornie proste pytanie, ponieważ różne jest rozumienie terminu „zwiastun”, a także terminu „grupa z wysokim ryzykiem rozwoju schizofrenii”.

Tradycyjnie w psychiatrii termin „zwiastun” (prodrom) używano do określenia dwóch różnych faz schizofrenii: fazy choroby bezpośrednio poprzedzającej pierwszy epizod, ale także do opisu nawrotu objawów u pacjentów, którzy wcześniej już przeżyli psychotyczny epizod tej choroby. O ile wdrożenie leczenia w drugim przypadku pozwala na zmniejszenie liczby i nasilenia objawów nawrotów, hospitalizacji, to w pierwszym przypadku rozpoczęcie leczenia ma na celu

w ogóle zapobieganie pojawieniu się psychozy lub co najmniej istotne zmniejszenie nasilenia i czasu trwania jej objawów [19].

Dopiero w poprawionej wersji trzeciego wydania *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III-R), po raz pierwszy zamieszczono kryteria rozpoznawania zwiastuna, koncentrując się głównie na widocznych dla postronnych obserwatorów zmianach zachowania. W liście symptomów prodromalnych umieszczono:

-
1. znaczącą izolację społeczną lub całkowite wycofanie,
 2. pogorszenie funkcjonowania w różnych rolach społecznych,
 3. wyraźne dziwaczne zachowania,
 4. wyraźne zaniedbania w higienie osobistej,
 5. błędy lub niedostosowany afekt,
 6. dygresje, pustosłowie, zubożenie mowy pod względem jej zawartości i częstości jej używania,
 7. dziwaczne przekonania lub myślenie magiczne,
 8. niezwykle doświadczenia percepcyjne,
 9. utratę inicjatywy, zainteresowań lub energii [1, 2].
-

Zgodnie z DSM-IV, objawy prodromalne są często obecne przed wystąpieniem aktywnej fazy choroby oraz objawów rezydualnych, pojawiających się po tej fazie. Niekiedy objawy prodromalne, podobnie jak i rezydualne, są miernie nasilonymi, podprogowymi objawami pozytywnymi [3]. Zdaniem wielu autorów, objawy negatywne są prawie zawsze obecne w tej fazie choroby i dość często mogą być poważnie nasilone. To przekonanie nie znajduje odbicia w przytoczonych kryteriach. Ciągłe nie wiadomo jakie objawy występujące w okresie zwiastunowym są objawami specyficznymi dla tej fazy choroby, a jakie do nich nie należą. Nie ustalono również typowej kolejności ich występowania. Jedynie badania prospektywne, np. wieloletnia obserwacja osób z grup wysokiego ryzyka rozwoju schizofrenii, przynoszą bardziej wiarygodne dane, co sugerują niektórzy badacze, np. Yung

i McGorry [40, 51, 52, 53]. Są oni zwolennikami obserwacji grup z tzw. *at risk mental state* („z ryzykownym stanem psychicznym”), podczas gdy Cornblatt i inni badacze z tzw. klinicznym ryzykiem schizofrenii i odróżniają wymienione grupy od grupy z genetycznym ryzykiem (np. potomstwo i rodzeństwo osób ze schizofrenią) [11, 20, 24].

McGorry i jego współpracownicy podjęli wysiłek ustalenia w miarę jasnych kryteriów identyfikacji zwiastunów schizofrenii. Ich system składa się z 3 odrębnych grup kryteriów [40].

1. pierwsza z nich zakłada wystąpienie co najmniej jednego, wyrażonego choć w sposób podprogowy objawu pozytywnego (idee odnoszące, dziwne wierzenia, przekonania lub myślenie magiczne, zaburzenia percepcyjne, dziwne myślenie i mowa, idee paranoiczne lub dziwne zachowanie czy wygląd),
2. w drugiej znalazły się przelotnie występujące objawy psychotyczne, które spontanicznie zanikają po upływie 1 tygodnia,
3. trzecia jest kombinacją potwierdzonego ryzyka genetycznego (np. ustalenie, że krewny I stopnia badanego pacjenta ma rozpoznane schizofrenii) oraz istotnych zmian w funkcjonowaniu (udokumentowane ewidentne pogorszenie funkcjonowania w ciągu ostatniego roku).

Warto zauważyć, że w dwóch pierwszych kategoriach pojawiają się objawy pozytywne, w żadnej ze stworzonych kategorii nie umieszczono objawów negatywnych. Wydaje się, że miernie lub bardziej nasilone objawy negatywne (np. deficyty w funkcjonowaniu społecznym) są często obecne w prepsychotycznej lub wczesnej fazie choroby.

McGorry, posługując się przedstawionymi wcześniej kryteriami, zidentyfikował grupę osób ze zwiastunem i poddał je prospektywnej, trwającej 6 miesięcy, obserwacji. U 40% osób, u których postawiono wstępne rozpoznanie zwiastuna schizofrenicznego wystąpiły wyraźne objawy psychotyczne, pozwalają-

ce na diagnozę schizofrenii. Ten odsetek nie zmienił się podczas kontynuacji badania przez następne 6 miesięcy [39]. 60% osób zidentyfikowanych jako pacjenci z zwiastunem schizofrenicznym nie miało w ciągu kolejnych 6 miesięcy żadnych objawów psychotycznych.

Wydaje się, że stwierdzenie przelotnych, pojedynczych objawów pozytywnych nie uprawnia do postawienia diagnozy zwiastuna schizofrenicznego. W 1995 r. McGorry i jego zespół zbadali 657 uczniów szkół średnich (średni wiek 16,5 lat). Zadziwiające było to, że prawie połowa badanych spełniała kryteria rozpoznania zwiastuna, zdefiniowanego zgodnie z DSM-III-R, a 15% miało długi czas trwania tych objawów (od 6 miesięcy do 5 lat). Schizofrenopodobne cechy osobowości znaleziono u wielu zdrowych osób bez jakichkolwiek cech klinicznych choroby, a także u pacjentów z niepsychotycznymi zaburzeniami psychicznymi, np. u dorosłych z dysleksją. Dalsze długoterminowe badanie studentów, prowadzone przez zespół McGorry’ego, wykazało, że po 10 latach z grupy osób z przemijającymi objawami pozytywnymi tylko u 1,6% rozpoznano schizofrenię, a u 5,5% – jakiegokolwiek zaburzenia psychotyczne [38].

Zastosowane kryteria rozpoznawania zwiastuna okazały się zawodne. McGorry i jego zespół aż 60% badanych pacjentów zidentyfikowali fałszywie pozytywnie jako osoby ze zwiastunem schizofrenii. Jeśli, zgodnie z sugestiami niektórych autorów, grupa ta rozpoczęłaby leczenie przeciwpsychotyczne, to trudno uznać po czasie taką potrzebę, natomiast istniało nieuzasadnione ryzyko stygmatyzacji i pojawienia się objawów niepożądanych. Fakt ten budzi wiele niepokoju również dlatego, że ciągle nie znamy odległych skutków działania zarówno klasycznych, jak i atypowych leków przeciwpsychotycznych na rozwijający się mózg osób w wieku dorastania.

Istnieją różnice między Europą a Australią dotyczące wyboru narzędzi stosowanych do oceny zwiastunu i kryteriów jego rozpoznawania, np. Häfner i jego współpracownicy opracowali *Instrument for the Retrospective*

Assessment of the Onset of Schizophrenia (IRAOS), Gross i wsp. *The Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms* (BSABS) [20]. W USA w tym celu bardzo często stosuje się najczęściej *Structured Interview for Prodromal Symptoms*. Istnieje jeszcze wiele innych skal, kwestionariuszy i wywiadów do diagnozowania zwiastunów, lecz wszystkie są niedoskonałe i prowadzą w mniejszym lub większym stopniu do uzyskania fałszywie pozytywnych wyników. Odsetek ich nie jest jeszcze znany, choć dotychczasowe wyniki badań sugerują, że w większości przypadków jest bardzo wysoki (>50%).

Wielu badaczy, m.in. Gaebel i wsp., twórcy modelu VCS (model – *vulnerability-stress-coping*) uważa, że dalszy rozwój zwiastunów zależy od szeregu czynników biologicznych i psychospołecznych. Do czynników z drugiej grupy należą: nakładanie się, liczba i czas działania stresorów, indywidualna ich percepcja, indywidualna zdolność kontrolowania i regulowania dysforycznego afektu, osobnicze umiejętności naśladowania zachowań społecznych, obecność społecznego systemu podtrzymania, a także skuteczność interwencji psychiatrycznej, jeśli już taka miała miejsce [19].

CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU SCHIZOFRENII A MARKERY BIOLOGICZNE

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia określonego zaburzenia, choroby to cechy występujące istotnie częściej u osób z tym zaburzeniem niż w populacji ogólnej. Należą do nich w przypadku schizofrenii, np. określone neurofizjologiczne i neuropsychologiczne deficyty, neuroanatomiczne zmiany, zaburzenia transmisji neuroprzekaźników (przede wszystkim transmisji dopaminergicznej), które jednak mogą pojawiać się u osób z innymi zaburzeniami (np. neurologicznymi). Większości z nich dotyczy również zjawisko rodzinnej transmisji, tzn. wykrywane są istotnie częściej u krewnych I stopnia osób ze schizofrenią niż w populacji ogólnej [8, 12].

Markerem biologicznym danego zaburzenia lub choroby są stabilne genetyczne, biochemiczne, fizjologiczne lub anatomiczne cechy, specyficzne wyłącznie dla tego zaburzenia, choroby [10].

Wydaje się, że obecnie za jedyny marker biologiczny schizofrenii można uznać jeden z parametrów płynnego ruchu gałek ocznych, tzw. *responsive search score* – RSS, co wykazały wielośrodkowe badania pod egidą WHO, dokonane przez Kojimę i jego zespół [26]. W badaniu prowadzonym w 6 krajach uczestniczyły 3 grupy pacjentów: 145 osób ze schizofrenią, 116 osób z depresją oraz 124 osoby zdrowe. Posumowanie wyników badań wykazało istotne znaczenie RSS w odróżnieniu pacjentów ze schizofrenią (czułość RSS – 89,0%, specyficzność RSS – 86,7%).

IDYNTYFIKACJA PREDYSPOZYCJI DO ROZWOJU SCHIZOFRENII

Zdaniem wielu badaczy predyspozycja do rozwoju schizofrenii u dorosłych krewnych I stopnia z tą diagnozą, bez objawów zwiastunowych lub psychozy, może wyrażać się możliwym do rozpoznania klinicznym zespołem objawów lub zbiorem cech, z których co najmniej niektóre mogą zostać złagodzone przez zastosowanie odpowiedniej wczesnej interwencji terapeutycznej (psychoterapeutycznej lub farmakologicznej). Ten rodzaj wczesnej interwencji może okazać się użyteczną strategią zapobiegania schizofrenii [17, 26, 47, 48].

Tsuang do cech będących wyrazem predyspozycji i uprawniających do wczesnej interwencji psychiatrycznej zalicza:

-
- objawy psychiatryczne – schizotypowe zaburzenia osobowości, pojedyncze objawy negatywne, szczególnie deficyty poznawcze,
 - nieprawidłowości psychofizjologiczne – np. zaburzenia płynnego ruchu gałek ocznych, supresję składników wywołanych potencjałów słuchowych (P50, P300) oraz inne

- przejawy zaburzeń w zakresie hamowania procesów w o.u.n.,
- zaburzenia strukturalne i funkcjonalne w o.u.n. stwierdzone przy pomocy najnowszych technik neuroobrazowania: IMR, SMRI, MRS, fMRI, wykazujące szerokie spektrum zmian – zmniejszenie objętości całego mózgu, hipokampa, poszerzenie komór bocznych, komory III, zmniejszenie rozmiarów prawego i lewego jądra migdałowatego, lewej części wzgórza, pnia mózgu, mózdzku itd., a także zaburzenia aktywacji bocznej, środkowej kory czołowej, tylnej ciemieniowej oraz wzgórza,
 - określone, liczne deficyty neuropsychologiczne, silniej wyrażone, gdy obecne było wielostronne obciążenie schizofrenią – np. chorobę rozpoznano u obojga rodziców, dwóch krewnych lub większej liczby krewnych w rodzinie, a także
 - zaburzenia funkcjonowania psychospołecznego, występujące w większości przypadków już od wczesnego dzieciństwa – np. wstydlivość, wycofanie społeczne, niekompetencja społeczna, ograniczone zainteresowania, agresywność, aspołeczne zachowania oraz
 - wyraźne pogorszenie funkcjonowania w okresie adolescencji – np. brak relacji z grupą rówieśniczą, kontaktów z płcią przeciwną, trudności w nauce [47, 48].

Z przeprowadzonych badań wynika, że wymienione cechy występują w różnym nasileniu u krewnych I stopnia (tzn. u osób z ryzykiem genetycznym schizofrenii), zarówno z cechami schizotypii, jak i bez nich.

SCHIZOTAKSJA

Ojcem terminu „schizotaksja” był 40 lat temu Meehl. Rozumiał on przez schizotaksję istnienie genetycznej (teoretycznej) predyspozycji do schizofrenii, nie ujawniającej się klinicznie [41]. Po wielu latach termin ten „reanimował” Faraone, dokonał jednak zmiany polegającej na tym, że przez schizotaksję

rozumiał zarówno predyspozycję genetyczną, jak i istnienie czynników środowiskowych, szczególnie tych działających we wczesnym okresie rozwojowym (np. komplikacji położniczych), wzmacniających ryzyko rozwoju schizofrenii [17, 18].

Zdaniem Tsuanga, schizotaksja – to biologiczne i kliniczne nieprawidłowości, obecne przed wystąpieniem psychozy. Proces schizofreniczny obejmuje schizotaksję i schizotaksję z psychozą, tj. schizofrenię. Tak więc psychoza jest, wg tego badacza, ostatnim etapem procesu schizofrenicznego. Tsuang zanegował wyłącznie genetyczne uwarunkowania schizotaksji, założone przez Meehla oraz przyjął obecność określonych objawów klinicznych. Trzecia różnica w stosunku do koncepcji Meehla dotyczyła rozumienia genetycznego uwarunkowania. Meehl przed 40 laty uważał, że znaczenie ma najprawdopodobniej jeden gen dominujący o wysokiej penetracji, natomiast Tsuang opowiada się za koncepcją wielu genów, lub nawet różnych układów genów dla rozmaitych podgrup schizofrenii, dających mały lub średni efekt, którego ekspresja jest modyfikowana przez różne czynniki środowiskowe [47, 48].

Schizotaksja może więc wyrażać się rozmaitymi fenotypami, zależnie od działających czynników środowiskowych i genetycznych [47]. Schizotypowe zaburzenia osobowości (SZO) nie są jedynym fenotypem schizotaksji, co więcej osoby z SZO stanowią grupę heterogenną. Mają one istotnie częściej niż to się zdarza w populacji ogólnej, podobnie często jak osoby ze schizofrenią lub ich krewni, deficyty w hamowaniu w o.u.n., występujące w różnych układach (prepułsacyjna inhibicja, supresja P50), rozmaite i różnie nasilone deficyty poznawcze [48].

ZAPOBIEGANIE SCHIZOFRENI – INTERWENCJA PSYCHIATRYCZNA W OKRESIE PREPSYCHOTYCZNYM

Termin „wczesna interwencja” oznacza dla poszczególnych badaczy różny okres rozpoczęcia leczenia. Większość autorów

rozumie przez ten termin dążenie do jak najwcześniejszego rozpoznania schizofrenii (kiedy wszystkie objawy wymagane przez obowiązujące klasyfikacje są już obecne) i jak najwcześniejszego rozpoczęcia właściwie prowadzonej farmakoterapii (leki przeciwpsychotyczne, odpowiednie dawki, jak najniższe, skuteczne, właściwy czas ich podawania, leczenie podtrzymujące odpowiednio długo stosowane), część z nich uwzględnia również złożone programy psychoterapeutyczno-rehabilitacyjne, których celem jest powrót pacjenta do społeczności, a także zapobieganie nawrotom (trening umiejętności społecznych, radzenia sobie z sytuacjami stresowymi, terapię poznawczą i rodzinną, psychoedukację itd.). Z przeprowadzonych do tej pory badań wynika, że integracja farmakoterapii i szeroko rozumianych interwencji psychospołecznych może zapobiegać wystąpieniu przewlekłej schizofrenii, a także przyspieszyć pojawienie się remisji objawów [38].

Powszechnie wiadomo, że większość pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii – to ludzie młodzi, ich potrzeby są istotnie różne od potrzeb pacjentów z długotrwałym przebiegiem choroby. Są to często osoby niesamodzielne, żyjące w rodzinie, w okresie którejś z normalnych faz późnej adolescencji, nierzadko nadużywające alkoholu lub eksperymentujące z innymi środkami psychoaktywnymi. Ich rodzice zazwyczaj są jeszcze osobami młodymi, z pewną wiedzą na temat chorób psychicznych i leczenia, z silnymi oczekiwaniami uzyskania poprawy stanu psychicznego swego dziecka i jego powrotu do normalnego życia. Te fakty wpłynęły na modyfikację filozofii leczenia stanów psychotycznych rozpoczynających się we wczesnym okresie życia.

Istnieje grupa badaczy będących zwolennikami innej, niż powszechnie do tej pory przyjmowano, interpretacji pojęcia „wczesna interwencja w schizofrenii”. Rozumieją oni przez ten termin rozpoczęcie leczenia (zarówno interwencji psychoterapeutycznych, jak i farmakoterapii) w okresie prepsycho-

tycznym schizofrenii lub u tzw. grup wysokiego ryzyka rozwoju tych zaburzeń, to jest wówczas, kiedy nie możemy jeszcze rozpoznać, zgodnie z obowiązującymi kryteriami, schizofrenii, a jedynie pojawiają się pojedyncze, często przelotne, objawy pozytywne i pojedyncze miernie nasilone objawy negatywne: wyraźna zmiana dotychczasowego zachowania lub specyficzne zaburzenia poznawcze, przede wszystkim zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych [33, 35, 46].

Jeszcze przed kilku laty dominował pogląd, że najwcześniejsz pojawiają się pojedyncze, miernie nasilone objawy pozytywne, a dopiero potem negatywne, obecnie wielu badaczy optuje, choć nie ma wystarczających dowodów wynikających z badań, za odmienną kolejnością powstawania objawów schizofrenicznych [12].

Wskazania do rozpoczęcia farmakoterapii w prepsychotycznej fazie schizofrenii ciągle nie są ściśle określone, niejasny jest także czas trwania prodromu (od tygodni do kilku lat).

Koncepcje wczesnej interwencji są wyraźnie oparte na wynikach badań wykazujących związek między odroczonej włączeniem farmakoterapii (odległym w czasie od okresu pojawienia się objawów schizofrenicznych) a uzyskiwanymi rezultatami (przede wszystkim krótkoterminowymi) farmakoterapii. W ocenie najczęściej brano pod uwagę częstość, czas trwania, poziom poprawy czy remisji, liczbę i nasilenie objawów negatywnych (w tym funkcjonowanie poznawcze) oraz różne aspekty jakości życia. W większości do tej pory przeprowadzonych badań wykazano, że im dłuższy okres nieleczenia pierwszego epizodu psychozy, tym gorsze efekty farmakoterapii [4, 9, 29, 31, 32, 34, 36]. Przekonanie o negatywnym znaczeniu późnego rozpoczęcia farmakologicznego leczenia dla dalszego przebiegu choroby oparte jest w znacznej mierze na koncepcji Wyatta, który pierwszy sformułował pogląd, że psychoza może mieć działanie toksyczne na mózg, co następnie zostało podtrzymane przez wielu innych autorów [51]. Z kilku do-

niesień wynika, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPIIG), najprawdopodobniej zmniejszają ten niekorzystny wpływ [45]. Choć koncepcja ta może być prawdziwa, to nadal brak jest prostych fizjologicznych dowodów na jej potwierdzenie. W tym samym czasie, szczególnie w ostatnich dwóch latach, pojawiły się prace (większość z nich została uwzględniona w przeglądzie literatury na ten temat, dokonany przez Normana i Malle), nie potwierdzające powiązania między wczesną interwencją farmakologiczną a lepszymi niż to bywa w większości przypadków wynikami leczenia pierwszego epizodu schizofrenicznego [29]. Autorzy tych badań udokumentowali natomiast związek między nasileniem objawów choroby, niskim poziomem przedchorobowego funkcjonowania a uzyskiwanymi pozytywnymi rezultatami leczenia farmakologicznego pierwszego epizodu. Twierdzili również, że trudno porównać pod tym względem grupy uczestniczące w badaniu, nawet jeśli w okresie jego trwania badani uzyskiwali podobne wyniki w różnych skalach [11, 12, 13, 14, 22, 42, 49].

Niektóre wyniki badań genetycznych wykazują, że deficyty w społecznym funkcjonowaniu oraz inne objawy negatywne (np. zaburzenia pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych) są bardziej charakterystyczne dla krewnych pacjentów ze schizofrenią niż objawy pozytywne. Badania prospektywne dużej kohorty wykazały istnienie wczesnych społecznych deficytów w rozwoju osób z późniejszym rozpoznaniem schizofrenii [20]. Wydaje się więc, że kryteria zwiastunów powinny być kombinacją objawów pozytywnych i negatywnych i że tylko takie rozumienie zwiastunów, szczególnie u osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju schizofrenii, zmniejsza istotnie prawdopodobieństwo fałszywej diagnozy, a co za tym idzie ryzyko rozpoczęcia niepotrzebnego leczenia farmakologicznego (przede wszystkim leczenia długoterminowego, podtrzymującego).

Konsekwencją wczesnego pojawiania się deficytów poznawczych (w fazie prepsycho-

tycznej) jest powstawanie objawów depresyjnych, podejmowanie prób samobójczych (np. z powodu nieradzenia sobie z nauką). Efekty leczenia pierwszego epizodu są również w znacznym stopniu zależne od przetrwania, liczby i nasilenia objawów negatywnych. Tak więc, zdaniem niektórych badaczy, celem wczesnej interwencji powinny być, poza nasilonymi objawami pozytywnymi, przede wszystkim deficyty poznawcze. Wydaje się to możliwe, albowiem istnieją już dowody o korzystnym wpływie niektórych LPIIG na te funkcje [27, 28, 43, 44, 50].

McGorry uważa, że z interwencji psychiatrycznej podjętej w okresie prepsychotycznym płyną następujące korzyści: możliwe jest wydłużenie fazy rozwoju umiejętności społecznych, zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia stygmatyzujących zachowań, zapobieganie ostrej psychozie – „toksykozie”, zmniejszenie prawdopodobieństwa hospitalizacji, nawet gdy wystąpi psychoza.

McGorry przedstawił propozycje wczesnej i późnej interwencji we wczesnej fazie prepsychotycznej. W okresie niespecyficznych objawów (depresja, wycofanie się, lęk), kiedy możliwy jest wysoki odsetek fałszywie pozytywnych rozpoznań, zaleca:

- *niespecyficzną interwencję* – regularne monitorowanie stanu psychicznego, zaspokajanie potrzeb psychospołecznych, psychoterapię podtrzymującą pacjenta i rodziny, promocję zdrowia oraz farmakoterapię objawową, np. selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI, jeśli istnieją wskazania.

W okresie podprogowych, pojedynczych objawów pozytywnych i niespecyficznych objawów wczesnej psychozy zaleca:

- *specyficzną interwencję*, tzn. leczenie jak we wczesnej fazie psychozy oraz działania prewencyjne jak w pierwszym epizodzie schizofrenii (LPIIG w niskich dawkach przez 6 miesięcy, SSRI, jeśli są wskazania) oraz działania znane z fazy niespecyficznej [39].

Istnieją również interesujące propozycje prewencji schizofrenii. Propozycja

przedstawiona przez Faraone obejmuje 3 rodzaje programów [18]:

- *program uniwersalny* ma na celu poprawę zdrowia ogólnej populacji (czuwanie nad prawidłowym przebiegiem ciąży, zmniejszenie liczby komplikacji położniczych, opieka postnatalna, zmniejszenie liczby urazów, infekcji i ich konsekwencji, monitorowanie zaburzeń zachowania, relacji z ludźmi).
- *program selektywny* – to praca z grupą ryzyka rozwoju różnych zaburzeń psychicznych, nie tylko schizofrenii, np. z dziećmi rozwodzących się rodziców, zapobieganie depresji u dzieci osób depresyjnych, zapobieganie uzależnieniom.
- *program celowany* obejmuje dzieci osób ze schizofrenią, bez cech SOZ czy schizotaksji lub z nimi i polega na włączeniu interwencji psychoterapeutycznej i/lub farmakologicznej (LPIIG, SSRI); programy ma na celu modyfikowanie wpływu czynników środowiskowych, które u osób z genetycznym ryzykiem mogą istotnie zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju schizofrenii.

Niektóre grupy badaczy są zwolennikami poglądu, zgodnego z teorią wpływu stresu na ujawnienie się schizofrenii, że odpowiednia farmakoterapia, pozwalająca zredukować doświadczanie stresu przez osoby z biologiczną predyspozycją do tych zaburzeń, może mieć wpływ na odroczenie wystąpienia psychozy, zmniejszenie nasilenia jej objawów lub nawet zapobiec pojawieniu się pełnego obrazu schizofrenii [45]. Zdaniem tych badaczy, leki przeciwdepresyjne, anksjolityki i stabilizatory nastroju mogą odegrać taką rolę. Opublikowano wstępne doniesienie, przedstawiające wyniki pierwszej fazy badań prowadzonych w ramach programu *the Hillside Hospital Recognition and Prevention – RAP*, dotyczące grupy 27 adolescentów i młodych dorosłych z rozpoznaniem zwiastunów schizofrenii (DSM-IV), sugerujące, że leki z grupy SSRI mogą być w tych przypadkach skuteczne, a nawet być może wykazują działanie

przeciwpsychotyczne – zapobiegają pojawieniu się psychozy, a także istotnie poprawiają funkcjonowanie społeczne [13].

Jeśli jednak rozpocznie się leczenie przeciwpsychotyczne w przypadku rozpoznania fazy prepsychotycznej schizofrenii, to następnym problemem jest ustalenie czasu kontynuowania tego leczenia. McGorry proponuje, aby je utrzymywać przez 6 miesięcy. Nie wiadomo, jak długo powinno ono trwać i czy obowiązują podobne zasady jak w przypadku, gdy rozpoznano już schizofrenię. Brak jest badań naturalistycznych nie leczonych pacjentów, mających na celu ustalenie wariantów naturalnego przebiegu choroby, a jak powszechnie wiadomo, schizofrenia jest heterogennym zaburzeniem – tak pod względem etiologicznym, jak i klinicznym [39].

Wczesna interwencja farmakologiczna w okresie zwiastunów wymaga zmiany tradycyjnego myślenia diagnostycznego, nowych prób zdefiniowania różnych postaci okresu zwiastunowego, opracowania zasad i realizowania wczesnej obserwacji w przypadku osób z grupy podwyższonego ryzyka rozwoju schizofrenii. Celem tych działań powinna być ocena rozwoju, być może wdrożenie określonych metod diagnostycznych, np. neuropsychologicznych (ocena deficytów poznawczych), neurofizjologicznych (np. ruchów gałek ocznych), a także ściśle zdefiniowanie podstaw do rozpoczęcia leczenia [16, 21].

Wczesna identyfikacja pacjentów z początkiem procesu schizofrenicznego wymaga edukacji społeczeństwa na temat pierwszych objawów rozwoju tej choroby. Szczególnie ważna wydaje się edukacja lekarzy, celem wykluczenia identyfikacji fałszywie pozytywnych, prowadzących bez potrzeby do wieloletniego leczenia lekami przeciwpsychotycznymi. W tej sytuacji wątpliwości nie budzi jedynie wczesna interwencja psychologiczna czy psychospołeczna zastosowana w grupie osób z podejrzeniem fazy prepsychotycznej schizofrenii, czy też wykazujących pewne niespecyficzne objawy psychiczne i należących do grupy wysokiego ryzyka rozwoju schizofrenii [5].

PIŚMIENNICTWO

1. American Psychiatric Association 1983. DSM-III. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Wyd. 3. Washington, DC: APA; 1983.
2. American Psychiatric Association 1987. DSM-III-R. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Wyd. 3. Revised. Washington, DC: APA; 1987.
3. American Psychiatric Association 1994. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: APA; 1994.
4. Barnes TRE, Hutton SB, Chapman MJ, Mutsatsa S, Puri BK, Joyce EM. West London first-episode study of schizophrenia: clinical correlates of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 207-11.
5. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (supl 33): 53-9.
6. Birchwood M. Psychological and social treatments: course and outcome. *Curr Opin Psychiatry* 1999; 12: 61-6.
7. Birchwood M, McMillan JF. Early intervention in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1993; 27: 374-8.
8. Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, McDowell JE, Braff DL. Neurobiological measures of schizotypal personality disorder: defining and inhibitory endophenotype? *Am J Psychiatry* 2002; 159 (5): 869-71.
9. Carbone S, Harrigan S, McGorry P, Curry C, Elkins K. Duration of untreated psychosis and 12-month outcome in first episode psychosis: the impact of treatment approach. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 96-104.
10. Copolov D, Crook J. Biological markers and schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 (supl): 108-12.
11. Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM. Treatment of the schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophr Res* 2001; 51: 31-8.
12. Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kliling L. Cognitive and behavioral precursor of schizophrenia. *Dev Psychopathol* 1999; 11: 487-508.
13. Cornblatt B, Obuchowski M, Ditowsky K, Siiger A, Malhotra A, Becker J, Shah M, Pappadopulos E. The Hillside RAPP clinic: a research/early intervention for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* 1999; 36: 6.
14. Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 60-6.
15. De Grazia D. Ethical issues in early - intervention clinical trials involving minors at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 51: 77-86.
16. Faloony IRH, Coverdale JH, Laidlaw TM, Merry S, Kydd RR, Morosini P, OTP Collaborative Group. Early intervention for schizophrenic disorders. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (supl 33): 33-8.
17. Faraone SV, Green AI, Seidman LJ, Tsuang MT. "Schizotaxia": clinical implications and new directions for research. *Schizophr Bull* 2001; 27: 1-18.
18. Faraone SV, Brown CH, Glatt SJ, Tsuang MT. Preventing schizophrenia and psychotic behaviour: definitions and methodological issues. *Can J Psychiatry* 2002; 47 (6): 527-37.
19. Gaebel W, Janner M, Frommann N, Pietzcker A, Kopcke W, Linden M, Muller P, Muller-Spahn F, Tegeler J. Prodromal states in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2000; 41, 2 (supl 1): 76-85.
20. Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fatkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 6: 209-23.
21. Hale A, Martin S, Coxon G, Clark S, Peveler R, Haygarth L, McCreddie R, de Pauw, McDonald G, Fleming B. Consensus statement on schizophrenia standards in care for first episode patients and those with acute exacerbation. Abstracts XXI Congress ICNP; 1998 July 12-16; Glasgow.
22. Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Lopoulos P, Miller D. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 808-15.
23. Jarema M, red. Pierwszy epizod schizofrenii. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2001.
24. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult

- schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994; 344: 1398–1402.
25. Klosterkotter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 158–64.
 26. Kojima T, Matsushima E, Ohta K, Toru M, Yong-Hua Han, Yu-Cin Shen, Moussaoui D, David I, Sato K, Yamashita I, Kathmann N, Hippus H, Thavundayil JX, Lal S, Vasvan Nair NP, Potkin SG, Prilipko L. Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia – a WHO multi-center study. *Schizophr Res* 2002; 52: 203–13.
 27. Kopala LC, Good KP, Fredrikson D, Whitehorn D, Lazier L, Homer WG. Risperidone in first-episode schizophrenia: improvement in symptoms and pre-existing extrapyramidal symptoms. *Int J Psych Clin Prac* 1998; 2 (supl 1): 19–25.
 28. Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (supl 11): 68–71.
 29. Lieberman JA, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, Woerner M, Borenstein M. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 369–76.
 30. Lieberman JA, Jody D, Geisler S, Vital-Herne J, Alvir JM, Walsleben J, Woerner MG. Treatment outcome of first episode schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 92–6.
 31. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JMJ, Bilder R. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (supl 9): 5–9.
 32. Linszen D, Lenior M, Haan L, Dingemans P, Gersons B. Early intervention, untreated psychosis and the course of early schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (supl 33): 84–9.
 33. Linszen D, Dingemans P, Lenior M. Early intervention an five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. 2001; 51: 55–61.
 34. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhof DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1183–8.
 35. Malla AM, Norman RMG. Treating psychosis: Is there more to early intervention than intervening early? *Can J Psychiatry* 2001; 46: 645–8.
 36. Malla AK, Norman RMG, Voruganti LP. Improving outcome in schizophrenia: the case for early intervention. *Can Med Assoc J* 1999; 160: 843–6.
 37. Malla AK, Norman RMG. Prodromal symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 487–93.
 38. McGlashan TH. Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (supl 33): 3–6.
 39. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: A evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996; 22: 305–26.
 40. McGorry PD, McFarlane C, Patton G, Bell R, Jackson H, Hibbert M. The prevalence of prodromal symptoms of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 241–9.
 41. Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am Psychol* 1962; 17: 927–38.
 42. Norman RMG, Malla AK. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychol Med* 2001; 31: 381–400.
 43. Power P, Elkins K, Adlard S, Curry C, McGorry P, Harrigan S. Analysis of the initial treatment phase in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (supl 37): 71–6.
 44. Rybakowski JK, Borkowska A, Drózd W. Treating prodromal symptoms of schizophrenia in high-risk subjects with low dose risperidone. 14th ECNP Congress; 2001 October 13–17; Istanbul, Turkey.
 45. Scholten DJ, Malla AK, Norman RM, McLean TS, McIntosh EM. Early intervention in psychosis: the impact of a novel approach to early case detection. *Schizophr Res* 2001; 49: 41–2.
 46. Tsuang MT, Stone WS, Seidman LJ, Faraone SV, Zimmet S, Wojcik J. Treatment of non-psychotic relatives of patients with schizophrenia: four case studies. *Biol Psychiatry* 1999; 41: 1412–8.
 47. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Towards reformulating the diagnosis of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 147: 1041–50.
 48. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Understanding predisposition to schizophrenia: Toward intervention and prevention. *Can J Psychiatry* 2002; 47 (6): 518–26.

49. Verdoux H, Liraud F, Bergey Ch, Assens F, Abalan F, van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res* 2001; 49: 231–41.
50. Waddington JL, Scully PJ, O'Callaghan E. The new antipsychotics and their potential for early intervention in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 28: 207–22.
51. Wyatt RJ, Damiani M, Henter ID. First-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (supl 33): 77–83.
52. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22: 353–70.
53. Yung AR, Philips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, Patton CG, Jackson HJ. Prediction of psychosis: a step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (supl 33): 14–20.
54. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GE, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull* 1996; 22: 283–303.

*Adres: Prof. Jolanta Rabe-Jabłońska,
Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego,
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: jabl@csk.am.lodz.pl*