

Aleksandar Damjanović\*, Aleksandra Damjanović,  
Radan Stojanović, Milica Prostran

## Kliničko terapijske specifičnosti shizofrenije s prodromima i ranim početkom - model rizičnog mentalnog stanja i shizofrene vulnerabilnosti

### SAŽETAK

---

Shizofreniji, kao i drugim psihotičnim oboljenjima, često prethode prodromalne izmjene u ponašanju, koje mogu trajati od nekoliko dana do nekoliko godina, nagovještavajući početak psihoze. Ako bolest počne u ranijem uzrastu, posebno u adolescenciji, prodromalna faza je nespecifična i teža za prepoznavanje i intervencije. Postoji veći broj operacionalnih instrumenata kojima se klinički procjenjuju i kvantificiraju prodromalni simptomi i "rizično mentalno stanje", kao i prediktivni potencijal za psihozu. U radu je opisana prodromalna faza u razvoju shizofrene psihoze s ranim početkom, s naglaskom na postupnom, višemesečnom obogaćivanju psihopatologije i evolucijom nespecifičnih i atenuiranih (subklinički) prodromalnih simptoma u floridne shizofrene simptome. Također se ukazuje na optimalne mogućnosti terapijskog tretmana psihoze s ranim početkom u svrhu prevencije težih simptoma i razvijene kliničke slike shizofrenije.

**Ključne riječi:** shizofrenija, prodrom, rani početak, tretman

Shizofrenija s ranim početkom (engl. *early onset schizophrenia* - EOS) podrazumijeva pojavu bolesti između 13. i 19. godine života, s podgrupom shizofrenije s vrlo ranim početkom (eng. *childhood onset schizophrenia* - COS) prije 12. godine života (1). Epidemiološke studije ukazuju na to da 0,1 do 1 % svih shizofrenih psihoza počinje prije desete godine života, a 4 % prije petnaeste godine života (1). Incidencija obolijevanja strmo raste u doba adolescencije, s pikom javljanja između petnaeste i tridesete godine života (2).

---

\* Adresa za korespondenciju: Aleksandar Damjanović, Medicinski fakultet u Beogradu, Klinika za psihijatriju, Klinički Centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija, e-mail: damal64@yahoo.com

Shizofrenija je bolest kroničnog tijeka koji se odvija kroz tri faze: prodromalnu, akutnu i kroničnu fazu, koje odgovaraju promjenama u mentalnom razvoju (3). I dok se u akutnoj i kroničnoj fazi simptomi bolesti lako uočavaju, nespecifični simptomi koji se javljaju tijekom prodromalne faze često bivaju teško uočljivi u ranijem uzrastu - prodromalna faza je nespecifična i teža za identifikaciju. Shizofrenija s ranim početkom često je udružena sa značajnim neurointegrativnim poremećajima tijekom razvoja: poremećajem pažnje, radne memorije, kognitivnih sposobnosti i intelektualnog funkcioniranja (4, 5). Ovi premorbidni kognitivni i socijalni poremećaji postepeno se „ulijevaju“ u prodromalne simptome i znakove vremenski mnogo prije pojave psihotičnih simptoma, što znatno otežava rano dijagnosticiranje bolesti. Operacionalno, prodrom je definiran vremenskim trajanjem počevši od prve uočene promjene u funkcioniranju individue do trenutka kada su ispunjeni dijagnostički kriteriji za shizofrenu psihozu (6). Ovaj period može se smatrati kontinuumom, tijekom kojeg se simptomi razvijaju i intenziviraju povećavajući rizik za „izbijanje“ psihoze. U odnosu na nekadašnja retrospektivna sagledavanja prodromalnog perioda (7), danas se informacije o prodromalnim simptomima i znacima dobivaju kroz longitudinalne studije koje ukazuju na „rizično mentalno stanje“ (eng. *At Risk Mental State* - ARMS), odnosno stanje koje sugerira visok, ali ne i neizbježan rizik za razvoj shizofrenije u bliskoj budućnosti.

## Povijest ranih intervencija u psihozi/shizofreniji

Kada je riječ o shizofreniji, sama ideja o značaju rane intervencije nije nova. Dr. Ewen Cameron (1901. - 1967.), profesor i psihijatar, ali i kontroverzni eksperimentator, dugo je privlačio pažnju američke i svjetske javnosti svojim smjelim intervencijama, ne mireći se s činjenicom progresije i neizlječivosti psihijatrijskih bolesti (8). Uz Ewena Camerona i Harryja S. Sullivana (1892. – 1949.), inače psihoanalitičar, učenik Adolfa Meyera i osnivač interpersonalne terapije u psihijatriji, zapamćen je kao liječnik koji je s posebnim entuzijazmom pristupao osobama sa shizofrenijom radeći u bolnici Shepard-Pratt, u kojoj je vodio centar koji bi se mogao nazvati pretečom današnjih centara za rane intervencije (Maryland, USA). Poseban naglasak stavljen je na psihoterapijski rad s psihotičnim bolesnicima, uz udaljšavanje od principa primjene psihoanalize isključivo na neuroze. Iskustva Sullivana iz ovog smjelog pothvata, koja su utoliko intrigantnija ako se zna da se radi o prefarmakoterapijskom periodu, objavljena su posthumno u knjizi *Schizophrenia as a Human Process* (9).

U desetljećima koja slijede pojavili su se prvi antipsihotici, a neposredno zatim započela era istraživanja najprije dopamina, a kasnije i drugih transmitera i ostalih funkcionalnih i strukturalnih promjena u psihozi. Ciljna grupa za istraživače bile su

većinom osobe s već razvijenom kliničkom slikom. Intenzivniji razvoj koncepta ranih intervencija u psihozi bilježi se tek nakon sustavnih istraživanja prve psihotične epizode, čije su rezultate tijekom osamdesetih objavili istraživači iz Velike Britanije (10) i SAD-a (11, 12), i ponovnog sagledavanja psihoza kroz dimenzionalni umjesto kategorijalnog pristupa mentalnim bolestima. Dimenzionalni pristup shizofreniji i ostalim psihozama, uz informacije dobivene neurobiološkim istraživanjima, u velikoj mjeri olakšalo je i provođenje kampanja o antistigmatizaciji širom svijeta. U borbi sa stigmatizacijom preduvjeti su upravo razvoj doživljaja bliskosti s oboljelim, umjesto distanciranja, kao i znanje o moždanim procesima i biološkim osnovama simptoma, umjesto stida, strahovanja ili mistifikacije. Prema Patelu i McGorryju (13) mentalne bolesti imaju kronični tijek i manifestiraju se u mladosti. Adolescencija je i doba mentalnih turbulencija koje su samo faza u odrastanju, traju kratko i korak su ka sazrijevanju, individuaciji i napredovanju. Stoga se postavlja pitanje povećava li EOS opasnost od "etiketiranja" mladih? Na to pitanje odgovor je vrlo složen i trebat će dosta vremena da se jasnije uoči omjer koristi u odnosu na rizik (14).

Postoji veći broj operacionalnih instrumenata kojima se klinički procjenjuju i kvantificiraju prodromalni simptomi i „rizično mentalno stanje“ (15, 16). Suvremene studije i tehnike vizualizacije mozga ukazuju na neurobiološke, neurokognitivne i funkcionalne promjene kod osoba u prodromu i s prvom psihotičnom epizodom (17, 18). U pokušaju učinkovitije detekcije prodroma Miller, McGlashan i sur. (11) kao osnovu navode praćenje triju skupina promjena: u ponašanju, mišljenju i afektu, uočljiv pad postignuća i udaljavanje od obitelji i prijatelja. U literaturi se navodi da individue koje ispunjavaju „prodromalne kriterije“ zasnovane na kombinaciji postojanja shizofrenije u obiteljskoj povijesti bolesti, prisutnih subsindromalnih psihotičnih simptoma bolesti i funkcionalnog propadanja (11), imaju 20 - 30 % rizika za pojavu psihoze unutar godinu dana (19, 20). Kao metodu za precizniju procjenu nalazi li se osoba u predpsihotičnoj fazi ili fazi ulaska u prvu psihotičnu epizodu, Young i suradnici (21) predložili su operativne kriterije, prema kojima je procjena utemeljena na tri skupine faktora rizika:

- incipijentni simptomi psihoze
- funkcionalna oštećenja i
- hereditarni rizik.

Iako se primjenom navedenih kriterija kod osoba koje se javljaju EOS timu može dobiti čak oko polovine takozvanih lažno pozitivnih slučajeva, Young i suradnici

naglašavaju da su i „lažno” dijagnosticirani po pravilu oni kojima bi trebala neka vrsta pomoći (22).

Nedostatak liječenja zastupnici EOS-a smatraju daleko većim problemom od „prijevremenog etiketiranja” ili “previše liječenja”. Osim „etiketiranja”, u stvarnosti osobe kod kojih se pojavljuje duševni poremećaj bore se s mnogobrojnim problemima: one kasno dolaze do odgovarajuće specijalističke službe (često drastičnim metodama i protiv svoje volje), uz napor ostvaruju kontinuitet u kontaktu s liječnikom, rijetko dobivaju tretman koji izlazi u susret različitim dimenzijama njihova problema i nemaju prilike da svoje teškoće podijele sa sebi sličnima i da sudjeluju u unapređenju zdravstvene zaštite. Prospektivna studija kojom je praćena 281 mlada osoba s prvom psihotičnom epizodom u Norveškoj potvrdila je da je intenzivni rad na edukaciji šire populacije značajno skratio razdoblje do početka liječenja (23), dok je ranije započeto liječenje dokazano kao bitan činitelj boljeg ishoda, kvalitetnijeg socijalnog oporavka, redukcije negativnog sindroma (bez razlike kod pozitivnog sindroma) kao i pada suicidalnog rizika poslije godinu dana praćenja (24). U nekoliko randomiziranih kontroliranih studija dokazano je da niske doze antipsihotika i kognitivno bihevioralna terapija kod osoba u prodromu odlažu pojačavanje simptomatologije i razvoj pune kliničke slike (25). U ovom trenutku najintragantnije su studije koje će pokazati mogu li se vrlo benigne intervencije, na primjer primjena polinezasićenih masnih kiselina vrlo rano, kod osoba povišenog rizika pokazati korisnima (26).

## **Asimptomatska i prodromalna faza shizofrenije**

Jasni premorbidni parametri koji bi ukazali na kasniji razvoj shizofrenije nisu poznati, ali neke su studije pokazale da se razvojne abnormalnosti mogu naći kod četvrtine do polovine djece visokog rizika za razvoj bolesti (djeca čije su majke i/ili očevi bolovali od shizofrenije). Ti simptomi uključuju: hipoaktivitet i hipotoniju u neonatalnom razdoblju, neobičan i usporen *attachment* (emocionalno vezanje), »meke« neurološke znake u ranom djetinjstvu, posebno lošu motoričku koordinaciju kao i deficit pažnje i procesuiranja informacija u kasnijem djetinjstvu. Ovo ukazuje da je barem jedan dio genetske vulnerabilnosti za shizofreniju povezan s abnormalnostima neurorazvoja, što odgovara rezultatima brojnih drugih istraživanja premorbidne faze bolesti (20).

O prodromalnoj fazi, koja može trajati i nekoliko godina, govorimo samo ako se nakon te faze jave jasni simptomi i znakovi shizofrenog procesa. Od sredine devedesetih godina prošlog stoljeća istraživački interes za prodromalnu fazu ili fazu visokog rizika javljanja psihoza (eng. *ultra high risk* - UHR), uključujući i shizofreni

proces, u značajnom je porastu, pri čemu se fokus pomaknuo s ranijih retrospektivnih na prospektivne studije najranijih manifestacija psihotičnog procesa. U istraživanjima ovog područja iskristalizirala su se tri osnovna pravca koji danas predstavljaju osnovu cijelog koncepta: područje ranih terapijskih intervencija u psihotičnim poremećajima, istraživanje bazičnih simptoma shizofrenije i istraživanja genetske osnove shizofrenije (20). Ipak, iako je veći broj studija ukazao na to da se ranim intervencijama, tj. terapijskim djelovanjem, u prodromalnoj fazi mogu reducirati prisutni simptomi, a time i kasnija pojava shizofrenije, još uvijek ne raspoložemo potpuno jasnim normativnim kriterijima ovog koncepta. Tu procjenu otežava i činjenica da se prodromalni simptomi i javljanje prve psihotične epizode najčešće događaju tijekom adolescencije i ranog mladalačkog doba, kada psihički problemi mogu biti dijagnostički nedovoljno jasni i/ili često zbunjujući (27). S obzirom na to da navedeno životno doba predstavlja kritično razdoblje u kojem se ostvaruje neurorazvojna, emocionalna i kognitivna maturacija svake osobe, iz čega proizlaze i kapaciteti osobnosti za razvoj socijalnih, edukacijskih i radnih potencijala te ostvarivanje psihološke autonomije, vrlo je važno pravovremeno provođenje specifičnih terapijskih intervencija u cilju sprječavanja i/ili redukcije pada kapaciteta ličnosti. Takve specifične terapijske intervencije značajno se razlikuju od terapijskih intervencija primjenjivanih kod starijih bolesnika u podmakloj fazi bolesti (28).

### **Tradicionalni dijagnostički pristup vs. Staging model psihoza**

Na sadašnjoj razini dijagnostičkih doktrina dijagnozu shizofrenije možemo postaviti samo kod potpuno "jasnih" kliničkih slika koje potpuno zadovoljavaju postavljene kliničke kriterije MKB-X i DSM-IV. Ovakav dijagnostički pristup shizofreniji nerijetko je teško primjenjiv na sam početak shizofrenog procesa, kada su simptomi često nespecifični i nedovoljno definirani.

Rano prepoznavanje psihotičnog poremećaja i prisutnost nestabilnih psihotičnih simptoma i sindroma dovodi do situacije u kojoj je klinička prezentacija netipična i ne podudara se u potpunosti s egzaktnim dijagnostičkim kriterijima. U situaciji kada klinička slika zadovoljava kriterije poput shizofreniformog poremećaja (DSM-IV) ili shizotipnog poremećaja (MKB-X) kliničari često zaziru od korištenja tih dijagnostičkih kategorija sumnjajući jesu li takvi bolesnici "istinski" psihotični ili shizofreni. S druge strane, u situacijama kada klinička slika bolesnika oboljelog od prve psihotične epizode odgovara dijagnostičkim kriterijima shizofrenije, dio kliničara često iz "uslužno-destigmatizirajućih razloga" ne navodi "točnu" dijagnozu (29). Usprkos navedenim problemima vezanima uz postavljanje dijagnoze shizofrenije kod bolesnika oboljelih od prve psihotične epizode, ohrabrujuća je

činjenica da su studije ukazale na značajnu stabilnost inicijalno postavljene dijagnoze koja se potvrdila daljnjim tijekom bolesti, a u komparaciji s drugim psihotičnim poremećajima (shizoafektivne i bipolarne psihoze). Time je potvrđena i prognostička vrijednost inicijalno postavljene dijagnoze za dugoročni tijek i ishod bolesti (30). Pomak od pesimističkog pristupa shizofreniji k rastućem optimizmu baziran je i na rezultatima “faznog” (eng. *staging*) pristupa psihotičnim poremećajima. U takvom pristupu psihoza više ne predstavlja teško ili malo promjenljivu kontinuiranu karakteristiku, nego se bolest doživljava kroz različite faze od kojih svaka zahtijeva specifičan dijagnostički, terapijski i rehabilitacijski pristup. Klinički *staging* modeli dosad su većinom bili primjenjivani u somatskoj medicini (npr. pri liječenju malignih bolesti), no posljednjih se godina prepoznala korist primjene takvih modela kod psihijatrijskih poremećaja koji potencijalno pokazuju progresivan tijek (28). *Staging* model (fazni model) psihoza razrađen je dijagnostički sustav koji definira stupanj premorbidnog, prodromalnog i psihotičnog stanja za svaku osobu u točno određenoj točki vremena. Primjenom tog modela moguće je pozicionirati pojedine osobe na kontinuumu tijeka bolesti. Model sadrži definiciju pojedine faze, potreban angažman okoline, preporuke specifičnih intervencija te biološke i endofenotipske markere.

Za razliku od klasičnog dijagnostičkog modela, *staging* model zastupa pristup bolesti koji u obzir uzima težinu simptoma, njihov intenzitet, međusobnu povezanost, trajnost, funkcioniranje bolesnika (prema rezultatima ljestvice za opću procjenu funkcioniranja; (engl. *Global Assessment of Functioning* – GAF), kao i kognitivne i biološke varijable (29).

Osnovne faze modela su:

- faza 0: povišen rizik psihotičnog poremećaja, nema simptoma
- faza 1a: blagi ili nespecifični simptomi, uključujući neurokognitivni deficit psihotičnog poremećaja; blage promjene ili pad funkcioniranja
- faza 1b: vrlo visok rizik; umjereni, ali još nepotpuno jasni simptomi s umjerenim neurokognitivnim promjenama i funkcionalnim padom (GAF manji od 70)
- faza 2: prva epizoda psihotičnog poremećaja; potpuno jasan poremećaj s umjerenim do teškim simptomima, neurokognitivnim deficitom i funkcionalnim padom (GAF od 30 do 50)
- faza 3a: nepotpuna remisija poslije prve faze 2, prva epizoda psihotičnog poremećaja; potpuno jasan poremećaj s umjerenim do teškim simptomima, neurokognitivnim deficitom i funkcionalnim padom (GAF od 30 do 50)
- faza 3a: nepotpuna remisija poslije prve psihotične epizode

- faza 3b: rekurentni tok ili relapsi psihotičnog poremećaja stabilizirani tretmanom na određenom stupnju GAF-a, rezidualni simptomi ili neurokognitivni kapaciteti ispod najbolje razine postignute poslije prve psihotične epizode
- faza 3c: multipli relapsi, kliničko pogoršanje, utjecaj bolesti objektivno je prisutan
- faza 4b: teška, trajna ili neliječena bolest procijenjena u skladu s kriterijima postojećih simptoma, neurokognicije i disabiliteta.

Fazni model detekcije i praćenja psihotičnih poremećaja još uvijek nije “zaživio” u svakodnevnoj rutinskoj praksi. Razlozi su mnogobrojni, a jedan od njih je relativna složenost primjene tog modela vezana uz potrebu značajnog kadrovskog i financijskog ulaganja. Ipak, on predstavlja značajan pozitivni pomak u pristupu i pravovremenoj detekciji prvih psihotičnih poremećaja.

## **Suvremeni pristupi prvoj epizodi shizofrenije**

Pravovremeno dijagnosticiranje i liječenje bolesnika oboljelog od shizofrenije prije javljanja izražene psihotične dekompenzacije još uvijek predstavlja značajan izazov za cjelokupnu psihijatrijsku struku. Rezultati petogodišnjeg praćenja bolesnika nakon prve shizofrene epizode pokazali su da je 16 % bolesnika imalo samo jednu epizodu bolesti bez kasnijeg značajnijeg pada funkcioniranja, 32 % imalo je nekoliko epizoda s minimalnim padom funkcioniranja, 9 % imalo je višestruke epizode bolesti bez povrataka na razinu funkcioniranja prije pojave bolesti, a čak 43 % bolesnika pokazalo je značajno lošije funkcioniranje nakon svake sljedeće psihotične epizode (31). Najčešće se osoba, i oni koji je okružuju, nadaju spontanom oporavku upravo u razdoblju postupnog razvoja simptomatologije, osjećajući izvjesnu nelagodnost pri pomisli na kontakt sa službama zaštite mentalnog zdravlja (stigmatizacija) i čekajući bez ikakvih informacija o ranim simptomima i značaju ranog liječenja (neobaviještenost). No podaci suvremenih studija pokazuju da su upravo rane faze bolesti (prva epizoda) ili još ranije faze prodroma (što znači ispod praga za postavljanje dijagnoze, ali s pojačanim intenzitetom patoloških procesa na različitim razinama organizacije CNS-a), najpovoljniji vremenski okvir da se modificira tijek bolesti i spriječi kronicitet. Osim toga, Pantelis i sur. (32) nedavno su pokazali da se i kod mladih osoba povišenog rizika za razvoj psihoze, prije pojave jasnih kliničkih simptoma, uočava ubrzana redukcija sive tvari, prvenstveno u pojedinim strukturama temporalnog režnja. Podršku navedenim ispitivanjima moždane strukture pružile su i studije funkcionalne vizualizacije mozga, potvrđujući hipoaktivaciju frontalnih režnjeva kod osoba s prvom psihotičnom epizodom (33),

dok su neuropsihološka ispitivanja pokazala da su egzekutivne funkcije već u prodromu slabije i da se mogu koristiti kao sredstvo za ranu dijagnostiku, a oštećenje memorije shvatiti kao marker uznapredovale bolesti (34). Navedene neurobiološke i funkcionalne promjene, koje su samo neke od promjena uočenih u prodromima (35) i koje se pojačavaju tijekom prve epizode i u daljem tijeku bolesti, motiv su da se ubrzano traže dodatne metode dijagnostike i efikasnija terapija znatno šireg opsega od antidopaminergičke, što je poseban izazov za suvremenu psihijatriju.

## Postoji li efikasna terapija za bolesnike s rizikom?

*Evidence base* podaci za efikasnost različitih tretmana za UHR bolesnike su rijetki. Psihološka terapija znatno je prihvatljivija i manje stigmatizujuća za UHR klijente (36). Moguć je i rizik od farmakoloških nuspojava, kao i visok rizik za neadherentnost kod primjene antipsihotika (37, 38). Komorbidni simptomi (anksiozno/depresivni itd.) bolje se tretiraju psihoterapijom.

## Farmakoterapija ranih psihoza

Jedan ili dva dana prije početka određenog neuroleptičkog tretmana simptomi kao što su uznemirenost, razdražljivost ili nesаница mogu se uspješno riješiti pomoću dugodjelujućeg benzodiazepina (npr. diazepam 5 mg do 10 mg dnevno). No u nekim će slučajevima ovaj početni „sačekati i vidjeti“ pristup biti neprimjeren i bit će potreban brži odgovor na liječenje. Najproblematičniji neželjeni efekti su ekstrapiramidalni neželjeni efekti (EPS); propisivanje niske doze AP-a minimizira opseg mogućih neželjenih efekata, a jednaka je efikasnost. Drugi važan princip je postupno povećanje doze. Atipični antipsihotici poput risperidona (Rispolept), olanzapina (Zyprexa), kvetiapina (Seroquel) i klopazina (Leponex) imaju prednost u boljem učinku na negativne simptome, simptome raspoloženja i kognitivne disfunkcije i smanjenu učestalost ekstrapiramidnih neželjenih efekata. Najčešća početna doza risperidona bit će 0,5 - 1 mg dnevno ili 2,5 - 5 mg olanzapina, ili 25 mg kvetiapina, uz povećanje nakon nekoliko dana na 2 mg risperidona, 5 - 7,5 mg olanzapina ili 200 mg kvetiapina. Ako nakon 2 do 4 tjedna nije bilo zadovoljavajućeg odgovora, doza se povećava postupno, do najviše 4 - 6 mg risperidona, 10 - 15 mg olanzapina i 700 mg kvetiapina tijekom sljedećih nekoliko tjedana. Potpunu remisiju treba očekivati poslije prvih 12 tjedana. Ako je remisija spora ili nepotpuna, ili su se razvile značajne nuspojave, treba izvršiti izmjenu alternativnim antipsihotikom (39). Ako značajni pozitivni simptomi potraju usprkos optimalnim pokušajima s dva ili više antipsihotika uz psihološku i socijalnu terapiju, onda treba razmisliti o uključivanju



klozapina u terapiju. Klozapin se pokazao učinkovitim u kontroliranju simptoma kod oko trećine bolesnika čiji simptomi nisu poboljšani ostalim lijekovima prve linije. U nekoliko randomiziranih kontroliranih studija dokazano je da niske doze antipsihotika i kognitivno-bihevioralna terapija (cilj je da se bolje razumiju doživljeni simptomi, da se nauče strategije uspostavljanja kontrole nad simptomima i da se reducira distres koji prati pojavu simptoma) kod osoba u prodromu, odlažu pojačavanje simptomatologije i razvoj pune kliničke slike (19). Primjena polinezasićenih masnih kiselina, vrlo rano, kod osoba povišenog rizika, može se pokazati korisnom. Omega-3, uključujući DHA i EPA, pokazali su u 5 malih kliničkih studija učinkovitost u shizofreniji. Vitamini C i E vrlo su učinkoviti antioksidansi i "čistači" H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i NO (40).

## Umjesto zaključka

Ciljevi ranog otkrivanja psihotičnih poremećaja, uključujući i shizofreniju, i ranih intervencija su redukcija i/ili prevencija progresije i/ili pogoršanje psihotičnih simptoma/sindroma, kao i neurobioloških i neuropatoloških oštećenja. Može se reći da su dosadašnja istraživanja donijela ključne informacije, ali ono što slijedi je prevođenje koncepta ranih intervencija na praksu posebno organiziranim službama, kao i kreiranje regulative na državnoj razini. U iščekivanju „lijeka za shizofreniju”, koncept ranih intervencija mogao bi biti ključna prekretnica.

## LITERATURA

1. Hollis, C. Schizophrenia and allied disorders. In: Rutter M., Bishop D. V. (eds.) Rutter's child and adolescent psychiatry. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing LTD; 2009. p. 612-35.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40(7 Suppl): 4S-23S.
3. Lieberman, J. A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. Biol Psychiatry 1999; 46(6): 729-39.
4. Yung, A. R., McGorry, P. D. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. Schizophr Bull 1996; 22(2): 353-70.
5. Cervellione, K. L., Burdick, K. E., Cottone, J. G., Rhinewine, J. P., Kumra, S. Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: Longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46(7): 867-78.
6. Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Cannon, T., Ventura J. et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. Schizophr Bull 2003; 29(4): 703-15.

7. Brewer, W. J., Wood, S. J., Phillips, L. J., Francey, S. M., Pantelis, C., Yung, A. R. et al. Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: A review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr Bull* 2006; 32(3): 538-55.
8. Cameron, E. Early Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1938; 95:567-82
9. Sullivan, H. S. Schizophrenia as a Human Process. New York. W.W. Norton & Co;1962.
10. Crow, T. J., MacMillan, J. F., Johnson, A. L. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 120–27
11. Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Woerner, M. Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. *Schizophr Bull* 1992; 18: 351–71.
12. Kane, J. M., Rifkin, A., Quitkin, F. Fluphenazine *vs* placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*1982; 39: 70–3.
13. Patel, V., Flisher, A. J., Hetrick, S., McGorry, P. Mental health of young people: a global public-health challenge. *Lancet* 2007; 369(9569): 1302-13
14. Francey, S. M., Nelson, B., Thompson, A. et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res* 2010; 119(1-3): 1-10
15. Kessler, R. C. Epidemiological perspectives for the development of future diagnostic systems. *Psychopathology* 2002; 35: 158-61.
16. McGorry, P. D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S. M., Jackson, H. J. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996; 22(2): 305-26
17. International Early Psychosis Association Writing Group: International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; pp. s120–4
18. Bertolote, J., McGorry, P. Early intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. *Br J Psychiatry Suppl* 2005; 48: s116-9
19. Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E. et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: A multi-site longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(1): 28–37.
20. Kumra, S., Nicolson, R., Rapaport, J. L. Childhood – onset schizophrenia. In: Zipursky, R. B., Schultz, S. C. (eds.), *The Early Stages of Schizophrenia*. Washington DC: American Psychiatric Publishin, 2002; 161-191.
21. Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., McGorry, P. D. Risk factors for psychosis in an ultra high group: Psychopathology and clinical features. *Schizophrenia Research*, 2004; 67: 131-42.
22. Yung, A. R., Klosterkotter, J., Cornblatt, B., Schulze-Lutter, F. At risk mental state and prediction. In: Jackson, J., McGorry, P. D. (eds.), *The recognition and management of early psychosis a preventive approach*. New York: Cambridge University Press, 2009; 83-107.
23. Patel, V., Flisher, A. J., Hetrick, S., McGorry, P. Mental health of young people: A global public-health challenge. *Lancet*, 2007; 269: 1301-1313.
24. Pedersen, C. B., Mortensen, P. B. Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: A replication and analysis. *British Journal of Psychiatry*, 2001; 179: 46-52
25. Rapado-Castro, M., Soutullo, C., Fraguas, D., Aragano, B., Paya, B., Castro-Fornieles, J. Predominance of symptoms over time in early-onset psychosis: A principal component factor analysis of the positive and negative syndrome scale. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2010; 71: 327-337.
26. Ruhrmann, S., Schulze-Lutter, F., Maier, W., Klosterkotter, J. Pharmacological intervention in the initial prodromal phase of psychosis. *European Psychiatry*, 2005; 20: 1-6.
27. Berk, M., Hallam, K., Lucas, N. Early intervention in bipolar disorders: Opportunities and pitfalls. *Medical Journal of Australia*, 2007; 187: 11-14
28. McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C., Jackson, H. J. Clinical staging of psychosis disorders: A heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2006; 40: 616-622.

29. McGorry, P. D., Allott, K., Jackson, H. J. Diagnosis and the staging model of psychosis. In: Jackson, J. & McGorry, P. D. (eds.), *The Recognition and Management of Early Psychosis a Preventive Approach*. New York: Cambridge University Press, 2009; 3-27.
30. Schwartz, J. E., Fenning, S., Tanenberg-Karnat, M. Congruence of diagnosis after a first admission diagnosis of psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 2000; 57: 593-600.
31. Sheperd, M., Watt, D., Falloon, I. The natural history of schizophrenia: A five year follow up and prediction in representative sample of schizophrenics. *Psychological Medicine*, 1998; 15: 1-46
32. Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D. et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361: 281-88
33. Davidson, L., Heinrichs, R. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in Schizophrenia: A meta analysis. *Psychiatry Research* 2003; 122: 69-87
34. Frommann, I., Pukrop, R., Brinkmeyer, J. et al. Neuropsychological Profiles in Different At-Risk States of Psychosis: Executive Control Impairment in the Early and Additional Memory Dysfunction in the Late-Prodromal State, *Schizophr Bull* 2010; sbp155v1-sbp 155
35. Keshavan, M., Berger, G., Zipursky, R., Wood, S., Pantelis, C. Neurobiology of Early Psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 187(48): s8-s18.
36. Beachdolf, A., Ruhrmann, S., Wagner, M. Interventions in the initial prodromal states of psychosis in Germany: Concept and recruitment. *British Journal of Psychiatry*, 2005; 187: 45-48.
37. Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Somjee, L., Markovich, P. J., Stein, K., Woods, S. W. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2002; 159(5): 863-5.
38. Damjanovic, A., Dunjic-Kostic, B., Jasovic-Gasic, M. Važnost komplijanse za bolesnike. *Engrami - časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline*, 2010; 32(4): 57-62.
39. Lecic-Tosevski, D., Miljevic, C., Vukovic, O., Damjanovic, A., Mihajlovic, G., Zivanovic, O., Milovanovic, S., Pejovic-Milovancevic, M., Draganic-Gajic, S., Diligenski, V. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za shizofreniju. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
40. McGorry, P. D., Nelson, B., Amminger, G. P. et al. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry* 2009; Sep,70(9): 1206-12. Epub 2009 Jun 30.

Aleksandar Damjanović, Aleksandra Damjanović,  
Radan Stojanović, Milica Prostran

## Clinical therapeutic specificity of schizophrenia prodrome and early onset-model of risk mental state and schizophrenic vulnerability

### ABSTRACT

---

Schizophrenia and other mental disorders are often preceded by prodromal changes in behavior that can last from several days to several years, indicating the beginning of psychosis. If the disease starts at an earlier age, especially in adolescence, the prodromal phase is more non-specific and difficult to detect. There is a large number of operational instruments used for clinical assessment and quantification of prodromal symptoms and “at risk mental state”, as well as the predictive potential for psychosis. This paper describes the prodromal phase in the development of early onset schizophrenic psychosis, with the emphasis on gradual, several-month psychopathological accumulation and evolution of nonspecific and subclinical, prodromal symptoms to florid schizophrenic symptoms. It also points to the possibility of optimal therapeutic treatment of psychosis with early onset in order to prevent more severe symptoms and developed clinical features of schizophrenia

**Key words:** schizophrenia, prodrome, early onset, treatment