

Ειδικό άρθρο Special article

Εξασθενημένη ψυχωσική συνδρομή: Μια νέα διαγνωστική κατηγορία για περαιτέρω μελέτη στο DSM-5

Γ. Σαμιωτάκης,¹ Κ. Κόλλιας,² Ε. Λαζαράτου,³
Δ. Αναγνωστόπουλος,⁴ Β. Κονταξάκης⁵

¹ Τμήμα Ψυχιατρικής Παιδιών και Εφήβων, Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο Αθήνας,

² Ιατρείο Πρώιμης Παρέμβασης, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,

³ Κέντρο Κοινωνικής Ψυχικής Υγιεινής, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών,

⁴ Παιδοψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα,

⁵ 1η Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Ψυχιατρική 2017, 28:120–130

Τα τελευταία χρόνια ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός ερευνών εστιάζει στο θέμα της πρώιμης διάγνωσης και αντιμετώπισης της ψύχωσης, ενώ παράλληλα, μεγάλος αριθμός μονάδων παροχής υπηρεσιών έχει ιδρυθεί ανά τον κόσμο κυρίως στην Αυστραλία, ΗΠΑ, Αγγλία, Γερμανία κ.ά. Πρόσφατα, ανάλογες υπηρεσίες λειτουργούν και στην Ελλάδα. Το Διαγνωστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας στην πρόσφατη έκδοσή του το 2013 (DSM-5), εισήγαγε την κατηγορία «Εξασθενημένη Ψυχωσική Συνδρομή» (ΕΨΣ), η κατά άλλους «Αραιά Εμφανιζόμενη Ψυχωσική Συνδρομή», (Attenuated Psychosis Syndrome) για άτομα με πρώιμες ψυχωσικές εμπειρίες στο κεφάλαιο «Καταστάσεις για Περαιτέρω Μελέτη». Η καινούργια αυτή κατηγορία έχει συγκεκριμένα κριτήρια και περιγράφει μια κατάσταση στην οποία το άτομο εμφανίζει κάποια ψυχωσικά συμπτώματα σε εξασθενημένη μορφή, με σχετικά ανεπηρεάστο τον έλεγχο της πραγματικότητας, χωρίς να πληροί τα κριτήρια της διάγνωσης των διαταραχών του σχιζοφρενικού φάσματος. Η κλινική εικόνα της ΕΨΣ προσομοιάζει με αρκετές γνωστές ψυχιατρικές διαταραχές από τις οποίες και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί όπως: βραχεία ψυχωσική διαταραχή, σχιζοτυπική διαταραχή προσωπικότητας, μείζων κατάθλιψη με ψυχωσικά στοιχεία, διαταραχές προσαρμογής της εφηβείας, χρήση ουσιών κ.ά. Η «Εξασθενημένη Ψυχωσική Συνδρομή» συναντάται κυρίως σε άτομα εφηβικής και νεαρής ηλικίας. Η μετάβαση των ατόμων αυτών σε ψύχωση δείχνει να αγγίζει, κατά μέσον όρο, το 36% τρία χρόνια μετά την εμφάνιση των αρχικών συμπτωμάτων ενώ ο κίνδυνος μετάβασης, φαίνεται να παραμένει έως και δέκα χρόνια μετά, σε μικρότερο βέβαια βαθμό. Κάποια άλλα άτομα από αυτούς τους πληθυσμούς, θα μεταβούν σε άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις όπως κατάθλιψη με ψυχωσικά στοιχεία ή διπολική διαταραχή ενώ ένας σημαντικός αριθμός των ατόμων αυτών δεν θα εκδηλώσει κάποια ψυχιατρική νόσο. Στο βιολογικό επίπεδο, απεικονιστικές μελέτες του εγκεφα-

λου υποδηλώνουν σημαντικές ογκομετρικές διαφορές μεταξύ των ατόμων υψηλού κινδύνου για ψύχωση που αργότερα ανέπτυξαν ψύχωση σε σχέση με εκείνους που δεν ανέπτυξαν, ενώ οι μελέτες ψυχοφυσιολογικών δεικτών ή/και γενετικών δεικτών δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την εντόπιση παραμέτρων που σχετίζονται με τη μετάβαση στην ψύχωση. Τα άτομα με ΕΨΣ, αν και αποτελούν ετερογενή πληθυσμό, παρουσιάζουν σημαντικές δυσκολίες σε κοινωνικό, επαγγελματικό και γνωσιακό επίπεδο που χρήζουν αντιμετώπισης. Σειρά παρεμβάσεων έχουν δοκιμασθεί σε μια προσπάθεια βελτίωσης της κλινικής εικόνας των ατόμων αυτών, την καθυστέρηση ή ακόμα και την αποτροπή ενός ψυχωσικού επεισοδίου. Οι παρεμβάσεις περιλαμβάνουν: (α) χορήγηση φαρμάκων, κυρίως άτυπων αντιψυχωσικών ή αντικαταθλιπτικών σε μικρές δοσολογίες, (β) χορήγηση μη φαρμακευτικών σκευασμάτων (π.χ. Ω-3 λιπαρά οξέα), (γ) ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις κυρίως γνωσιακού τύπου και (δ) συνδυασμό των παραπάνω. Η συνέχιση των ερευνών σε πληθυσμούς ατόμων με ΕΨΣ, σε πολλαπλά επίπεδα είναι αναγκαία. Η αναζήτηση απαντήσεων σε ποικίλα ερωτήματα που ανακύπτουν, όπως το χρονικό διάστημα της θεραπευτικής παρέμβασης και η δυνατότητα εντόπισης δεικτών βιολογικών ή/και κλινικών, οι οποίοι θα μπορούσαν να μας βοηθήσουν να επιλέξουμε τις καταλληλότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις ή να προβλέψουμε ενδεχομένως την πιθανή μετάβαση προς ψύχωση είναι ιδιαίτερα σημαντικός επιστημονικός στόχος.

Λέξεις ευρητηρίου: Εξασθενημένη ψυχωσική συνδρομή, διαφορική διάγνωση, βιολογικά δεδομένα, θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες το ενδιαφέρον των ψυχιάτρων έχει εστιαστεί στις παρεμβάσεις σε πρώιμα στάδια της ψυχωσικής διαταραχής. Αρχικά οι μελέτες επικεντρώθηκαν σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου (ειδικά στην ομάδα των ασθενών χωρίς φαρμακοθεραπεία –drug naïve), Στην ομάδα αυτή των ασθενών καταγράφονταν πρωτογενή συμπτώματα που δεν θα μπορούσαν να αποδοθούν στη χρονιότητα της νόσου ή ακόμη και στη χρόνια λήψη ψυχοφαρμάκων (αρνητική συμπτωματολογία, μειωμένη λειτουργικότητα κ.ά.).¹⁻³

Έρευνες κατέδειξαν ότι αφενός οι περισσότεροι ασθενείς πρώτου επεισοδίου είχαν ήδη μια μακρά περίοδο υποουδικών συμπτωμάτων πριν την έναρξη της διαταραχής και αφετέρου ότι όσο μεγαλύτερος ήταν ο χρόνος μη-θεραπευόμενης ψύχωσης (duration of untreated psychosis) τόσο χειρότερη ήταν η απάντηση στη φαρμακοθεραπεία αλλά και η κοινωνικο-λειτουργική εξέλιξη των ασθενών.⁴⁻⁶

Ακόμη, μελέτες νευροαπεικόνισης κατέδειξαν ότι η παρατεταμένη περίοδος μη-φαρμακοθεραπείας σχετίζονταν με σημαντικές δομικές αλλαγές του εγκεφάλου, ενώ η πρώιμη έναρξη φαρμακοθεραπείας μπορούσε να προλάβει την αρνητική εξέλιξη των δομικών αλλαγών στον εγκέφαλο των ασθενών.^{7,8}

Με δεδομένες τις παραπάνω εξελίξεις η έρευνα (αλλά και η παροχή υπηρεσιών) την τελευταία εικοσαετία έχει στραφεί σε ακόμη πρωιμότερα στάδια μιας πιθανώς- αρχόμενης διαταραχής με ήπια-υποουδικά συμπτώματα (πρώιμη ψύχωση).

Τα τελευταία χρόνια ένας μεγάλος αριθμός μονάδων παροχής υπηρεσιών για πρώιμη ψύχωση έχουν ιδρυθεί ανά τον κόσμο κυρίως στην Αυστραλία, ΗΠΑ, Αγγλία, Γερμανία κ.ά. Ανάλογο είναι και το συνεχιζόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον. Έτσι, ενώ την τριετία 1993–1995 υπήρχαν 18 δημοσιευμένες εργασίες στο PubMed πάνω στο θέμα, την τριετία 2009–2011 υπήρχαν 310 εργασίες με μεγάλη έκτοτε προοδευτική ετήσια αύξηση.

Στα 2013 κυκλοφόρησε το 5ο Διαγνωστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (DSM-5). Μετά από επανειλημμένες συζητήσεις και προτάσεις που αφορούσαν στην ένταξη της προδρομικής αυτής κατάστασης στο εγχειρίδιο και την πιθανή ονοματολογία της (είχαν προταθεί κατά καιρούς οι τίτλοι «Συνδρομή κινδύνου ψύχωσης» ή «Συνδρομή κινδύνου»), αποφασίσθηκε και εντάχθηκε η συνδρομή στις «Καταστάσεις για Περαιτέρω Μελέτη» με την ονοματολογία «Εξασθενημένη Ψυχωσική Συνδρομή» (ΕΨΣ) (Attenuated Psychosis Syndrome). Για την περιγραφή της ΕΨΣ δόθηκαν συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια.⁹⁻¹¹

Ιστορική αναδρομή, ορισμοί, επιδημιολογία

Οι αναφορές στην πιθανή σχέση ήπιας (υποουδικής) συμπτωματολογίας και στην πιθανότητα μετέπειτα ανάπτυξης ψύχωσης χρονολογούνται πολλές δεκαετίες πριν. Έτσι, στα 1938 ο Cameron μίλησε για την καχυποψία (παρανοειδή ετοιμότητα) ως σύμπτωμα πρόβλεψης έναρξης ψύχωσης, ενώ στα 1966 ο Bowers θεωρεί ότι η αίσθηση αλλαγής του εαυτού ή/και του κόσμου μπορεί να προβλέψει μελλοντική εμφάνιση ψύχωσης.^{12,13} Στα 1966 επίσης, ο Charman υποστήριξε ότι μια διαταραχή της επιλεκτικής προσοχής σε συνδυασμό με αντιληπτικές διαταραχές (παραισθήσεις) μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση ψύχωσης ενώ ο Huber στα 1980 θεώρησε ότι πρώιμες δυσλειτουργίες σε γνωσιακό επίπεδο, αποτελούν πιθανώς μεταβατικές καταστάσεις που προηγούνται της ψύχωσης.^{14,15}

Ο Eaton (1995)¹⁶ μιλά για πρώτη φορά χρησιμοποιώντας τον όρο «προδρομικά συμπτώματα και σημεία», αναφερόμενος σε σειρά ήπιων συμπτωμάτων που πιθανώς προηγούνται της ψύχωσης, ενώ στα 1999, ο McGorry μιλά για μια ενδεχομένως καινούργια συνδρομή που την ονομάζει «ψυχική κατάσταση σε κίνδυνο» (At risk mental state).¹⁷

Ονοματολογίες που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί για τη συγκεκριμένη κατάσταση είναι οι παρακάτω: *προδρομική ψύχωση* (psychosis prodrome), *πρόδρομο* (prodrome), *κλινική κατάσταση υψηλού κινδύνου* (clinical high risk), *πιθανό πρόδρομο* (putative prodrome), *συνδρομή προδρομικού κινδύνου για ψύχωση* (prodromal risk syndrome for psychosis), *προδρομική σχιζοφρένεια* (schizophrenia prodrome), *κατάσταση εξαιρετικά υψηλού κινδύνου* (ultra-high risk state), *συνδρομή κινδύνου για ψύχωση* (Psychosis risk syndrome).

Πρόσφατα, υποστηρίχθηκε από Έλληνες συναδέλφους η ονοματολογία «υποουδική προδρομική κατάσταση» (subthreshold prodromal state) αιτιολογώντας ότι ο όρος ψύχωση πρέπει να παραληφθεί αφού λειτουργεί στιγματικά για άτομα που πιθανώς δεν θα μεταπέσουν ποτέ σε ψύχωση, ενώ ο όρος «υποουδικός» αναφέρεται σε υπάρχουσα ήπια συμπτωματολογία. Ο όρος «προδρομική κατάσταση» αναφέρεται σε μελλοντικά μεταβαλλόμενη κλινική εικόνα σε διάφορες κατευθύνσεις.¹⁸

Αξίζει να αναφερθεί ότι στο παρελθόν (1987) στο εγχειρίδιο DSMIII-R της Παγκόσμιας Ψυχιατρικής

Εταιρείας εμφανίστηκε η διάγνωση «προδρομική σχιζοφρένεια» (schizophrenia prodrome) με 9 κριτήρια διάγνωσης που όμως αποσύρθηκε από το επόμενο διαγνωστικό εγχειρίδιο (DSM-IV) λόγω χαμηλής αξιοπιστίας και ευαισθησίας των συμπτωμάτων.^{18,19}

Η επικράτηση της ΕΨΣ παραμένει άγνωστη. Συστηματικές επιδημιολογικές μελέτες ελλείπουν. Εντούτοις, παραληρηματικές ιδέες ή/και ψευδαισθήσεις σε εξασθενημένη και παροδική μορφή δεν σπανίζουν στον γενικό πληθυσμό (5–13%) με συχνότερη εμφάνιση σε άνδρες.^{9,16}

Πρέπει να επισημανθεί ότι τα δεδομένα που θα παρουσιαστούν παρακάτω και αφορούν σε κλινικές παραμέτρους και θεραπευτικές παρεμβάσεις στη συνδρομή, αναφέρονται σε πληθυσμούς με κάποιους από τους παραπάνω τίτλους αφού η ονοματολογία «εξασθενημένη ψυχωσική συνδρομή» είναι πρόσφατη (2013) και επομένως τα υπάρχοντα δεδομένα ελάχιστα.

Διαγνωστικά κριτήρια, διαφορική διάγνωση, συννοσηρότητα

Διαγνωστικά κριτήρια

Σύμφωνα με το διαγνωστικό εγχειρίδιο DSM-5 της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας,⁹ τα προτεινόμενα κριτήρια για την ΕΨΣ είναι τα παρακάτω:

- α. Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω συμπτώματα πρέπει να είναι παρόν σε εξασθενημένη μορφή με σχετικά ανεπηρέαστο τον έλεγχο της πραγματικότητας και με αρκετή σοβαρότητα ή/και συχνότητα ώστε να δικαιολογείται η κλινική παρέμβαση:
 - 1: Παραληρηματικές ιδέες
 - 2: Ψευδαισθήσεις
 - 3: Αποδιοργανωμένος λόγος.
- β. Το σύμπτωμα(τα) πρέπει να είναι παρόντα τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα τον τελευταίο μήνα.
- γ. Το σύμπτωμα(τα) πρέπει να έχουν αρχίσει ή να έχουν επιδεινωθεί το τελευταίο έτος.
- δ. Το σύμπτωμα(τα) πρέπει να προκαλούν στο άτομο σημαντική καταπόνηση και αποδιοργάνωση ώστε να χρειάζεται κλινική βοήθεια.
- ε. Το σύμπτωμα(τα) δεν εξηγούνται καλύτερα με την ύπαρξη κάποιας άλλης ψυχικής διαταραχής συμπεριλαμβανομένης της καταθλιπτικής ή διπολικής διαταραχής με ψυχωσικά στοιχεία και

δεν μπορεί να αποδοθεί σε φυσιολογικές δράσεις μιας ουσίας ή άλλης ιατρικής κατάστασης.

στ. Το άτομο δεν πληρούσε ποτέ τα κλινικά κριτήρια μιας ψυχωσικής διαταραχής.

Διαφορική διάγνωση

Η κλινική εικόνα της ΕΨΣ συχνά προσομοιάζει με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές και πολλές φορές είναι δύσκολη η διάκρισή της από αυτές.⁹

Έτσι, η ΕΨΣ θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τη Βραχεία Ψυχωσική Διαταραχή (Brief Psychotic disorder). Βέβαια, στην ΕΨΣ δεν περνιέται η ουδός της ψύχωσης, ενώ ο έλεγχος της πραγματικότητας (reality testing) όπως και η εναισθησία (insight) έχουν διατηρηθεί σε ικανοποιητικά επίπεδα.

Η σχιζοτυπική διαταραχή προσωπικότητας (schizotypal personality disorder), πάρα τα κοινά στοιχεία και την παραπλήσια κλινική εικόνα που μπορεί να εμφανίσει στα πρώιμα στάδιά της με την ΕΨΣ, απαιτεί ένα ευρύτερο φάσμα συμπτωμάτων, εμφανίζεται ως σύνολο σταθερών για το άτομο χαρακτηριστικών (trait) και όχι ως κατάσταση (state), η οποία έχει εμφανιστεί ή επιδεινωθεί τον τελευταίο χρόνο (κριτήριο Γ).

Σε ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, (κυρίως με ψυχωσικά στοιχεία) ή στα πλαίσια διπολικής κατάθλιψης, θα μπορούσαμε να συναντήσουμε προσωρινές διαταραχές της σκέψης ή της αντίληψης όπως και στην ΕΨΣ. Στις καταστάσεις αυτές όμως η κλινική εικόνα συνοδεύεται και με άλλα ψυχοπαθολογικά στοιχεία όπως ιδέες αναξιοτήτας, αυτομομφής, αδιεξόδου κ.λπ.

Στη μανία ή την υπομανία (διπολική διαταραχή τύπου Ι ή τύπου ΙΙ), εμφανίζονται αποκλίσεις από τον έλεγχο της πραγματικότητας. Συνοδεύονται όμως αυτές από επιπλέον στοιχεία όπως υπερεκτίμηση εαυτού, ιδέες παντοδυναμίας, αλόγιστες σπάταλες κ.ά.

Σε καταστάσεις με συμπτώματα άγχους, κρίσεις πανικού κ.ά., μπορεί να εμφανισθούν κάποια παροδικά στοιχεία από το κριτήριο (Α) και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν.

Οι διαστρεβλώσεις της πραγματικότητας που συναντάμε στην οριακή διαταραχή προσωπικότητας, είναι χαρακτηριστικές. Η συναισθηματική αστάθεια, η δυσκολία στις διαπροσωπικές σχέσεις, ο φόβος εγκατάλειψης, οι επαναλαμβανόμενοι αυτοτραυματισμοί ο παρορμητισμός κ.ά. που υπάρχουν στην

οριακή διαταραχή συχνά με παροδικά ψυχωσικά στοιχεία, βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση.

Στις διαταραχές προσαρμογής της εφηβείας, εμφανίζονται συχνά ήπια παροδικά ψυχωσικά συμπτώματα, που συχνά συνυπάρχουν με κάποιον στρεσογόνο παράγοντα. Οι καταστάσεις αυτές θα πρέπει επίσης να διαφοροδιαγνωσθούν από την ΕΨΣ.

Οι διαταραχές αντίληψης και η μαγική σκέψη που απαντώνται σε μη άρρωστο πληθυσμό (non-ill population) και συχνά σε εφήβους, θα έπρεπε να ληφθούν υπόψη στη διαφοροδιαγνωστική διαδικασία.

Η χρήση ουσιών είναι συχνή σε άτομα με ΕΨΣ. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να γίνει μια προσεκτική εκτίμηση της κατάστασης ούτως ώστε να διαπιστωθεί αν τα συμπτώματα οφείλονται ή όχι στη χρήση ουσιών (κριτήριο Ε).

Άτομα με ιστορικό διαταραχών στην προσοχή, δεν αποκλείεται να εμφανίσουν ΕΨΣ. Διαταραχές στη δυνατότητα προσοχής μπορεί είτε να είναι πρόδρομα συμπτώματα ΕΨΣ ή να είναι συννοσηρή κατάσταση με αυτήν.^{16,17,20,21}

Συννοσηρότητα

Σε πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι τα άτομα με ΕΨΣ πολύ συχνά εμφανίζουν συμπτώματα και από άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις. Έτσι 76% περίπου έχει και άλλη κλινική διάγνωση. Περίπου 40% εμφανίζουν κατάθλιψη και 8% αγχώδεις διαταραχές ως συνοδές καταστάσεις.

Οι καταστάσεις αυτές αυξάνουν τον κίνδυνο αυτοκτονικότητας, αυξάνουν την αβουλησία και την απάθεια όπως και τη γενικότερη αποδιοργάνωση του ατόμου.

Παρόλο που οι συννοσηρές καταστάσεις μειώνουν ακόμα περισσότερο την ήδη επηρεασμένη λειτουργικότητα του ατόμου, δεν φαίνεται να σχετίζονται με την πιθανή μετάβαση στην ψύχωση.^{22,23}

Η μετάβαση σε ψυχωσικές καταστάσεις

Προκειμένου να συγκεντρωθούν έγκυρες πληροφορίες σχετικά με τη μετάβαση των ατόμων σε ψυχωσικές καταστάσεις, για τα βιολογικά δεδομένα αλλά και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που εφαρμόζονται, έγινε συλλογή δεδομένων από το PubMed για το διάστημα 2010–2016 χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά: Attenuated Psychosis Syndrome or Psychosis Risk syndrome, review articles, meta-anal-

ysis, therapeutic interventions. Ακόμη, συλλέχθηκαν πρόσθετες πληροφορίες από βιβλιογραφικές αναφορές και άλλες πηγές (βιβλία κ.ά.).

Τα συγκεντρωτικά στοιχεία που συλλέχθηκαν παρατίθενται παρακάτω.

Ένα σημαντικό ποσοστό των ανθρώπων με υψηλό κίνδυνο ψύχωσης (Ultra-High Risk-UHR) θα αναπτύξει μια ψυχωσική διαταραχή με την πάροδο του χρόνου. Ωστόσο, τα δεδομένα για τον κίνδυνο της μετάβασης σε ψύχωση ποικίλλουν μεταξύ των ερευνητικών κέντρων λόγω ετερογένειας του UHR πληθυσμού, του βαθμού εκπαίδευσης των ειδικών ψυχικής υγείας σε κάθε κέντρο αλλά και της διαφορετικότητας στη μεθοδολογία των ερευνών. Έτσι, τα υπάρχοντα δεδομένα χρήζουν εμπλουτισμού και η περαιτέρω μελέτη θα βοηθήσει στην κατανόηση της έναρξης και εξέλιξης της διαταραχής.²

Τα ποσοστά μετάβασης σε ψύχωση στους πληθυσμούς λίαν υψηλού κινδύνου ή τους χαρακτηριζόμενους ως προδρομική ψυχωσική συνδρομή, οι οποίοι επιλέγονται με μια τακτική, η οποία ονομάζεται στρατηγική πλησιάζματος (close in strategy), έχουν μεγάλη διακύμανση, από 10% έως 50%, για το πρώτο έτος, ένας κίνδυνος που είναι 200 έως 1000 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με του γενικού πληθυσμού.²

Σε μετα-ανάλυση 27 εργασιών δημοσιευμένων από το 1996 έως το 2011 ενός συνόλου 2502 ασθενών, βρέθηκε πως 18% των UHR ατόμων θα πληρούν κριτήρια ψύχωσης σε 6 μήνες, ενώ το ποσοστό αυξάνεται σε 22% σε έναν χρόνο, 29% σε δύο χρόνια και 36% σε παρακολούθηση τριών ετών. Τα ποσοστά που προκύπτουν από τις μελέτες αυτές, είναι αρκετά μεγαλύτερα από τα ποσοστά που συναντάμε στον γενικό πληθυσμό όπου η ετήσια επίπτωση της σχιζοφρένειας είναι 0,015% περίπου.^{24,25}

Σε άλλη μετα-ανάλυση 23 μελετών με 2182 άτομα UHR, φάνηκε πως 26% εκδήλωσαν ψυχωσική διαταραχή σε διάστημα 2,5 ετών περίπου. Από τα άτομα αυτά, το 73% είχε συμπτώματα του σχιζοφρενικού φάσματος (σχιζοφρένεια, σχιζοσυναισθηματική και σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή), ενώ το 11% εμφάνισε κατάθλιψη με ψυχωσικά στοιχεία και διπολική διαταραχή με ψυχωσικά επίσης στοιχεία.²⁶

Ελλιπή είναι τα στοιχεία για την πορεία των UHR μετά τα τρία χρόνια παρακολούθησης. Φαίνεται ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος μετάβασης σε ψύχωση υπάρχει στα δύο πρώτα χρόνια μετά την πρώτη επαφή των ατόμων αυτών με μονάδες υγείας. Εντούτοις,

η πιθανότητα μετάβασης παραμένει υψηλή και δέκα χρόνια μετά. Οι κύριοι παράγοντες που δείχνουν να επηρεάζουν τη μετάβαση στην ψύχωση είναι η διάρκεια των συμπτωμάτων πριν την παρέμβαση, τα αρνητικά συμπτώματα και οι διαταραχές στο περιεχόμενο της σκέψης.²⁷

Ένα ποσοστό των UHR πληθυσμών, της τάξης περίπου 76%, δεν θα μεταβεί σε κάποια ψυχωσική κατάσταση σύμφωνα με μια μελέτη παρακολούθησης διάρκειας από 6 έως 40 μήνες. Το στοιχείο αυτό εγείρει προβληματισμούς για τα άτομα της ομάδας υψηλού κινδύνου, μιας και σε αυτά περιλαμβάνεται ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων τα οποία δεν θα αναπτύξουν στο μέλλον μείζονα ψυχοπαθολογία.²⁸

Βιολογικά δεδομένα

Η ανεύρεση ειδικών βιολογικών δεικτών οι οποίοι να χαρακτηρίζουν UHR άτομα ή άτομα με πρόδρομη ψυχωσική συμπτωματολογία, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη τόσο για την κατανόηση της φύσης και της εξέλιξης της διαταραχής όσο και για τον σχεδιασμό πρώιμων παρεμβάσεων και θεραπειών.

Πρόσφατες μελέτες νευροαπεικόνισης υποδηλώνουν ότι υπάρχουν ογκομετρικές διαφορές μεταξύ των UHR ατόμων που αργότερα αναπτύσσουν ψυχωσική διαταραχή και σε εκείνους που δεν αναπτύσσουν. Ωστόσο, τα δείγματα που εξετάστηκαν μέχρι σήμερα ήταν μικρά και περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη.

Σε μελέτη που εξέτασε και συνέκρινε συνολικά 182 άτομα σε εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο για ψύχωση (UHR) και 167 υγιείς μάρτυρες από 5 διαφορετικά κέντρα με τη μέθοδο voxel-based morphometry (VBM), φάνηκε πως τα UHR άτομα έχουν μικρότερο όγκο φαιάς ουσίας μετωπιαία αμφοτερόπλευρα από τα άτομα ελέγχου. Επίσης τα 48 άτομα UHR που αργότερα εμφάνισαν ψύχωση (26,6%) είχαν ελαττωμένο όγκο φαιάς ουσίας στον αριστερό παραίπποκάμπειο φλοιό σε σχέση με τα άτομα UHR τα οποία δεν ανέπτυξαν ψύχωση σε μελέτη 2 ετών.²⁹

Άλλες εργασίες δείχνουν πως ανωμαλίες στη φαιά ουσία της Νήσου του Rail, μπορεί να αντανakλά προϋπάρχουσα ευαλωτότητα ως προς την έναρξη ψύχωσης και πως υπάρχουν επίσης προοδευτικές αλλαγές του φλοιού της νησίδας κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου στην ψύχωση.³⁰

Μελέτες με MRI εγκεφάλου σε UHR άτομα δείχνουν ανωμαλίες στον όγκο του ιπποκάμπου, μεγαλύτερο όγκο της υπόφυσης και μειωμένο πάχος της έκφυσης του μεταιχμιακού πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου σε UHR πληθυσμούς.³¹⁻³³

Επίσης, άλλες MRI μελέτες δείχνουν πως UHR πληθυσμοί έχουν δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες στην άνω κροταφική έλικα, ειδικά στο αριστερό ημισφαίριο, πριν την έναρξη ψυχωσικών συμπτωμάτων. Επιπλέον θεωρείται πως κάποια προοδευτική παθολογική διαδικασία λαμβάνει χώρα στην άνω κροταφική έλικα, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται ελλείμματα στην κοινωνική λειτουργικότητα πριν την έναρξη της ψύχωσης.³⁴

Μακροπρόθεσμα, επανεξέταση ατόμων που ανέπτυξαν ψύχωση έδειξε μείωση της φαιάς ουσίας στον παρεγκεφαλιδικό, αριστερό παραϊπποκάμπειο, έξω κροταφο-ινιακό, κογχομετωπιαίο φλοιό και στην έλικα του προσαγωγίου. Οι μακροπρόθεσμες αλλαγές σε εκείνους που δεν ανέπτυξαν ψύχωση περιορίστηκαν στην παρεγκεφαλίδα.²

Φαίνεται λοιπόν ότι, αρχικά η μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας μετωπιαία αμφοτερόπλευρα, οι ανωμαλίες της φαιάς ουσίας της Νήσου του Rail, ανωμαλίες στον όγκο του ιπποκάμπου, ο μεγαλύτερος όγκος υπόφυσης, το μειωμένο πάχος της έκφυσης του μεταιχμιακού πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, όπως και αλλαγές στην άνω κροταφική έλικα, του αριστερού κυρίως ημισφαιρίου, αποτελούν ενδείξεις αυξημένης ευαλωτότητας των ατόμων προς ψύχωση. Η μετάβαση σε ψύχωση συνοδεύεται από ελαττωμένο όγκο φαιάς ουσίας της έλικας του προσαγωγίου, του έξω κροταφο-ινιακού, του αριστερού παραϊπποκάμπειου, του παρεγκεφαλιδικού και του κογχομετωπιαίου φλοιού.

Έρευνες με fMRI UHR πληθυσμών σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, δείχνουν πως οι πληθυσμοί υψηλού κινδύνου έχουν μειωμένη νευρωνική ενεργοποίηση στην αριστερή κατώτερη μετωπιαία έλικα (περιοχή Brodmann) και σε ένα σύμπλεγμα συνδέσεων ανάμεσα στην έσω μετωπιαία έλικα, στην άνω μετωπιαία έλικα και στην αριστερή μοίρα της έλικας του προσαγωγίου.³⁴⁻³⁷

Αιμοδυναμικές μετρήσεις που έγιναν με φασματοσκοπία υπερύθρου (Multichannel near-infrared spectroscopy, NIRS), δείχνουν σταδιακά χαμηλότερη ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού πλαγιοκοιλιακά και στο πρόσθιο τμήμα του κροταφικού φλοιού

ού στα διάφορα στάδια της νόσου (ομάδες υψηλού κινδύνου, ομάδες με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, ομάδες με χρόνια σχιζοφρένεια). Η μέθοδος NIRS θα μπορούσε στο μέλλον να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο σε μια προσπάθεια ανεύρεσης πιθανών βιοδεικτών για την πρόβλεψη της έναρξης της ψύχωσης.³⁸

Έρευνες με τη χρήση Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), έχουν δείξει γενικά ότι υπάρχουν αλλαγές στη χημεία του εγκεφάλου των ασθενών με σχιζοφρένεια. Σε πληθυσμούς UHR έχουν βρεθεί σημαντικές αυξήσεις των κλασμάτων N-Ακετυλασπαρτάτης (NAA)/κρεατινίνης και χολίνης/κρεατινίνης στον Έξω Ραχιαίο Προμετωπιαίο Φλοιό, εύρημα το οποίο ερμηνεύθηκε ως μείωση της κρεατινίνης και συνεπώς δείγμα μειωμένου μεταβολισμού στο σημείο αυτό του εγκεφάλου.³⁵

Σε πρόσφατη μελέτη με H-Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-MRS) βρέθηκε ότι η χρονιότητα της σχιζοφρένειας σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα γλουταμινικού και γλουταμίνης (Glx) όπως και μειωμένα επίπεδα N-Ακετυλασπαρτάτης(NAA) στον προμετωπιαίο φλοιό. Από την άλλη πλευρά, ο πληθυσμός UHR εμφάνισε αυξημένα επίπεδα προμετωπιαίου Glx και NAA. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να υποδεικνύουν μία αρχική αύξηση Glx και NAA και επακόλουθη μείωση κατά τη διάρκεια της εξέλιξης ασθένειας που μπορεί να σχετίζονται με νευροτοξικές επιδράσεις του γλουταμινικού.³⁶

Ψυχοφυσιολογικοί δείκτες όπως η έκλυση του προκλητού δυναμικού P50 και η κυματομορφή MMN (Mismatch Negativity), έχουν χρησιμοποιηθεί σε πληθυσμούς με υποθετικά πρόδρομα συμπτώματα (at-risk subjects) και UHR πληθυσμούς. Τα αποτελέσματα των μελετών δίνουν ενδιαφέροντα στοιχεία για την προγνωστική αξία των εργαλείων αυτών, γεγονός που ενθαρρύνει την περαιτέρω έρευνα με αυτά.³⁹⁻⁴³

Πρόσφατα η έρευνα έχει στραφεί και σε γενετικούς δείκτες ευαλωτότητας σε UHR πληθυσμούς σε συνδυασμό με κλινικές παραμέτρους με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.⁴⁴

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Πλήθος παρεμβάσεων έχουν δοκιμαστεί έως σήμερα σε πληθυσμούς UHR με σκοπό να βελτιώσουν την κλινική εικόνα των ατόμων αυτών, να καθυστερήσουν η ακόμα και να αποτρέψουν την εμφάνιση ενός ψυχωσικού επεισοδίου.^{45,46}

Οι παρεμβάσεις περιλαμβάνουν: (α) χορήγηση φαρμάκων, κυρίως άτυπων αντιψυχωσικών ή αντικαταθλιπτικών, (β) χορήγηση μη φαρμακευτικών σκευασμάτων (π.χ. Ω-3 λιπαρά οξέα), (γ) ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις (CBT) και (δ) συνδυασμό των παραπάνω.

Μελέτες με χορήγηση χαμηλών δόσεων ρισπεριδόνης (1–2 mg/ημ.) σε συνδυασμό συνήθως με γνωσιακή ψυχοθεραπεία (CBT) έδειξαν σχετική αποτελεσματικότητα ως προς τη μετάβαση σε ψύχωση αφήνοντας όμως ερωτήματα ως προς τη χρησιμότητα της προληπτικής χρήσης της σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων σε πρώιμα στάδια μπορεί να οδηγήσει σε γρήγορη έναρξη ψύχωσης με την απόσυρση των φαρμάκων λόγω υπερεισθητοποίησης των ντοπαμινεργικών υποδοχέων.^{47–49}

Η ολανζαπίνη σε δόσεις 5–10 mg/ημ. έχει επίσης δοκιμαστεί δίνοντας μεν μικρή αποτελεσματικότητα ως προς τη μετάβαση σε ψύχωση, επέφερε όμως σημαντική μείωση στη σοβαρότητα των «θετικών» πρόδρομων συμπτωμάτων (αντιληπτικές διαταραχές, καχυποψία, ασυνήθιστο περιεχόμενο της σκέψης). Παράλληλα είχε αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αύξηση βάρους), γεγονός το οποίο καθιστά την προληπτική χρήση της ολανζαπίνης αμφιλεγόμενη.⁵⁰

Θετικά, όχι πάντως θεαματικά αποτελέσματα, έδειξαν επίσης μελέτες με αριπιπραζόλη και αμιλσουλπρίδη, σε μικρά όμως δείγματα πληθυσμού με πρόδρομα συμπτώματα ψύχωσης, ανοίγοντας χώρο για περαιτέρω μελέτη των ουσιών αυτών.^{51,52}

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα φαίνεται να ασκούν κάποια θετική επίδραση στην πρόληψη της ψύχωσης σε UHR πληθυσμούς, κυρίως βελτιώνοντας τα συναισθήματα και λειτουργώντας ως anti-stress παράγοντες.^{53,54}

Ενδιαφέροντα αποτελέσματα φαίνεται να δίνουν μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν Ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (1,2 g/ημ). Η χορήγησή τους δείχνει να έχει προστατευτικό χαρακτήρα, «εμποδίζει» τη μετάβαση σε ψύχωση και βοηθάει στη βελτίωση της λειτουργικότητας των UHR πληθυσμών χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα ω-3 λιπαρά κινητοποιούν αντιοξειδωτικούς και αντιαποπρωτικούς παράγοντες συμβάλλοντας στη νευροπροστασία.^{45,55,56}

Άλλες ουσίες οι οποίες θεωρητικά μπορούν να δράσουν νευροπροστατευτικά (π.χ. γλυκίνη, λίθιο)

έχουν δοκιμαστεί σε κάποιες μελέτες με μέτρια αποτελέσματα.^{57,58}

Ουσίες οι οποίες έχουν διερευνηθεί κατά καιρούς είναι οι «γνωσιακοί ενισχυτές» (cognitive enhancers), όπως οι αναστολείς της χοληνεστεράσης, οι αναστολείς της κατεχολ-ο-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT), η νικοτίνη, οι νικοτινικοί ανταγωνιστές, τα ψυχοδιεγερτικά, 5-HT_{2A} ανταγωνιστές κ.ά.²

Η πιο συχνή ψυχοθεραπευτική παρέμβαση που χρησιμοποιείται με θετικά αποτελέσματα είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις αντιψυχωσικών είναι η γνωσιακή-συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (CBT).^{45,46,59,60}

Οι Collins και Addington έχουν προτείνει επίσης ένα μοντέλο οικογενειακής παρέμβασης τεσσάρων σταδίων για άτομα UHR.⁶¹

Αρκετά επίσης προγράμματα ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων όπως το PACE, το PRIME, το EDIT, το FETZ έχουν λειτουργήσει κατά καιρούς.²

Στις μέρες μας, εφαρμόζεται σε ευρύτατο επίπεδο διεθνώς, το «κλινικό μοντέλο διαβαθμισμένης αντιμετώπισης της ψύχωσης (Clinical Staging Model) που βασίζεται σε ανάλογα μοντέλα πρώιμης αντιμετώπισης (πρόληψης) σωματικών νοσημάτων.^{62,63} Έτσι, οι αρχικές παρεμβάσεις προτείνεται να είναι ήπιες και λιγότερο επιθετικές εστιάζοντας στις ψυχοκοινωνικές, ψυχοεκπαιδευτικές, ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις ή/και στη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων που δεν εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες και έχουν πολλαπλή ωφελιμότητα. Εν συνεχεία, συνίσταται ήπια αντικαταθλιπτική αγωγή και ενδεχομένως αν χρειαστεί, χορηγούνται χαμηλές δόσεις άτυπων αντιψυχωσικών.

Η Μονάδα Πρώιμης Παρέμβασης στην Ψύχωση, του Αιγινήτειου Νοσοκομείου

Στην Ελλάδα λειτουργεί το ειδικό εξωτερικό ιατρείο πρώιμης παρέμβασης στην ψύχωση, της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ του Αιγινήτειου Νοσοκομείου από τον Μάρτιο του 2012. Το ιατρείο αποτελεί την πρώτη δομή στην Ελλάδα που έδωσε έμφαση στην ανίχνευση και παρακολούθηση περιστατικών λίαν υψηλού κινδύνου για ψύχωση, με τη χρήση ψυχομετρικών εργαλείων τα οποία μεταφράστηκαν και σταθμίστηκαν στην ελληνική γλώσσα, όπως η CAARMS και το Schizophrenia Proneness Instrument for Adults (SPI-A),^{64,65} καθώς και με τη χρήση των υπό μελέτη

κριτηρίων κατά DSM-V για εξασθενημένη ψυχωσική συνδρομή.²

Ο αρχικός προσανατολισμός της λειτουργίας του ιατρείου αφορούσε στη συνεργασία με δομές πρωτοβάθμιας παρέμβασης και με συλλόγους συγγενών ψυχικά πασχόντων για παραπομπή νέων ατόμων (17–40 ετών) με κληρονομικό ιστορικό συγγενούς με ψύχωση, έκπτωση λειτουργικότητας και ήπια σε συχνότητα και ένταση συμπτώματα, κυρίως θετικά, τα οποία δεν αρκούν για διάγνωση πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου.

Στα τρία πρώτα χρόνια λειτουργίας του ιατρείου εκτιμήθηκαν και παρακολούθηθηκαν 65 άτομα, εκ των οποίων 26 (40%) πληρούσαν κριτήρια λίαν υψηλού κινδύνου για ψύχωση και 17 (29%) παρουσίαζαν πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο κατά την πρώτη επαφή. Πέντε από τα λίαν υψηλού κινδύνου περιστατικά έκαναν μετάβαση στην ψύχωση (19,2%). Δύο από τα 17 πρώτα ψυχωσικά υποτροπίασαν σε δύο χρόνια παρακολούθησης (11,7%).

Από το 2015, στο πλαίσιο της ίδιας κλινικής, έχει αναπτυχθεί ένα ευρύτερο δίκτυο για πρώιμη παρέμβαση στην ψύχωση, το οποίο περιλαμβάνει το ειδικό ιατρείο, κλίνες σε κλειστό τμήμα και Νοσοκομείο Ημέρας. Το δίκτυο έχει συνεργασία με μια σειρά από ψυχιατρικές κλινικές άλλων νοσοκομείων, όπως του 414 στρατιωτικού νοσοκομείου, του Νοσοκομείου «Αττικών», του Νοσοκομείου Σωτηρία κ.ο.κ.

Στο πλαίσιο της λειτουργίας του δικτύου πρώιμης παρέμβασης δίνεται έμφαση στην ολοκληρωμένη αντιμετώπιση, παρακολούθηση και διερεύνηση ως προς ποικίλες παραμέτρους ατόμων με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Έτσι, στο πλαίσιο της λειτουργίας του ιατρείου πρώιμης παρέμβασης, στα πέντε έτη της λειτουργίας του έχουν εξετασθεί πλέον 113 περιστατικά, εκ των οποίων τα 33 κατά την πρώτη συνέντευξη ήταν λίαν υψηλού κινδύνου για ψύχωση (29%) και 58 (51%) πληρούσαν κριτήρια πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου, ενώ το σύνολο των επισκέψεων στο ιατρείο είναι 809.⁶⁴

Άλλες δομές πρώιμης παρέμβασης στην Ελλάδα, όπως της Β΄ Πανεπιστημιακής Ψυχιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ του Νοσοκομείου «Αττικών» ή της Πανεπιστημιακής Ψυχιατρικής Κλινικής των Ιωαννίνων, της Θεσσαλονίκης ή των Πατρών, επικεντρώνονται, κατά κύριο λόγο, στο πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, με στόχο τη μείωση του χρόνου της μη-θεραπευόμενης ψύχωσης, τη θεραπευτική αντιμετώπισή ή τη διερεύ-

νηση ως προς ποικίλες παραμέτρους ανάλογων περιστατικών.⁶⁴

Συμπεράσματα-Προβληματισμοί

Τα άτομα με ΕΨΣ αποτελούν έναν ετερογενή πληθυσμό με σημαντικές διαφοροποιήσεις σε επίπεδο ψυχοπαθολογίας, βιολογικών παραμέτρων, απάντηση σε θεραπευτικές παρεμβάσεις και εξέλιξη στον χρόνο.

Έτσι, πολλοί υποστηρίζουν ότι η νέα αυτή κατηγορία στερείται εγκυρότητας σε επίπεδο όψεως-περιγραφικής (face-descriptive validity) αλλά και προγνωστικής εγκυρότητας (predictive validity). Ακόμη, πολλοί θέτουν βιοηθικά θέματα, κυρίως σε σχέση με τον στιγματισμό ή τη φαρμακοθεραπεία που λαμβάνουν αυτά τα άτομα. Εντούτοις, οι άνθρωποι αυτοί παρουσιάζουν σημαντικές δυσκολίες σε κοινωνικο-επαγγελματικό και γνωσιακό επίπεδο που χρήζουν αντιμετώπισης. Ακόμη, ένα μέρος των ατόμων αυτών φαίνεται να βρίσκεται στη διαδρομή ενός «συνεχούς» (continuum) προς τη ψύχωση. Είναι προφανές ότι χρειάζεται εφαρμογή ειδικών παρεμβάσεων προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα της ζωής των ατόμων αυτών και στην καλύτερη περίπτωση να αποτραπεί η εξέλιξή τους σε πλήρη ψύχωση. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα της ανίχνευσης πληθυσμών ατόμων, τα οποία ανήκουν στη νέα αυτή προτεινόμενη κατηγορία, είναι το γεγονός ότι για εκείνους, οι οποίοι θα ξεκινήσουν πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, ο χρόνος μη θεραπευόμενης ψύχωσης, (duration of untreated psychosis, DUP), είναι μηδενικός, με όλες τις θετικές συνέπειες, τις οποίες μπορεί να έχει αυτή η προοπτική για την πορεία και πρόγνωση των ατόμων αυτών.

Βέβαια, υπάρχουν πολλά ερωτήματα τα οποία θα πρέπει να βρουν απαντήσεις: (α) Για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να συνεχιστεί η θεραπευτική παρέμβαση; (β) Σε ποιον βαθμό οι διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις γίνονται αποδεκτές από τους ασθενείς, την οικογένεια και το ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον; (γ) Με ποιον τρόπο θα αποφύγουμε τον στιγματισμό ατόμων που ενδεχομένως, ποτέ δεν θα μεταπέσουν σε ψύχωση; (δ) Υπάρχει δυνατότητα εντόπισης κλινικών ή/και βιολογικών παραγόντων που ενδεχομένως θα καθορίσουν τις ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις ή/και θα αποτρέψουν την εξέλιξη σε ψύχωση;^{18,45,46,66–69}

Attenuated psychosis syndrome: A new diagnostic category for further study in DSM-5

G. Samiotakis,¹ C. Kollias,² H. Lazaratou,³
D. Anagnostopoulos,⁴ V. Kontaxakis⁵

¹Psychiatric Department of Child and Adolescent Psychiatry, Sismanogleio General Hospital, Athens,

²Early Psychosis Unit, 1st Department of Psychiatry, Eginition Hospital, University of Athens, Athens,

³Community Mental Health Center, 1st Department of Psychiatry, Medical School, University of Athens,

⁴Department of Child and Adolescent Psychiatry, National & Kapodistrian University of Athens,
General Pediatric Hospital of Athens "Agia Sofia", Athens,

⁵1st Department of Psychiatry, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2017, 28:120–130

In recent years an increasing number of studies focus on the issue of early diagnosis and intervention. At the same time, a large number of special service units for early psychosis have been established around the world especially in Australia, USA, UK, Germany etc. Recently, similar units operate in Greece also. The Diagnostic Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association in its latest edition in 2013 (DSM-5), introduced the category "Attenuated Psychosis Syndrome" (APS) for people with early psychotic experiences in the section: "Conditions for further study". This new category has specific criteria and describes a situation, in which a person displays psychotic symptoms in an attenuated form, with quite unaffected reality testing, but not qualifying a diagnosis of schizophrenic spectrum. The clinical expression of APS should be differentiated with several well known psychiatric disorders such as: brief psychotic disorder, schizotypal personality disorder, major depression with psychotic features, adolescence adjustment disorders, drug use, etc. The "Attenuated Psychosis Syndrome" occurs mainly in adolescence and in young adulthood. The mean percentage of transition to psychosis for these individuals is estimated at 36%, three years after the onset of initial symptoms, while the risk of transition to psychosis, although smaller, seems to remain up to ten years later. For some other individuals, transition to other psychiatric disorders occurs, such as depression with psychotic elements, or bipolar disorder, while a significant number of them will not transmit to even more serious disorders. At the biological level, studies focused in brain's neuroimaging, suggest significant volumetric differences among people at high risk for psychosis who later develop psychosis compared to those who don't, while studies of psychophysiological indicators or / and genetic markers show promising results for the identification of relevant parameters indicating the transition to psychosis. Although an heterogeneous population, people with APS, show significant difficulties in social, professional and cognitive level, that should be therapeutically addressed. In an attempt to improve the clinical status of these individuals, to delay or even to prevent a psychotic episode, a series of interventions have been used by psychiatrists. These interventions include: (a) administration of drugs, especially atypical antipsychotics or antidepressants in low dosage, (b) administration of non-pharmaceutical supplements (e.g. omega-3), (c) psychotherapeutic interventions, mainly cognitive behavior therapy and (d) a combination of the above. Many questions need to be answered such as, the period of therapeutic intervention, identification of indicators (biological or/and clinical) that may determine the most suited for the APS individuals therapeutic interventions or, that may foresee, to prevent the transition to psychosis. Thus, the continuation of research in populations of APS individuals in multiple levels is necessary.

Key words: Attenuated psychosis syndrome, differential diagnosis, biological data, therapeutic interventions.

Βιβλιογραφία

- Aitchinson KJ, Meehay K, Murray RM. *First episode psychosis*. Martin Dunitz Ltd, London, 1998
- Κονταξάκης ΒΠ, Κόλλιας ΚΘ, Χαβάκη-Κονταξάκη ΜΙ. *Πρώμες ψυχωσικές εκδηλώσεις: Σημεία, συμπτώματα και παρεμβάσεις*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2008
- Papageorgiou C, Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli S, Vassios C, Asvestas P et al. Impaired P600 in neuroleptic-naove patients with first episode schizophrenia. *Neuroreport* 2001, 13:2801–2806
- Harrigan SM, McGorry PD, Krestev H. Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? *Psychol Med* 2003, 33:97–110
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A. Association between duration of untreated psychosis and in cohorts of first-episode outcome patients. A systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:978–983
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman J. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005, 162:1785–1804
- Keshavan MS, Amirsadri A. Early intervention in schizophrenia: current and future perspectives. *Curr Psychiatry Rep* 2007, 9: 325–328
- Lieberman IA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Tonmoy Sharma T, Kahn RS et al. Antipsychotic drug effects in brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:361–370
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorder fifth edition (DSM-5)*, Arlington VA, 2013
- Fusar-Poli P, Carpender WT, Woods SW, McGlashan TH. Attenuated Psychosis Syndrome: ready for DSM-5? *Ann Rev Clin Psychol* 2014, 10:155–192
- Phillips T. Conceptual issues in the classification of psychosis. *Curr Opin Psychiatry* 2013, 26:214–218
- Cameron DE. Early schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1938, 95: 567–578
- Bowers MB, Freedman DX. Psychedelic experiences in acute psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1966, 15:240–248
- Chapman JP. The early symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1966, 112:225–251
- Huter G, Gross G, Shutter R, Linz M. Longitudinal studies of schizophrenia patients. *Schiz Bull* 1980, 6:592–605
- Eaton WW, Badavi M, Melton B. Prodromes and precursors. Epidemiological data for primary prevention of disorders with slow onset. *Am J Psychiatry* 1995, 152:967–992
- McGorry PD, Sing BS. Schizophrenia. Risk and possibility. In: Raphael B & Borows GD (eds) *Handbook of Preventive Psychiatry*. New York, Elsevier, 1999:492–514
- Kontaxakis V, Havaki-Kontaxaki B, Kollias K, Ferentinos P, Papadimitriou G. Attenuated psychosis syndrome on subthreshold prodromal state? *Psychiatry Inv* 2013, 10:203–204
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder DSMIII-R*, Washington DC, 1987
- Simon AE, Umbricht D, Lang UE, Borgwardt S. Declining transition rates to psychosis: The role of diagnostic spectra and symptom overlaps in individuals with attenuated psychosis syndrome. *Schiz Research* 2014, 159:292–298
- Best NT, Martin P. Correlates of Auditory Hallucinations in Non-psychotic Children. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2007, 12:611–623
- Fusar-Poli P, Byrne M, Badgera S, Valmaggia LR, McGuirea PK. Outreach and support in South London (OASIS), 2001–2011: Ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *Eur Psychiatry* 2013, 28: 315–326
- Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, McGuire PK. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2014, 40:120–131, doi: 10.1093/schbul/sbs136. Epub 2012 Nov 22
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012, 69:220–229, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472
- Tsuang M, Van Os J, Tandon R, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W et al. Attenuated Psychosis Syndrome in DSM-5. *Schizophr Res* 2013, 150:31–35, doi: 10.1016/j.schres.2013.05.004
- Fusar-Poli, Bechdolf A, Taylor MJ, Bonoldi I, Carpenter WT, Yung AR et al. At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophr Bull* 2013, 39:923–932, doi: 10.1093/schbul/sbs060. Epub 2012 May 15
- Nelson B, Yuen HP, Wood SJ, Lin A, Spiliotacopoulos D, Bruxner A et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk “prodromal” for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry* 2013, 70:793–802, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1270
- Simon AE, Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Umbricht D, de Haan L. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. *Schizophr Res* 2011, 132:8–17, doi: 10.1016/j.schres.2011.07.002. Epub 2011 Jul 23
- Mechelli A, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, Tognin S, Wood SJ, Borgwardt SJ et al. Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: a multicenter study. *Arch Gen Psychiatry* 2011, 68:489–495, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.42
- Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Phillips LJ, Soulsby B, McGorry PD et al. Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Schizophr Res* 2009, 111:94–102, doi: 10.1016/j.schres.2009.03.024. Epub 2009 Apr 5
- Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C, Wood S, Yuen HP, Yung AR et al. Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophr Res* 2002, 58:145–158
- Garner B, Pariante CM, Wood SJ, Velakoulis D, Phillips L, Soulsby B et al. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol Psychiatry* 2005, 58:417–423
- Fornito A, Yung AR, Wood SJ, Phillips LJ, Nelson B, Cotton S et al. Anatomic abnormalities of the anterior cingulate cortex before psychosis onset: an MRI study of ultra-high-risk individuals. *Biol Psychiatry* 2008, 64:758–765
- Jung WH, Jang JH, Byun MS, An SK, Kwon JS. Structural brain alterations in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review of magnetic resonance imaging studies and future directions. See comment in PubMed Commons below *J Korean Med Sci* 2010, 25:1700–1709, doi: 10.3346/jkms.2010.25.12.1700. Epub 2010 Nov 24
- Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull* 2003, 29:831–843
- Liemburg E, Sibeijn-Kuiper A, Bais L, Pijnenborg G, Knegtering Jorien van der Velde H, Opmeeer W. Prefrontal NAA and Glx Levels in Different Stages of Psychotic Disorders: a 3T 1H-MRS Study. *Scientific Reports* 6, Article number: 21873 (2016), doi:10.1038/srep21873
- Paolo Fusar-Poli, MD, PhD: Voxel-wise meta-analysis of fMRI studies in patients at clinical high risk for psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 2012, 37:106–112, doi: 10.1503/jpn.110021PMCID: PMC 3297070

38. Koikea S, Takizawaa R, Nishimuraa Y, Takanoa Y, Takayanagic Y, Kinoua M et al. Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res* 2011, 132:54–61
39. Cadenhead KS, Light GA, Shafer KM, Braff DL. P50 suppression in individuals at risk for schizophrenia: the convergence of clinical, familial, and vulnerability marker risk assessment. *Biol Psychiatry* 2005, 15, 57:1504–1509
40. Myles-Worsley M, Ord L, Blailes F, Ngiralmu H, Freedman R. P50 sensory gating in adolescents from a pacific island isolate with elevated risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004, 1, 55:663–667
41. Belger A, Yucel GH, Donkers FC. In search of psychosis biomarkers in high-risk populations: is the mismatch negativity the one we've been waiting for? *Biol Psychiatry* 2012, 15, 71:94–95, doi: 10.1016/j.biopsych.2011.11.009
42. Perez VB, Woods SW, Roach BJ, Ford JM, McGlashan TH, Srihari VH et al. Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: forecasting psychosis risk with mismatch negativity. *Biol Psychiatry* 2014, 15, 75:459–469, doi: 10.1016/j.biopsych.2013.07.038. Epub 2013 Sep 16
43. Murphy JR, Rawdon C, Kelleher I, Twomey D, Markey PS, Cannon M[†] et al. Reduced duration mismatch negativity in adolescents with psychotic symptoms: further evidence for mismatch negativity as a possible biomarker for vulnerability to psychosis. *BMC Psychiatry* 2013, 13:45, DOI: 10.1186/1471-244X-13-45
44. Schneider M, Armando M, Pontillo M, Vicari S, Debbane M, Schultze-Lutter F et al. Ultra high risk status and transition to psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *World Psychiatry* 2016, 15:259–265
45. Garyfallos G, Lavrediadis Gr, Giouzepas I. Psychosis risk syndrome: Pharmacological interventions. *Psychiatriki* 2011, 22: 277–282
46. Dimitrakopoulos S, Kollias C, Stefanis NC, Kontaxakis V. Early psychotic experiences: interventions, problems and perspectives. *Psychiatriki* 2015, 26:45–54
47. McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, Thampi A et al. Randomized controlled trial on interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelve-month outcome. *J Clin Psychiatry* 2013, 74:349–356, doi: 10.4088/JCP.12m07785. Epub 2012 Nov 27
48. Marshall M, Rathbone J. *Early intervention for psychosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2006, 18, (4):CD004718
49. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006, 114: 3–13
50. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006, 163:790–799
51. Woods SW, Tully EM, Walsh BC, Hawkins KA, Callahan JL, Cohen SJ et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: an open-label pilot study. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007, 51:s96–101, doi: 10.1192/bjp.191.51.s96
52. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn KU, Wagner M, Schultze-Lutter F, Janssen B. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007, 51:s88–95, doi: 10.1192/bjp.191.51.s88
53. Walker EF, Cornblatt BA, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH et al. The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression: a naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr Res* 2009, 115:50–57, doi: 10.1016/j.schres.2009.07.023. Epub 2009 Aug 25
54. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 2007, 68: 546–557
55. Amminger GP, Schäfer MR, Schlägelhofer M, Klier CM, McGorry PD. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat Commun* 2015, 11, 6:7934, doi: 10.1038/ncomms8934
56. Amminger P, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM et al. Long-Chain ω-3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders. A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67:146–154, doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.192
57. Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, Shelley AM, Bark N, Park M et al. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001, 4:385–391
58. Berger GE, Wood SJ, Ross M, Hamer CA, Wellard RM, Pell G et al. Neuroprotective effects of low-dose lithium in individuals at ultra-high risk for psychosis. A longitudinal MRI/MRS study. *Curr Pharm Des* 2012, 18:570–575
59. Morrison AP, Stewart SL, French P, Bentall RP, Birchwood M, Byrne R et al. Early detection and intervention evaluation for people at high-risk of psychosis-2 (EDIE-2): trial rationale, design and baseline characteristics. *Early Interv Psychiatry* 2011, 5:24–32, doi: 10.1111/j.1751-7893.2010.00254.x
60. Yung AR, Phillips LJ, Nelson B, Francey SM, PanYuen H, Simmons MB et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis: 6-month analysis. *J Clin Psychiatry* 2011, 72:430–440, doi: 10.4088/JCP.08m04979ora. Epub 2010 Oct 19
61. Addington J, Francey S, Anthony P, Morrison AP. *Working with People at High Risk of Developing Psychosis: A Treatment Handbook*. Chichester, United Kingdom: Wiley, 2006
62. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis Ch, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N J Psychiatry* 2006, 40:616–622
63. McGorry PD. Issues for DSM-V. Clinical staging: A heuristic pathway to valid nosology and safer more effective treatment in Psychiatry. *Am J Psychiatry* 2007, 164:859–860
64. Kollias C, Xenaki LA, Dimitrakopoulos S, Kosteletos J, Kontaxakis V, Stefanis N et al. Early psychosis intervention outpatient service of the 1st Psychiatric University Clinic in Athens; 3 Years of experience. *Early Int Psych*, 2016, 1–6. *Early Interv Psychiatry*, 2016, doi: 10.1111/eip.12407
65. *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A)*. Greek translation by Kollias T, Costas, Dimitrakopoulos T, Stefanos, Liapis Ch, Christos. University of Athens, Psychiatric Department, Aigion Hospital, 2013
66. Yung AR, Nelson B, Thompson AD, Wood SJ. Should a “Risk Syndrome for Psychosis” be included in the DSM-V? *Schiz Research* 2010, 120:7–15
67. Concalves AMN, Dantas CR, Banzato CEM. Values and DSM-5: Looking at the debate on attenuated psychosis syndrome. *BMC Medical Ethics* 2016, 17:7, doi: 10.12910-016-0090-8
68. McGorry PD, Nelson B, Amminger P, Bechdolf A, Francey SM, Berger G et al. Intervention in individuals at Ultra High Risk for psychosis. A review and future directions. *J Clin Psychiatry* 2009, 70:1206–1212, doi: 10.4088/JCP.08r04472
69. Tsuang MT, Van og J, Tandon R, Barch DM, Bustillo J, Gapbel W et al. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schiz Research* 2013, 150:31–35