

DUŽINA NELEČENE PSIHOZE KAO FAKTOR RIZIKA ZA RAZVOJ SHIZOFRENIJE: FENOMENOLOGIJA, TRAJANJE I PREDLOZI ZA INTERVENCIJE

-obrazloženje teme za izradu doktorske teze -

Uvod

Psihoze iz shizofrenog spektra su uglavnom hronični poremećaji koji su nastali delovanjem genetskih, epigenetskih i sredinskih faktora u različitim fazama neurogeneze i maturacije CNS-a. Uprkos jasnim dijagnostičkim principima i proširenoj paleti psihofarmaka, tokom druge polovine dvadesetog veka hronicitet psihoza iz shizofrenog spektra i niz komplikacija koje su dodatno opterećivale svakodnevicu obolelih bili su češće pravilo, nego izuzetak.

Međutim, poslednjih dvadesetak godina sprovedene su mnoge studije [1-6] koje su uključivale osobe u ranim fazama prve psihotične epizode, ali i one kod kojih je poremećaj bio suspektan, tj. pre nego što su postojali neophodni elementi za postavljanje dijagnoze (ispitanici u povišenom riziku za psihozu bilo usled naslednih faktora ili usled javljanja atenuisanih, sporadičnih psihotičnih simptoma i blagog funkcionalnog pada).

Na osnovu prikupljenih podataka, postignut je konsenzus [7] prema kojem se psihoze iz shizofrenog spektra posmatraju kao procesi koji počinju u prenatalnom ili perinatalnom periodu, a klinička slika na osnovu koje danas postavljamo dijagnozu (u kasnoj adolescenciji ili ranom adultnom periodu) bila bi kasni stadijum poremećaja, a ne početak psihoze. Radi sistematičnijeg pristupa, predložena je i hipoteza o četiri stadijuma shizofrenije [8]:

1. Stadijum rizika (genetska vulnerabilnost, izloženost sredinskim faktorima rizika)
2. Stadijum prodroma (razvoj blagih kognitivnih, bihevioralnih i socijalnih deficita)
3. Stadijum manifestne psihoze (sa jasnim kognitivnim deficitom, dominirajućom negativnom simptomatologijom i smanjenim uvidom – ispunjavanje dijagnostičkih kriterijuma MKB [9], DSM [10] itd.)
4. Stadijum hroničnih oštećenja (psihički deficit vodi do socijalnog propadanja, rizika od suicida i pojave somatskih komplikacija: pušenje, gojaznost, metabolički sindrom, kardiopulmonalne bolesti, skraćen životni vek).

Argumenti za navedenu hipotezu su brojni, što pokazuje i činjenica da se u budućim klasifikacionim sistemima psihijatrijskih bolesti koji se očekuju 2013. godine planira i uvođenje kategorije „atenuisani psihotični sindrom“, kao posebne dijagnostičke kategorije.

Samim tim, rodila se ohrabrujuća pretpostavka da bi preduzimanje pravovremenih mera, naročito tokom prva dva stadijuma (u vidu identifikacije genetskih i epigenetskih biomarkera, kognitivnih indikatora i psiholoških prediktora vulnerabilnosti za poremećaj, procene prodromalnih neurorazvojnih promena, procene kognitivnih funkcija, imidžing metoda), pružilo mogućnost za ranu intervenciju i potencijalnu prevenciju psihoze [11].

Imajući u vidu hipotezu o stadijumima u razvoju psihoza iz shizofrenog spektra, pojavljuje se prvo važno pitanje – kada u praksi dijagnostikujemo i kada počinjemo da lečimo osobe sa simptomima datih poremećaja tj. kolika je *dužina nelečene psihoze - DNP?*

Podaci iz literature objavljeni u različitim krajevima sveta pokazali su da je tokom osamdesetih i devedesetih godina, pre pojave organizovanih intervencija u ranim fazama bolesti, proticao značajan vremenski period dok osobi kod koje su se javili psihotični simptomi nije bio pružen odgovarajući tretman. Sa optimalnim lečenjem počinjalo se oko dve godine nakon pojave prvih simptoma [12]. Od faktora koji su uticali na produženje perioda nelečene bolesti navođeni su određeni psihobiološki faktori, karakteristike premorbidne ličnosti i adaptivnih mehanizama, vrsta simptomatologije, nasledni faktori, porodične relacije, stigma, neinformisanost i disfunkcija unutar samih zdravstvenih službi [13]. Jedina slična studija koja je obuhvatila relativno mali uzorak osoba sa psihotičnim poremećajem na teritoriji Beograda (Gater R, Maric N i sar, 2005), pokazala je da je jasna psihotična simptomatologija trajala u proseku 8 meseci (raspon 4-24 meseca) pre bilo kakve inicijative za pomoć, da je od početka inicijative do prvog kontakta sa zdravstvenom službom prošlo oko 3.5 meseci (raspon 0-18 meseci) i da je do dolaska psihijatru trebalo u proseku

0.5 meseci (0-4 meseca). Podaci za region Beograda nisu se bitno razlikovali od ostalih istočno- i centralno-evropskih centara uključenih u istraživanje koje je putem ankete analiziralo načine koje koriste pacijenti da bi došli do odgovarajuće zdravstvene usluge („*pathways to care*“) i samim tim bilo je metodološki drugačije od savremenih studija fokusiranih isključivo na DNP [14].

U savremenoj literaturi se koristi nekoliko definicija DNP. *Dužina nelečene psihoze (DNP)* se opisuje kao period:

1. od pojave prodroma (ranih, sporadičnih znakova bolesti), do postavljanja dijagnoze psihotičnog poremećaja
2. od pojave prodroma, do započinjanja optimalnog medikamentoznog tretmana [15].
3. od postavljanja dijagnoze, do pojave terapijskog odgovora /zadovoljavajućih efekata medikamentozne terapije [16].

Međutim, u aktuelnoj analizi DNP koristićemo sledeće tri komponente [17-19]:

1. Period koji protekne od pojave prvih simptoma (prodroma), do ispunjavanja kriterijuma za prvu epizodu psihoze iz shizofrenog spektra;
2. Vreme koje prođe od ispunjavanja kriterijuma za prvu epizodu psihoze iz shizofrenog spektra, do dijagnostikovanja u referentnoj psihijatrijskoj službi;
3. Period od postavljanja dijagnoze do održavanja pacijenta na kontinuiranoj antipsihotičkoj terapiji u trajanju od 4 nedelje.

Prepreke koje doprinose produžavanju DNP u svakoj od pomenutih faza su različite i neophodno ih je analizirati, jer postoji mogućnost da se mogu postepeno prevazilaziti adekvatnim intervencijama sprovedenim na više nivoa: javnim kampanjama radi opšte informisanosti, angažovanjem nadležnih državnih ustanova, stručnim informisanjem i ciljanom edukacijom, kao i u okviru organizacije službi primarnih i sekundarnih, tako i tercijarnih centara zdravstvene zaštite [20].

Radne hipoteze

- Fenomenologiju prodromalne faze psihotičnog poremećaja i faze nelečene prve psihotične epizode je moguće ispitati retrospektivno.
- Dužinu nelečene psihoze je moguće pratiti ispitivanjem fenomenologije prodromalne faze i faze nelečene prve epizode psihotičnog poremećaja.
- Dužinu nelečene psihoze je moguće povezati sa određenim faktorima (individualnim, socijalnim).
- Na osnovu analize gore pomenutih elemenata moguće je formulisati predlog intervencija za skraćanje dužine nelečene psihoze u našoj sredini.

Ciljevi istraživanja

- Utvrditi trajanje i fenomenologiju prodromalne faze psihoze.
- Utvrditi trajanje prve epizode psihoze do postavljanja dijagnoze.
- Utvrditi trajanje psihoze do trenutka kada se konstatuje kontinuitet antipsihotične terapije.
- Utvrditi kojim se putevima kreću osobe koje traže pomoć usled simptoma nelečene psihoze.
- Utvrditi povezanost stigme od psihijatrijskih bolesti sa dužinom nelečene psihoze.
- Predložiti mere za skraćivanje perioda nelečene psihoze.

Materijal i metode

- *Tip studije*

Studija preseka.

- **Mesto i period istraživanja**

Istraživanje će biti sprovedeno u Bolnici za psihijatriju Kliničko Bolničkog Centra Zvezdara, Klinici za psihijatriju Kliničkog Centra Srbije i Specijalnoj psihijatrijskoj Bolnici „Dr Laza Lazarević“ u vremenskom periodu od decembra 2011. godine do maja 2013. godine.

- **Selekcija ispitanika**

U istraživanje će biti uključeno 100-150 ispitanika koji se ambulantno i/ili stacionarno leče psihijatrijski u navedenim zdravstvenim ustanovama pod dijagnozom psihotičnog poremećaja, uključujući (MKB-10) [9]: Shizofreniju (F20), Akutni i prolazni psihotični poremećaj (F23), Shizotipalni poremećaj (F25) i Nespecifikovanu neorgansku psihozu (F29). Do veličine uzorka se došlo na osnovu podataka o incidenci shizofrenije (20 novih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje - podaci Svetske zdravstvene organizacije). Naime, na široj teritoriji Beograda očekuje se oko 400 novih slučajeva godišnje, a sa uzorkom navedene veličine dobija se pregled 1/3-1/4 ciljne grupe, što može dati zadovoljavajući uvid u problem.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- potpisan informisani pristanak
- postojanje navedenih psihijatrijskih dijagnoza po MKB 10 [9] kriterijumima
- vreme proteklo od postavljanja prve dijagnoze psihotičnog poremećaja maksimalno dve godine
- jačina bolesti ispitanika u trenutku uključivanja ≤ 4 prema opštem kliničkom utisku (Clinical Global Impression - CGI) [21].

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- psihotična dekompenzacija kod poremećaja ličnosti
- psihoze usled postojanja organskih oboljenja ili zloupotrebe psihoaktivnih supstanci
- postojanje komorbiditeta.

- **Instrumenti procene**

Na početku ispitivanja, primenom polustrukturisanog psihijatrijskog intervjua, od ispitanika će biti dobijeni sociodemografski podaci, podaci o dosadašnjem toku bolesti i psihijatrijskog lečenja, kao i podaci iz lične i porodične anamneze. Postojeća medicinska dokumentacija i heteroanamneza će biti dopunski izvor podataka u vezi sa procenom starosne dobi pacijenta kada je nastupila prva psihotična epizoda, kome se ispitanik obraćao za pomoć i kako je sprovedeno lečenje.

Ostala ispitivanja uključuje skale:

Mini internacionalni neuropsihijatrijski intervju-MINI [22] – srpska verzija 4.4, je koncipiran kao sažet strukturisan intervju u trajanju od oko 15-25 minuta. Omogućava ispitivanje, na standardizovan način, svakog kriterijuma potrebnog za uspostavljanje psihijatrijskih poremećaja ose I prema klasifikaciji Američkog udruženja psihijatara (DSM-IV, 1994) [10]. Ova skala biće korišćena radi potvrđivanja dijagnoze, isključivanja komorbiditeta i uočavanja trajanja prve psihotične epizode.

Intervju za procenu pojave prvih simptoma shizofrenije – Symptom Onset in Schizophrenia (SOS)

Interview [13] – retrospektivnom procenom se dolazi do podataka o vremenu javljanja prvih prodromalnih simptoma i/ili razvijanja punog psihotičnog sindroma (kada simptomi treba da ispunjavaju kriterijume po DSM-IV [10] za postavljanje dijagnoze shizofrenije, shizofreniformnog ili shizoafektivnog poremećaja). Ovaj upitnik procenjuje 15 prodromalnih simptoma i 4 psihotična simptoma, koji se boduju po kriterijumu intenziteta i učestalosti javljanja od 0 do 4 (0-simptom nije prisutan; 1-simptom je prisutan retko, kriterijum je da se javio 1-4 puta tokom jedne godine; 2-simptom je prisutan ponekad, kriterijum je da se javio više od 4 puta tokom jedne godine; 3-simptom je prisutan često, potrebno je da simptom bude prisutan najmanje 3 meseca u kontinuitetu i 4-simptom je stalno prisutan, odnosno javlja se svakodnevno ili skoro svaki dan kontinuirano sve do trenutka započinjanja lečenja).

Inventar početka psihoze - The Nottingham Onset Schedule (NOS) [16] – predstavlja kratak, vođen intervju u cilju određivanja pojave prvih psihotičnih simptoma.

Pojava psihoze se definiše kao period između prvih zapaženih promena u psihičkom stanju/ponašanju i razvoja pravih psihotičnih simptoma. Ovaj koncept obuhvata prodrome (nespecifični, nedijagnostički simptomi), koje prati pojava psihotičnih simptoma i postavljanje definitivne dijagnoze psihoze na osnovu ispunjenih dijagnostičkih kriterijuma..

Upitnik o prethodnom lečenju i efikasnosti terapije – koristiće se radi identifikacije svih vrsta lekova koje je ispitanik koristio, njihovih doza, kao i razloga uzimanja medikamentozne terapije, sa posebnim osvrtom na psihofarmake iz grupe antipsihotika.

Osim navedenih instrumenata, kojima će se ispitati DNP u užem smislu, dodatnim instrumentima će biti sakupljene informacije o faktorima koji mogu biti od značaja za dalju analizu DNP i to iz domena individualne i socijalne dimenzije:

Skala ličnog i socijalnog postignuća – Personal and Social Performance (PSP) Scale [23] – procenjuje sposobnost osobe da funkcioniše na četiri osnovna nivoa: obavljanje društveno korisnih aktivnosti (učenje/studiranje, posao); postojanje ličnih i društvenih odnosa; sposobnosti vođenja brige o sebi; ispoljavanje uznemirujućeg/agresivnog ponašanja. Zavisno od izraženosti problema u obavljanju aktivnosti u okviru ove četiri glavne oblasti, poremećaj funkcionisanja se može klasifikovati kao odsutan, blagi (teškoće u funkcionisanju su uočljive samo najužem okruženju), umereni (tegobe su prisutne ali ne utiču bitno na funkcionisanje), izraženi (tegobe bitno utiču na sposobnost funkcionisanja, ali osoba ipak funkcioniše samostalno), težak (osoba funkcioniše samo uz tuđu pomoć, ali nije životno ugrožena) ili veoma težak (osoba je životno ugrožena).

Stigma skala [24] – predstavlja standardizovani upitnik sa 42 ajtema koje prema stepenu slaganja sa tvrdnjom boduju sami ispitanici. Ova skala služi za merenje prisutnosti stigme usled postojanja psihijatrijske bolesti. Upitnik pokriva tri oblasti, prva se odnosi na osećaj diskriminacije, druga na želju za razotkrivanjem, a treća ispituje potencijalne pozitivne aspekte psihijatrijske bolesti.

Upitnik o putevima traženja zdravstvene pomoći - Pathways to care [25] – koristiće se radi identifikacije obrazaca traženja pomoći na osnovu prikupljenih socijalno-demografskih podataka o ispitanicima i informacija o tome kojim su se sve službama obraćali i koja vrsta tretmana im je pružena pre nego što su stigli do odgovarajuće psihijatrijske ustanove.

• **Procedura istraživanja**

Istraživanje će biti sprovedeno u skladu sa Kodeksom dobre naučne prakse Medicinskog fakulteta u Beogradu. Pre početka istraživanja od svih ispitanika će biti uzet pisani pristanak za učešće u studiji.

Sa svim ispitanicima će biti obavljen početni razgovor radi utvrđivanja kriterijuma za uključivanje i isključivanje, a od ispitanika će biti zatraženo da prilože svu postojeću medicinsku dokumentaciju na uvid kako bi se prikupile dodatne informacije o dosadašnjem toku bolesti i lečenju.

Tokom intervjuja koji će istraživač voditi sa ispitanicima koristiće se već pomenuti instrumenti procene, a za upotpunjavanje dokumentacije biće korišćeni i heteroanamnestički podaci.

• **Statistička analiza**

Za opis uzorka koristiće se deskriptivne statističke metode, u zavisnosti od prirode podataka: mere centralne tendencije (srednja vrednost, medijana, mod) i mere varijabiliteta (standardna devijacija, varijansa). Od metoda analitičke statistike biće korišćeni sledeći testovi: T test za vezane uzorke ukoliko je raspodela normalna, Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova ukoliko nije; T test za nezavisne uzorke ukoliko je raspodela normalna, Mann-Whitney-ev test sume rangova ukoliko nije; Pearson-ov koeficijent linearne korelacije ukoliko je raspodela normalna ili Spearman-ov koeficijent korelacije ranga ukoliko raspodela nije normalna ili se radi o ordinalnim varijablama;

Hi-kvadrat test za testiranje hipoteze. Za ispitivanje povezanosti, odnosno, definisanje prediktivne ili klasifikacione varijable koristeće se linearni i Cox-ov proporcionalni hazardni regresioni modeli.

Procena kandidata o potencijalnom naučnom doprinosu

Ispitivanje fenomenologije i trajanja nelečene psihoze ima višestruki značaj, ali do sada nije rađeno u našem okruženju. Aktuelno istraživanje doprineće da se skrene pažnja naučne i stručne javnosti na šansu da se interveniše dok psihotični poremećaj još uvek nije progredirao, da se jasnije uoče okolnosti koje dovode do kašnjenja u lečenju psihoza i da se prikupe specifični podaci neophodni za lokalne programe ranih intervencija u psihozama.

Analiza DNP je prvi korak u pripremi sistemskih dugoročnih planova za rane intervencije u psihozi, od kojih se očekuje efikasnija sekundarna prevencija i to kroz:

- Povećavanje verovatnoće za sprečavanje pojave prve psihotične epizode kod osoba u prodromalnoj fazi bolesti, kada još nisu ispunjeni jasni dijagnostički kriterijumi (skrining metod za detekciju prodroma, ukazivanje na značaj riziko-faktora i efikasnija kontrola).
- Pravovremeno započinjanje lečenja bolesti u fazi prve epizode psihoze (sprečavanje progresije neurotoksične faze psihoze [11,26], benefit za pacijenta, njegovu porodicu, društvo i zdravstvene institucije).

Literatura

1. Sorensen HJ et al. Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophr Res* 2010;118:41-7.
2. Woodberry KA, Giuliano AJ & Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008;165:579-87.
3. Reichenberg A et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry* 2010;167:160-9.
4. Rujescu D et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2009;18:988-96.
5. Cannon M, Jones PB & Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
6. Gogtay N et al. Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:17-22.
7. IEPA writing group. International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry* 2005;187.
8. McGorry PD, Yung AR, Bechdolf A & Amminger P. Back to the future: predicting and reshaping the course of psychotic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:25-7.
9. SZO. ICD-10 Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja – klinički opisi i dijagnostička uputstva. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd; 1992.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC; 1994.
11. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010;468:187-93.
12. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P & Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and in cohorts of first-episode outcome patients – A systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-83.
13. Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF, Graham K, Kazmer J, Lieberman JA. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: The symptom onset in schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophr Res* 2000;44:1-10.
14. Gater R, Jordanova V, Maric N et al. Pathways to psychiatric care in Eastern Europe. *Br J Psychiatry* 2005;186:529-35.

15. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, Hoffman R, Davidson L. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q* 1999;70:273-87.
16. Singh SP, Cooper JE, Fisher HL, Tarrant J, Lloyd T, Banjo J, Corfe S, Jones P. Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Shizophr Res* 2005;80:117-30.
17. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P & Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and in cohorts of first-episode outcome patients – A systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-83.
18. Brunet KF, Birchwood M, Lester H & Thornhill K. Delays in mental health services and duration of untreated psychosis. *Psych Bull* 2007;31:408-10.
19. Riecher-Rossler A, Gschwandtner U, Aston J, Borgwardt S, Drewe M, Fuhr P, Pfluger M, Radu W, Schindler Ch & Stieglitz R-D. The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study – design and preliminary results. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:114-25.
20. Power P, Iacoponi E, Reynolds N et al. The Lambeth Early Onset Crisis Assessment Team Study: General practitioner education and access to an early detection team in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;191(51):s133-9.
21. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised (DHEW Publ No ADM 76-338). US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. Rockville, MD; 1976;218-22.
22. Timotijević I, Paunović VR. Instrumenti kliničke procene u psihijatriji: MINI verzija 4.4. Institut za Mentalno zdravlje. Beograd; 2003.
23. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(4):323-9.
24. King M, Dinos S, Shaw J, Watson R, Stevens S, Passetti F, Weich S, Serfaty M. The Stigma Scale: development of a standardized measure of the stigma of mental illness. *Br J Psychiatry* 2007;190:248-54.
25. Gater R, de Almeida e Sousa B, Barrientos G et al. The pathways to psychiatric care: a cross-cultural study. *Psychol Med* 1991;21:761-74.
26. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 1999;46(7):899-907.