



FORUM *World Psychiatry*:

Patofizjologia schizofrenii: czy mamy jakieś solidne dowody naukowe interesujące dla klinicystów? *Pathophysiology of schizophrenia: do we have any solid evidence of interest to clinicians?*

Czy mamy jakieś solidne, przydatne klinicznie dowody naukowe dotyczące patofizjologii schizofrenii?¹

Do we have any solid evidence of clinical utility about the pathophysiology of schizophrenia?

STEPHEN M. LAWRIE, BAYANNE OLABI, JEREMY HALL, ANDREW M. McINTOSH

Division of Psychiatry, School of Molecular and Clinical Medicine, Royal Edinburgh Hospital,
Morningside, Edinburgh EH10 5 HF, UK

STRESZCZENIE

Rozpoznanie schizofrenii, jak to przeważnie bywa w praktyce psychiatrycznej, opiera się głównie na wydobywaniu objawów odnoszących się do subiektywnych, chociaż zoperacjonalizowanych kryteriów. Taka diagnoza daje zatem pewne podstawy teoretyczne do postępowania leczniczego. Znacznie bardziej pożądane są jednak obiektywne testy diagnostyczne i terapeutyczne, pod warunkiem rzetelnego pomiaru i interpretacji. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat nastąpił zdecydowany postęp w rozumieniu schizofrenii, lecz nie przywiązywano szczególnej wagi do tego, jak można wykorzystać te informacje w praktyce klinicznej. Dokonujemy tu przeglądu potencjalnej użyteczności najmocniejszych i najlepiej replikowanych czynników ryzyka zachorowania na schizofrenię oraz jej przejawów, z zakresu epidemiologii, procesów poznawczych, biomarkerów we krwi, oraz neuroobrazowania. Szczególny nacisk kładziemy na czułość, swoistość i moc predykcyjną wskaźników patofizjologicznych przy ustalaniu diagnozy, wczesnej diagnozy lub przy przewidywaniu odpowiedzi na leczenie w schizofrenii. Doszliśmy do wniosku, że szereg dostępnych obecnie mierników może zwiększać potencjał ścisłości procesu diagnozy klinicznej w schizofrenii. Sądzymy, że już pora, aby dokonać pełniejszej oceny tych i innych replikowanych w różnych badaniach odchyleń od normy, jako potencjalnie obiektywnych wskaźników diagnostycznych i prognostycznych oraz prowadzić dalsze badania kliniczne, terapeutyczne i nozologiczne w tym kierunku.

SUMMARY

A diagnosis of schizophrenia, as in most of psychiatric practice, is made largely by eliciting symptoms with reference to subjective, albeit operationalized, criteria. This diagnosis then provides some rationale for management. Objective diagnostic and therapeutic tests are much more desirable, provided they are reliably measured and interpreted. Definite advances have been made in our understanding of schizophrenia in recent decades, but there has been little consideration of how this information could be used in clinical practice. We review here the potential utility of the strongest and best replicated risk factors for and manifestations of schizophrenia within clinical, epidemiological, cognitive, blood biomarker and neuroimaging domains. We place particular emphasis on the sensitivity, specificity and predictive power of pathophysiological indices for making a diagnosis, establishing an early diagnosis or predicting treatment response in schizophrenia. We conclude that a number of measures currently available have the potential to increase the rigour of clinical assessments in schizophrenia. We propose that the time has come to more fully evaluate these and other well replicated abnormalities as objective potential diagnostic and prognostic guides, and to steer future clinical, therapeutic and nosological research in this direction.

Słowa kluczowe: schizofrenia / etiologia / patofizjologia / diagnoza / wczesna diagnoza / odpowiedź na leczenie / moc prognostyczna / iloraz prawdopodobieństwa

Key words: schizophrenia / etiology / pathophysiology / diagnosis / early diagnosis / treatment response / predictive power / likelihood ratio

¹ Tłumaczenie artykułu z *World Psychiatry* 2010; 10:19-31, organu *World Psychiatric Association* za życzliwą zgodą wydawcy. Tłumaczenie: dr n. hum. Barbara Mroziak.

W codziennej praktyce psychiatrycznej rozpoznanie ustala się na podstawie konstelacji objawów zauważonych u pacjenta, z niewielkim udziałem obserwowalnych objawów przedmiotowych i praktycznie bez żadnych laboratoryjnych badań diagnostycznych. Stawia to psychiatrię w niezwyklej, lecz nie jedynej w swoim rodzaju sytuacji w porównaniu z innymi dyscyplinami medycznymi [1,2]. Trafność diagnostyczna, prognozowanie, plany postępowania leczniczego i ocena leczenia zależą od stosunkowo subiektywnych ocen klinicysty, podlegają zatem nieuprawnionym wpływom czynników kulturowych i wartościowaniu [3,4]. Istnieje pilna potrzeba opracowania obiektywnych testów po to, by ulepszyć klasyfikację zaburzeń psychicznych, dokonać stratyfikacji pacjentów na bardziej jednorodne grupy i odpowiednio zaplanować ich leczenie. Nacisk, jaki kładzie się w obecnych badaniach naukowych na „biomarkery” genetyczne, oparte na białkach i związane z metodami obrazowania, może pomóc w przejściu od diagnoz syndromologicznych do klasyfikacji etiologicznej i/lub patofizjologicznej, a także wspomóc badania nad określaniem celów terapeutycznych.

W ciągu mniej więcej 100 lat, jakie upłynęły odkąd po raz pierwszy opisano [5] i nazwano [6] schizofrenię, może i udoskonalono kryteria diagnostyczne, lecz proces diagnozy w praktyce codziennej pozostał w zasadzie taki sam. Psychiatrizy opierają się na opisie objawów przez pacjenta, badaniu stanu psychicznego i obserwacji zachowania, zgodnie z listą kategorii w DSM-IV i ICD-10. W obu podręcznikach obecność jednego z objawów pierwszorzędowych (*first rank symptoms*, FRS) Schneidera zwykle wystarcza do rozpoznania schizofrenii. Te kryteria diagnostyczne ułatwiły prowadzenie badań nad przyczynami schizofrenii, osiągnięto też wyraźny postęp w rozumieniu pochodzenia i rozwoju tej choroby. Ustalono kilka niebudzących wątpliwości czynników ryzyka zachorowania na schizofrenię [7,8] i dokonano już rzetelnej replikacji imponującego zbioru wyników badań genetycznych, anatomicznych, funkcjonalnych, neurofizjologicznych i neuropsychologicznych dotyczących patofizjologii schizofrenii [9,10]. Kluczową kwestią kliniczną jest jednak to, czy o naturze schizofrenii dowiedzieliśmy się czegoś, co mogłoby się przydać w leczeniu naszych pacjentów.

W niniejszym przeglądzie zajmujemy się tym pytaniem pod kątem stawiania diagnozy, wczesnej diagnozy oraz przewidywania odpowiedzi terapeutycznej. Przyjęliśmy postępowanie polegające na identyfikacji najbardziej solidnych wyników badań oraz omówieniu ich potencjalnych zastosowań w praktyce klinicznej, w zakresie cech klinicznych, danych z wywiadu chorobowego, badania procesów poznawczych, biomarkerów w osoczu, obrazowania strukturalnego i funkcjonalnego, oraz wskaźników elektrofizjologicznych.

METODA PRZEGLĄDU

Ponieważ bardziej interesuje nas tutaj przydatność kliniczna niż istotność statystyczna, koncentrujemy się na badaniach, które dostarczają danych o czułości i swoistości zmiennych traktowanych jako pomoc diagnostyczna, o mocy predyktywnej wyniku testu (badania diagnostycznego) i/lub prawdopodobieństwie, że wynik testu danego pacjenta wskazuje na występowanie schizofrenii. Warto zauważyć, że czułość i swoistość są na ogół stałymi właściwościami testu (badania diagnostycznego), przydatnymi przy planowaniu świadczeń zdrowotnych, nie zaś wtedy, gdy ma się do czynienia z poszczególnymi pacjentami. Pozytywna wartość predyktywna (PPW) lub negatywna wartość predyktywna (NPW) wyniku testu określa poziom ryzyka dla danego pacjenta, co jest przydatne klinicznie, lecz PPW i NPW są wskaźnikami opartymi na rozpowszechnieniu, a zatem poziomie wykonania, czyli wyniki testu mogą się w dużym stopniu zmieniać w różnych warunkach badania [11]. Współczynniki prawdopodobieństwa (*likelihood ratios*, LR) umożliwiają wykorzystanie danych o czułości i specyficzności do obliczenia implikacji wyników testu w przypadku określonego pacjenta [12–14]. Z grubsza biorąc, współczynniki prawdopodobieństwa dodatniego wyniku testu (LR+) wynoszące powyżej 5, a jeszcze lepiej powyżej 10, zwiększają ryzyko zaburzenia odpowiednio o około 30% lub 45%. W tym ostatnim przypadku oznaczałoby to wyraźną zmianę poziomu prawdopodobieństwa sprzed testu, wynoszącego, powiedzmy 50% (czyli maksymalnej niepewności) na prawdopodobieństwo 95% po teście (czyli wysoce prawdopodobne). Może się to początkowo wydawać dziwnym sposobem postępowania, lecz, na przykład, na tym opiera się kwestionariusz CAGE służący do wykrywania problemów alkoholowych, czy *Mini Mental State Examination* do diagnozowania otępienia [15,16].

Do opracowania testu diagnostycznego są nam potrzebne badania przekrojowe, w których porównuje się reprezentatywną populację pacjentów z nieprzypadkami (z grupą kontrolną w celu postawienia diagnozy, lub z innymi rozpoznaniem – przy diagnozie różnicowej); wszystkich oceniono za pomocą złotego standardu oraz przebadano danym testem tak, by badający nie wiedział, do której grupy należy osoba badana. W odniesieniu do testów przeznaczonych do wczesnej diagnozy oraz oceny odpowiedzi na leczenie potrzebne jest nam badanie podłużne, najlepiej prospektywne, kohorty pacjentów ocenianych przed zachorowaniem lub po wystąpieniu stanu chorobowego i obserwowanych tak długo, aż ich choroba nie budzi już wątpliwości, przy czym ubytek obserwowanej grupy w okresie katamnetycznym (do momentu końcowego badania) powinien wynosić najwyżej 20%.

W naszym przeglądzie staraliśmy się zidentyfikować replikowane wyniki badań naukowych na podstawie systematycznych przeglądów poświęconych diagnozie, wczesnej diagnozie i odpowiedzi na leczenie schizofrenii, uwzględniając rzetelność badania diagnostycznego, wielkość różnicy między schizofrenią a grupą kontrolną, oraz zdolność różnicowania między schizofrenią a chorobą dwubiegunową. W każdym z wyróżnionych zakresów poszukiwaliśmy przede wszystkim prac przeglądowych, w których zwracano uwagę na rzetelność pomiaru, heterogeniczność i tendencyjność publikacji². Dawaliśmy pierwszeństwo przeglądom, w których opisywana wielkość efektu (d Cohena) wynosiła 1 lub więcej, ponieważ z grubsza i na ogół odpowiada to odrębnym, w 70% niepokrywającym się rozkładom danych, oraz ilorazowi szans (*odds ratio*, OR) wynoszącemu w przybliżeniu 5 (17).

DIAGNOZA

W codziennej praktyce lekarskiej zbierając wywiad stawia się „hipotezy” diagnostyczne. Danych potwierdzających lub podważających owe hipotezy poszukuje się za pomocą badania fizykalnego oraz (idealnie) dodatkowych badań diagnostycznych. W psychiatrii po podobnym etapie początkowym następuje badanie stanu psychicznego, które obejmuje nie tylko ocenę wyglądu, zachowania i wypowiedzi pacjenta bardziej jawną niż w pozostałych dyscyplinach medycyny, ale także kilka pytań będących dalszym zbieraniem wywiadu oraz jakieś testy procesów poznawczych, często o wątpliwej trafności. My, psychiatrzy, mamy dziwną awersję do fizykalnego badania naszych pacjentów i zdumiewająco chętnie akceptujemy w dokumentacji lekarskiej formułę „OUN w zasadzie w normie”, kiedy prawdopodobnie oznacza to, że w ogóle nie próbowano przeprowadzić badania neurologicznego. Możemy brać pod uwagę możliwe „organiczne” podłoże „wtórnej schizofrenii” i zastanawiać się nad skierowaniem pacjenta na badania obrazowe mózgu w przypadkach niezwyklej, ale sprawa zwykle na tym się kończy.

Aby przedstawić kontekst kliniczny i umożliwić porównanie z badaniami laboratoryjnymi, zajmiemy się najpierw dowodami naukowymi dotyczącymi kluczowych aspektów badania klinicznego przy rozpoznawaniu schizofrenii.

Wywiad chorobowy i badanie kliniczne

Objawy psychotyczne

Chociaż jest to sprzeczne z intuicją i mimo potencjalnej tautologii, poszczególne typy objawów psychotycznych same w sobie nie są mocnym kore-

latem schizofrenii. Dziwaczne urojenia, na przykład, są wskaźnikiem mniej rzetelnym (średni wskaźnik kappa z różnych badań wynosi 0,5, czyli „umiarkowany”) niż urojenia w ogóle (0,7 czyli „znaczny stopień zgodności”) [18] i mają niewielką swoistość, chociaż ich pozytywna wartość predykcyjna (PWP) wynosi aż 0,82 w serii 214 kolejno przyjętych przypadków [19]. Podobnie, objawy pierwszorzędowe Schneidera są przereklamowane jako patognomoniczne, ponieważ z jednej strony, zbyt rzadko występują aby mogły być użyteczną pomocą diagnostyczną, zwłaszcza, jeśli są ściśle zdefiniowane, a z drugiej – zbyt często obserwuje się je w innych zaburzeniach psychotycznych [20]. Peralta i Cuesta [21] zbadali 660 hospitalizowanych pacjentów z „pełnym spektrum” zaburzeń psychotycznych i stwierdzili, że każdy poszczególny objaw pierwszorzędowy zwykle miał współczynnik prawdopodobieństwa (LR+) rzędu 1–2 dla schizofrenii, w zależności od objawu i badanych kryteriów diagnostycznych, natomiast żaden objaw pierwszorzędowy nie miał LR+ powyżej 4.

Czynniki ryzyka jako pomoc diagnostyczna

Istnieją klarowne dowody naukowe na to, że kilka zmiennych zwiększa ryzyko schizofrenii w stopniu istotnym statystycznie [7,8,22]. W Tabeli 1 zestawiono niektóre z nich. Rzeczywiście, wiele z tych czynników ryzyka, zwłaszcza występowanie schizofrenii w rodzinie i historia rozwoju, traktuje się niekiedy jako dane potwierdzające przy diagnozowaniu schizofrenii, lecz jest to nieformalny i zmienny sposób postępowania. Czynniki te rzadko podwyższają ryzyko bardziej niż pięciokrotnie w stosunku do wyjściowego poziomu ryzyka w populacji ogólnej, wynoszącego około 1%. Podwyższenie poziomu ryzyka nawet do około 10% w przypadku występowania schizofrenii u krewnego pierwszego stopnia [10] najwyraźniej nie jest bardzo pomocne, zaś rzetelne uzyskanie takiej informacji mogłoby wymagać ustrukturyzowanych procedur diagnostycznych [23].

Tabela 1. Najlepiej replikowane czynniki ryzyka schizofrenii (adaptacja na podstawie 7,22)

Table 1. Best replicated historical risk factors for schizophrenia (adapted from 7,22)

Zmienna	Poziom ryzyka	Główna publikacja
Występowanie w rodzinie	RR do 50	Gottesman (10)
Status imigranta	OR = 5	Cantor-Graae i Seltzen (27)
Trudności społeczne w dzieciństwie	OR do 5	Tarbox i Pogue-Geile (110)
Powikłania położnicze	OR = 2–3	Cannon i in. (26)
Używanie kanabis	OR = 2–3	Moore i in. (29)

RR – współczynnik ryzyka; OR – iloraz szans (*odds ratio*)

² *publication bias* – wykazywana przez autorów, recenzentów i redaktorów tendencja do faworyzowania badań, które przyniosły statystycznie istotne wyniki pozytywne, natomiast pomijania równie dobrych metodologicznie badań nierozstrzygających lub przynoszących wyniki negatywne (przyp. tłum.).

Występowanie takich czynników ryzyka byłoby pomocne w diagnozie różnicowej, zwłaszcza w warunkach szpitalnych (gdzie rozpowszechnienie psychoz jest znacznie większe), ponieważ główne psychozy mogą częściowo występować w czystej postaci [24], zaś pochodzenie ze środowiska miejskiego i zaburzenia rozwoju mogą być silniejszymi czynnikami ryzyka schizofrenii niż choroby dwubiegunowej [22].

Z drugiej strony, chociaż ryzyko schizofrenii wyraźnie wzrasta wskutek doznanych powikłań położniczych (PP), dodatkowe ryzyko spowodowane przez którekolwiek powikłanie z osobna jest dużo mniejsze, a PP prawdopodobnie zwiększają szanse wystąpienia całego szeregu zaburzeń neurorozwojowych [25,26]. Gdyby ktoś chciał wykorzystać w praktyce klinicznej związek między imigracją a schizofrenią, mimo heterogeniczności [27], szybko mógłby się spotkać z zarzutami o rasizm. Regularne używanie kanabis jest czynnikiem ryzyka schizofrenii [28,29], lecz czasami twierdzi się, bez specjalnych dowodów naukowych, że może to nie być związek przyczynowy, tzn. że osoby z pre-schizofrenią zaczynają używać kanabis być może próbując samoleczenia [30]. Tym niemniej, z randomizowanych badań kontrolowanych jasno wynika, że kanabinoidy przepisywane na receptę, na przykład, chorym na raka jako środki przeciwwymiotne zwiększają ryzyko halucynacji (omamów) około sześciokrotnie, zaś urojeń ponad ośmiokrotnie [31]. Zatem kanabis być może tylko wywołuje objawy psychotyczne, a do wystąpienia schizofrenii konieczny jest jakiś czynnik dodatkowy, a przynajmniej długotrwałe używanie narkotyku. Standardowa praktyka kliniczna polegająca na rozpoznaniu psychozy indukowanej przez kanabis lub inny środek psychoaktywny u osób regularnie używających takich środków i uważna obserwacja, czy nie rozwinię się u nich schizofrenia, jest więc prawdopodobnie racjonalna. Nie są nam jednak znane żadne prace, w których takie postępowanie badano czy też porównywano w tym kontekście zalety subiektywnych i obiektywnych metod oceny używania kanabis.

Miejmy nadzieję, że nie ma już wątpliwości, iż rzeczywiście korzystamy z czynników ryzyka przy diagnozowaniu schizofrenii, lecz obecnie robimy to niesystematycznie.

Fizyczne objawy przedmiotowe

Mimo niechęci do fizykalnego badania naszych pacjentów wiadomo, że niektóre fizyczne objawy przedmiotowe są czynnikami ryzyka schizofrenii i mają potencjalne znaczenie patofizjologiczne. Pomniejsze „anomalie” fizyczne, takie, jak nieprawidłowy obwód czaszki, hiperteloryzm i nie-praworęczność są jednak zbyt niespecyficzne i tylko trochę zwiększają ryzyko schizofrenii [32,33], natomiast dermatoglify (układy linii papilarnych) są trudne do oceny [34]. „Miękkie” objawy neurologiczne (MON) są bardziej obiecujące, ponieważ literatury wynika, że 50–60% chorych na schizofrenię ma obserwowalne deficyty w zakresie integracji sensorycznej i koordynacji ruchowej w porównaniu z około 5% osób z grupy kontrolnej [35]. W niedawnej szczegółowej, systematycznej pracy przeglądowej i meta-analizie Chan i in. [36] stwierdzili, że ogólna wielkość efektu wynosi 1,08, co oznacza, że porównywane populacje są w 73% odrębne [17]. Efekt ten jest prawdopodobnie zawyżony, ponieważ przy tego rodzaju badaniach diagnostycznych trudno przestrzegać zasady, że badający nie wie, czy osoba badana jest pacjentem, czy też należy do grupy kontrolnej. Wystąpiła jednak głównie niewyjaśniona heterogeniczność statystyczna oraz dowody tendencji publikacji, które można przypisać temu, że trudno rzetelnie potwierdzić te słusznie nazwane zjawiska.

Rygorystyczna ocena MON może być szczególnie trudna u pacjentów z najostrzejszymi psychozami. Co więcej, chociaż wiadomo, że tych objawów nie można po prostu przypisać leczeniu przeciwpsychotycznym, nie wiadomo, w jakim stopniu odzwierciedlają one charakter leżących u ich podłoża patofizjologicznych procesów schizofrenii, ponieważ w badaniach rzadko zajmowano się specyficznością choroby [35]. Zakładając jednak, że pewne MON mogą w większym stopniu zależeć od genetycznych czynników pośredniczących [37], i że MON mogą być wskaźnikiem prognostycznym dla klinicznych i funkcjonalnych wyników leczenia [35], ten obszar wygląda naprawdę obiecująco jako przedmiot przyszłych badań o nastawieniu klinicznym (zob. tabela 2). Być może warto uwzględnić rzetel-

Tabela 2. Duże efekty systematycznie uzyskiwane w meta-analizach dotyczących badania fizykalnego i oceny funkcji poznawczych u pacjentów ze schizofrenią w porównaniu z grupą kontrolną.

Table 2. Large consistent effects from meta-analyses of studies of physical and cognitive examinations of patients with schizophrenia versus controls

	Wielkość efektu w porównaniu z grupą kontrolną	Inne niż u krewnych	Widoczny w pierwszym epizodzie	Swoistość wobec choroby dwubiegunowej	Inne zagadnienia
„Miękkie” objawy neurologiczne	1,08, ale z heterogenicznością (Chan i in., 36)	tak	tak	wymaga dalszych badań	rzetelność i praktyczność „ślepej” oceny diagnostycznej; pewne obszary i pozycje mogą być bardziej diagnostyczne
Iloraz inteligencji (IQ)	1,10, ale z heterogenicznością (Heinrichs i Zakzanis, 38)	tak	tak, przynajmniej częściowo, ale możliwa progresja	przedchorobowe deficyty IQ mogą różnicować	różne metody

ność i swoistość diagnostyczną poszczególnych objawów przedmiotowych w obrębie głównych kategorii MON i ich prawdopodobne podłoże anatomiczne, oraz analizować bardziej szczegółowo takie objawy, jak zręczność motoryczna (mózdzek), prymitywne odruchy (płat czołowy), sekwencjonowanie motoryczne (kora przedczołowa) oraz integracja sensoryczna (płat ciemieniowy) – nie poprzestając jedynie na globalnym wyniku w skali MON.

Badanie funkcji poznawczych

Badanie funkcji poznawczych w codziennej praktyce psychiatrycznej przeprowadza się zwykle przy użyciu kilku szybkich testów, przeważnie o nieudowodnionej rzetelności i trafności. Rygorystyczna ocena funkcjonowania poznawczego nie jest postępowaniem rutynowym poza sytuacją badań naukowych, ale pacjenci ze schizofrenią niewątpliwie mają cały szereg deficytów poznawczych [38], z których większość ujawnia się w pierwszym epizodzie (39). W meta-analizach stwierdzono duże ($d > 1$) deficyty w zakresie ogólnego poziomu inteligencji [38–40], szybkości przetwarzania informacji [41], różnych aspektów pamięci [38,39,42,43], fluencji słownej [44], poznania społecznego [43] oraz teorii umysłu [46]. Nadal jednak trudno ustalić, czy istnieją jakieś specyficzne deficyty poza ogólnym obniżeniem poziomu funkcjonowania. Za przyczyny znacznej heterogeniczności badań można uznać: wpływ stanu psychicznego na poziom funkcjonowania i współdziałania, fakt funkcjonowania wielu pacjentów na poziomie niekiedy zbliżonym do normy, a także zróżnicowanie badanych populacji oraz sposobu przeprowadzania badania diagnostycznego i oceny wyników.

Z punktu widzenia patofizjologii nasuwa się kolejny problem: wydaje się, że wiele z tych deficytów poznawczych istnieje już przed wystąpieniem psychozy, z dalszą deterioracją po zachorowaniu, przynajmniej w niektórych przypadkach. Na to wszystko prawdopodobnie nakładają się czynniki ryzyka, wpływ leczenia oraz inne aspekty choroby [40,47]. W obszernej literaturze w bardzo niewielu publikacjach brano pod uwagę potencjalną przydatność diagnostyczną deficytów, chociaż replikowane badania wykazały, że w testach pamięci około 80% pacjentów uzyskuje wyniki poniżej normy [48,49].

Z klinicznego punktu widzenia, większość deficytów widocznych w zadaniach występuje również u pacjentów z chorobą dwubiegunową i depresją psychotyczną, chociaż w nieco mniejszym stopniu [50–52]. Ogólne obniżenie funkcjonowania intelektualnego stwierdza się jednak częściej w schizofrenii niż w chorobie dwubiegunowej, zwłaszcza przed rozpoznaniem [38,51]. Możliwe, że informacja o poziomie I.I., a szczególnie o obniżeniu I.I. w stosunku do okresu

przedchorobowego byłaby przydatna przy rozpoznawaniu [54,55], albo przy identyfikacji podgrupy osób obarczonych ryzykiem niepomyślnego rokowania i/lub potrzebujących agresywnego leczenia. Zważywszy na heterogeniczność ocen I.I. w schizofrenii, sensowne byłoby również oszacowanie osobno takich aspektów, jak szybkość przetwarzania informacji czy fluencja słowna, być może w ramach krótkiego badania diagnostycznego przy użyciu narzędzi o sprawdzonych właściwościach psychometrycznych, jak np. „Krótka skala oceny kognitywnej w schizofrenii” (BACS, *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*) [55].

Badanie krwi w kierunku „biomarkerów”

Genomika

Dobrze wiadomo, że schizofrenia ma duży komponent dziedziczny. Czynniki genetyczne oraz interakcje gen-środowisko wyjaśniają w 80% predyspozycję do zachorowania na schizofrenię [10,56]. Ponieważ fenotyp kliniczny jest złożony, a patofizjologia ma prawdopodobnie charakter poligeniczny, trudno było znaleźć wchodzące w grę geny. Szereg zbieżnych danych uzyskanych w ostatnich latach w badaniach nad sprzężeniami [57] i asocjacją genów, oraz w badaniach na zwierzętach systematycznie wskazuje na kilka genów. Najbardziej spójne wyniki badań dotyczą „haplotypu islandzkiego” w obrębie genu neuroreguliny-1 [58], chociaż ze względu na ogólny iloraz szans (OR) wynoszący około 2 oraz dalszą niepewność co do tego, który konkretnie genotyp wchodzi tu w grę, pozostaje to wyłącznie przedmiotem zainteresowań badawczych. Dzięki niedawno opracowanej pełnej mapie genomu ludzkiego przeprowadzono kilka badań asocjacyjnych całego genomu w schizofrenii. Meta-analiza tych badań ujawniła liczne małe efekty na przestrzeni całego genomu, przy czym najsilniejszy efekt ogólny (OR w przybliżeniu 1,09) uzyskano dla genu ZNF804 A, kodującego przypuszczalne białko palca cynkowego [59].

Zidentyfikowano również rzadkie warianty zwiększające ryzyko zachorowania na schizofrenię. Chyba najbardziej uderzającym przykładem jest gen DISC1 (*Disrupted in Schizophrenia -1*, uszkodzony w schizofrenii), zidentyfikowany w dużej szkockiej rodzinie, w której translokacja chromosomowa wiąże się dużą liczbą przypadków schizofrenii [60], chociaż owa translokacja może być charakterystyczna tylko dla tej rodziny, a w dodatku zwiększa także ryzyko choroby dwubiegunowej i depresji. Mniejsze anomalie chromosomowe, znane jako warianty liczby kopii (CNV, *copy number variants*), również częściej występują u chorych na schizofrenię niż u osób z grupy kontrolnej. Stosunkowo częstym przykładem jest delecja 22q11, występująca w zespole podniebionosercowo-twarzowym, która wiąże się ze znacznie

podwyższonym ryzykiem zachorowania na schizofrenię (RR ~ 30x). Warto zauważyć, że w tym obszarze genomu znajduje się gen COMT (katechol-O-metylotransferazy), uczestniczący w metabolizmie dopaminy, który także może zwiększać ryzyko zachorowania na schizofrenię, zwłaszcza w rodzinach, w których choruje wiele osób. W początkowych badaniach całego genomu w poszukiwaniu wariantów liczby kopii (CNV) uzyskano zbieżne, replikowane wyniki wskazujące na związek schizofrenii z rzadkimi delecjami 1q21.1, 15q11.2 i 15q13.3. Kilka rzadkich CNV łącznie może podwyższyć ryzyko wystąpienia schizofrenii, zwłaszcza bardziej rozwojowych postaci tej choroby, lecz nie wydaje się, aby duże CNV miały znaczenie w chorobie dwubiegunowej. Jak się wydaje, CNV (z delecjami 22q11.2 włącznie) wyjaśniają najwyżej 2% zachorowań na schizofrenię [61]. Wprowadzenie rutynowych badań przesiewowych pacjentów w kierunku CNV byłoby jednak przedwczesne, zarówno dlatego, że dopiero trzeba ustalić, czy jest to związek przyczynowy, jak i dlatego, że uzyskane informacje mogą nie mieć wpływu na postępowanie lecznicze.

Proteomika

Ilościowe i jakościowe konfiguracje białek w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) i osoczu krwi są potencjalnie diagnostycznymi i prognostycznymi biomarkerami w schizofrenii i innych zaburzeniach psychicznych [62–64]. Duże zainteresowanie wzbudził poziom czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) w osoczu chorych na schizofrenię, ponieważ BDNF odgrywa rolę w proliferacji i różnicowaniu neuronalnym oraz neuroprzekaznictwie dopaminy. Badania, w których porównywano pacjentów ze schizofrenią z grupą kontrolną przyniosły jednak bardzo niejasne wyniki. Również wyniki badań nad epidermalnym czynnikiem wzrostu były niejednoznaczne. Bardziej spójne są wyniki kilku badań potwierdzających związek między schizofrenią a S100B, biał-

kiem wiążącym wapń, wytwarzanym głównie przez astrocyty, gdzie podwyższenie stężenia tego białka prawdopodobnie następuje wskutek rozpadu astrocytów. W większości badań odnotowano wzrost poziomu S100B w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym w schizofrenii [65–68].

Na potencjalne znaczenie odporności w patogenezie schizofrenii wskazują wyniki badań świadczące o zmianie stężenia kilku cytokin pozapalnych w osoczu krwi. Potvin i in. (69) przeanalizowali dane z 62 badań, w których uczestniczyło łącznie 2298 pacjentów ze schizofrenią oraz 1858 zdrowych ochotników. Autorzy stwierdzili systematyczne podwyższenie poziomu interleukiny 6 (Il-6), rozpuszczalnego receptora Il-2, oraz antagonisty receptora Il-1, a także obniżenie poziomu Il-2 *in vitro* w schizofrenii. Spadek stężenia Il-6 obserwuje się jednak również w depresji, zaś stres i przyrost masy ciała są potencjalnymi czynnikami zakłócającymi [70]. Takie dane podkreślają, jak wielką ostrożność należy zachować przy interpretacji tych badań, zwłaszcza jeśli przypomnimy sobie osławioną „różową plamkę” (*pink spot*) w moczu pacjentów ze schizofrenią w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku, czy spójne wyniki badań z lat osiemdziesiątych wskazujące na spadek poziomu monoaminooksydazy (MAO) w płytkach krwi, jak się w końcu okazało, związany z paleniem papierosów [71].

Badania obrazowe mózgu

Ogromna liczba zbieżnych danych z badań naukowych świadczy o rozmaitych nieprawidłowościach struktury, funkcji i elektrofizjologii mózgu u pacjentów ze schizofrenią w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej [72,73] (przykłady podano w tabeli 3). Podobnie jak w badaniach procesów poznawczych, tu także nie bardzo wiadomo, kiedy powstają te odchylenia od normy. W literaturze dotyczącej obrazowania jednak mniej danych świadczy o heterogeniczności przy porównaniu różnych badań, natomiast więcej dowodów wskazuje na swoistość schizofrenii w porównaniu z chorobą dwubiegunową.

Tabela 3. Duże efekty systematycznie uzyskiwane w meta-analizach badań obrazowych mózgu, w których porównywano pacjentów z grupą kontrolną.

Table 3. Large consistent effect sizes from meta-analyses of brain imaging studies in patients versus controls

	Wielkość efektu w porównaniu z grupą kontrolną	Inne niż u krewnych	Widoczny w pierwszym epizodzie	Swoistość wobec choroby dwubiegunowej	Inne zagadnienia
Regionalna objętość mózgu w strukturalnym badaniu rezonansu magnetycznego	do 0,86, w niektórych badaniach z heterogenicznością (Wright i in., 36)	tak, przynajmniej hipokamp i układ komorowy	tak, przynajmniej hipokamp i układ komorowy	objętość ciała migdałowatych może różnicować, ale bywa zależna od wieku i leczenia	metody rozpoznawania wzorców mogą być bardziej diagnostyczne
Obniżona aktywacja płatów czołowych (<i>hypofrontality</i>)	0,64 w spoczynku; 1,13 podczas aktywności (Zakzanis i Heinrichs, 85)	tak	tak	być może aktywność grzbietowo-bocznej kory przedczołowej	należy uwzględnić poziom wykonania
Negatywna fala niezgodności (<i>mismatch negativity</i> , MMN)	0,99 (Umbricht i Krjjes, 98)	możliwe	możliwe, ale możliwa pewna progresja	możliwe	

Badania obrazowe struktury mózgu

Obrazowanie strukturalne metodą rezonansu magnetycznego (sMRI) jest techniką stosunkowo prostą, tania i dostępną, która obecnie wygląda na najbardziej obiecujące obiektywne badanie diagnostyczne w kierunku schizofrenii. Wielkość efektów jest mała, lecz metody pomiaru są z natury ilościowe. Chyba najbardziej dobitnym dowodem mocy dyskryminacyjnej tego podejścia było przełomowe badanie wykazujące, że bliźnięta monozygotyczne, z których jedno choruje na schizofrenię, można od siebie odróżnić po prostu oglądając wyniki ich badania sMRI, zwłaszcza obraz komór mózgu i przyśrodkowych płatów skroniowych, w ponad 80% z 15 porównywanych par [74]. Oczywiście, podaż bliźniąt w praktyce klinicznej jest mała. Bardziej realistyczne jest posłużenie się dowodami przedstawionymi w już obszernej literaturze poświęconej sMRI w schizofrenii, świadczącymi o systematycznym, choć stosunkowo niewielkim zmniejszeniu objętości całego mózgowia, kory przedczołowej i płatów skroniowych ($d = 0,2-0,4$), a także systematycznym zmniejszeniu objętości ciał migdałowatych ($d \sim 0,7$) w schizofrenii [75–77]. Co więcej, zmiany sMRI stwierdzone w schizofrenii są mniej wyraźne u krewnych chorego oraz innych osób z grupy wysokiego ryzyka, pojawiają się mniej więcej w okresie zachorowania i przeważnie są widoczne podczas pierwszego epizodu [78]. Wielkość efektu jest większa w schizofrenii niż w chorobie dwubiegunowej [79,80], zaś w chorobie dwubiegunowej ciała migdałowate mogą być nawet duże lub w normie [79], może zwłaszcza u młodszych pacjentów. Zasluguje to na intensywne badania jako możliwy czynnik różnicujący, chociaż rzetelny pomiar objętości tak małej struktury sprawia trudności techniczne.

Przy użyciu zautomatyzowanych maszyn wektorów wspierających (SVM, *support vector machines*) przeprowadzono ostatnio szereg analiz danych uzyskanych metodą sMRI w schizofrenii (81). Generalnie, 80–90% pacjentów można zidentyfikować na podstawie ich podobieństwa do grupowego wzoru dla schizofrenii [82–84], chociaż te badania charakteryzuje tendencja do dość kołowego posługiwania się różnicami międzygrupowymi, na których opiera się klasyfikację grup, a ponadto brak przekonującej zgodności co do anatomicznych wzorów zróżnicowania. Do wyzwań, jakie stoją przed tymi badaniami, należy różnicowanie między schizofrenią a chorobą dwubiegunową, opracowanie odczytów indywidualnych obrazów sMRI, sprawdzenie różnych modeli przy użyciu rozmaitych programów komputerowych oraz porównanie ich z innymi technikami diagnostycznymi, w tym z innymi metodami obrazowania mózgu.

Funkcjonalne obrazowanie mózgu i elektrofizjologia Obniżenie aktywacji płatów czołowych

Obniżenie aktywacji kory przedczołowej jest jednym z najbardziej spójnych wyników badań nad

schizofrenią. W meta-analizie 21 badań przeprowadzonych metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w trybie spoczynkowym Zakzanis i Heinrichs [85] uzyskali efekt ogólny rzędu $-0,64$, czyli 60% obszar wspólny rozkładów danych, a w serii 9 badań z zastosowaniem PET po aktywacji efekt jeszcze większy, $-1,13$, czyli 40% obszar wspólny, chociaż autorzy nie badali wpływu heterogeniczności ani tendencyjności publikacji. Jak się obecnie podaje, na podstawie badań metodą funkcjonalnego MRI (fMRI) nie można obliczyć ogólnej wielkości efektu, lecz w badaniach nad pamięcią operacyjną wyraźnie widoczne jest obniżenie aktywacji grzbietowo-bocznej kory przedczołowej [86], natomiast w zadaniach na pamięć werbalną – deficyt dolnej części grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (lewej półkuli) [87]. Funkcjonalne badania obrazowe, zwłaszcza fMRI, analizuje się na ogół raczej relatywnie niż w kategoriach bezwzględnych, preferowanych w badaniach diagnostycznych. Tym niemniej, w kilku badaniach klasyfikacyjnych stwierdzono, że aktywacja grzbietowo-bocznej kory przedczołowej może odróżnić schizofrenię od choroby dwubiegunowej [88,89], zaś podobnie wysoką trafność diagnostyczną ($>80\%$) opisano w odniesieniu do aktywności sieci w trybie domyślnym [90] oraz spoczynkowego fMRI [91]. W niedawnej pracy stwierdzono jednak mniejsze zróżnicowanie, być może dlatego, że różnice w poziomie wykonania zadań zaciemniły obraz [92]. Trzeba będzie sprawdzić, jak wypadnie takie podejście w sytuacji najtrudniejszej do różnicowania, tzn. wówczas, gdy uczestniczące w badaniu osoby z chorobą dwubiegunową doznają aktywnych objawów psychotycznych.

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)

PET używano również do oznaczania receptorów neuroprzekaznikowych *in vivo*, przede wszystkim receptorów dopaminy D2. Jest to dziedzina kontrowersyjna, lecz stwierdzono ogólny wzrost liczby receptorów D2, z wielkością efektu $1,47$, w serii 17 badań sekcyjnych i przeprowadzonych przy użyciu PET [93], między innymi z udziałem osób dotychczas nieleczonych farmakologicznie. Co więcej, bardzo zbieżne wyniki badań w literaturze wykazują wzrost aktywności presynaptycznej w prążkowie, o czym świadczy zwiększone uwalnianie dopaminy pod wpływem amfetaminy oraz większy wychwyty F-DOPA w schizofrenii [95], chociaż różnicowanie między schizofrenią a chorobą dwubiegunową w okresie występowania objawów psychotycznych jest raczej nieprawdopodobne.

Elektrofizjologia

Nieliczne badania na temat czułości i swoistości danych z EEG w diagnozie różnicowej schizofrenii przyniosły bardzo rozbieżne wyniki [96].

Kilka wskaźników odpowiedzi neuronalnej na bodźce, zwłaszcza P300 i P50, świadczy o dużej wielkości efektów w porównaniu z grupą kontrolną, lecz także o wysokim poziomie niewyjaśnionej heterogeniczności przy porównaniu różnych badań [97]. W badaniach stwierdza się na ogół niemal równie duże efekty u krewnych pacjenta, co nasuwa przypuszczenie o większym ładunku cech niż stanu w tych efektach, i być może ich mniejszej przydatności diagnostycznej. Negatywny fala niezgodności wygląda jednak pod tymi względami obiecująco (zob. Tabela 3) i może być specyficzna [98]. Na zakończenie, jedyne, lecz imponujące badanie przeprowadzone w siedmiu ośrodkach współpracujących ze Światową Organizacją Zdrowia, w którym analizowano eksploracyjne ruchy oczu 145 pacjentów ze schizofrenią, wykazało ponad 85% czułość i swoistość w porównaniu z depresją i zdrowymi osobami z grupy kontrolnej [99], chociaż wyniki niedawnego wielośrodkowego badania japońskiego były mniej udane [100].

WCZESNA DIAGNOZA

Diagnozy mają znaczenie dla porozumiewania się i prognozowania, ale szczególnie dla planowania działania. Wczesna diagnoza tak naprawdę jest zbliżona do trafnego prognozowania, u kogo z grupy rozwinię się interesujące nas zaburzenie, a u kogo nie. Badania nad wczesną diagnozą wymagają zatem długiego okresu obserwacji, przy czym najlepiej byłoby, gdyby wszelkie czynniki prognostyczne były jednoznacznie zdefiniowane i mierzone, oraz poprawiały się dzięki temu, co można obecnie osiągnąć w praktyce. Znowu zatem zajmiemy się najpierw potencjalną rolą objawów psychotycznych we wczesnej diagnozie.

Cechy kliniczne

Objawy psychotyczne jako czynniki prognostyczne

Wykazano, że szereg objawów psychopatologicznych wieku dziecięcego ma wartość prognostyczną dla schizofrenii. Do najbardziej prognostycznych należały: objawy psychotyczne opisywane przez dziecko w wieku lat 11 (zwiększają 16 razy ryzyko wystąpienia zaburzeń podobnych do schizofrenii w wieku lat 26) [101]; zaburzenia osobowości ze spektrum schizofrenii u nastoletnich poborowych do armii izraelskiej (mężczyzn), zwiększające 21,5 raza ryzyko wystąpienia schizofrenii [102]; oraz rozpoznanie nadużywania alkoholu, dowolnego zaburzenia osobowości lub nadużywania substancji psychoaktywnych u 18–19-letnich poborowych do armii szwedzkiej, zwiększające ryzyko wystąpienia późniejszej schizofrenii (odpowiednie wartości OR: 5,5, 8 i 14) [103].

Te efekty statystyczne nie były jednak dostatecznie potwierdzone w innych badaniach i zbyt często wiążą się z fałszywie pozytywnymi rozpoznaniem, aby mogły być przydatne klinicznie.

Wczesna diagnoza staje się praktycznie i etycznie prostsza w przypadku pacjentów zgłaszających się z objawami prodromalnymi. Klösterkötter i in. [104] przez dziesięć lat obserwowali 160 pacjentów z objawami prodromalnymi i stwierdzili, że dziesięć „objawów podstawowych”, (m.in. subtelne zaburzenia życia psychicznego, takie jak podatność na stres) ma pozytywną wartość prognostyczną (PWP) rzędu ponad 70%, co jednak wymaga jeszcze replikacji. Najczęściej stosuje się kryteria ultra-wysokiego ryzyka (UHR, *ultra high risk*), pomyślane jako metoda prognostyczna umożliwiająca przewidywanie przejścia w psychozę u pacjentów przychodni w Melbourne [105]. Wskaźnik częstości przejścia w psychozę (nie tylko schizofrenię) wynosił początkowo aż 54% w ciągu 12 miesięcy, przy zarówno PWP, jak NWP powyżej 80% [106], lecz te wartości stałe malały z upływem czasu oraz w innych warunkach, tak, że obecnie wskaźnik częstości przejścia może być niski, tylko 14% po 12 miesiącach i 19% po 18 miesiącach [107].

W kilku prospektywnych badaniach obserwowano kohorty dzieci i dorastających z grupy wysokiego ryzyka genetycznego ze względu na pokrewieństwo z osobami ze schizofrenią (rodzice lub krewni). Dostyc zbieżne wyniki tych badań [108] wskazują na zaburzenia myślenia i objawy negatywne, dysfunkcje behawioralne lub neuromotoryczne, oraz deficyty uwagi i pamięci jako czynniki prognostyczne, lecz tylko w dwóch pracach dane te przedstawiono w kontekście prognozy klinicznej. W badaniu *New York High Risk Project* (NYHRP) moc prognostyczna objawów dla wystąpienia schizofrenii w wieku dorosłym nie była taka wysoka [107]. W *Edinburgh High Risk Study* (EHRS), w którym początkowy wskaźnik ryzyka przejścia w schizofrenię wynosił 21/162 (13%), objawy psychotyczne stwierdzone tylko w wywiadzie miały pozytywną wartość prognostyczną (PWP) 25%, schizotypowe zaburzenia osobowości tylko w wywiadzie – PWP 29%, natomiast najsilniejszym ze wszystkich czynnikiem prognostycznym były cechy schizotypowe stwierdzone na podstawie samoopisowego kwestionariusza (*the Rust Inventory of Schizotypal Cognitions*, RISC, PWP 50%). Wszystkie powyższe czynniki odznaczały się jednak NWP ponad 90%, zaś wyniki w skali RISC odpowiadają współczynnikowi prawdopodobieństwa (LR+) >5 [109].

Prognozowanie na podstawie czynników ryzyka

We wspomnianych badaniach prospektywnych kohort młodych ludzi z grupy wysokiego ryzyka

genetycznego stwierdzono również szereg nieprawidłowości behawioralnych okresu dzieciństwa i dojrzewania, które są prognostyczne dla późniejszego wystąpienia psychozy. Miały one zwykle większą moc prognostyczną niż występowanie schizofrenii w rodzinie, migracja, powikłania położnicze czy regularne używanie kanabis [108]. W badaniu EHRS żaden z tych czynników ryzyka nie był istotnym statystycznie predyktorem schizofrenii, w odróżnieniu od kilku prognostycznych aspektów zachowania w dzieciństwie, ustalonych na podstawie wypełnionej przez matki skali Achenbach [109]. Tarbox i Pogue-Geile [110] w niedawnym podsumowaniu literatury przedmiotu doszli do wniosku, że „niski poziom nieodróżnionego funkcjonowania społecznego” jest umiarkowanym czułym czynnikiem prognostycznym dla schizofrenii wśród dzieci w wieku 7–8 lat w populacji ogólnej; natomiast w przypadku dzieci z grupy wysokiego ryzyka słabe funkcjonowanie społeczne może być całkiem czułym wskaźnikiem prognostycznym dla schizofrenii już w wieku 5–6 lat. Biorąc jednak pod uwagę szacunkową wielkość efektu (d) wynoszącą około 1, oraz iloraz szans (OR) około 5–6, próba przewidywania psychozy na tej podstawie byłaby błędem. Nawet przy podwyższonym początkowym poziomie ryzyka rzędu 13% w badaniu EHRS, czułość i swoistość takich zachowań byłaby zbyt niska [109].

Prognozowanie na podstawie badania fizykalnego i testów neuropsychologicznych

W badaniu NYHRP potomstwo rodziców ze schizofrenią przebadano testami neuropsychologicznymi najpierw w wieku 7–12 lat, a następnie w okresie średniej dorosłości oceniano pod kątem rozpoznań związanych ze schizofrenią. Stwierdzone w dzieciństwie deficyty uwagi, pamięci werbalnej i ogólnych umiejętności ruchowych umożliwiły identyfikację, odpowiednio, 83%, 75% i 58% osób z psychozami; 50% zidentyfikowano na podstawie tych trzech zmiennych łącznie. Optymistyczne jest to, że u potomstwa dwóch innych grup rodzicielskich poziom deficytów w zakresie wymienionych trzech zmiennych był niski i że nie miały one związku z innymi zaburzeniami psychicznymi w żadnej z grup. Częstość rozpoznań fałszywie pozytywnych wynosiła jednak od 18% do 28%, co autorzy słusznie uznali za niewystarczającą podstawę do przepisywania leków przeciwpsychotycznych [111]. Michie i in. [112] stwierdzają, że podobny poziom fałszywie pozytywnych rozpoznań, (21%), jest zbyt wysoki i nie do przyjęcia u dzieci diagnozowanych z powodu długotrwałych deficytów uwagi. Co gorsze, negatywne objawy schizofrenii nie były czynnikami prognostycznymi dla objawów lub schizofrenii w badaniu EHRS [113],

a testy poznawcze były najwyżej słabymi predyktorami [114].

Prognozowanie wielozmiennowe

Przedmiotem kilku badań prowadzonych obecnie na całym świecie było prognozowanie na podstawie kombinacji objawów i innych zmiennych. Wyniki są niejednoznaczne. Chociaż takie cechy, jak dziwaczne myślenie i schizotypia były powszechnie replikowane to zwykle wchodziły w skład odmiennych modeli wielozmiennowych [104,105,107]. W prospektywnym badaniu *North American Prodrome Longitudinal Study* (NAPLS) obserwowano 291 pacjentów zgłaszających się do leczenia i spełniających kryteria objawów prodromalnych. W tej grupie 35% osób zachorowało na schizofrenię. Spośród 77 zmiennych pięć cech wyjściowych przyczyniało się wyłącznie do prognozowania psychozy: ryzyko genetyczne wystąpienia schizofrenii z pogorszeniem funkcjonowania w ostatnim okresie (jedno z kryteriów ultra-wysokiego ryzyka), większe nasilenie dziwacznych treści myślowych i podejrzliwości/paranoi, większe upośledzenie funkcjonowania społecznego, oraz nadużywanie substancji psychoaktywnych w wywiadzie [116]. Algorytmy prognostyczne, w których łączono 2 lub 3 z tych zmiennych spowodowały radykalny wzrost pozytywnej mocy prognostycznej (do 80%) w porównaniu z samymi kryteriami ultra-wysokiego ryzyka. W równie imponującym badaniu *European Prediction Of Psychosis* (EPOS) uzyskano wysoką rzetelność w postaci wysokiego stopnia zgodności między sędziami oceniającymi ponad 60 pozycji kwestionariuszy/skal, oraz optymalną prognozę na podstawie sześciu zmiennych (objawy pozytywne, dziwaczne myślenie, zaburzenia snu, schizotypowe zaburzenia osobowości, najwyższy poziom funkcjonowania w ubiegłym roku, oraz poziom wykształcenia w latach). Ta kombinacja daje pozytywny współczynnik prawdopodobieństwa ponad 10 [107], wymaga jednak replikacji. W badaniu nie potwierdzono mocy prognostycznej ani kryteriów opracowanych w Bonn [104], ani z badania NAPLS [116].

Badania krwi

Opisane wyżej biomarkery genomowe teoretycznie mogłyby służyć do prognozowania schizofrenii we wczesnym stadium rozwoju, na wiele lat przed zachorowaniem. Istnieją jednak tylko dwa badania, w których pobierano krew przed postawieniem diagnozy, ponadto w obu pracach badano raczej dorosłych niż dzieci, być może ze względów praktycznych i etycznych. W badaniu EHRS poziom NRG1 wiązał się z wystąpieniem objawów psychotycznych [117], podczas gdy polimorfizm alleli Val/Met genu COMT był jedynym wynikiem badania krwi prognostycz-

nym dla schizofrenii (allel Val ma PWP 39%, NWP 93%) [118]. Wynik ten uzyskał częściowe potwierdzenie w badaniu replikacyjnym, które wykazało interakcję COMT-kanabis [119], chociaż takiej interakcji nie było w EHRS. Wyniki te niewątpliwie wymagają klaryfikacji, zanim analizę genotypu będzie można zastosować jako marker diagnostyczny w grupach wysokiego ryzyka.

Neuroobrazowanie

Opublikowano obecnie szereg prac badawczych, w których u osób z grupy wysokiego ryzyka genetycznego lub z objawami prodromalnymi wykonano początkowe badanie obrazowe, a później oceniano je pod kątem przejścia w psychozę, częściowo powtórnie metodami obrazowania. Zmniejszenie gęstości istoty szarej w korze oczodołowo-czołowej [120–122] i w przyśrodkowej części płata skroniowego [120,122] klarownie potwierdzono teraz w badaniach replikacyjnych, chociaż liczebności badanych prób są małe. W trzech badaniach analizy te poszerzono o dziedzinę kliniczną. Schobel i in. [124] stwierdzili, że wzrost objętości krwi w mózgu w obszarze CA1 hipokampa po wzmocnieniu kontrastowym jest czynnikiem prognostycznym dla późniejszej psychozy, który ma PWP 71% i NWP 82%. Koutsouleris i in. [125] stwierdzili, że ogólna trafność klasyfikacji przy użyciu SVM (maszyny wektorów nośnych) wynosi około 90% przy różnicowaniu grup ryzyka i osób zdrowych z grupy kontrolnej. Analiza krzywych ROC (*receiver operator characteristic*) zastosowana w odniesieniu do zmian istoty szarej w dolnej części płatów skroniowych w EHRS wykazała, że zmiany te są znacznie silniejszym czynnikiem prognostycznym dla wystąpienia schizofrenii niż jakakolwiek inna zmienna w tym badaniu, mają bowiem współczynnik prawdopodobieństwa ponad 10 (126; PWP 60%, NWP 92%).

Oczywiście, byłoby znacznie łatwiej i taniej, gdyby na podstawie jednego początkowego badania obrazowego można było prognozować wystąpienie schizofrenii. Kilka zespołów przedstawiło badania weryfikujące tę koncepcję, chociaż wyniki są niejasne. Jak wykazali w niedawnym systematycznym przeglądzie literatury Smieskova i in. [127], replikacyjne przekrojowe badania przy użyciu morfometrii opartej na pomiarze sygnału w wokselu potwierdziły zmniejszenie objętości istoty szarej w korze płatów czołowych i zakrętu obręczy u osób w stanie prep-sychotycznym, chociaż objętość całego mózgowia i/lub ogólna objętość istoty szarej była systematycznie większa. Faktycznie, w badaniu EHRS większe pofałdowanie kory przedczołowej w pierwszym badaniu obrazowym miało PWP 67%, będąc najsil-

niejszym wyjściowym czynnikiem prognostycznym [128]. Wskazuje to na radykalny spadek objętości mniej więcej w okresie zachorowania, co powinno być przedmiotem przyszłych badań, oraz nasuwa przypuszczenie, że największą wartość diagnostyczną miałyby techniki analizy, które mogą uwzględnić wzrost, spadek, a także zmiany w stosunku do poziomu wyjściowego.

PROGNOZOWANIE ODPOWIEDZI NA LECZENIE PRZECIWPSYCHOTYCZNE

Odpowiedź na leczenie ma związek z patofizjologią o znaczeniu klinicznym o tyle, że dostępne metody leczenia oddziałują na podstawowy proces czy procesy chorobowe, a nie tylko poprawiają jakość stan pacjenta. Możemy mieć pewność, że farmaceutyki przeciwpsychotyczne leczą hiperdopamnergę związaną z pozytywnymi objawami psychotycznymi. Chociaż nie wiadomo, czy jest to podstawowy proces chorobowy w schizofrenii, jednak istnieją mocne dowody świadczące, że taka wspólna ścieżka patyogenetyczna prowadzi do ostrych urojeń i omamów.

Kliniczne czynniki prognostyczne

Wielokrotnie stwierdzano związek kilku zmiennych z historią choroby (takich, jak nasilenie objawów, subiektywnie i obiektywnie oceniana wczesna odpowiedź na lek, oraz czas trwania nieleczzonej psychozy) z dobrą odpowiedzią na leki przeciwpsychotyczne, lecz bardzo niewielu badaczy zajmowało się właściwościami tych zmiennych w kontekście prognozowania [129,130]. Do najnowszych przykładów należy próba prognozowania na podstawie początkowych wyników w „Skali objawów pozytywnych i negatywnych” (PANSS) odpowiedzi na lek w 2. tygodniu leczenia, lecz uzyskane wartości prognostyczne były niskie (131). Leucht i in. [132] wykazali, że prognozowanie za pomocą „Krótkiej skali oceny psychiatrycznej” (BPRS) braku odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia z PWP >80% jest możliwe tylko wtedy, gdy nie było absolutnie żadnej poprawy w ciągu pierwszych dwóch tygodni. Prognozowanie remisji można poprawić wprowadzając badanie diagnostyczne po 4. i 6. tygodniach, lecz wzrost trafności prognozy jest w najlepszym razie umiarkowany i jest nieprawdopodobne, aby był użyteczny klinicznie [133].

Drug Attitude Inventory (DAI, inwentarz postaw wobec leków) jest samoopisowym kwestionariuszem składającym się z 30 pozycji, ma dobre właściwości psychometryczne i dużą wartość diagnostyczną, być może dlatego, że bada zarówno wczesną subiektywną odpowiedź na lek, jak i pozytywne postawy wobec leczenia farmakologicznego [134], a obie te zmienne mają

związek z przestrzeganiem zaleceń lekarskich. Wyniki w skali DAI, a także standaryzowane oceny nasilenia objawów i rezultatów leczenia można by z pożytkiem włączyć do rutynowej praktyki klinicznej, przynajmniej po to, by za ich pomocą rzetelnie określić postawy pacjentów wobec leczenia oraz sprawdzić, czy leczenie pomogło im na tyle, że warto je kontynuować.

Biologiczne czynniki prognostyczne

Biomarkery odpowiedzi na leczenie wprawdzie nie mają ostrej konkurencji, ale jeszcze długa droga przed nimi. Wyższe poziomy leków przeciwpsychotycznych w osoczu oraz podwyższony poziom kwasu homowanilinowego (HVA) i innych markerów obwodowych w osoczu (i płynie mózgowo-rdzeniowym) w licznych badaniach okazały się związane z odpowiedzią na lek, lecz replikowalność, wartość diagnostyczna i możliwość wykorzystania tych wyników w praktyce jest niejasna [135]. Co więcej, poziom stężenia w osoczu sam w sobie w najlepszym razie często bywa pośrednim wskaźnikiem aktywności korowej. Większość potencjalnych farmakogenetycznych czynników prognostycznych odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne zawiodła na etapie powtarzalności wyników. Intrygujące dane wskazujące, że allel Val genu COMT może prognozować odpowiedź na olanzapinę [136], że gen receptora 102-T/C 5-HT_{2A} jest związany z odpowiedzią na klozapinę [137], i że allel DRD3 Ser ma związek ze słabą odpowiedzią na klozapinę [138] – wszystkie te wyniki oczekują na replikację zewnętrzną. Tylko allel Del polimorfizmu -141C Ins/del DRD2 systematycznie wykazuje związek ze (słabszą) odpowiedzią na leki przeciwpsychotyczne przy genotypie Ins/Ins, ale nawet ten efekt jest zbyt mały, aby był przydatny klinicznie [139]. Genetyka odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne może być zatem tak skomplikowana jak genetyka schizofrenii, zaś farmakogenetyka psychozy może również wymagać zbadania wielu genów.

Badania obrazowe – czynniki prognostyczne dla odpowiedzi na leczenie

W odróżnieniu od danych dotyczących diagnozy i wczesnej diagnozy omówionych w powyższym przeglądzie literatury, wskaźniki z zakresu obrazowania strukturalnego wyraźnie nie mają związku z odpowiedzią na leczenie czy opornością lekową [140,141]. Sporo badań wskazuje jednak, że większe odchylenia od normy w obrazach tomografii komputerowej/strukturalnego MRI wiążą się z ogólnie niepomyślnym rokowaniem i złymi wynikami leczenia. Znacznie bardziej obiecujące są wyniki badań metodą obrazowania funkcjonalnego, ponieważ wielokrotnie stwierdzono, że zarówno obniżenie metabolizmu w jądrach podsta-

wy, jak i zwiększone zajęcie receptorów D₂ w prążkowiu ma związek z odpowiedzią na leczenie farmakologiczne [135,142].

Publikowane w literaturze dane dotyczące EEG i odpowiedzi na leczenie są uderzająco zbieżne, a mianowicie nasilenie czynności fal alfa przed i/lub po leczeniu jest czynnikiem prognostycznym dla odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne w pięciu spośród znanych nam sześciu badań [143–148]. Tak częsta replikacja uzasadnia prowadzenie dalszych badań z użyciem PET i EEG nad odpowiedzią na leczenie przeciwpsychotyczne oraz rozpoczęcie ich ewaluacji pod kątem ich potencjalnego znaczenia klinicznego. Prognozowanie na podstawie PET tak naprawdę mogłoby być przydatne do przewidywania lekooporności na leki przeciwpsychotyczne pierwszej lub drugiej generacji, jeszcze bardziej – do prognozowania odpowiedzi na klozapinę, a być może także do pomiaru odpowiedzi na pojedynczą dawkę próbną w celu wyboru leku i ustalenia dawkowania dla danego pacjenta. Tymi zagadnieniami trzeba się jednak szczegółowo zająć w dodatkowych badaniach. Ze względu na większą dostępność i mniejszy koszt, EEG jest najbardziej obiecującym potencjalnym biomarkerem prognostycznym odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne w psychozie, do rutynowego stosowania w praktyce klinicznej.

WNIOSKI I KIERUNKI DALSZYCH BADAŃ

Analizowaliśmy tu możliwość wykorzystania objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz szeregu potencjalnych biomarkerów jako metod służących do obiektywnego diagnozowania schizofrenii w ustalonych przypadkach, prognozowania przejścia w psychozę u osób należących z powodów klinicznych lub genetycznych do grupy wysokiego ryzyka, oraz prognozowania odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne. Zidentyfikowaliśmy prace, które uważamy za najlepsze kandydatury do badań ewaluacyjnych w przyszłości i zaproponowaliśmy wskazówki, jak należałoby prowadzić i opisywać te badania (tabela 4). Niektórzy powiedzą, że to wszystko przedwczesne. Niewątpliwie niemądrze byłoby myśleć, że jesteśmy gotowi do stosowania tych mierników w praktyce klinicznej, lecz uważamy, że już dawno trzeba było zacząć zastanawiać się nad zmiennymi i metodami, które mogą nas doprowadzić do obiektywnego badania diagnostycznego w psychiatrii, a także przedstawiać uzyskane dane w kategoriach wartości prognostycznej i współczynników prawdopodobieństwa, albo przynajmniej w taki sposób, aby te wartości i współczynniki można było obliczyć.

Tabela 4. Podsumowanie wyników badań**Table 4.** Summary of research findings

-
- poszczególne objawy psychotyczne same w sobie nie są silnymi korelatami lub czynnikami prognostycznymi schizofrenii, ponieważ są stosunkowo rzadkie, trudno je rzetelnie stwierdzić, oraz brak im specyficzności.
 - nieprawidłowości rozwojowe (społeczne, czuciowo-ruchowe, intelektualne) stwierdzone czy to w wywiadzie chorobowym, czy podczas badania, zasługują na potencjalną ewaluację jako pomoc diagnostyczna, lecz mogą być po prostu markerami cech.
 - zidentyfikowano szereg genetycznych markerów schizofrenii, lecz trzeba ustalić wpływ tego rodzaju badań w praktyce klinicznej.
 - spośród dostępnych obecnie technik, strukturalne obrazowanie mózgu wygląda najbardziej obiecująco jako pomoc w stawianiu diagnozy oraz we wczesnym wykrywaniu psychozy (przynajmniej w populacji wysokiego ryzyka).
 - obrazowanie funkcjonalne powinno być metodą o większej czułości, lecz jest kosztowniejsze i trudniejsze technicznie. może mieć szczególną wartość przy diagnozie różnicowej i prognozowaniu odpowiedzi na leczenie.
 - obrazowanie i inne metody należy dalej ulepszać, wprowadzając badanie genotypu i/lub innych biomarkerów w miarę ich udostępniania – chociaż przy każdym dodatkowym badaniu fałszywie negatywne rozpoznania stają się coraz większym problemem.
 - idealnym rozwiązaniem byłaby weryfikacja klinicznie istotnych wyników testów w próbach klinicznych, aby ustalić, czy nakład czasu i kosztów korzystnie wpływa na wyniki leczenia pacjenta.
-

Obecny „złoty standard” diagnozowania schizofrenii umożliwia postawienie i przekazanie rzetelnego rozpoznania, ma także pewną wartość prognostyczną w tym sensie, że taka diagnoza oznacza u większości pacjentów niepomyślnie rokowanie. Często twierdzi się, że kryteriom tym brakuje trafności biologicznej, nie ma jednak wątpliwości, że pozwoliły one wyjaśnić różne aspekty patofizjologii schizofrenii i innych psychoz. Granice symptomatologiczne i biologiczne między schizofrenią a chorobą dwubiegunową mogą być nieostre [149,150], lecz tam, gdzie dokonywano bezpośrednich porównań, byliśmy w stanie wskazać pewnie obiecujące kierunki. Całkowicie się zgadzamy (tak naprawdę, głównie to nas skłoniło do napisania tego artykułu), że nasz złoty standard diagnostyczny zaśnieździł i bywa rozmaicie stosowany. Zastąpienie go innym zestawem subiektywnych kryteriów można by jednak porównać do przestawienia leżaków na Titaniku. Jako grupa zawodowa powinniśmy znacznie wyżej mierzyć – dążyć do miar obiektywnych, etiologicznych i/lub patofizjologicznych. Jako dyscyplina medyczna zachowywaliśmy nadmierną ostrożność przy realizacji takiego programu w psychiatrii, częściowo być może z powodu wielkiego szumu wokół testu supresji deksametazonem w depresji, który się zakończył niepowodzeniem [151].

Za najważniejszą część tego artykułu uważamy fragment poświęcony diagnozie, ponieważ wszyscy klinicyści mają dostęp do odpowiedniej populacji pacjentów, diagnoza jest już zwykle postawiona, a zatem tam właśnie największy wpływ miałoby podejście obiektywne. Trzeba dokonać formalnej oceny epidemiologicznych czynników ryzyka ze względu na to, w jakim stopniu zasadnie powinny zwiększać podejrzenie (czy prawdopodobieństwo) diagnozy, zwłaszcza przy uwzględnieniu innych czynników, takich, jak potencjalne przyczynowe specyfikatory psychozy. Musimy również ustalić, czy istnieją jakieś rzetelne „miękkie objawy przedmiotowe” oraz jak te objawy

i krótkie testy pogorszenia intelektualnego w stosunku do poziomu przedchorobowego będą funkcjonować w praktyce klinicznej, czyli na ile są praktyczne i użyteczne w przypadku pacjentów z ostrą psychozą. W międzyczasie genetycy powinni ustalić, jak mamy odróżnić gen przyczynowy, kiedy taki zobaczymy, i jak postępować z pacjentami, którzy są nosicielami takiego genu. Chyba najbardziej obiecujące dla diagnostyki są „biomarkery” w badaniach obrazowych, lecz specjaliści zajmujący się obrazowaniem powinni opracować techniki ilościowe nadające się do stosowania w indywidualnych przypadkach i umożliwiające różnicowanie o decydującym znaczeniu: między schizofrenią a chorobą dwubiegunową z objawami psychotycznymi. Jeśli objętość ciała migdałowatych ma być cechą różnicującą, być może trzeba będzie dokonać jej standaryzacji dla różnych grup wiekowych i z uwzględnieniem rodzaju przyjmowanych leków, natomiast wzory aktywacji w obrębie grzbietowo-bocznej kory przedczołowej będą wymagały standaryzacji uwzględniającej poziom wykonania zadań testowych oraz być może IQ, chociaż można by to obejść przy użyciu spoczynkowych funkcjonalnych badań obrazowych.

Nie mniej ważne jest stawianie diagnozy we wcześniejszych stadiach choroby i prognozowanie odpowiedzi terapeutycznej, lecz te kierunki badań wydają się mniej praktyczne. Czynniki ryzyka są zbyt rzadkie i mają za małą moc prognozowania psychozy, aby mogły mieć dużą wartość diagnostyczną w przypadku ludzi w zasadzie zdrowych, niezależnie od kwestii etycznych nierozzerwalnie związanych z prognostycznymi badaniami genetycznymi oraz perspektywą przepisywania leków o nieudowodnionej konieczności wielu osobom przez całe lata, zanim kilka z nich zachoruje. Wczesna diagnoza staje się bardziej praktyczna i etycznie prostsza w okresie zbliżonym do zachorowania, bo wtedy nasilenie objawów, zaburzenia myślenia, schizotypia, używanie kanabis i obrazowanie mózgu

znowu wyglądają obiecująco. Kwestią co najmniej dyskusyjną pozostaje jednak: w jakim stopniu korzystałoby się z prognostycznych testów w kierunku schizofrenii czy odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne, nawet gdyby czynniki prognostyczne były mocne, zważywszy na ograniczone środki finansowe dla służb wczesnej interwencji, ograniczony wybór dostępnych obecnie metod leczenia, oraz niedostępność technik obrazowania czy badań genetycznych w większości klinik nawet w tak zwanych krajach rozwiniętych.

Jeszcze ważniejsze niż te kwestie szczegółowe jest na tym etapie podejście ogólne. Tym niezwykle istotnym aspektem badań nad diagnozą, o którym się często zapomina, jest konieczność rzetelnej weryfikacji proponowanej pomocy diagnostycznej na innej, niezależnej i najlepiej równie dużej kohorcie, także metodą ślepej próby (bez informacji o diagnozie). Ponieważ dopasowane modele wielozmiennowe zawsze działają „w sposób optymistyczny”, czyli są „zbyt dobrze dopasowane” do danych, na podstawie których opracowano model, potrzebna jest walidacja na niezależnej próbie, aby kontrolować owo „szyte na miarę” modelowanie. Jeśli chodzi o wyniki badań, jakie opisaliśmy, nie są nam znane żadne przykłady takiego postępowania z udziałem rzeczywiście niezależnej kohorty. Wymaga to badań klinicznych na dużą skalę, w których mogą być potrzebne różnorodne podejścia informatyczne, m.in. modele obliczeniowe dla relacji mózg-umysł, bazy danych normatywnych i chorobowych do porównań, wielozmiennowe algorytmy prognostyczne, i tak dalej [152,153]. Wielopoziomowe modele obejmujące zmienne neurobiologiczne, socjobiograficzne i środowiskowe mogą zwiększyć trafność prognostyczną, lecz każda dodatkowa dziedzina wnosi również potencjalną zmienność, zależnie od warunków badania, poziomu ekspozycji i zgodności ocen sędziów, zwiększając również ryzyko rozpoznań fałszywie negatywnych.

Największą przeszkodą, z jaką mogą mieć do czynienia badacze kliniczni starając się podjąć takie badania i zmienić praktykę diagnostyczną w psychiatrii jest obawa o to, jaki wielką trzeba mieć pewność co do etiologicznego czynnika ryzyka lub mechanizmu psychopatologicznego, zanim się go wybierze jako test lub pomoc diagnostyczną. Jest to oczywiście pytanie zasadne, lecz nie dotyczy tego, co najważniejsze – przynajmniej z klinicznego punktu widzenia – a mianowicie, czy obecność jakiegoś markera u danego pacjenta przenosi go poza próg, za którym diagnoza, czy wynikająca z niej strategia postępowania leczniczego prawdopodobnie przyniesie mu korzyści. Samo ustalenie potrzebnych wskaźników i progów będzie wymagało formalnych badań. Klinicyści będą musieli uczestniczyć w dużych, prostych badaniach, aby zidentyfikować objawy przedmiotowe i podmiotowe

oraz testy o największej przydatności klinicznej. Tak działa medycyna, a przy dodatkowych badaniach, tak osiąga się w niej postęp. Tą właśnie drogą musi pójść psychiatria, jeśli mamy zacząć posługiwać się obiektywnymi wskaźnikami, aby oprzeć na nich klasyfikację i praktykę psychiatryczną. Przyszłość psychiatrii jako dyscypliny medycznej może od tego zależeć.

PIŚMIENNICTWO

1. Kendell RE. The role of diagnosis in psychiatry. Oxford: Blackwell, 1975
2. Kendell RE, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4–12
3. Alarcón RD. Culture, cultural factors and psychiatric diagnosis: review and projections. *World Psychiatry* 2009; 8: 131–9
4. Fulford KW, Broome M, Stanghellini G et al. Looking with both eyes open: fact and value in psychiatric diagnosis? *World Psychiatry* 2005;4:78–86
5. Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Barth, 1896
6. Bleuler E. *Dementia praecox, or the group of schizophrenias*. New York: International University Press, 1911
7. Cannon M, Jones P. Schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60: 604–13
8. Murray RM, Jones PB, Susser E et al (eds). *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002
9. Lawrie SM, Johnstone EC, Weinberger DR. *Schizophrenia: from neuroimaging to neuroscience*. Oxford: Oxford University Press, 2004
10. Gottesman II. *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: Freeman Press, 1991
11. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. New York: Little Brown, 1987
12. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH et al. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*, 2nd ed. Boston: Little Brown, 1991
13. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS et al. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000
14. Lawrie SM, McIntosh AM, Rao S. *Critical appraisal for psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000
15. Kitchens JM. Does this patient have an alcohol problem? *JAMA* 1994;272:1782–7
16. Holsinger T, Deveau J, Boustani M et al. Does this patient have dementia? *JAMA* 2007;297:2391–404
17. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. New York: Academic Press, 1988
18. Bell V, Halligan PW, Ellis HD. Diagnosing delusions: a review of inter-rater reliability. *Schizophr Res* 2006;86:76–9
19. Goldman D, Hien DA, Haas GL et al. Bizarre delusions and DSM-III-R schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:494–9
20. Crichton P. First-rank symptoms or rank-and-file symptoms? *Br J Psychiatry* 1996;169:537–40
21. Peralta V, Cuesta MJ. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. *Br J Psychiatry* 1999;174:243–8
22. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia: „just the facts”. What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102:1–18
23. Fogelson DL, Nuechterlein KH, Asarnow RF et al. Validity of the family history method for diagnosing schizophrenia, schizophrenia-related psychoses, and schizophrenia-spectrum personality disorders in

- first-degree relatives of schizophrenia probands. *Schizophr Res* 2004; 68:309–17
24. Goldstein JM, Buka SL, Seidman LJ et al. Specificity of familial transmission of schizophrenia psychosis spectrum and affective psychoses in the New England family study's high-risk design. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:458–67
 25. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167:786–93
 26. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetrical complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080–92
 27. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12–24
 28. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005;19:187–94
 29. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319–28
 30. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry* 2008;7:68–71
 31. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323:16–21
 32. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML et al. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;89:72–85
 33. Sommer I, Ramsey N, Kahn R et al. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2001;178: 344–51
 34. Bramon E, Walshe M, McDonald C et al. Dermatoglyphics and schizophrenia: a meta-analysis and investigation of the impact of obstetric complications upon a-b ridge count. *Schizophr Res* 2005; 75:399–404
 35. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005;31:962–77
 36. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW et al. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press)
 37. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW et al. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:889–96
 38. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426–45
 39. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23:315–36
 40. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008;165:579–87
 41. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:532–42
 42. Aleman A, Hijman R, de Haan EH et al. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1358–66
 43. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM et al. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:889–905
 44. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cogn Neuropsychiatry* 2005;10: 1–33
 45. Hoekert M, Kahn RS, Pijnenborg M et al. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;96:135–45
 46. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109:1–9
 47. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA et al. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1297–304
 48. Kelly C, Sharkey V, Morrison G et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys. 20. Cognitive function in a catchment area- based population of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177: 348–53
 49. Al-Uzri MM, Reveley MA, Owen L et al. Measuring memory impairment in community-based patients with schizophrenia. Case-control study. *Br J Psychiatry* 2006;189:132–6
 50. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull* 2010;36:36–42
 51. Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S et al. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 2009;21:336–56
 52. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009; 195:475–82
 53. Keefe RSE, Easley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2005;57:688–91
 54. Keefe RS. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 2008; 7:22–8
 55. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004; 68:283–97
 56. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1187–92
 57. Ng MY, Levinson DF, Faraone SV et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009;14:774–85
 58. Munafo MR, Atwood AS, Flint J. Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:9–12
 59. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008;40:1053–5
 60. St. Clair D, Blackwood D, Muir W et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990;336:13–9
 61. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry* (in press)
 62. Lakhani SE, Kramer A. Schizophrenia genomics and proteomics: are we any closer to biomarker discovery? *Behav Brain Funct* 2009;5:2
 63. Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:127–55
 64. Taurines R, Dudley E, Grassl J et al. Proteomic research in psychiatry. *J Psychopharmacol* (in press)
 65. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999;45:1508–11
 66. Rothermundt M, Missler U, Arolt V et al. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Mol Psychiatry* 2001; 6:445–9
 67. Rothermundt M, Falkai P, Ponath G et al. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Mol Psychiatry* 2004;9:897–9
 68. Tan Y, Luo X, Yang F et al. Elevated serum S100B protein in first-episode drug-naïve Chinese patients with schizophrenia. *Schizophr Res* (in press).
 69. Potvin S, Stip E, Sepehry AA et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008; 63:801–8
 70. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446–57
 71. Zureick JL, Meltzer HY. Platelet MAO activity in hallucinating and paranoid schizophrenics: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1988;24:63–78

72. Heinrichs RW. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:379–94
73. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN et al. Schizophrenia, „just the facts”: what we know in 2008. Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89–107
74. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990;322: 789–94
75. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998;172:110–20
76. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16–25
77. Davidson L, Heinrichs RW. Quantification of brain imaging findings on the frontal and temporal lobes in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003;122: 69–87
78. Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J et al. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophr Bull* 2008;34:330–40
79. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: metaanalysis. *Br J Psychiatry* 2009;195:194–201
80. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;117: 1–12
81. Davatzikos C, Shen D, Gur RC et al. Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1218–27
82. Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F et al. Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 2007;34:235–42
83. Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K et al. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:10–7
84. Pohl KM, Sabuncu MR. A unified framework for MR based disease classification. *Inf Process Med Imaging* 2009;21:300–13
85. Zakzanis KK, Heinrichs RW. Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5:556–66
86. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005; 25:60–9
87. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: metaanalysis. *Br J Psychiatry* 2005;187:500–9
88. McIntosh AM, Whalley HC, McKirdy J et al. Prefrontal function and activation in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:378–84
89. Hall J, Whalley HC, Marwick K et al. Hippocampal function in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2010; 40:761–70
90. Calhoun V, Maciejewski P, Pearlson G et al. Temporal lobe and “default” hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapp* 2008; 29:1265–75
91. Shen H, Wang L, Liu Y et al. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. *Neuroimage* 2010;49:3110–21
92. Yoon JH, Tamir D, Minzenberg MJ et al. Multivariate pattern analysis of functional magnetic resonance imaging data reveals deficits in distributed representations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64:1035–41
93. Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res* 1998; 32:201–6
94. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549–62
95. Bose SK, Turkheimer FE, Howes OD et al. Classification of schizophrenic patients and healthy controls using [18F] fluorodopa PET imaging. *Schizophr Res* 2008;106:148–55
96. Boutros NN, Arfken C, Galderisi S et al. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:225–37
97. Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P et al. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;70:315–29
98. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;76:1–23
99. Kojima T, Matsushima E, Ohta K et al. Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia: a WHO multicenter study. *Schizophr Res* 2001;52:203–13
100. Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E et al. Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: a large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259:186–94
101. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE et al. Children’s self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1053–8
102. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Association between nonpsychotic psychiatric diagnoses in adolescent males and subsequent onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:959–64
103. Lewis G, David AS, Malmberg A et al. Non-psychotic psychiatric disorder and subsequent risk of schizophrenia. Cohort study. *Br J Psychiatry* 2000;177:416–20
104. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:158–64
105. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP et al. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004;67:131–42
106. Ott SL, Allen J, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: observations on the rating of early manifestations of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001;105:25–7
107. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European Prediction Of Psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:241–51
108. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60: 239–58
109. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P et al. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh high-risk study. *Br J Psychiatry* 2005;186:18–25
110. Tarbox SI, Pogue-Geile MF. Development of social functioning in preschizophrenia children and adolescents: a systematic review. *Psychol Bull* 2008;134:561–83
111. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1416–22.
112. Michie PT, Kent A, Stienstra R et al. Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34 (Suppl.): S74–85
113. Lawrie SM, Byrne M, Miller P et al. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;178:524–30
114. Whyte MC, Brett C, Harrison LK et al. Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biol Psychiatry* 2006;59:730–9
115. Pukrop R, Klosterkötter J. Neurocognitive indicators of clinical high-risk states for psychosis: a critical review of the evidence. *Neurotox Res* (in press)

116. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28–37
117. Hall J, Whalley HC, Job DE et al. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nat Neurosci* 2006;9:1477–8
118. McIntosh AM, Baig BJ, Hall J et al. Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2007;61:1127–34
119. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117–27
120. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003;361:281–8
121. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J et al. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2008;106:108–14
122. Sun D, Phillips L, Velakoulis D et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in ‘at risk’ individuals. *Schizophr Res* 2009;108:85–92
123. Job DE, Whalley HC, Johnstone EC et al. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *NeuroImage* 2005;25:1023–30
124. Schobel SA, Lewandowski NM, Corcoran CM et al. Differential targeting of the CA1 subfield of the hippocampal formation by schizophrenia and related psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 938–46
125. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:700–12
126. Job DE, Whalley HC, McIntosh AM et al. Grey matter changes can improve the prediction of schizophrenia in subjects at high risk. *BMC Medicine* 2006;4:29
127. Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P et al. Neuroimaging predictors of transition to psychosis – A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* (in press)
128. Harris JM, Moorhead TW, Miller P et al. Increased prefrontal gyrification in a large high-risk cohort characterizes those who develop schizophrenia and reflects abnormal prefrontal development. *Biol Psychiatry* 2007;62:722–9
129. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:544–9
130. Perkins DO, Gu H, Boteva K et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1785–804
131. Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A et al. An early improvement threshold to predict response and remission in first episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196:460–6
132. Leucht S, Busch R, Kissling W et al. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:352–60
133. Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H et al. Antipsychotic drug treatment in first episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of non response? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:176–80
134. Gaebel W, Riesbeck M, von Wilmsdorff M et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: results of an open randomized trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:310–6
135. Stone JM, Raffin M, Morrison P et al. The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010; 24:953–64
136. Bertolino A, Caforio G, Blasi G et al. Interaction of COMT (Val (108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1798–805
137. Arranz MJ, Munro J, Sham P et al. Metaanalysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998;32:93–9
138. Hwang R, Zai C, Tiwari A et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J* 2010;10:200–18
139. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* (in press)
140. Friedman L, Lys C, Schulz SC. The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response: a review. *J Psychiatry Neurosci* 1992;17:42–54
141. Lawrie SM, Ingle GT, Santosh CG et al. Magnetic resonance imaging and single photon emission tomography in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1995; 167:202–10
142. Kapur S, Zipursky R, Jones C et al. Relationship between dopamine D (2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514–20 143.
143. Itil TM, Shapiro D, Schneider SJ et al. computerized EEG as a predictor of drug response in treatment resistant schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 1981; 169:629–37
144. Galderisi S, Mucci A, Mignone ML et al. CEEG mapping in drug-free schizophrenics. Differences from healthy subjects and changes induced by haloperidol treatment. *Schizophr Res* 1991;6: 15–23
145. Czobor P, Volavka J. Pretreatment EEG predicts short-term response to haloperidol treatment. *Biol Psychiatry* 1991; 30:927–42
146. Czobor P, Volavka J. Level of haloperidol in plasma is related to electroencephalographic findings in patients who improve. *Psychiatry Res* 1992;42: 129–44
147. Galderisi S, Maj M, Mucci A et al. QEEG alpha 1 changes after a single dose of high-potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994;35:367–74
148. Moore NC, Tucker KA, Brin FB et al. Positive symptoms of schizophrenia: response to haloperidol and remoxipride is associated with increased alpha EEG activity. *Hum Psychopharmacol* 1997; 12:75–80
149. Kendell RE, Brockington IF. The identification of disease entities and the relationship between schizophrenic and affective psychoses. *Br J Psychiatry* 1980; 137:324–31
150. Kendell RE. Diagnosis and classification of functional psychoses. *Br Med Bull* 1987;43:499–513
151. Nierenberg AA, Feinstein AR. How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. *JAMA* 1988;259:1699–702
152. Guo Y, DuBois Bowman F, Kilts C. Predicting the brain response to treatment using a Bayesian hierarchical model with application to a study of schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2008;29:1092–109
153. Lin CC, Wang YC, Chen JY et al. Artificial neural network prediction of clozapine response with combined pharmacogenetic and clinical data. *Comput Methods Programs Biomed* 2008;91:91–99.