

Dr. Herold Róbert

A változó szkizofrénia – újabb diagnosztikus és terápiás szempontok

Az elmúlt időszak kutatásai jelentős változást hoztak a szkizofrénia terápiájában. A szkizofréniát ma fázisokra bontható idegfejlődési betegségként fogjuk fel. A fázisokat a tünetek sajátos konstellációja jellemzi, melyek eltérő patofiziológiai folyamatokon alapulnak, és eltérő terápiás beavatkozásokat igényelnek. A kezelés fókuszosa a prevenció irányába tolódott el – az időben alkalmazott, megfelelő minőségű kezeléssel a progresszió megakadályozható. Ezzel párhuzamosan a „palliatív” kezelési megközelítés helyett a funkcionális javulás és a felépülés került előtérbe, hiszen az időben elkezdett intervenciókkal a kimenetel jelentősen javítható. A közlemény a szkizofrénia fázisainak jellemzőit és azok terápiás konzekvenciáit tekinti át.

Kulcsszavak: SZKIZOFRÉNIA, PRODRÓMA, KORAI FÁZIS, FARMAKOTERÁPIA, PSZICHOSZOCIÁLIS INTERVENCIÓK, REMISSZIÓ

Az elmúlt évtized során sokat változott a szkizofrénia megítélése. Míg korábban nagyon rossz prognózissal társították, addig ma sokkal differenciáltabb a kép.¹ A hosszú távú vizsgálatok egyértelműen arra utalnak, hogy megfelelő kezeléssel a betegek jelentős része elérheti a tartós tüneti remisszió állapotát, és jelentős azoknak a betegeknek az aránya is, akiket a szociális remisszió vagy a felépülés jellemez. Ahhoz azonban, hogy a prognózis tovább javuljon, és a betegek mind szélesebb rétege számára váljon lehetséges a felépülés, módosítani kell a kezelés szemléletén. Ma már a szkizofréniát nem tekinthetjük egységes, monolitikus betegségnek.

Ebben a szemléletváltozásban fontos szerepe volt annak a felismerésnek, mely szerint a szkizofrénia idegfejlődési betegség, és a kialakulása során sajátos fázisok írhatók le.² Ezeknek a fejlődési szempontoknak, valamint



a háttérben meghúzódó patofiziológiai folyamatoknak, illetve a betegség progressziójában szerepet játszó környezeti tényezőknek az alaposabb megismerése vezetett el oda, hogy ma a szkizofrénia terápiáját két fontos tényező határozza meg.³ Egyrészt a szkizofrénia fázisos szemlélete szerint a kezelésnek a betegség adott fázisá-

hoz kell alkalmazkodnia. Az elméleti háttér szerint ugyanis a különböző fázisokban különböző patofiziológiai folyamatok felelősek a kóros jelenségekért. Ennek alapján a terápiás beavatkozások tervezésében figyelembe kell vennünk, hogy a betegség mely fejlődési fázisnál tart. Másrészt ez azt is jelenti, hogy az adott fázisban nyújtott kezelésnek preventívnek kell lennie egy későbbi fázis kialakulásával kapcsolatban, azaz a kezelés akkor effektív, ha képes megelőzni a progressziót. A szkizofrénia kezelésének szemlélete így a tünetorientált beavatkozások felől egyre inkább a funkciómegőrzés felé tolódik el: nem elég megszüntetni a pszichotikus tüneteket – arra kell törekedni, hogy a páciensek megőrizzék funkcionalitásukat és életminőségüket.

A szkizofrénia fázisai

Jelen ismereteink szerint a szkizofrénia első epizódja az esetek jelentős részében nem előzmények nélkül alakul ki. Már az első tünetek jelentkezése előtti években rekonstruálhatók prodromális szimptomák, sőt sok esetben már gyermekkorban vannak olyan jellegzetességek, amelyek a szkizofréniaával kapcsolatos vulnerabilitást képviselik. Egy nagyon érdekes vizsgálat során szkizofréniaiban megbetegedett felnőttek gyermekkori videofelvételeit nézték meg újra.⁴ A vizsgálok nem tudták, hogy ki betegedett meg a későbbiekben, mégis finom motoros és viselkedési jegyek alapján képesek

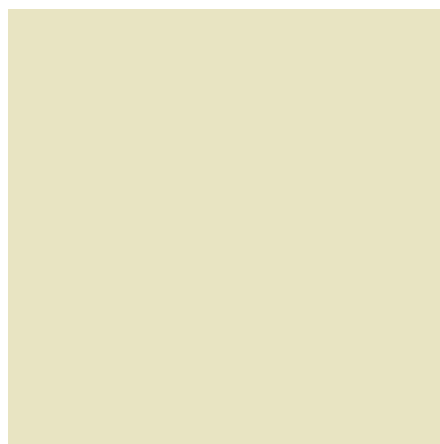
voltak kiválasztani kortársaik közül azokat a gyermekeket, akiknél felnőttkorban szkizofrénia tünetei jelentkeztek. Ez a vizsgálat nagyon plasztikusan mutatta ki, hogy a szkizofréniával kapcsolatos sérülékenységek már egészen korán jelennek meg. Az ehhez hasonló vizsgálatok vezettek el oda, hogy a szkizofréniát ma már fázisokban zajló betegségnek tekintjük, melynek hátterében az idegrendszer érésével kapcsolatos folyamatok húzódnak meg.⁵

A szkizofrénia tehát idegfejlődési betegségnek tekinthető.⁶ A szóban forgó elmélet szerint a betegség hátterében komplex genetikai eltérések állnak, amelyek azonban önmagukban nem elégségesek a betegség kialakulásához. A potenciális genetikai sérülékenységek mellett az intrauterin élet első két trimeszterében elszenvedett károsodások (pl. táplálkozási problémák, fertőzések, toxinok, hipoxia, anyai stressz) is hozzájárulnak ahhoz, hogy kóros idegfejlődési folyamat induljon be, amely magába foglalja a sejtarchitektúra, a szinaptikus kapcsolatrendszer, az idegsejt-migráció és a szinaptikus elimináció patológiás fejlődését is (1. ábra).

Ennek a korai idegfejlődési zavaroknak a jegyei mutatkozhatnak meg a premorbid fázisban. A premorbid fázisban a viselkedés nem tér el lényegesen a „normatív működéstől”, bár – ahogyan a gyermekkorai videókkal végzett vizsgálat is kimutatta – már jelen vannak finom aspecifikus viselkedésbeli eltérések (pl. motoros koordinációs eltérések, a szemkontaktus tartásának hiánya, visszahúzódozó szociális viselkedés, csökkent érzelmi kifejezés az arcon).

A premorbid és a prodromális fázis határán megjelenő szimptomákat az irodalomban „alaptüneteknek” (basic symptoms) nevezik.⁷ Percep-

ciós, gondolkodásbeli, nyelvi és figyelmi zavarok fordulhatnak elő, de nem jellemző a kóros tudattartalom vagy a realitástervezés sérülése. Már ebben az időszakban eltérések tapasztalhatók a neurokognitív és szociális kognitív készségekben.⁵ Ezek az eltérések nem olyan súlyosak, mint a betegség kialakulásakor, de az egészséges populáció-



Illusztráció: SHUTTERSTOCK

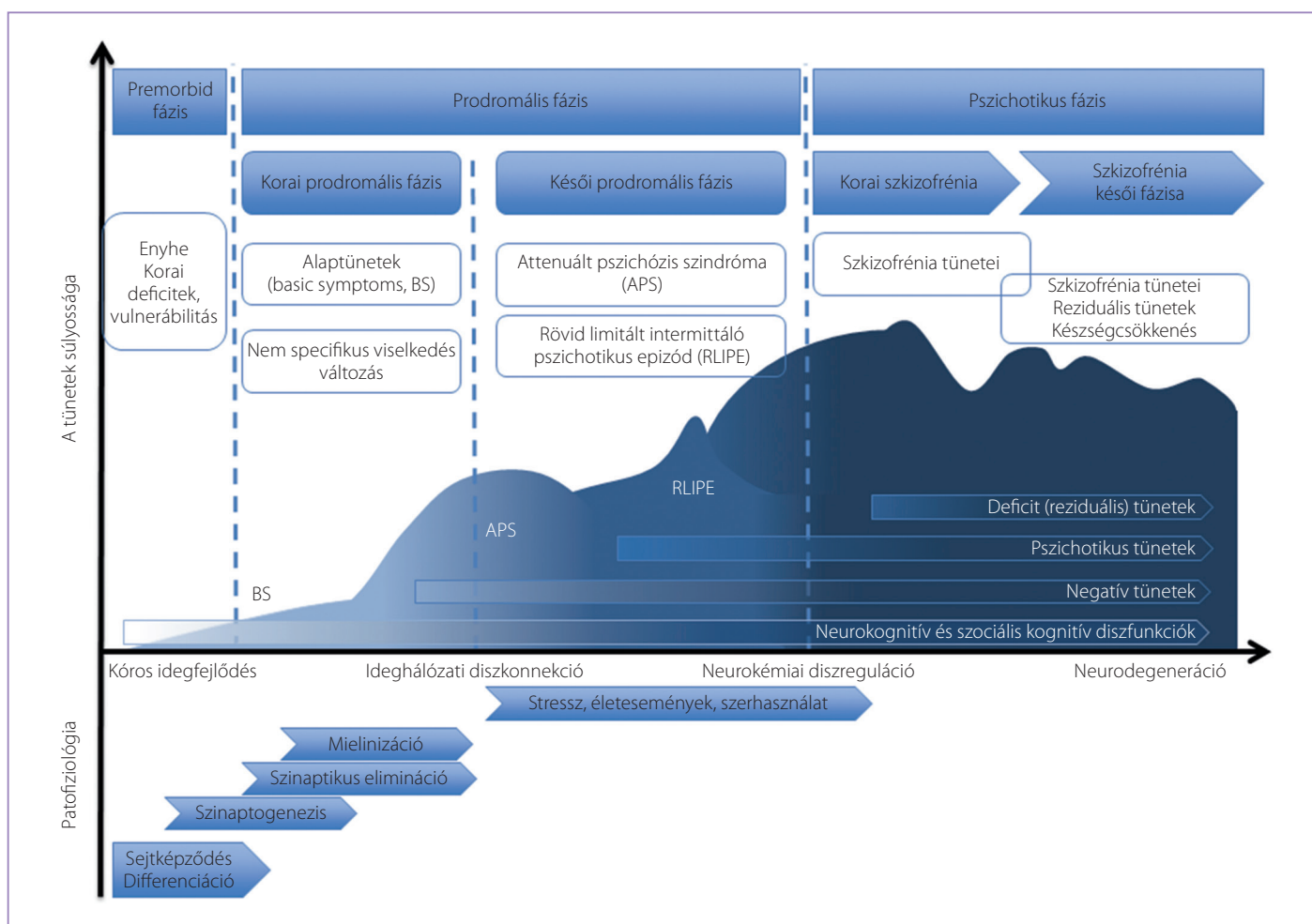
hoz képest kimutathatók.⁷ Bár már rendelkezésre áll néhány becslőskála (pl. Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms, Schizophrenia Proneness Instrument, adult, child and youth version), pillanatnyilag nincs olyan módszer, amivel biztosan ki lehetne szűrni a szkizofrénia szempontjából fokozottan veszélyeztetett személyeket. Mindenesetre a szkizofrénia spektrum betegségben szenvedő hozzátartozó és a szociális funkciókban bekövetkezett jelentős hanyatlás emelkedett kockázatot jelent.⁷

A prodromális fázis progressiójával már pszichopatológiailag is értelmezhető tünetek jelennek meg. Ez az időszak néhány héttől akár évekig is tarthat. A folyamat progressiójában szerepet játszhatnak környezeti stresszorok is (pl. kannabiszhasználat, stressz, traumás életesemények, nagyvárosi környezet, emigrációhoz

kapcsolódó kultúraváltás), melyek hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához.⁵ A korai adolescens időszakra jellemző neurobiológiai változások (pl. szinaptikus elimináció) a környezeti hatásokkal együtt játszanak szerepet a tünetek megjelenésében. A prodromális fázis korai időszakára inkább az aspecifikus tünetek jellemzők: alvászavar, irritabilitás, depresszió, szorongás. Mindemellett markánsabbá válik a szociális funkciók deficitje.⁸ A prodromális fázis késői időszakában fokozatosan pszichózisszerű tünetek jelenhetnek meg: perceptiós zavarok, vonatkoztatások, gyanakvosság. Ezt az állapotot az „attenuált pszichózis szindróma” (APS) elnevezéssel írják le.⁹

Az APS már jelentős distresszel jár együtt. Jellemző, hogy legalább hente fordul elő téveszmés gondolkodás vagy hallucinációs/perceptiós eltérés, esetleg dezorganizált beszéd/kommunikáció. Az APS tünetei a fenyegető pszichózis közelségét jelzik, ám a vizsgálatok azt mutatták, hogy csupán az esetek 12–45%-ában konvertálódnak a tünetek pszichózisba.⁷ Egyelőre nem tudjuk, milyen tényezők játszanak szerepet abban, hogy a gyengített pszichotikus tüneteket mutatók között ilyen jelentős arányban nem alakul ki a későbbiekben pszichózis.

Az első pszichotikus epizód kialakulásától számíthatjuk a szkizofrénia korai progresszív fázisát.² A tünetek lappangva vagy hirtelen jelentkezhetnek, de a tünetek első jelentkezése és a kezelésbe vétel között átlagosan 1–2 év telik el. A pszichózisba való konverzió patomechanizmusában feltehetően a kóros glutamátrendszer következményeként kialakuló, a dopaminrendszeret érintő szenzitizáció játszik szerepet.⁵ A pszichotikus tüne-



tek kirobbanásával alakul ki az akut fázis, melyet a felépülés vagy stabilizációs fázis, majd a stabil fázis követ. Az akut fázist florid pszichotikus tünetek jellemzik (téveszmék, hallucinációk, formális gondolkodászavarok, dezorganizációs tünetek). A negatív tünetek súlyosbodhatnak, a páciensek gyakran nem gondoskodnak megfelelően önmagukról.

Az akut fázist követő 6–18 hónap jelenti a stabilizációs fázist. A stabil fázis során negatív tünetek és reziduális pozitív tünetek lehetnek jelen. A páciensek egy része tünetmentessé válik, másoknál nem pszichotikus tünetek lehetnek jelen, pl. feszültség, szorongás, depresszió, alvászavar. Az első pszichotikus epi-

zódal jelentős hanyatlás következik be a neurokognitív és szociális készségekben. Szignifikánsan romlik a funkcionalitás is, és sok esetben az akut fázis lezajlását követően már nem is áll vissza a korábbi szintre. Ennek következtében a betegek jelentős része nem tudja folytatni korábbi életvitelét. A betegség első 5–10 éve különösen érzékeny időszaknak tekinthető,³ a szkizofrénia ekkor a legaktívabb, a betegek 80%-a szenved el relapszust ebben az időszakban.¹ Ha további hanyatlás áll be a funkcionalitásban és tünetekben, az ebben az időszakban a legvalószínűbb. A rossz funkcionális kimenetel legerősebb prediktora a korai időszak funkcionalitása.

1. ábra. A szkizofrénia fázisai és patofiziológiai jellegzetességei

Lieberman JA, et al., 2001;² Howes OD és Murray RM, 2014⁴ és Fusar-Poli P, 2013⁷ nyomán, módosítva

A szkizofrénia késői időszakára jellemző, hogy a funkcionalitás csak az esetek kisebb hányadában áll vissza az optimális szintre. Ebben az időszakban sok esetben neurodegeneratív folyamatok is beindulnak, melyek tovább rontják a betegség kimenetelét.¹⁰ A kimenetellel kapcsolatos vizsgálatok azt mutatják, hogy a betegség lefolyása során 10–15%-ban nem jelentkezik újabb epizód, de az esetek nagy részében többszöri exacerbációval és

remisszióval kell számolni, és a betegek 10–15%-a krónikusan pszichotikus marad.¹¹ Hosszú távon a prognózis nem annyira rossz. A 20–40 éves követéses vizsgálatok szerint 20–65%-ban a szkizofrénia kimenetele jó, 10–15%-ban pedig akár teljes felépülés is várható.¹¹ Hosszú távon a tünetek, különösen a pozitív tünetek mérséklődése jellemző, mellyel párhuzamosan csökken a relapszusok és a hospitalizációk száma, sőt a szociális funkcionálás javulása is megfigyelhető.¹² A felépülést befolyásoló faktorról egyelőre csak keveset tudunk, de felépülés bármikor bekövetkezhet, akár évek után is.

A szkizofrénia tünetei

A prodromális tünetek súlyosbodásával alakul ki az akut pszichózissal, azaz a realitásítélet elvesztésével járó szkizofrén tünettan. Ahhoz, hogy a szkizofrénia diagnózisa kimondható legyen, a tüneteknek (beleértve a prodromális és reziduális tüneteket is, amikor az akut fázis kritériumai még vagy már nem érvényesülnek) legalább 6 hónapon keresztül fenn kell állniuk.¹³ A 6 hónap során legalább egy hónapos időtartamban (sikeres kezelés esetén ez rövidebb is lehet) kell jelen lenniük az akut fázisra jellemző tüneteknek. Ha ez az időtartam rövidebb, mint 6 hónap, akkor szkizofreniform pszichózisról beszélünk.

A szkizofrénia diagnosztikus tünetei szinte alig változtak az elmúlt 100 év során. Ezek a jellemzők alapvetően három teoretikus munkásságán alapulnak.¹⁴ Kraepelin a kezdeményező-képesség deficitjét, a kronicitást és a rossz prognózist hangsúlyozta. Bleuler a 4A-ként elhíresült tünetek jelentőségét emelte ki: a fellazult

vagy elszegényesedett asszociációk és az ellaposodott affektusok problémái mellett az ambivalenciára és az autisztikus viselkedésre hívta fel a figyelmet. Schneider pedig a szkizofrénia sajátos produktív pszichotikus tüneteit (téveszmék és hallucinációk) helyezte előtérbe, mely szerint a pácienseket gondolatfelhangosodások, kommentáló hanghallások, a külső irányíttatás vagy befolyásolás élménye jellemzik. Ezek a tünetek jelennek meg a pszichiátria legelterjedtebb diagnosztikus rendszereiben: a DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) és a BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozása) diagnosztikus kritériumaiban is. A DSM legújabb, 5-ös verziójában a szkizofrénia központi tünetei a következők:¹³ (1) téveszmék, (2) hallucinációk, (3) dezorganizált beszéd, (4) dezorganizált vagy katatón viselkedés, (5) negatív tünetek (pl. csökkent érzelmkifejezés vagy csökkent kezdeményezőképeség). A diagnózis kimondásához ezek közül legalább kettőnek jelen kell lennie, és legalább az egyiknek a téveszmének, hallucinációnak vagy dezorganizált beszédnek kell lennie.

Az előtérben álló tünetek alapján korábban több altípust is elkülönítettek.¹⁵ (1) A paranoid altípusra elsősorban az üldöztetési vagy grandiózus téveszmék és az akusztikus érzékcsalódások jelenléte a jellemző. (2) A dezorganizált vagy hebefrén alcsoport karakterisztikumai az inadekvát affektusok, a dezorganizált beszéd és viselkedés. (3) A katatón szkizofrénia jellemzői elsősorban a motoros aktivitás eltérései, melyek az immobilitástól az excesszív céltalan mozgásviharokig terjedhetnek. (4) A nem differenciált alcsoport az egyes altípusok kombinációjával jellemezhető. (5) A reziduális szkizofrénia

a maradványtünetekkel gyógyult betegek esetében állapítható meg.

A vizsgálatok azonban kimutatták, hogy ezek az alcsoportok nem képviselnek hosszmetzeti stabilitást, azaz egy adott beteg akár több altípus tüneteit is mutathatja a betegség egy-egy adott szakaszában.¹⁵ Ráadásul az alcsoportok elkülönítésének nincs prognosztikai jelentősége, és az adott altípusokhoz specifikus terápiás stratégia sem kapcsolható. A gyenge diagnosztikus stabilitás, reliabilitás és validitás miatt a DSM 5-ben megszüntették a szkizofrénia klasszikus altípusainak elkülönítését.¹⁴ A szkizofrénia tüneteire ugyanis az jellemző, hogy mind a megjelenés, mind a lefolyás tekintetében meglehetősen heterogének. Erre a nagymértékű változatosságra alapozva egyre gyakrabban vetődik fel az a nézőpont, hogy a szkizofrénia valójában több, saját patofiziológiai háttérrel rendelkező megbetegedést foglal magába.¹ Az újabb adatok azt mutatják, hogy a szkizofrénia tünetei különböző pszichopatológiai dimenziókba rendeződnek, és nagyon valószínűtlen, hogy ezek azonos patofiziológiai rendellenesség következményei lennének. Valószínűbbnek tűnik, hogy minden pszichopatológiai dimenzió háttérben más-más patofiziológiai folyamatok állnak.¹⁵ A tünetbecslő skálák faktoranalízise alapján öt pszichopatológiai dimenziót különítettek el: (1) pozitív vagy pszichotikus tünetek, (2) negatív tünetek, (3) excitációs tünetek, (4) kognitív tünetek és (5) affektív tünetek. A különböző tüneti dimenziókban feltehetően eltérő aghálózatok játszanak szerepet.¹⁶

A pozitív tünetek a normál funkcióhoz képest valamilyen plussz élmény megjelenését jelentik. A pozitív vagy pszichotikus tünetekhez tartoznak a téveszmék, hallucinációk, bizarr vi-

selkedés, inadekvát affektusok és a katonán tünetek. Ezek a tünetek feltehetően a mezolimbikus ideghálózatok túlműködésének eredményeként alakulnak ki.¹⁶

A negatív tünetek az egészséges funkciók elvesztésével vagy hiányával jellemezhetők. Ide sorolhatók az akarati élet eltérései, az anhedónia, a redukálódott érzelmkifejezés vagy az affektivitás elsvárosodása, a gondolkodás nehezítettsége, sztereotip gondolkodás, szociális visszahúzó-dás, apátia. A negatív tünetek jelentkezésében a mezokortikális hálózatok alulműködése játszhat szerepet.¹⁶ A negatív tünetek esetében nem szabad elfeledkezni a másodlagos negatív tünetekről, amelyek elsősorban az antipszichotikumok mellékhatásaként alakulnak ki, de szerepet játszhatnak a kialakulásukban az ingerszegény környezet és a depressziós tünetek is.

Az excitációs tünetekhez tartozik a nyugtalanság, gyenge impulzuskontroll, a hosztilitás, a kooperáció hiánya, az agitáció. Az izgalmi tünetek helyes megítélése lényeges szempont a violens viselkedés kockázatának megbecslése szempontjából. A patomechanizmusban az orbitofrontális kéreg és az amygdala kóros működésének tulajdonítanak szerepet.¹⁶

A kognitív tünetekhez a gondolkodással kapcsolatos szimptomák tartoznak. Ide sorolható az absztrakt gondolkodás nehezítettsége, a konceptuális dezorganizáció, a figyelemzavar. A gondolkodás zavarainak hátterében a neurokognitív funkciók eltérései állnak. Elsősorban a feldolgozási sebesség, figyelem/éberség, munkamemória, verbális tanulás és memória, vizuális tanulás és memória, illetve a következtetés és problémamegoldás tűnik érintettnek szkizofrénia-

ban.¹⁷ A kognitív tünetek hátterében a prefrontális területek, elsősorban a dorzolaterális rész alulműködését valószínűsítik.¹⁶

Az affektív tüneteket a depresszió, szorongás, feszültség és bűnösségi érzések jellemzik. A hangulati eltérések sok esetben másodlagosan, a szkizofrénia tüneteinek (pl. hallucinációk, téveszmék) kapcsolódó élmények érzelmi megéléséből fakadnak, de nem ritka az akut fázis lezajlását követő posztpszichotikus depresszió sem.¹⁵ A szkizofrénia jellemző magas szuicidalitási arány miatt a depresszió felismerése rendkívül fontos feladat. Az affektív tünetek kialakulásában a ventromediális prefrontális kéreg kóros működése játszhat szerepet.¹⁶

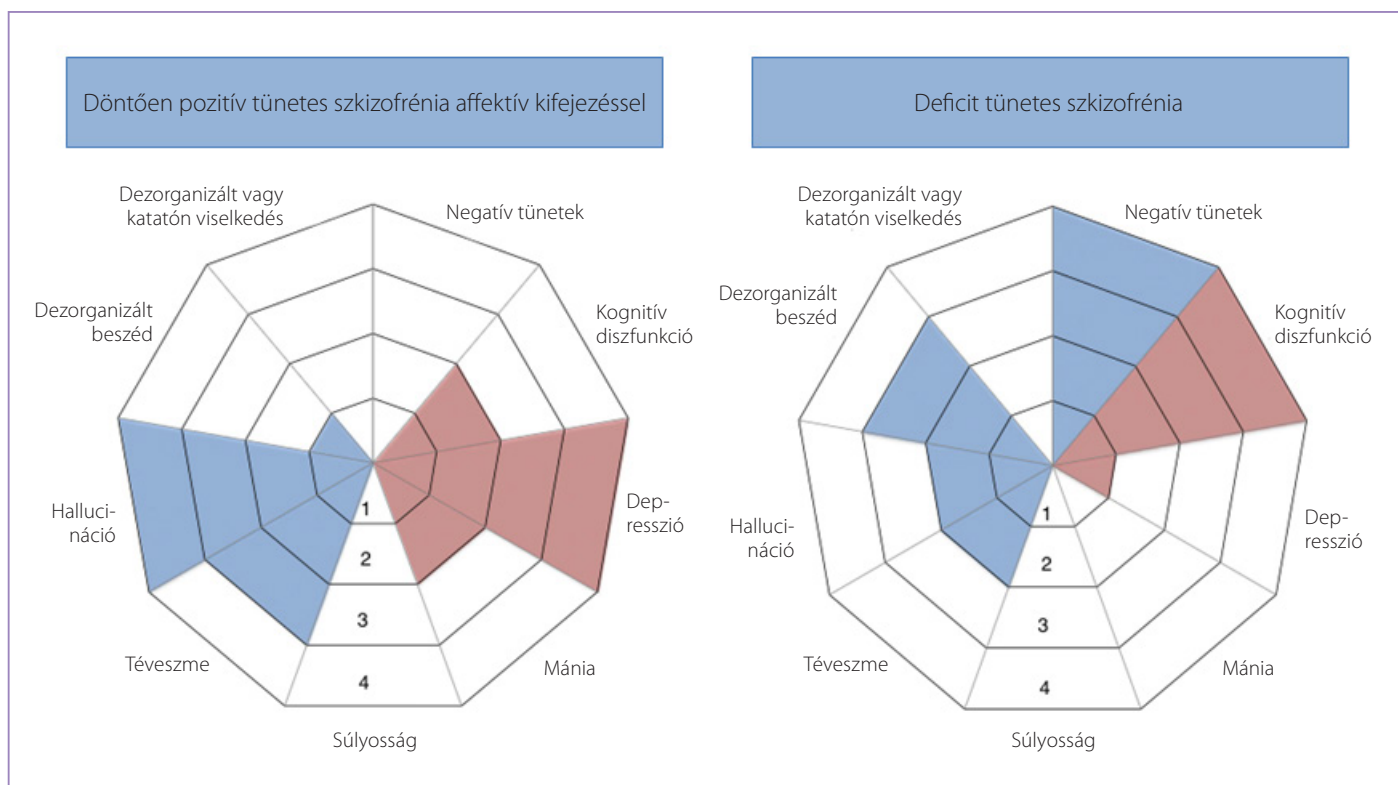
Ezek a tüneti dimenziók meglehetősen stabilnak mutatkoztak a vizsgálatok alapján. A hosszmetzeti vizsgálatok kimutatták, hogy a negatív és a kognitív tünetek jóval tartósabbak, mint a pozitív tünetek, és a betegség lefolyása során kevésbé mutatnak változást. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy ezek a dimenziók nem zárják ki kölcsönösen egymást, azaz egy adott beteg esetében egyszerre több dimenzió tünete is jelen lehetnek különböző súlyossággal. Ezek a dimenziók így különböző mértékben befolyásolják az adott páciens hétköznapi funkcionalitását, munkaképességét és interperszonális kapcsolatteremtő képességét.

A pszichopatológia dimenzionális felfogása jól illeszkedik a szkizofrénia spektrum szemléletéhez. Eszerint a szkizofréniaiban megjelenő tünetek a normál humán élményekhez tartoznak, azaz egy természetes fenotípus olyan megnyilvánulásai, amelyek már a funkcionalitás károsodását idézik elő. Ilyen értelemben az egészséges mentális állapot és a pszichotikus tünetek kontinuumot képeznek.¹ Ezt

látszanak alátámasztani azok a vizsgálatok, amelyek a szubklinikus pszichózisszerű tünetek meglepően gyakori előfordulásáról számolnak be (pl. a hallucinációk előfordulási gyakorisága 5–10%, a szubklinikus pszichotikus élmények prevalenciája 5%).¹ Így egy adott beteg pszichopatológiai állapotát az határozza meg, hogy az adott tünet súlyos-e annyira, hogy már befolyásolja a funkcionalitást (súlyosság), illetve az, hogy a pszichopatológiai dimenziók mely területei érintettek (dimenzionalitás). Így pl. szkizotípiás személyiségzavarban a negatív tünettan (pl. szociális visszahúzó-dás) és a kognitív tünetek dimenziójában (kognitív disztorziók) vannak olyan súlyosságú eltérések, amelyek a funkcionalitás zavarához vezetnek, de nincsenek jelen olyan egyéb tünetek (pozitív, affektív és excitációs tüneti dimenziók), amelyek a szkizofrénia diagnózisának kimondásához szükségesek.¹⁵ Ezt a dimenzionális diagnosztikai gondolkodást hangsúlyozzák a legújabb diagnosztikus rendszerek (pl. DSM 5). A DSM 5-ben lehetőség van az alaptünetek (téveszme, hallucináció, dezorganizált beszéd, abnormális pszichomotoros viselkedés, negatív tünetek) mellett a kognitív deficitek és a hangulati eltérések (depresszió vagy mania) pontosítására 0-tól 4-ig, ami így támpontot adhat a terápiás tervezéshez és a prognózishoz (2. ábra).¹⁴

Terápiás megfontolások

A premorbid fázis kezelésével kapcsolatban egyelőre nagyon kevés adat áll rendelkezésünkre. Jelenleg az is kihívást jelent, hogy megbízhatóan detektálni lehessen a vulnérabilitásnak azt a szintjét, ami nagy valószínűséggel elővételezi a későbbi szkizofrénia kialakulását.³ Erre a fázisra még nem



2. ábra. A szizofrénia tüneteinek dimenziói és súlyossága

Van Os J, et al., 2009⁹ és Heckers S, et al., 2013¹⁴ nyomán, módosítva

jellemző a pszichopatológiai szinten is értelmezhető tünettann kialakulása, sokkal inkább a neurokogníció és a szociális kogníció területét érintő készségek eltérései állnak az előtérben. Pozitív családi anamnézis esetén, különösen ha pszichoszociális stresszorok is jelen vannak, mindenképpen tanácsos a páciens követése, szükség esetén valamilyen pszichoterápiás beavatkozás indikálása. A jövőben feltehetően előtérbe kerül a fokozott kockázatú személyek korai azonosítása, és a viselkedési és kognitív patológia megelőzése etiológiai faktorokat is szem előtt tartó, célzott terápiás eszközökkel.

A prodromális fázis kezelésének célja egyértelműen a pszichózis kialakulásának elkerülése.⁷ Ebben az időszakban már pszichopatológiai szinten is megfogható tünetek vannak jelen, azaz a betegség manifesztációja elindult. Tekintettel azonban arra, hogy a prodromális tüneteket mutatók többségénél nem alakul ki pszichózis, a terápiás ajánlások azt javasolják, hogy ebben az időszakban biztonságos és kevés mellékhatással járó kezelési formát válasszunk.¹⁸ Az összehasonlító vizsgálatok arra utalnak, hogy a prodromális időszakban nincs klinikailag jelentős különbség a pszichoterápiás és az antipszichotikus beavatkozások között, ezért kezdésként a pszichoterápiát javasolják.⁷ Kedvező adatokat közöltek a kognitív viselkedési terápiával, a családterápiával, pszichoedukációval és a szupportív pszichoterápiával kapcsolatban is. Ön-magában a támogatás, a tanácsadás is

hatásos lehet. Mindezek célja, hogy átsegítsék a páciens egy kritikus időszakra (stresszredukció).

A pszichofarmakológiai kezelések vonatkozásában nem áll rendelkezésre olyan meggyőző adat, mely egyértelműen bizonyítaná egy szerrel kapcsolatban, hogy hatásos a pszichózisba való konverzió megelőzésében. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a prodromális fázis korai időszakában hatásos lehet ómega-3-zsírsvak adása, de pozitív eredmények vannak a hangulatjavítók és hangulatstabilizátorok (lítium, valproát) alkalmazásával is.⁷ Az antipszichotikus kezelés a prodromális fázis késői szakaszában kerülhet előtérbe, amikor már egyértelműen detektálható az „attenuált pszichózis szindróma”, és az előbbieken említett kezelések nem eredményeznek megfelelő mértékű javulást. Antipszichotikus kezelést javasolnak

azonnali pszichóziskockázat esetén is. Figyelembe kell azonban venni, hogy a fiatal páciensek érzékenyebbek a mellékhatásokra, ezért célszerű az antipszichotikumok adását alacsony dózissal indítani, és óvatosan, a tünettől figyelembevételével emelni az adagot a terápiás tartományig. A kedvezőbb mellékhatásprofil miatt a második generációs antipszichotikumok preferálandók.

Az első pszichotikus epizód kialakulásával a kezelés hangsúlya a deteriorizáció elkerülésére és a funkcionalitás megőrzésére helyeződik át.³ A korai intervenció a kóreltani korrekcióra, a háttérben meghúzódó neurokémiai egyensúlyzavar helyreállítására irányul. Ebből a szempontból nagyon fontos, hogy a kezelés minél hamarabb elkezdődjön, hiszen minél hosszabb a tünetek első jelentkezésétől a kezelésbe vételig eltelt idő, annál rosszabb a betegség kimenetele. Mivel szkizofréniában nagyon gyakori a már-már anozognóziászerű betegségbelátási hiány, ami a terápiás együttműködés hiányosságaiban mutatkozik meg, lényeges szempont a teherbíró terápiás kapcsolat kialakítása.¹⁹ A szkizofrénia jelentős stresszel jár együtt, ezért döntő jelentőségű, hogy a páciens problémáinak természetét megértsük, és megfelelően megalapozzuk a terápiás együttműködést. Ez azt jelenti, hogy a kezelés komplex, biológiai és pszichoszociális megközelítést igényel.

A biológiai kezelések közül az antipszichotikumok jelentik a fő terápiás modalitást. Hatásuk alapján két csoportra oszthatjuk ezeket a gyógyszereket.²⁰ (1) Az első generációs antipszichotikumokra (pl. haloperidol, flufenazin, zuklopentixol, flupentixol) jellemző, hogy hatásosan csökkentik a szkizofrénia pszichotikus tüneteit, de kellemetlen és olykor súlyos

extrapiramidális mellékhatásokat okoznak (akatózia, parkinsonizmus, tardív diszkinézia). (2) A második generációs szerek (pl. amisulprid, aripiprazol, clozapin, olanzapin, quetiapin, paliperidon, risperidon, ziprazidon) legalább olyan hatásokkal, mint az első generációs szerek, mellékhatásprofiljuk azonban kedvezőbb, illetve kedvezően befolyásolják a negatív, affektív és kognitív tüneteket is.

Kezdetben mindig egyetlen antipszichotikumot helyes választani, és annak hatásos adagját a kezelés során el kell érni. A farmakoterápiát mind a pozitív, mind a negatív tünetek dominanciája esetén valamelyik második generációs antipszichotikummal célszerű indítani. Az antipszichotikum kiválasztásakor figyelembe kell venni a céltüneteket, a beteg preferenciáját, szükségletét, mellékhatásokkal kapcsolatos érzékenységet. Fontos támpontot és segítséget jelent a gyógyszeres kezelésekkal kapcsolatos korábbi tapasztalatok minél pontosabb feltárása is (farmakológiai anamnézis). Ha korábban már sikeresen kezelték a beteget valamilyen antipszichotikummal, célszerű ismét azt választani. Ha ilyen adat nem áll rendelkezésre, többnyire a mellékhatásprofil alapján döntünk. Amennyiben a megfelelő dózisban, megfelelő ideig (2–4 hét) adott antipszichotikum nem bizonyul hatásosnak, úgy érdemes gyógyszert váltani.

A szkizofrénia korai fázisában az egyik legnagyobb probléma a hiányos együttműködésből fakadó gyógyszerelhagyás és a következő relapszus. Az első epizódos szkizofréniában szenvedő betegekkel kapcsolatos vizsgálatok tanúsága szerint a páciensek 40–70%-a

egy éven belül megszakítja a kezelést, a szedett gyógyszertől függően,²¹ pedig az időben indított, megfelelő dózissal kezelt progresszió jelentősen lassítható vagy megállítható. Ezek a tapasztalatok új kezelési paradigmához vezettek el:²⁰ az együttműködés javítása érdekében célszerű a kezelés korai időszakában tartós hatású injekciókat – depot készítményeket – alkalmazni. Korábban a terápiarezisztens, már számtalan epizódon átesett, problémás betegek esetében merült fel a depot injekciók adása. Az utóbbi években azonban több második generációs szer is elérhető tartós hatású injekciós készítmény formájában (risperidon, paliperidon, olanzapin, aripiprazol), tehát a korszerű készítmények már depot formában is alkalmazhatók. A tartós hatású készítmények adásával jól kontrollálható a kezelés hatékonysága és a beteg együttműködése is, így a megfelelő módon alkalmazott fenntartó kezeléssel kivédhető a relapszusok, sok esetben tartós remisszió alakul ki, azaz a betegség progressziója megállítható, a készsűcsökkenés megelőzhető. A hatásos kezelést az első epizódot követően legalább 1 évig érdemes folytatni, bár az utóbbi évek adatai arra utalnak, hogy az első 5 év során nagy a visszaesés kockázata, így ma már inkább úgy látjuk, hogy 5 év tünetmentesség után kísérelhető meg a gyógyszer elhagyása a terápiás kapcsolat fenntartása mellett.²⁰

A gyógyszeres kezelés azonban csak akkor lehet sikeres, ha kiegészül valamilyen pszichoszociális intervencióval. A terápiás együttműködés javítása pl. a motivációs interjú módszerével érhető el. A motivációs interjú lényegében rávezetni a páciens arra, hogy az ő reális céljai (pl. haza szeretne jut-

ni a kórházból, szeretne dolgozni, tanulni vagy családot alapítani stb.) és a hiányos együttműködés között elmentmondás feszül, és az interjú segítségével a páciens megérti, hogy a kezelés segítheti céljai elérésében.¹⁹ Egyes országokban komplett kezelési programokat dolgoztak ki a korai fázisban lévő betegek számára, és biztató eredményekről számoltak be. A pszichoszociális intervenciók nagyon sokrétegűek lehetnek. Kedvezőek a tapasztalatok a kognitív viselkedési terápiával, kognitív remediációval, pszichoedukációval, családi intervenciókkal, személyes terápiával (personal therapy), szupportív pszichoterápiával kapcsolatban.²²

A krónikus fázis kezelésének célja a reziduális funkcionális maximalása és a reparatív folyamatok augmentálása. Ebben az időszakban a betegek jelentős részénél markáns deficitek lehetnek jelen, mind a funkcionális, mind a neurokognitív és szociális kognitív készségek területén. A pszichofarmakológiai kezelés ebben az időszakban alapvetően nem különbözik a korai fázisnál leírtaktól. A cél a tartós és megfelelő minőségű fenntartó terápia kialakítása, ami lehetőség szerint biztosítja a tünetmentességet vagy a tünetek olyan alacsony szintjét, ami nem befolyásolja lényegesen a hétköznapi funkcionális állapotot. Ha a beteg legalább két, megfelelő dózisban és ideig adott antipszichotikumra nem reagált, megfontolandó a clozapin adása. Ha a clozapinra sem reagál megfelelően, felmerül az antipszichotikumok kombinációja.

Ennek az időszaknak lényeges eleme a felépülést megcélzó, rehabilitációs szemléletű terápiás megközelítés. Ez magába foglalja az emocionális támogatást, az önbecsülés javítá-

sát, a kedvezőbb környezeti tényezők biztosítását és a társuló deficitek, készségcsökkenések javítását.²³ Ebben az egyik leghatékonyabb eszköz az asszertív közösségi kezelés, amikor a terápiás team aktívan felveszi a kapcsolatot a beteggel, felkeresi őt lakásában, biztosítja a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos együttműködést, foglalkozik a páciens szociális, pénzügyi, családi problémáival. A készségcsökkenés javításában fontos szerepet játszanak a különféle kognitív remediációs eljárások, melyek a kognitív deficiteket célozzák meg, illetve a szociális készségfejlesztő és problémamegoldó tréningek. A munkaképesség szempontjából nagyon fontos lehetőség a támogatott munkavállalás, ami átmenetet jelent a kompetitív munkavállalás irányába. E rehabilitációs eszközök célja a felépülés elősegítése, a közösségi adaptáció és a funkcionális kapacitás javítása.²³

Összegzés

A szkizofrénia kezelése természetesen távolról sem megoldott. A betegek jelentős része hosszú távon jelentős készségcsökkenést szenved, és a szkizofrénia ma a rokkantság egyik leggyakoribb oka világszerte. Bár a komplex kezelési eljárások jelentős javulást hozhatnak, ezek a kezelési lehetőségek nem érhetők el minden beteg számára, hozzáférhetőségük nagyon függ az adott régió egészségügyi, szociális ellátottságától. Bár a kezelés fókuszosa a „palliatív” jellegű tüneti kontrollról a funkcionális javulásra és a felépülésre toldott át, a betegek jelentős hányada nem részesül evidencián alapuló kezelésben.³ Nem áll rendelkezésre oki terápia sem. Valószínűleg ezek az okok is szerepet játszhat-

nak abban, hogy bár jelentős és minőségi változás következett be a terápiás repertoárban, mégsem javult jelentősen a betegség kimenetele.

A kezelés további javulása szempontjából fontos változások várhatók a patofiziológiai folyamatok jobb megértésétől, illetve az olyan celluláris és molekuláris célpontok meghatározásától, amelyek a farmakológiai kezelés oldaláról túlmutatnak a D₂ receptor gátlásán.³ Lényeges változást hordoz magában a dimenzionális szemlélet megerősödése is, hiszen ma nem áll rendelkezésre olyan tényeken alapuló terápiás modalitás, amely képes lenne megcélozni a különböző tüneti dimenziókat. A dimenzionális megközelítésre épülő majdani terápiás eljárások fontos előrelépést jelenthetnek a valóban személyre szabott kezelés irányába.¹

A jelenleg elérhető kezelési modalitások átgondolt használatával ma is jelentős terápiás eredmények érhetők el, hiszen a korábban nagyon rossz prognózisúnak értékelt „dementia praecox” esetében is lehetséges a felépülés. Az időben elkezdett hatásos gyógyszeres kezeléssel és a hatásos pszichoszociális intervenciók kombinációjával a betegek 80%-ánál érhető el a tüneti remisszió, a betegek közel felénél lehetővé válik a szociális remisszió, és negyedüknél a teljes pszichopatológiai remisszió, azaz a felépülés.¹

Levelezési cím: herold.robert@pte.hu

Irodalom:

1. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374(9690):635–645
2. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001;50(11):884–897
3. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1–3):1–23

- 4.** Walker E, Lewine RJ. Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of the patients. *Amer J Psych* 1990;147(8):1052–1056
- 5.** Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet* 2014;383(9929):1677–1687
- 6.** Keshavan MS, Gilbert AR, Diwadkar VA. Neurodevelopmentális elméletek. In: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, szerk. A szkizofrénia tankönyve. Lélekleben Otthon Kiadó, Bp., 2006, 69–84
- 7.** Fusar-Poli P. The Psychosis High-Risk State. A Comprehensive State-of-the-Art Review. *JAMA Psychiatry* 2013;70(1):107–120
- 8.** Herold R. „Gondolatolvasás” szkizofréniaiban: A szkizofrénia mentalizációs elmélete. *Orvostov Szle, Pszichiátriai különszám* 2005(okt.):41–45
- 9.** Tsuang MT, Van Os J, Tandon R, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, et al. Attended psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophr Res* 2013;150(1):31–35
- 10.** Jarskog F, Gilmore JH. Neuroprogresszív elméletek. In: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, szerk. A szkizofrénia tankönyve. Lélekleben Otthon Kiadó, Bp., 2006, 137–150
- 11.** Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2013;39(6):1296–1306
- 12.** Jeste DV, Wolkowitz OM, Palmer BW. Divergent trajectories of physical, cognitive, and psychosocial aging in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37(3):451–455
- 13.** Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* 2013;150(1):3–10
- 14.** Heckers S, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur R, Malaspina D, et al. Structure of the psychotic disorders classification in DSM 5. *Schizophr Res* 2013;150(1):11–14
- 15.** Lindenmayer JP, Khan A. *Pszichopatológia*. In: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, szerk. A szkizofrénia tankönyve. Lélekleben Otthon Kiadó, Bp., 2006, 187–222
- 16.** Stahl SM. *Stahl’s Essential Psychopharmacology*. Cambridge Univ Press, Megjelenés helye?, 2013
- 17.** Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Amer J Psych* 2008;165(2):203–213
- 18.** McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, Thampi A, et al. Randomized Controlled Trial of Interventions for Young People at Ultra-High Risk of Psychosis. *J Clin Psychiatry* 2012;74(04):349–356
- 19.** Tényi T, Fekete S. A betegségelátás hiánya, az anozgnózia szerepe a terápiás együttműködésben és a kezelés eredményességében szkizofrén betegeknel. *Psychiat Hung* 2010;25(Suppl. 1):12–19
- 20.** Herold R. A szkizofrénia hosszú távú kezelése. *Orv Hetil* 2012;153(26):1007–1012
- 21.** Nasrallah HA. The case for longacting antipsychotic agents in the post-CATIE era. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(4):260–267
- 22.** Tényi T. A pszichózisban szenvedők pszichoterápiája és gondozása. In: Unoka Z, Purebl G, Túry F, Bitter I, szerk. A pszichoterápia alapjai. Semmelweis Kiadó, Bp., 2012, 233–239
- 23.** Harangozó J, Bodrogi A. A pszichiátria paradigmaváltása: a felépülést segítő közösségi gondozás és rehabilitáció alapjai. In: Füredi J, Németh A, szerk. A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina, Bp., 2009, 570–594