

# SZKIZOFRÉNIA

Morel francia elmeorvos adott először részletes leírást 1856-ban. Mivel az általa leírt fiatal fiúban az intellektus és magatartás gyors leépülését vélte felismerni, a dementia praecox (démence précoce) elnevezést alkalmazta. 1863-ban Kahlbaum dementia paranoides, 1868-ban katatónia, Hecker pedig 1870-ben hebefrénia névvel írt le, akkor még önállóan tekintett elmebetegségeket. Az elmebetegségek kimenetelét tanulmányozva, Kraepelin ismerte fel, hogy a fent leírt kórképek lényegében egyazon betegség különböző alcsoportjaként foghatók fel. Így 1896-os pszichiátriai rendszertanában dementia praecox néven foglalta őket egybe, majd később a hebefrén, kataton és paranoid típus mellett a simplex formát is idesorolta. Kraepelin felfogásában a négy típus közös jellemzője a serdülőkor vagy korai felnőttkori kezdet, az előrehaladó progresszió és a kedvezőtlen kimenetel, amely esetenként tartós demenciába torkollik. Eugen Bleuler 1911-ben megjelent "Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien" című klasszikus munkájában ugyanakkor kiemelte, hogy az életkor a betegségkezdetkor szélesebb tartományban mozog (típusosan 15 és 45 év között), másrészt a kórlefolyásban előfordulnak részleges és átmeneti remissziók, különösen a később kezdődő paranoid és kataton formákban. Bleuler szerint - a korábbi felfogással ellentétben - a demencia nem lényegi vonása a betegségnek, ráadásul nem csak az intellektuális funkciók területén észlelhetők deficitek: az érzelmi élet területén jelentkező leépülés, mint „affektív demencia” van jelen. A betegségcsoportra a szkizofrénia elnevezést ajánlotta, a korábbi és félrevezető dementia praecox helyett. A görög szóképzés (a szkizo = hasítás és a phren = lélek) hasadt elméjűséget jelent, magyar elnevezése például hasadásos elmebetegség. E.

Bleuler az új elnevezéssel az általa a betegség alapvető sajátosságának tartott pszichés funkciók szétesését, széttöredezését kívánta kifejezésre juttatni. Az elnevezés szó szerinti fordítása félrevezető, mert nem kettős vagy esetleg többszörös személyiségalternálásról van szó, mint például a disszociatív identitászavarban (multiplex személyiség). Bleuler óta a szkizofréniákat mint heterogén betegségcsoportot fogják fel, széles tüneti variabilitással, különböző terápiás befolyásolási lehetőségekkel.

## Szkizofrénia

- Klinikai szindróma, változatos tünettani megjelenéssel
- Az elmeműködés zavara: észrevevés, gondolkodás, érzelmi élet, motiváció, valóságérzékelés, magatartás kóros eltérései
- A tünettani manifesztáció nagy mértékű változatosságot mutat időben és a páciensek között is
- Újabb elképzelések szerint több, heterogén etiológiával rendelkező betegségek csoportja
  
- Súlyos és hosszantartó betegség: általában 25 éves kor előtt kezdődik, sok esetben élethossziglan tart

Szkizofrénia: a pszichózisok egy olyan csoportja, amelyben a személyiség alapvető zavara, a gondolkodás jellegzetes torzulása (gyakran olyan érzés, hogy valaki idegen erők kontrollja alatt áll), néha bizarr téveszmék sora, percepcióz zavar, abnormis indulati állapot, a realitással való kapcsolat zavara és autizmus mutatkozik. A tudat ennek ellenére általában tiszta, és az intellektuális képességek is fennmaradnak. A személyiség zavara azokat az alapvető funkciókat érinti, amelyek a normális személyiségnek egyéniségérzését, egyediségének tudatát és önállóságérzését biztosítják.

# EPIDEMIOLOGIA

## Epidemiológia

- Élettartam prevalencia: 1% (0,4-1,4%)
- Az incidencia és a prevalencia világszerte megegyező (egyres urbanizált területeken és geográfiai régiókban magasabb)
- Nincs kultúrához, társadalmi berendezkedéshez köthető különbség

A szkizofrénia előfordulási gyakorisága (Tandon és mtsai, 2008b), prevalenciája 1% (0,4-1,4%) körül van az átlagnépességben. A genetikusok egy része a vizsgálatok alapján egész pontosan 0,85% prevalenciát fogad el. Nem mutatható ki a prevalenciát illetően kultúrához, religióhoz vagy társadalmi berendezkedéshez köthető különbség, azonban léteznek olyan geográfiai régiók, ahol a szkizofrénia prevalenciája szokatlanul magas (például Izland). Ötszörös különbségek lehetnek világszerte 7.7-43/100000. Gyakoribb városban születetteknél is. Első és másodfokú emigránsok körében magasabb a gyakoriság.

## Nem és életkor

### Nemek között nincs különbség

- Férfiak esetében a betegség jelentkezése 15-25 éves korban
- Nők esetében bimodális eloszlás: 25-35 éves korban jellemző, de 40-45 éves korban egy második csúcs észlelhető
- A kimenetel nők esetében valamivel jobb:
  - Férfiak esetében gyakoribb a negatív tünettan
  - Nők esetében valószínűbb a jobb szociális funkcionális és az affektív tünettan
  - Pszichotikus tünetekben nincs különbség

A nemek közötti megoszlásban nincs különbség (bár újabb adatok szerint: Férfi/nő arány 1,4). A férfiakra a korábbi betegségkezdés (15—25 év közötti csúcs), nőkre a későbbi (25—35 év közötti csúcs) jellemző, de 40-45 éves korban, a menopauza előtt egy második csúcs is észlelhető. A kezelésben lévő szkizofrén páciensek 90%-a 15—55 év között van. Néhány vizsgálat szerint férfiaknál gyakoribbak a negatív tünetek, nőknél a szociális funkciók jobban működnek. Általában a nők prognózisa jobb, mint a férfiaké.

ETIOLÓGIA

## Etiológia

Nincs egyetlen ok:

- Erős genetikai meghatározottság
- Kóros idegfejlődés
- Biokémiai faktorok (dopamin, glutamát, szerotonin, GABA)
  
- Kialakulásához környezeti tényezők is szükségesek:
  - Cannabis használat
  - Emigráció
  - Stressz

A szkizofréniát kiváltó specifikus tényezők jelenleg még nem egyértelműek. A rendelkezésre álló adatok szerint kialakulásában genetikai/biológiai tényezők mellett környezeti tényezők is szerepet játszanak. A ma legelterjedtebb nézet szerint a szkizofréniá etiológiája a stressz-vulnerabilitás modellel írható le. Ezek szerint az egyének különböző mértékben sérülékenyek a szkizofréniával szemben. A sérülékenységet biológiai, szociális és pszichológiai faktorok kombinációja határozza meg. A betegség kialakulásához a környezeti stressz szükséges. Ha a sérülékenység kifejezett, akkor relatíve kis mértékű stressz is kiválthatja a betegséget. Ilyen környezeti tényezőknek tekinthetők a korai időszak perinatális ártalmi (táplálkozási problémák, fertőzések, toxinok, hipoxia, anyai stressz), illetve a későbbi, adolescens korban érvényesülő rizikó tényezők, mint például a cannabis használat, emocionális traumák, idegen kultúrális környezetbe kerülés (betelepülés).



## A szkizofrénia genetikája

- Komplex, multigénes háttér
- Rizikó allélek: gyenge individuális hatás, multiplex interakciók
- Egyik allél sem szükséges vagy elégséges a megbetegedéshez
- Szignifikáns környezeti hatások
- A szkizofrénia jelentős családi halmozódást mutat

A szkizofrénia kialakulásáért nem egy gén felelős. A legújabb kutatások szerint számos gén szerepet játszik a szkizofrénia kialakulásában de önmagában mindegyiknek csak gyenge hatása van, önmagában egyik sem képes a betegséget kiváltani. Számos gén komplex együttes jelenléte esetén alakulhat ki szkizofrénia. A környezeti hatások is jelentős szerepet játszanak: például befolyásolhatják egyes gének expresszációját, és így hozzájárulnak a betegség jelentkezéséhez.

Jelentős a családi halmozódás, ami a genetikai háttérre utal.

schizoprén szülei között 5-10%

schizoprén testvér esetén: 8-14%

egyik schizoprén szülő esetén 9-16%

ha mk. szülő schizoprén: 40-68%

másodfokú rokonság esetén 1-8% az esélye a megbetegedésnek.

egypetéjű ikrek: 23-42%

kétpetéjű ikrek 5-10%-os konkordancia

Az egypetéjű ikreken észlelt több mint 4x-eres gyakoriság a genetikai faktorok mellett szől

## Potenciális genetikai faktorok

- Replikált kromoszómális régiók: 1q, 8p, 6p, 13q, 22q
- Kódoló szekvenciák:
  - neuregulin 1 (NRG1)
  - dysbindin (DTNBP1)
  - catechol-O-methyltransferase (COMT)
  - D-amino acid oxidase activator (DAOA)
  - D-amino acid oxidase (DAO)
  - translin-associated factor X/disrupted in schizophrenia 1 (TRAX/DISC1)
  - V-AKT murine thymoma viral oncogene homolog 1 (AKT1)
  - glutamate receptor metabotropic 3 (GRM3)
  - regulator of G-protein signaling 4 (RGS4)
  - major histocompatibility complex (MHC)
- GWA (genomszintű kapcsoltsági) vizsgálatok több, mint 100, szkizofréniához köthető lókuszt azonosítottak

A legújabb kutatási adatok szerint a szkizofréria szempontjából vulnerabilitást jelentő gének (pl. dysbindin, neuregulin, DISC1, DAOA, stb.) az idegsejtek formálódásában, és a szinaptikus - különösen a glutamát és dopamin szinapszisok - kapcsolatainak szabályzásában vesznek részt. Ezek a genetikai tényezők, a korai környezeti hatásokkal karöltve az idegrendszer kóros fejlődését eredményezik.

## Mit jelent a genetikai háttér?

- A rizikó gének valószínűleg az idegfejlődésre hatnak
- Elégtelen idegsejtek közötti kommunikáció:
  - Kis individuális effektus – aggregáció kell a rizikó növekedéséhez
  - Ami szerepet játszhat: több, a normál határon belüli minor variáció kedvezőtlen kombinációja
  - A minor variációk önmagukban semlegesek, vagy akár némi előnyt is jelenthetnek
  - Ezek a vonások megoszlanak a populáción belül (sub-threshold abnormalitás)  
Egyedi variációk, furcsaságok

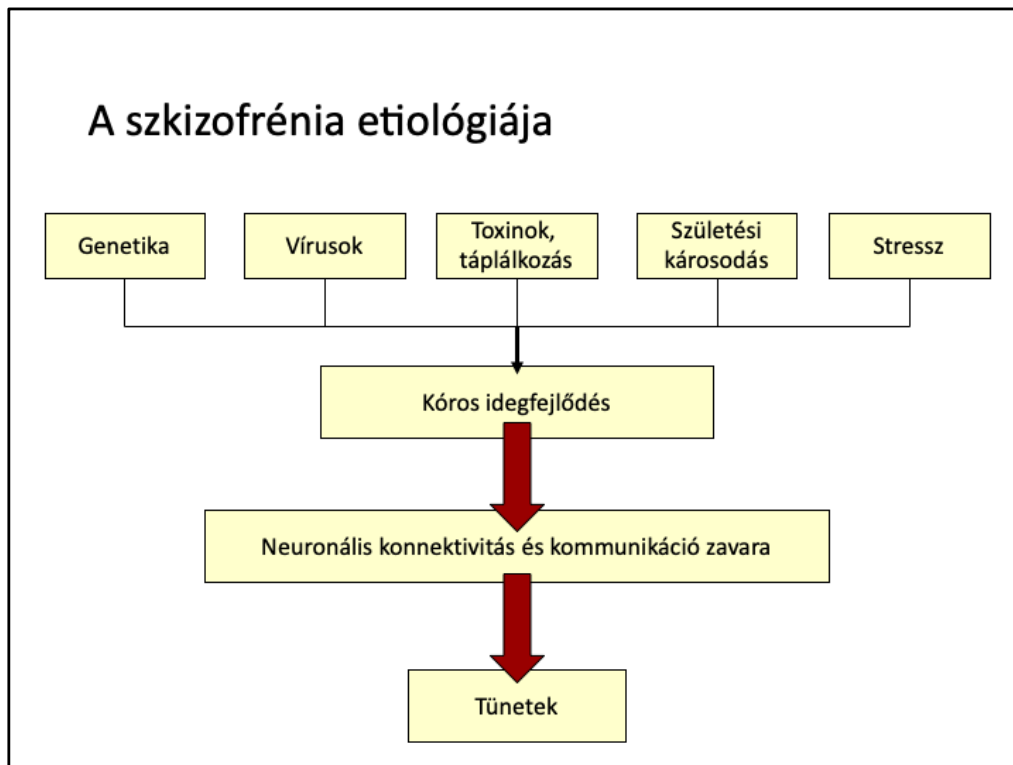
A legújabb kutatási adatok szerint a szkizofrénia szempontjából vulnerabilitást jelentő gének (pl. dysbindin, neuregulin, DISC1, DAOA, stb.) az idegsejtek formálódásában, és a szinaptikus - különösen a glutamát és dopamin szinapszisok - kapcsolatainak szabályzásában vesznek részt. Ezek a genetikai tényezők, a korai környezeti hatásokkal karöltve az idegrendszer kóros fejlődését eredményezik.

## Idegfejlődési elmélet

- Idegfejlődési paradigma: korai prenatalis vagy perinatalis nem progresszív inzultusok strukturális elváltozásokat okoznak
- Nem progresszív strukturális elváltozások (kamratágulat, temporalis lebeny volumen csökkenés, csökkent corticalis gyűrődések, normál asszimetria elvesztése)
- Nincs neurodegenerációra utaló eltérés (gliózis, sejtvesztés)
- Tüneti késés – amikor az érésben lévő kapcsolatok funkcionális nyomás alá helyeződnek
  
- Az elmúlt évek adatai nem teljesen támogatják
- A későbbiekben is jelentős változások zajlanak

Idegfejlődési elmélet: A neuropatológiai vizsgálatok és a képalkotó eljárások eredményeire alapozva született meg a szkizofrénia idegfejlődési elmélete. Ennek alapján az intrauterin életben, feltehetően az első két trimeszterben elszenvedett károsodás következtében nem alakul ki a normális citoarchitektúra, és ezzel együtt a normális agyműködésre jellemző szinaptikus kapcsolatrendszer. Ez egyaránt lehet következménye a programozott sejt migráció vagy a szinaptikus elimináció zavarának. Mindez azt eredményezi, hogy az agy kórosan fejlődik, és a betegség akkor manifesztálódik (tüneti késés), amikor az idegrendszer érése befejeződik (fiatal felnőttkor). Ez az az időszak, amikor a környezeti terhelés megnő (pl. tanulás, párkapcsolatok, stb.), és a fiatal felnőtt kikerül a család védőburkából.

Kezdetben azt gondolták, hogy neurodegeneratív folyamatok nem társulnak a betegséghez (mert nincs jelen a degeneratív folyamatokra jellemző sejtvesztés és gliaseft szaporulat). Ma úgy gondolják, hogy neurodegeneratív folyamatok is jelen vannak, különösen az első pszichotikus epizódot követően. Az szkizofréniahoz társuló idegrendszeri változások a betegség jelentkezése után is zajlanak. Hosszútávon az agy térfogat csökkenése figyelhető meg, főként a frontális és temporalis szürkeállományban, de változások zajlanak a fehérállományban is.



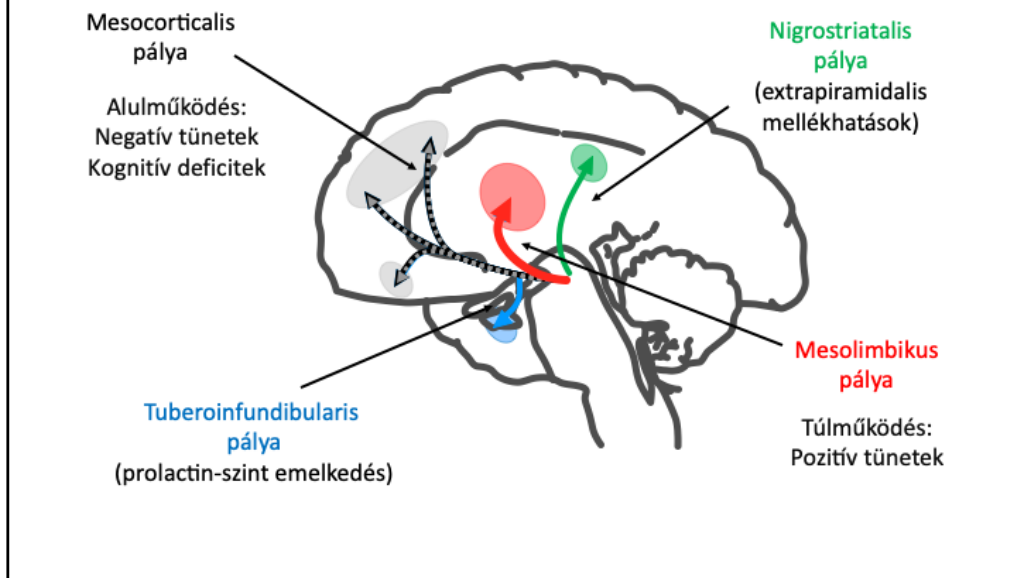
Az etiológiában a genetikai hatások mellett szerepet tulajdonítanak a terhesség időszakában a különféle fertőzéseknek, táplálkozási problémáknak, az anyai stressznek és a születéskori problémáknak (pl. magzat oxigén hiányos állapota). Ezek együttesen felelősek a kóros idegfejlődésért, aminek az lesz az eredménye, hogy az idegsejtek nem megfelelően kapcsolódnak egymáshoz, ami miatt az idegsejtek közötti kommunikáció rosszul működik.

## A dopamin szerepe az idegfejlődésben

- Genetikai eredmények szerint a korai agyfejlődés érintett (proliferáció, migráció, szinapszis képződése)
- Hálózati finomítás a korai felnőttkorig (serkentő és gátló körök egyensúlyának kalibrációja)
- Dopamin (DA): az egyensúly modulátora, adolescens korban a DA beidegzés jelentős erősödése figyelhető meg

A genetikai eltérések egy kóros idegfejlődést eredményeznek (korai idegfejlődés). Azonban a serdülőkor időszakában egy hálózati finomítás kezdődik, ami a korai felnőttkorig tart. Ennek során egyes serkentő szinapszisok kiiktatódnak, szaporodnak a gátló körök, a piramis sejtek dentritjei formálódnak a gátló idegsejtek célpontjaiként. Ennek a folyamatnak a dopamin az egyik nagyon fontos modulátora. Serdülőkorban jelentősen megerősödik a dopamin beidegzés. Szkizofréniában ez a kóros idegfejlődés miatt nem megy végbe rendesen, nem megfelelő ideghálózati kapcsolatok iktatódnak ki vagy erősödnek meg (félrehuzalozás).

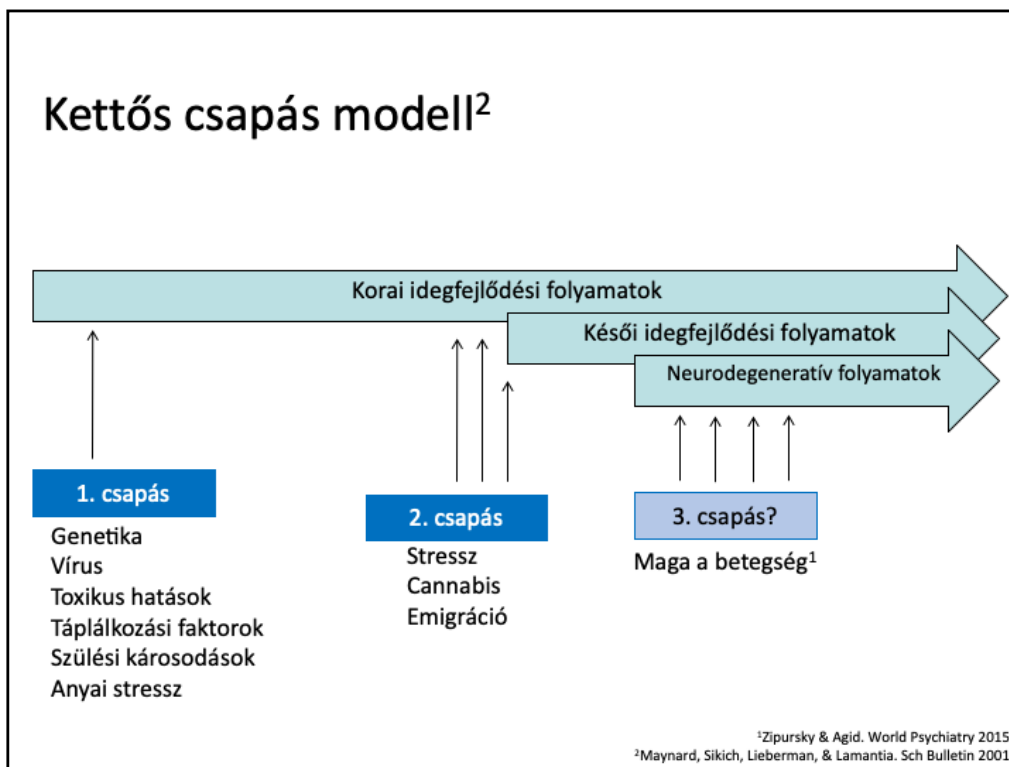
## A szkizofrénia dopamin hipotézise



4 fő DA pálya – kettő érintett sch-ban: mesocorticalis and mesolimbikus. Túl sok DA a subcorticalis (mesolimbikus) régiókban (pozitív tünetek), túl kevés DA az agykéregben (negatív, affektív és kognitív tünetek).

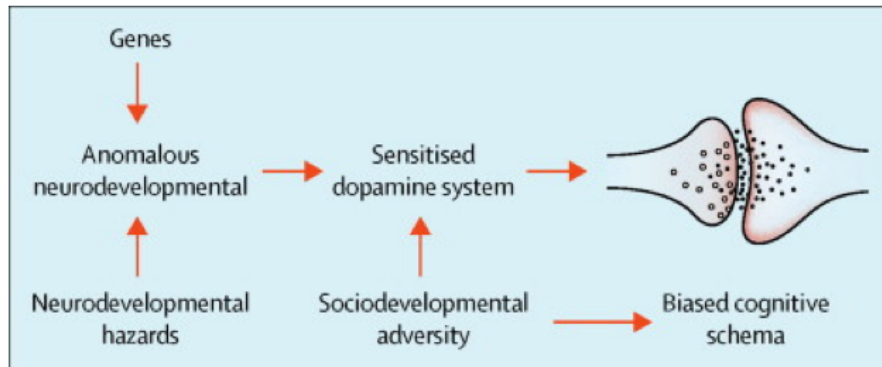
A másik két dopamin pálya a mellékhatások miatt kerülhet az előtérbe. Az antipszichotikumok gátló hatása miatt a nigrostriatalis pálya blokkolása miatt extrapiramidális tünetek, a tuberoinfundibuláris pálya blokkolása miatt pedig hiperprolaktinémia, amenorrhoea, szexuális diszfunkciók alakulhatnak ki.

## Kettős csapás modell<sup>2</sup>



A prenatálisan manifesztálódó migrációs zavar centrális szerepét az ún. korai idegfejlődési deficit elmélete hangsúlyozza, míg a késői idegfejlődési zavar elmélete a serdülőkorban normálisan is bekövetkező szinaptikus elimináció (pruning= nyesés) deficitjét helyezi előtérbe. Jelen ismereteink szerint a két zavar nagy valószínűséggel összefüggést is mutat, azaz egymásra épül (kettős csapás elmélet [two hit hypothesis]). Az első csapás háttérében génexpresszió, vírusinfekció, hipoxiás vagy neurotoxikus hatások szerepe feltételezhető, míg a második csapás háttérében a serdülőkori stressz, cannabis használat vagy a migráció állhat. Az első pszichotikus epizódot követően egy harmadik csapásnak tekinthető maga a betegség, amihez a korábbiakban jelzett neurodegeneratív folyamatok kapcsolhatók.

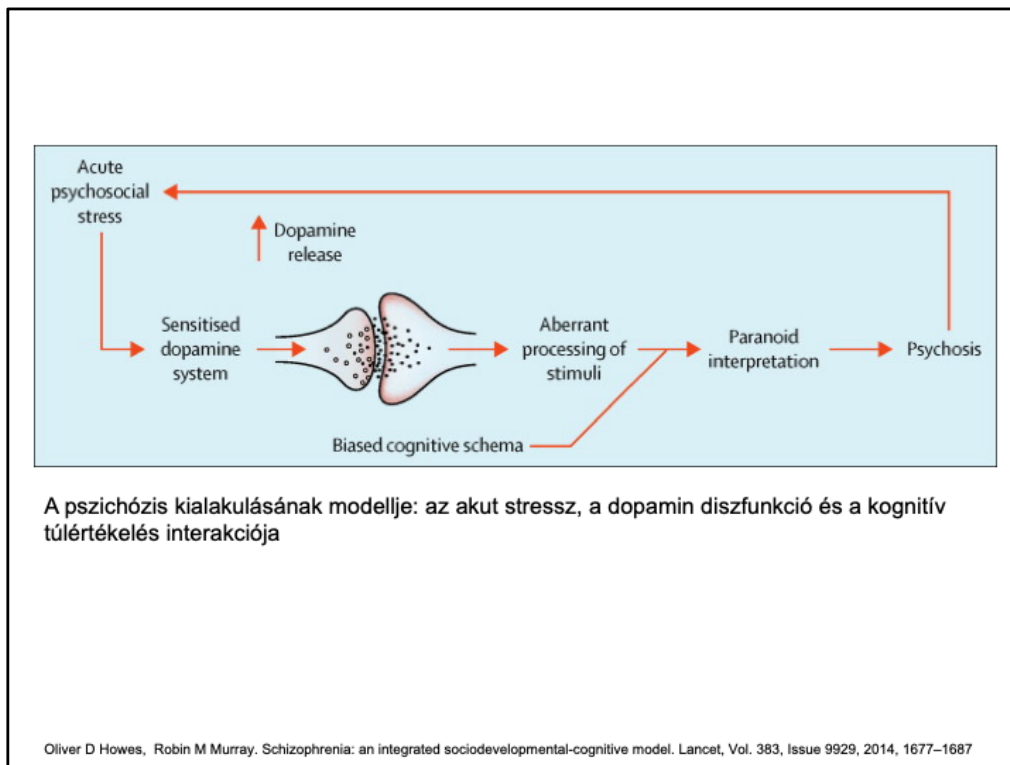




Az idegfejlődési és társas fejlődéssel kapcsolatos rizikó faktorok hatása a dopamin rendszerre és a kognitív sémákra pszichózisban

Oliver D Howes, Robin M Murray. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*, Vol. 383, Issue 9929, 2014, 1677–1687

A genetikai konstelláció és az idegrendszer fejlődését befolyásoló környezeti faktorok eredményeként tehát egy kóros idegfejlődés történik, ami a dopamin rendszer érzékenyítődését eredményezi. A társas környezet okozta stressz a dopamin rendszer patológiás módon befolyásolja: kialakul a szkizofréniára jellemző túlműködés a mesolimbikus pályában, ami kognitív szinten a társas környezet értelmezésében disztorziókhöz, kóros értékelésekhez vezet.



Ez úgy történik, hogy az érzékenyített dopamin rendszer fokozottan reaktív, semleges ingerre is megnő a DA aktivitás, ez a stimulusok kóros feldolgozását eredményezi – a kóros túlértékelések paranoid tünetekben manifesztálódnak, ami fokozatosan a realitás ítélet sérüléséhez, azaz pszichotikus állapothoz vezet. A pszichotikus téves értelmezés a csatlakozó szorongásos állapotok miatt fokozza a stressz érzetet, ami tovább rontja a folyamatot.

TÜNETEK

## BLEULER - a négy "A"

### Alaptünetek (különösen jellemzőek szkizofréniára):

- **Asszociációs zavar** (logikátlan, fragmentált gondolatok)
- **Affektív zavar** (sivár vagy nem megfelelő emocionális válaszok)
- **Ambivalentia** (ellentétes érzések, gondolatok)
- **Autizmus** (visszahúzódás egy privát, autisztikus fantázia világba)

### Járolékos tünetek

(más betegségekben is előfordul):

- Téveszmék (doxasmák)
- Érzékcsalódások
- Katatónia



Bleuler (1857-1939)

**Eugen Bleuler: schizofrenia** fogalom megalkotása (schizis = a gondolkodásrendszer hasadása, töredezettsége, és nem a disszociációra kell itt gondolni). A szkizofréniát egységes betegségként fogta fel, a Kraepelin által már egy kategóriába olvasztott paranoid, hebefrén és kataton típus közös jellemzőit igyekezett megragadni: primer és szekunder tüneteket különített el: mivel rájött, hogy az addig meghatározónak vélt tünetek, csak másodlagos meghatározói a betegségnek. Híressé vált osteomalácia-hasonlatában írja: a csontok ellenálló képességének csökkenése egyenes következménye a csontokban létrejött elváltozásnak, a csont betegségének. Míg a csontok elferdülése, vagy törése, már a külső behatások következményeképp jön létre, járulékos hatások következménye. Így: az elsődleges tünetek szükségszerű megnyilvánulásai a betegségnek, a másodlagosak hiányozhatnak, vagy változhatnak is.

Primer tünetek, szükségszerűek a betegséghez (4 A):

- asszociációk zavara, azaz fellazult képzettársítások
- affektivitás zavara, azaz érzelmi elsivárosodás
- ambivalencia, azaz konceptuális döntésképtelenség
- autizmus, azaz különc és megváltozott gondolkodás

Szekunder tünetek, hallucinációk, téveszmék, regresszív magatartás - Bleuler nem tartotta a sch. kizárólagos jellemzőinek, más betegségben is előfordulhatnak. Az elsődleges zavar talaján létrejövő félelem, érzelmi zavartság hozza létre őket.

Bleulernél az elsődleges tünetek nem mint diagnosztikai kritériumok voltak elsődlegesek, hanem, aki jelentőséget tulajdonított nekik és belőlük vezette le a többi tünetet.

## Kurt Schneider elmélete

### Elsőrendű tünetek:

- Gondolatfelhangosodás
- Kommentáló hanghallások
- Szomatikus hallucinációk
- Gondolat átvitel, elvonás, behelyezés, sugárzás
- Külső irányítás vagy befolyásolás élménye

### Másodrendű tünetek:

- a hallucinációk egyéb típusai
- kuszaság
- affektív hullámzások
- érzelmi eltompultság



Kurt Schneider (1887–1967)

A Bleuler felfogása szerinti tünetosztályozás sok előnye mellett jelentős hátrányokkal is rendelkezik. Az alaptünetek közül valójában csak az inkohereus gondolkodás jól megfogható jellegzetesség, az affektív zavarok egyéb formái nehezen minősíthetők, ambivalencia, autisztikus, dereisztikus gondolkodás pedig egyéb állapotokban is megjelenhet. Érthető tehát az a mindmáig tartó törekvés, hogy a szkizofrénia diagnózisát egységes, operacionalizálható kritériumok szerint oldják meg. Ebbe az irányba mutat Kurt Schneider diagnosztikus rendszere is.

**Kurt Schneider** Bleuler elméleti megközelítésével ellentétben sokkal pragmatikusabb elvek szerint, az **élménymódok** alapján határozta meg az elsőrangú és másodrangú tüneteket:

### Elsőrangú tünetek:

- a gondolatok hangossá válása,
- párbeszédes hanghallások,
- a saját tevékenységet kommentáló hangok hallása
- testi befolyásoltatásos élmények,
- gondolatelvonás,
- a gondolatok egyéb befolyásoltatásai,
- a gondolat kiterjesztése,
- a tévelyészlelés,
- valamint az érzelmek, a törekvés, az akarat terén minden, ami mások által okozott és befolyásolt.

Csak ott beszélhetünk klinikailag sch-ról, ahol ezek az élménymódok maradéktalanul előfordulnak, és nem található testi betegség.

**Másodrangú tünetek:** minden egyéb érzéksalódás, tévelyötlet, tanácstalanság, depresszív és vidám elhangoltság, a megélt érzelmi elszegényedés, stb.

A másodrangú tünetek sokkal kisebb jelentőségűek a dg. szempontjából. Az elsőrangú tünetek nem azonosak a bleuleri felfogás szerinti alaptünetekkel, nem a betegség lényegi jellemzőiként, hanem pragmatikus diagnosztikai értékük miatt nyertek jelentőséget. Egyébként Kurt Schneider felfogása szerint lehetséges a szkizofrénia kórisméje csupán másodlagos tünetek alapján is, ha egyéb szempontok, például kórlefolyás azt támogatja.

## A szkizofrénia tünetei

### **Pozitív tünetek**

- A normál pszichés élménymódhoz és működéshez nem tartozó többlet élmény
- Pszichotikus tünetek – realitás ítélet sérülése

### **Negatív tünetek**

- Egyes pszichés funkciók elvesztése, hiánya

### **Kognitív tünetek**

### **Affektív tünetek**

A szkizofrénia tünetei négy csoportra oszthatók. A pozitív tünetek a normál pszichés élménymódhoz és működéshez nem tartozó többlet élményeket jelentik (pl. hanghallások kiváltó inger nélkül). A legtöbb esetben ez a valóságérzékelés/realitás ítélet sérülésével járnak, azaz pszichotikus tünetek (pl. a hanghallásokat, téveszméket valóságosnak élik meg). A negatív tünetek ezzel szemben egy meglévő pszichés funkciónak az elvesztésével, hiányával jellemezhetők (pl. érzelmek elsivárosodása, az örömképesség elvesztése). Fontos tüneti dimenziója a szkizofréniának a kognitív tünettán, a gondolkodási képességeknek a deficitje (pl. emlékezési, tanulási, figyelmi problémák). Ezek megléte jelentősen befolyásolja a betegek funkcionalitását. A szkizofrénia bármely fázisában előfordulhat affektív tünettán, leggyakrabban depresszió. Gyakran nehéz elkülöníteni a negatív tünetektől, és ráadásul számos tekintetben átfedéseket is mutatnak.



## Pozitív tünetek

- **Téveszmék:** gyakran bizarr tartalom
  - Gondolat elvonás, behelyzés, átvitel
  - Külső irányítás vagy befolyásolás élménye
- **Hallucinációk:** leggyakrabban akusztikus, de bármely érzékszervi modalitás érintett lehet
  - Imperatív hallucináció
- **Dezorganizált gondolkodás és viselkedés**
  - Fellazult asszociációk, inkoherencia
  - Viselkedés dezorganizációja
- **Pszichomotoros tünetek:** mozgási sztereotípiák, izgatottság vagy gátoltság (katatónia)
  - stupor, flexibilitas cerea, negativizmus, rigiditás, cristallisatio - excesszív motoros aktivitással váltakozhat

**Téveszmék** (doxazmák): a szkizofrén betegekre jellemző téveszmék gyakran többfélék, töredezetek, bizarrak. Ez nem jelenti azonban, hogy esetenként nem lehetnek többé-kevésbé kidolgozottak, tartalmilag összefüggők. Gyakoriak a vonatkoztatásos--megfigyeltetéses--üldöztetéses téveszmesort képező, paranoid formára jellemző téveszmék. A kórismézés szempontjából jelentősnek tekinthetők a lelki és testi befolyásoltatásos téveszmék. Egyik jellegzetes csoportjuk a gondolatátvitel, a gondolatok elvonása és befolyásolásának köre, a másik a testi befolyásolás különböző formáit, sugarazás, áramütés, radar, lézer stb. érintő csoport. Nemritkán előfordulnak bizarr, grandiózus téveszmék, amelyek a kiválasztottság, elhivatottság érzetével religiózus tartalmat ölthetnek, és messianisztikus téveszmeeként jelennek meg. Ugyancsak gyakoriak a világvégére, az emberiség jövőjére vonatkozó téveszmék az előbbiek kiegészítőjeként.

**Érzéksalódások:** alapvetően a hallucinációk dominálnak. Ezek közül is az akusztikus hallucinációk állnak előtérben, ritkán elemi hangok, például csengés, harangzúgás formájában, gyakrabban beszédhangok. A hanghallások nagyon gyakran saját gondolatainak hangossá válásaként kezdődnek, majd a betegségfolyamat előrehaladásával énidegen hangokként, hallucinációk formájában kerülnek megélésre (deperszonalizálódás). A vizuális érzéksalódások ritkábbak. Gyakoriak és szkizofréniára jellegzetesek a viscerális érzés területén jelentkező hallucinációk, az ún. cönaestopátiák. Ezek sokszor bizarr megfogalmazást nyernek, mint például a vére elporladt, az agya elfolyósodott és nyúlóssá vált stb. Ritkán előfordulnak szag-, íz- és

taktilis hallucinációk is.

Az érzékcsalódások hatása alatt lévő beteg jellegzetes magatartást vesz fel, a környezet számára nem vagy csak időlegesen hozzáférhető, egy meghatározott irányba tekint, arcán mosoly vagy félelem tükröződhet, esetleg magában beszélget. Ezen állapotok veszélye, hogy a realitáskontroll hiányában érzékcsalódásai hatására veszélyeztető magatartás alakulhat ki. Imperatív hallucináció: különösen veszélyes lehet, amikor egy hang utasítja a beteget egy cselekvés végrehajtására.

### **Dezorganizáció:**

**Az asszociációk zavara:** enyhébb formájában a képzettársítás logikus összefüggésének a fellazulása, hosszabb asszociációs sorban megjelenő logikátlanságként jelenik meg. Kifejezett formájában a determinált gondolkodásra jellemző célképzet eltűnése, a képzettársítás koherenciájának elvesztése teljesen szétesett, kusza, logikátlan gondolkodássá fokozódhat.

A gondolkodás mellett a beszéd és a viselkedés is dezorganizálódhat, amit céltalan, szervezetlen, széteső magatartásban nyilvánulhat meg.

**Kataton tünetek:** a pszichomotoros kifejeződés zavarai. Egyik csoportjuk mint izgalmi tünet jelenik meg, amelyek rendkívüli nyugtalansággal kísért, céltalan, sztereotip mozgásokból állnak, s súlyos esetekben mozgásviharrá fokozódnak. Általában a kórelfolyás akut szakaszában jelentkeznek.

A kataton tünetek másik csoportját mint gátlásos tüneteket foglalhatjuk össze. Ide tartozik a katalipszia vagy a flexibilitas cerea jelensége, amelyben a betegek spontán rendkívül kényelmetlen testtartásokat vesznek fel, végtagjaik viasszerűen hajlíthatók, beállíthatók, és ezeket a pozíciókat akár órákig is megtartják. Idesorolható a negativizmus jelensége is, amikor a beteg megszakítja, illetve visszautasítja környezetével az együttműködést, nem beszél, nem táplálkozik, nem mozog. Az állapot veszélye, hogy stuporig fokozódhat, amelynek tartós fennállása a vegetatív funkciók csődje miatt a beteget szomatikusan veszélyezteti. A kataton tünetek, amelyek évtizedekkel ezelőtt az intézetben ápolat betegek körében igen gyakoriak voltak, a pszichofarmakonok elterjedése és a terápiás szemlélet alapvető megváltozása eredményeként jelentősen megritkultak.

## Negatív tünetek

- Érzelmi eltompulás
- Alogia: gondolkodás elszegényesedése
- A beszéd produktivitásának csökkenése
- Anhedonia
- Szociális visszahúzódás
- Gyenge kapcsolatteremtő képesség
- Indítékszegénység

A negatív tünetek a normál érzelmek és viselkedés hiányával, csökkenésével jellemezhetők. Relatíve nehéz felismerni, könnyű összekeverni a depresszióval.

Érzelmi eltompulás: az emocionális expresszivitás csökkenése (emóciók nem tükröződnek a metakommunikációban, monoton módon beszélnek, stb.)

A gondolkodás elszegényesedik (alogia), keveset, szűkszavúan beszélnek.

Anhedonia: az öröm átélésének képessége elveszik, már nem okoz örömet az, ami korábban igen.

Szociálisan visszahúzódóvá válnak, egyre kevesebb kapcsolattal rendelkeznek, nehezen alakítanak ki új kapcsolatokat.

Indítékszegénnyé válnak, nem érznek motivációt, késztetést a cselekvésre.

## Kognitív tünetek

Csökkent koncentráció, memória zavar, figyelemzavar

Neurokognitív eltérések:

- Figyelem
- Végrehajtó funkciók
- Munkamemória
- Feldolgozási sebesség
- Már a betegség jelentkezése előtt jelen vannak
- Az első epizód után kifejezett romlás – utána relatív stabilitás
- Jelentősen befolyásolja a betegség kimenetelét

A kognitív tüneteket sokszor nehéz detektálni, sok esetben célzott tesztekkel mutatható ki. A tünettan szintjén is detektálható a csökkent koncentráció, a memória deficit vagy a figyelem zavar.

Az utóbbi évtizedek egyik legfontosabb felismerése, hogy a szkizofrén betegek jelentős hányadánál finom kognitív deficitek észlelhetők, és ezek a deficitek sokkal inkább meghatározzák a betegség kimenetelét, mint a pozitív tünetek. Gyengébb teljesítmény figyelhető meg a figyelem, munkamemória, feldolgozási sebesség, végrehajtó funkciók, verbális és vizuális tanulás, érvelés és problémamegoldás, illetve a szociális kogníció területén. Ezek a deficitek jelen vannak már a betegség jelentkezése előtt, és a betegség kialakulását követő korai időszakban további romlás következik be. Ezután azonban lényeges romlás a betegek jelentős hányadánál már nem következik be. Az említett kognitív eltérések enyhébb formában a közeli hozzátartozóknál is megfigyelhetők.

## Affektív tünetek

- A betegség korai időszakában (negatív tünetek nem olyan hangsúlyosak) – de előfordulhat bármelyik fázisban
- A betegek jelentős részénél előfordul depresszió
- Posztpszichotikus depresszió
- Szuicidium veszélye

A szkizofrénia bármely fázisában előfordulhat depresszív tünettan. Gyakran nehéz elkülöníteni a negatív tünetektől, és ráadásul számos tekintetben átfedéseket is mutatnak. Az akut pszichózist követően gyakran alakul ki ún. posztpszichotikus depresszió.

Különösen a magas szuicid rizikó miatt fontos a depresszió felismerése. A szuicidium a vezető halálok szkizofréniaiban (4-10%).

DIAGNÓZIS,  
DIFFERENCIÁLDIAGNÓZIS

## Diagnózis (DSM 5)

Legalább kettő az alábbiakból (mely kettő közül minimum az egyik az első 3-ból kerüljön ki):

- **Téveszmék**
- **Hallucinációk**
- **Dezorganizált beszéd**
- Dezorganizált vagy katatón viselkedés
- Negatív tünetek
- Legalább **1 hónap** aktív fázis
- Összesen legalább **6 hónapos** lefolyás (bele tartoznak a prodromális és reziduális tünetek is)

A DSM-5 szerint legalább 2 tünetnek jelen kell lenni az alábbiak közül:

- 1) téveszmék
- 2) hallucinációk
- 3) dezorganizált beszéd
- 4) dezorganizált vagy katatón viselkedés
- 5) negatív tünetek

és ezek közül az egyik tünetnek mindenképpen az első három közül kell kikerülnie.

A DSM-5-ben egy hosszmetzeti lefolyással kapcsolatos kritériumnak is érvényesülnie kell a diagnózishoz: a zavar jeleinek legalább 6 hónapon keresztül kell fennállnia, és ez a 6 hónapos időszak magába kell, hogy foglalja az előbbieken leírt aktív fázis 1 hónapos időszakát is. Beletartozik a prodroma is:

A szkizofrénia akut fázisát rendszerint prodromális tünetek vezetik be, és az aktív időszak sok esetben reziduális tünetekkel gyógyul. A prodromális és reziduális tünetek nagyon hasonlóak: kifejezett szociális izoláció vagy visszahúzódás; nagyfokú diszfunkció a jövedelemtermelő, tanulmányi vagy családfenntartói funkciók területén; kifejezetten furcsa, különös magatartás; a személyes higiénia és külső megjelenés elhanyagolása; tompult vagy oda nem illő affektus; elkalandozó, bizonytalan, körülményes vagy túlságosan bonyolult beszédmodor, a beszéd tartalmának elszegényedése; furcsa hiedelmek vagy mágikus gondolkodás, amelyek a páciens magatartását befolyásolják, és nincsenek összhangban a kulturális normákkal; szokatlan észrevések (például visszatérő illúziók); a kezdeményezés, az érdeklődés

vagy lelki energia jelentős hiánya.



## Diagnózis (BNO 10)

**Egy tünet** megléte elégséges:

- Gondolatfelhangosodás, gondolatelvonás, gondolatsugárzás,
- Kontrollal kapcsolatos téveszmék, deluzív percepció
- Akusztikus hallucinációk (kommentáló vagy párbeszéd hangok)

Vagy **legalább kettő** az alábbiakból:

- Egyéb perzisztens hallucináció
- Neologizmák, inkoherencia
- Katatón viselkedés
- Negatív tünetek (apátia, beszéd szegényessége, érzelmi válaszok szegényessége)

Időkritérium: Tünetek legalább **egy hónapon át**

## Szkizofrénia altípusai

**Paranoid:**

Üldöztetési vagy grandiózus téveszmék és akusztikus érzékszervi zavarok

**Dezorganizált:**

Inadekvát affektusok, a dezorganizált beszéd és viselkedés

**Kataton:**

Motoros aktivitás eltérései: az immobilitástól a mozgásviharokig (flexibilitas cerea, negativizmus, rigiditás, cristallisatio)

**Nem differenciált: egyik csoportba sem sorolható**

**Reziduális:**

Maradványtünetek (szokatlan perceptuális élmények, szokatlan gondolatok, negatív tünetek)

### A DSM

**Paranoid típus.** Jellegzetes klinikai vonása az előtérben álló vonatkoztatásos, üldöztetési vagy nagyzáros téveszmék csoportja, melyek bizarrak, összeállók, hosszabb idő alatt logikusan rendszerezett paranoid mechanizmusok. Rendszerint akusztikus hallucinációk kísérik őket. Ennek a típusnak az átlagos kezdési időpontja későbbi, a 30. életév körül, emiatt relatíve érettebb a páciensek személyiségstruktúrája.

**Hebefrénia vagy dezorganizált típus,** melyet jellemez az inkoherens, szétesett gondolkodás, elszegényedett, oda nem illő emocionális válasz, gyakran bizarr magatartás. Gyakoriak a grimaszok, modoros, szokatlan gesztusok, furcsa mosolygás, impulzív akciók, melyek nincsenek összefüggésben környezeti stimulusokkal. Téveszmék, érzékszervi zavarai fragmentáltak, nem rendszerezettek.

**Kataton típus.** Alapvető vonása a pszichomotoros zavar, amely megnyilvánulhat gátoltság, mutizmus vagy kifejezett stupor, ill. céltalan aktivitásfokozódás, izgatott nyugtalanság formájában.

**Differenciálatlan típus.** A szkizofrénia olyan formáit sorolják ide, amelyekben kifejezett pszichotikus tünetek vannak jelen, de a tünetek kombinációja nem felel meg az előbbieken leírt alcsoportok kritériumainak, vagy párhuzamosan több típus

kritériumait is kimeríti.

Kevésbé a tüneti kép jellegzetességei, inkább a kórlefolyás sajátosságai alapján állítható fel a **reziduális szkizofrénia** kórisméje. Feltétele, hogy a kórelőzményben legalább egy aktív pszichotikus szakasz szerepeljen, a megbetegedés perzisztálására utaló tünetekkel, de jelenleg prominens pszichotikus tünetek nélkül

A DSM-5 szkizofrénia kritériumrendszerének egyik fontos változása volt, hogy megszüntették a szkizofrénia altípusainak elkülönítését a gyenge diagnosztikus stabilitás, reliabilitás és validitás miatt. Ráadásul a különféle alcsoportok elkülönítése kevés terápiás konzekvenciával jár, hiszen az egyes alcsoportokhoz nem kapcsolható célzott terápiás stratégia, és az alcsoportok nem prediktívek a terápiás válasz vonatkozásában sem.

## Differenciál diagnózis

Mindig gondolni kell **nem pszichiátriai okokra:**

- **Pszichoaktív anyagok** (pl. amfetamin, hallucinogének, alkohol, kokain, stb.)
- **Neurológiai** betegségek (pl. epilepszia, tumor, agy trauma, Huntington betegség, stb.)
- Egyéb **szomatikus** betegségek (e.g. endokrin, metabolikus, herpes, AIDS, B12 hiány, mérgezés, etc.)

### **Pszichiátriai betegségek**

- Rövid pszichotikus zavar, Szkizofreniform zavar, Deluzív zavar,
- Szkizoaffektív zavar, Hangulatzavarok
- Autizmus
- OCD, Személyiségzavarok

Szkizofréniára jellegzetes pszichotikus tünetek előfordulhatnak különböző szomatikus betegségekben, elsősorban neurológiai kórképekben és drogok által kiváltott pszichózisokban. Ez utóbbiak közül legismertebbek amfetamin, hallucinogének, belladonna alkaloidok, alkoholos hallucinózis, barbiturátmegvonás, kokain, fenciklidin.

Ismert, hogy különösen temporálislebeny-epilepsziában társulhat szkizofrén tünettannal, de agytumor, cerebrovaszkuláris betegségek, fejtraumák a frontális és limbikus kéreg érintettségével szintén járhatnak szkizofréniára utaló tünetekkel.

Az anyagcsere- és tárolásos betegségek egy része (porfíria, lipoidózis) vagy vírusbetegségek (herpesz, AIDS) szintén jelenthetnek differenciáldiagnosztikai problémát.

Szkizofreniform zavarban ugyanaz a tünettannal, mint szkizofréniában, az elkülönítés alapja a DSM szerint a 6 hónapnál rövidebb ideig fennálló tünetek. Rövid pszichotikus zavarban a tünetek egy hónapon belül megszűnnek. Szkizoaffektív pszichózisban a szkizofrén tünettannal mellett mániás és/vagy depressziós tünetek jelenléte és az epizodikus kórlefordulás segítenek az elkülönítésben. A téveszmés (paranoid) zavarokra a nem bizarr, rendszerezett téveszmék tartós jelenléte és a szkizofréniára egyéb tüneteinek hiánya jellemző.

A szkizofréniára és a hangulat- (affektív) zavarok elkülönítése gyakran problémát jelent, különösen első mániás epizód esetén. A pontos kórismézés azonban fontos az optimális terápia alkalmazása szempontjából. Gyakran csak a későbbi kórlefordulás segít

a végleges diagnózis eldöntésében. Kétséges esetekben célszerűbb affektív betegséget feltételezni, mint nem kellően megalapozva szkizofrénia diagnózisát felállítani.

A személyiségzavarok közül a szkizotípiás, szkizoid és a borderline személyiségzavar járhat hasonló tünetekkel, azonban ezek rendszerint jóval enyhébbek, pontos kezdet nélkül, a személyiséget tartósan kísérő formában.

A pszichológiai tünetekkel járó fakticiózus zavarok között is előfordulhat szkizofrén tünetek manipulatív létrehozása, mint ahogy ritkán tudatos csalás vagy megtévesztés keretében is. Rövid megfigyelés és az előzményi adatok feltárása rendszerint segít a diagnózis tisztázásában.

## A SZKIZOFRÉNIA DIAGNOSZTIKÁJA

### TÜNETTANI DIAGNÓZIS (DSM 5, BNO 10)

- pozitív tünetek
- szorongás, hangulatzavar
- negatív tünetek
- kognitív tünetek
- Strukturált diagnosztikus interjúk (SCID, MINI)
- Pszichológiai tesztek (Rorschach, Szondi, TAT, stb.)
- Tünetbecslő skálák (PANSS, CGI)

A szkizofrénia diagnózisa a tünettanon alapul (pozitív, negatív, kognitív, affektív) – ebben a DSM 5 kritériumai szerint kell diagnosztizálni a kórképet.

A szkizofrénia diagnosztikáját és differenciáldiagnosztikáját hivatottak segíteni a diagnosztikus interjúk pl. Structured Clinical Interview for DSM 5 (SCID), Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH), MINI 5.0 Neuropszichiátriai Interjú.

A szkizofrénia kórismezésében a pszichológiai tesztek értékes segítséget nyújthatnak, azonban semmiképpen sem helyettesíthetik a klinikai megfigyelést és elemzést. Pusztán pszichológiai tesztadatokra építve a szkizofrénia kórisméje nem állítható fel. Hagyományosan a projektív tesztek kaptak nagyobb jelentőséget a szkizofrénia diagnosztikájában. Idesorolandó a régóta alkalmazott Rorschach-teszt, a Szondi-teszt többféle módosításban, a tematikus appercepciós teszt (TAT) és az projektív rajztesztek, mint pl. a ház-fa-emberrajz vagy az emberrajztesztek variációi.

Az utóbbi évtizedekben elterjedtek a standardizált pszichometriai skálák, amelyekkel kvantifikálni lehet a pszichotikus tünetek jellegét, súlyosságát. Előnyük, hogy számítógépes feldolgozásra alkalmassá tehető. Ilyenek a rövid pszichiátriai skála (BPRS), a pozitív-negatív tünet skála (PANSS), valamint a globális klinikai skála (CGI), amelyet bármely más pszichiátriai zavarban is lehet használni.

A deficit mértékéről kiegészítő információ nyerhető a pszichometrikus

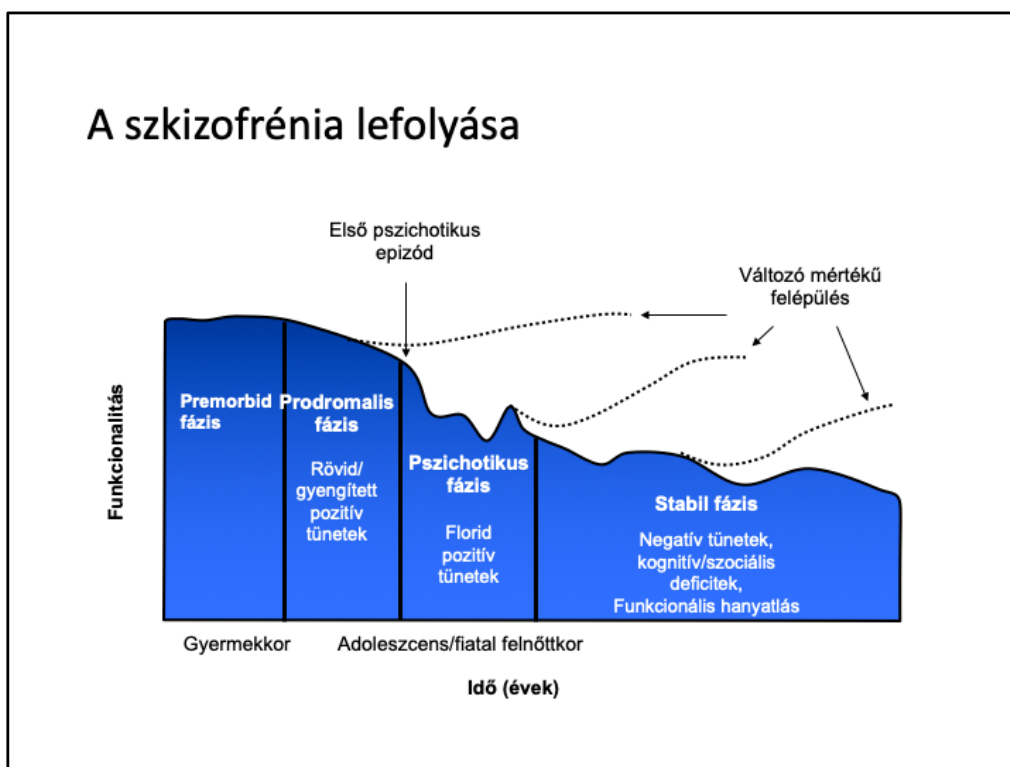
teljesítménytesztekből, amelyek az értelmi működés színvonalának kóros változékonyságát, egyenetlenségét tükrözik (például MAWI).

## AZ AKUT PSZICHÓZISOK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

	Aktív pszichotikus periódus	Azonosítható etiológiai tényező	Hangulatzavar
Szkizofrénia	> 1 hónap	—	nem kifejezett
Akut polimorf pszichotikus zavar	< 1 hónap	—	nem kifejezett
Szkizoaffektív zavar	> 1 hét	—	kifejezett
Pszichotikus depresszió	> 2 hét	—	kifejezett (súlyos depresszió)
Pszichotikus szer használatával kapcsolatos akut pszichózis	nem jellemző	+	nem specifikus
Agyi károsodással vagy szomatikus megbetegedésekkel kapcsolatos akut pszichózisok	nem jellemző	+	nem specifikus



LEFOLYÁS, PROGNÓZIS



A *premorbid fázisban* a funkcionalitás nem tér el markánsan a „normatív működéstől”, bár a páciens ez idő alatt elszenvedhet olyan élményeket, melyek hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához (terhesség és szülés alatti komplikációk, gyermekkori és adolescens kori traumák és családi stresszek).

A *prodromális fázis* a premorbid működés megváltozását foglalja magába. Ez az időszak lehet néhány hét vagy hónap is, de az átlagos hosszúsága 2-5 év. Ebben az időszakban már számolni kell a funkcionalitás károsodásával, és olyan aspecifikus tünetek jelenhetnek meg, mint az alvászavar, szorongás, irritabilitás, depressziós hangulat, csökkent koncentráció, fáradtság, szerepfunkciók deteriorizálódása, szociális visszahúzóds. Pozitív tünetek, mint a perceptuális abnormalitások, vonatkoztatásos gondolatok, gyanakvás, a prodromális fázis késői szakaszában jelennek meg, és a pszichózis megjelenését jelzik. A prodroma nem minden betegnél jelenik meg, illetve nem mindig azonosítható. A korai intervenció lehetőségeit vizsgálva manapság egyre több figyelem irányul a prodromális időszak későbbi pszichózist előjező tüneteire.

Az *első pszichotikus tünetek* megjelenhetnek lappangva vagy hirtelen, de az átlagos időszak 1-2 év a tünetek megjelenése és az első adekvát kezelés megkezdése között, amit a kezeletlen pszichózis időtartamának neveznek, és amely időszak hosszúsága befolyásolhatja a betegség prognózisát. A pszichotikus fázissal 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 önmagukról megfelelően. 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, mint például feszültség, szorongás, depresszió, alvászavar.

Az első epizódot követő 5 év tekinthető *a betegség korai időszakának*. Ezt az időszakot nevezik „kritikus időszaknak”, mert az utánkövetéses vizsgálatok szerint a páciensek 80%-a szenved el relapszust ebben az időszakban. Amennyiben további hanyatlás áll be a funkcionalitásba és tünetekbe, az elsősorban ebben az időszakban a legvalószínűbb. A rossz funkcionális kimenetel legerősebb prediktora a korai időszak funkcionalitása. A korai időszakban biztosított optimális bio-pszichoszociális kezelés javíthat a kórkimenetelen.

A betegség második 5 évében egy *plató* áll be a funkcionalitás és a betegség szint tekintetében. Fontos megjegyezni, hogy a szkizofréniában tapasztalható funkcionális deteriorizáció, és készségcsökkenés nem csupán a betegséghez kapcsolódó folyamatokból fakadhat. A biológiai kezelésekhöz kapcsolódó mellékhatások, a szociális izoláció, a hajléktalanság, a szegénység és a diagnózishoz kapcsolódó szociális stigma szintén hozzájárul a betegség funkcionális kimeneteléhez.

## Prognózis

### Hosszútávú klinikai kimenetel

- Felépülés aránya 14%
- A többségnél akut exacerbációk mellett különböző mértékben deteriorizáció
- 25-42%-nál jó kimenetel
- 10–15% krónikus pszichotikus tüneteket mutat

### Korai fázis hatása a hosszútávú kimenetelre

- A betegség a legaktívabb az első 5-10 évben
- A terápiás válasz jó, de fokozott mellékhatás érzékenység
- Rossz betegségbelátás – gyakori a non-adherencia – klinikai deteriorizációval társul

A betegség lefolyása során 10-15% -ban nem jelentkezik újabb epizód, de a többség esetében többszöri exacerbációval és remisszióval kell számolni, és 10-15% krónikusan pszichotikus marad. A szkizofréniát tradicionálisan úgy tekintik, mint élethossziglan tartó, súlyos deteriorizációt eredményező kórképet, melyből nem lehetséges felépülni. Ezzel szemben a hosszú távú vizsgálatok azt mutatták, hogy a betegség hosszútávú kimenetele rendkívül változó, és a betegek jelentős hányada számára a kimenetel kedvező lehet. A 20-40 éves utánkövetéses vizsgálatok szerint 20-65%-ban a szkizofrénia kimenetele hosszú távon jó, 10-15%-ban pedig akár teljes felépülés is várható. A felépülést befolyásoló faktorok egyelőre ugyan csak kevéssé ismertek, de felépülés bármikor bekövetkezhet, akár évek után is. Fontos megjegyezni azt is, hogy bár vannak olyan betegek, akik a teljes remissziót sohasem érik el, mégis képesek megfelelő életminőséget fenntartani, felépülnek, megfelelő támogatás és segítség esetén.

## A SZKIZOFRÉNIA KIMENETELE



22 %: egy pszichotikus epizód, észlelhető maradványtünet nélkül<sup>1</sup>

35 %: számos pszichotikus epizód, jelentős progresszív állapotromlás nélkül<sup>1</sup>

28 %: számos pszichotikus epizód progresszív funkció-csökkenéssel<sup>1</sup>

15 %: folyamatos pszichotikus állapot (remisszió nélkül), és progresszív funkció-csökkenés is észlelhető<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Report of the European Brain Policy Forum 2010. [http://www.europeanbraincouncil.org/pdfs/EBPF/2010/The\\_3rd\\_European\\_Brain\\_Policy\\_forum.pdf](http://www.europeanbraincouncil.org/pdfs/EBPF/2010/The_3rd_European_Brain_Policy_forum.pdf)

Felépülés a betegek 13,5%-nál<sup>2</sup>

10-20% csak egy epizód<sup>3</sup>

<sup>2</sup>Jääskeläinen et al. Schizophr Bull 2012., <sup>3</sup>Leucht et al. Lancet 2012

Egy európai konszenzuskonferencia szerint a szkizofrénia lefolyására a fenti adatok jellemzőek 50 vizsgálat metaanalízise alapján.

Jääskeläinen szerint a felépülés aránya 13,5% hosszútávon, ami nem különbözik lényegesen az antipszichotikus éra előtti aránytól.

Az irodalom 10-20%-ra teszi azon betegek arányát, akiknél csupán egyetlen akut szkizofrén pszichózis jelentkezik csak egész életük során. Egyelőre nem áll rendelkezésre olyan módszer, ami alapján bejósolható lenne, hogy kinél nem lesz több pszichotikus epizód.

# KEZELÉS

## Szkizofréniában integrált kezelésre van szükség

### **Az integrált kezelés céljai:**

- Tünetek csökkentése
- Relapszusok rizikójának csökkentése
- A hosszútávú funkcionalitás megőrzése
- Életminőség javítása

### **Legjobb kimenetel:**

Pszichofarmakológiai és pszichoszociális kezelések kombinációja

A szkizofrénia kezelésének megtervezésénél a komplex etiológiai szemléletből következően mind a biológiai, mind a pszichoszociális kezelési módok alkalmazása mérlegelendő. Bármelyik egyoldalú terápiás megközelítés aligha lesz alkalmas a sokoldalú tünettan kielégítő kezelésére. Bár az utóbbi években az antipszichotikumok gyors fejlődése révén a komplex kezelésen belül a hangsúly a farmakoterápiára tevődött át, és egyre inkább ez válik a kezelés alapjává, az utánvizsgálatok igazolták, hogy pszichoszociális kezelésmódok elősegítik a klinikai javulást, és jól integrálhatók a gyógyszeres kezelésbe.

## Javasolt kezelés a prodromális fázisban

### **Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis:**

#### **Első vonalban ajánlott kezelések:**

- omega-3 zsírsav, kognitív viselkedés terápia, szupportív tanácsadás,
- antidepresszánsok
- családi pszichoeducáció

Antipszichotikum első vonalban nem ajánlott (ha igen, akkor kis dózisban)

- Rövid (kb. 1 hetes) szub-pszichotikus tünetekre nem ajánlott AP

Lépcsőzetesség, először a biztonságosabb kezelések (2/3-nál sohasem alakul ki pszichózis)

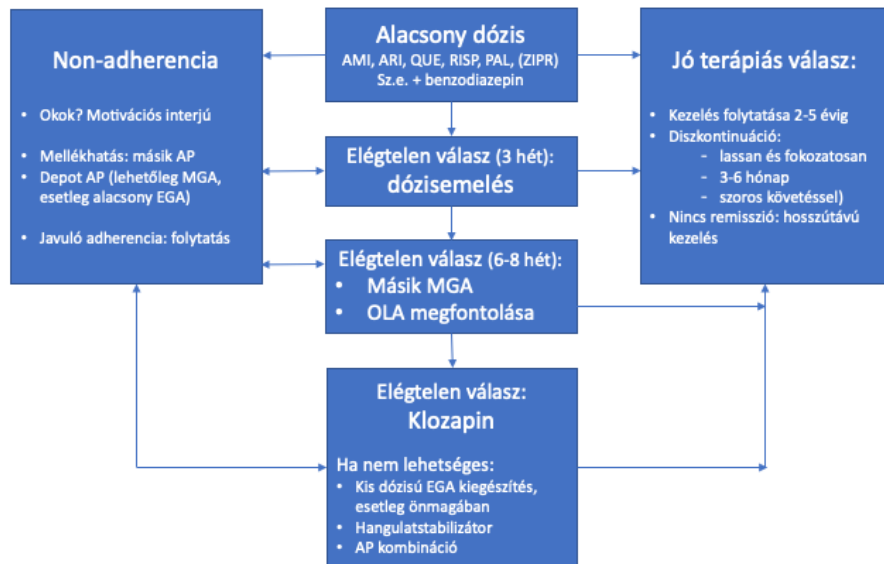
A prodromális időszakban az az elv, hogy a legkevésbé ártalmas, azaz mellékhatásokkal járó beavatkozást kell választani.

Első körben pszichoterápia, tanácsadás, omega-3 zsírsav adása jöhet szóba. Lényeges a családi pszichoeducáció. Jók a tapasztalatok az antidepresszánsokkal (Feltehetően ebben az időszakban még jelentősebb a stressz szerepe a patofiziológiában)

Antipszichotikumot csak végső esetben javasolnak, akkor is kis dózisban, ha a pszichotikus jellegű tünetek már súlyosbodnak, fenyegető közelségbe került az első pszichotikus epizód kitörése.



## ELSŐ EPIZÓDOS SZKIZOFRÉNIA KEZELÉSE<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Galletly, Austral & NZ guidelines, Aust & NZ J Psychiatry, 2016,

A ziprazidont potenciális kardiális mellékhatása miatt (OTc megnyúlás) egyes irányelvek nem javasolják elsőként. Az olanzapint metabolikus mellékhatások miatt nem javasolják elsőként a fiatal, első epizódos betegeknél. Az agranulocitózis lehetősége miatt a klozapin az első epizódnál is csak akkor javasolt, ha terápiarezisztens tünetek alakulnak ki.

## AZ AKUT SZKIZOFRÉNIA GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK SZEMPONTJAI

- Gyors terápiás válasz szükségessége
- Fontos az agitáció csökkentése
  
- A kezdetben bevezetett optimális terápia fenntartása
- Hosszú távú megfontolások – fenntartó kezelés hosszú távon

Az akut pszichózis kialakulásakor gyors kezelésre van szükség. Minél hosszabb a kezeletlen pszichózis időtartama, annál rosszabb a betegség kimenetele. Potenciálisan veszélyeztető állapot miatt fontos az agitáció csökkentése.

Célszerű a hatékonyan bizonyult antipszichotikumot folytatni, minden gyógyszerváltás a relapszus rizikójával jár együtt.

Már az akut fázisban fel kell készülni az azt követő időszakra. Úgy kell a gyógyszerelést beállítani, hogy azt a páciens hosszú ideig szedni tudja.

### **Fenntartó kezelés:**

- első epizódot követően 2-5 évig
- több epizód, vagy violens viselkedés: tartósan

## A JELENLEGI AP TERÁPIA NÉHÁNY JELLEMZŐJE

- **Pozitív és dezorganizációs tünetekre markáns hatás**
  - 2-4 hetes válaszkészség prediktív a hosszútávú hatékonyságra
  - Korai fázisban gyorsabb és nagyobb arányú válaszkészség
  - Maximális hatás hónapok alatt érhető el
- **A negatív tünetekre csekély hatás**
- **Depresszív tünetek: pozitív tünetekhez kapcsolódókat javítják**
- **Kognitív funkciók: nincs érdemi javulás**

Tandon, R. (2011) *Journal of clinical psychiatry*  
Leucht, S., & Davis, J. M. (2011). *British journal of psychiatry*

A jelenlegi antipszichotikumok leginkább a pozitív tünetekre hatnak. Egyes adatok szerint az első két hétben mutatott hatás alapján már bejósolható, hogy hatékony lesz-e az AP. Klasszikus an 4-6 hetet szoktak javasolni egy AP hatékonyságának a megítélésére. A korai időszakban relatíve gyors változás látható, de még hónapok múlva is lehet változás.

A negatív tünetekre a második generációs szerek pozitív hatással vannak, de ez a hatás közel sem optimális

A pozitív tünetek csökkenésével javulhatnak az azzal összefüggő depresszív tünetek (pl. úgy érzi, hogy üldözik, emiatt feszült, lehangolt). Egyes második generációs szerek rendelkeznek AD hatással is (Pl. quetiapin, ziprazidon, aripirprazol)

Kognitív funkciókat a második generációs szerek minimálisan javítják.

## Az antipszichotikumok típusai

### Első generációs (EGA)

Klórpromazin

Flufenazin)

Haloperidol

Zuklopentixol

Flupentixol

### Második generációs (MGA)

Amisulprid

Aripirazol

Klozapin

Olanzapin

Paliperidon

Quetiapine

Risperidone

Ziprasidone

Kariprazin

A Magyarországon alkalmazott antipszichotikumok felosztása

Mi a különbség az első és a második generációs szerek között?

EGA:

- Hatékonyan csökkentik a **pozitív tüneteket**
- Súlyos mellékhatásokat okoznak – **extrapiramidális tünetek** (parkinsonizmus, akatízia, akut disztónia, tardív diszkinézia)

MGA:

- Az EGA-hoz hasonló mértékben csökkentik a **pozitív tüneteket**
- Kedvezőbben befolyásolják a **negatív, affektív és kognitív** tüneteket is
- Nem vagy ritkán okoznak extrapiramidális tüneteket

A jelenleg használt szerek hatásuk alapján két fő csoportra oszthatók: típusos (első generációs) és atípusos (második generációs) antipszichotikumok. A típusos vagy első generációs antipszichotikumok hatásosan csökkentik a pszichotikus tüneteket a szkizofrénia akut fázisában, és hatékonyak a fenntartó kezelésben is. Hátrányuk, hogy extrapiramidális mellékhatásokat okoznak, amelyek leggyakrabban disztóniák, akatízia, parkinsonos tünetek. Súlyos mellékhatásként jelenhet meg tardív diszkinézia és neuroleptikus malignus szindróma. Az atípusos vagy második generációs szerek legalább annyira hatékonyak mint az első generációs gyógyszerek, mellékhatásprofiljuk azonban kedvezőbb. A második generációs szerek ezen felül olyan tünetek és funkciók javításában is hatékonynak bizonyultak, amelyekben az első generációs szerek nem hatékonyak, sőt azokat inkább ronthatják (negatív, depressziós és kognitív tünetek, életminőség, stb). Az atípusos antipszichotikumok egy legújabb képviselője a parciális agonista hatással rendelkező aripiprazole, amely hypodopaminerg környezetben dopamin agonistaként, hyperdopaminerg környezetben dopamin antagonistaként „viselkedik”, amely profil jól kihasználható a párhuzamosan pozitív és negatív tüneteket is mutató páciensek esetében.

## Az antipszichotikumok receptor-affinitásának szerepe

### **Terápiás hatásért felelős receptorok:**

- Antipszichotikus hatás: D<sub>2</sub>
- Atípusosság: 5-HT<sub>2A</sub>/ D<sub>2</sub> arány, minél nagyobb, annál kevesebb EPS
- 5-HT<sub>1A</sub> agonizmus – antidepresszív hatás
- 5-HT<sub>2C</sub> – antidepresszív hatás
- 5-HT<sub>7</sub> - kognitív és antidepresszív hatás

### **Mellékhatásokért felelős receptorok:**

- H<sub>1</sub> - hízás, szedáció, kardio-metabolikus,
- α<sub>1</sub> – szedáció, hipotenzió
- M<sub>1</sub> – szedáció, székrekedés, szájszárazság, homályos látás

Egy antipszichotikum hatása a blokkolt receptoroktól függ, mindegyik szer egyedi receptor-kötődési profillal rendelkezik, ezért hatásuk különböző. Terápiás dózisban az antipszichotikumok nem csak az antipszichotikus hatásért felelős D2 receptoron hatnak, azaz más receptor hatások is érvényesülni fognak.

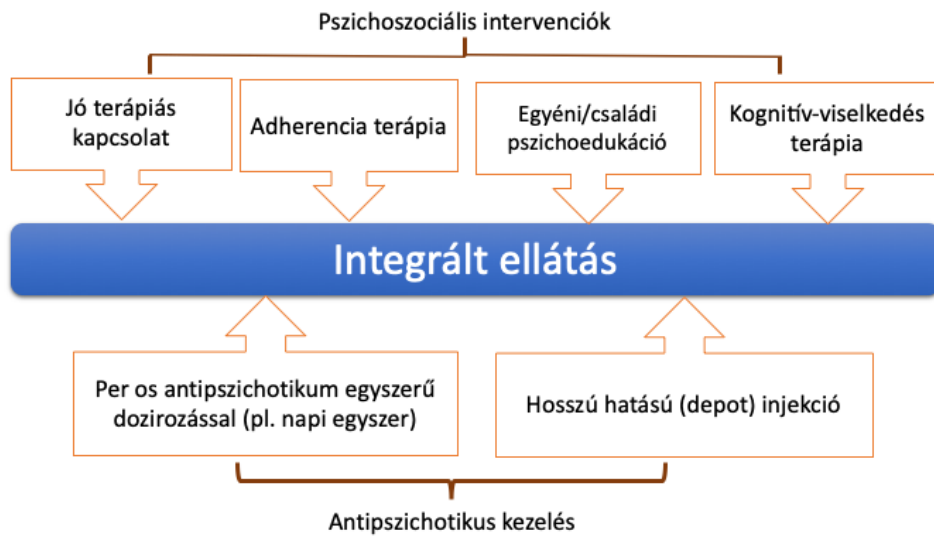
Pl. az olanzapin nagy affinitással kötődik a H1 receptorhoz, erősebben, mint a D2 receptorhoz, ezért terápiás dózisban nagy valószínűséggel okozhat hízást.

## A SZKIZOFRÉLIA KOMPLEX KEZELÉSE



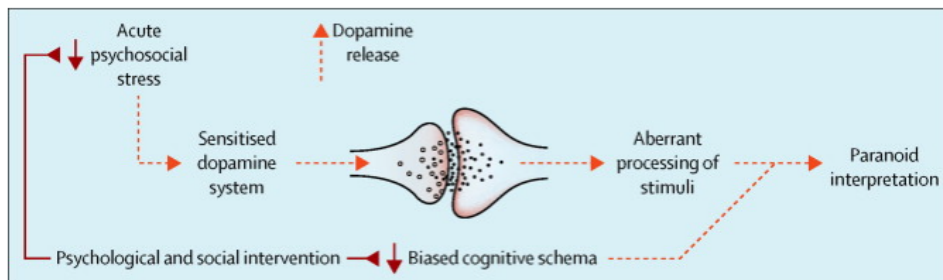
A kezelés alapja a farmakoterápia, ami viszont pszichoszociális intervenciókkal kell, hogy kiegészüljön. A pszichoszociális intervenciók célja a stressz csökkentése, jól strukturált támogató környezet kialakítása, stb. Különböző specifikus pszichoterápiák egészíthetik ki az ellátást (pl. kognitív viselkedés terápia). Lényeges a támogató szociális háló felderítése, megerősítése. Ennek lényeges pontja a család bevonása a kezelésbe. Fontos az általános orvosi ellátás is, ugyanis a szkizofrén betegek között magas a szomatikus betegségek előfordulása és a mortalitás, ami leginkább azzal függ össze, hogy betegeiket elhanyagolják, nem keresik fel az eü-i szolgáltatókat.

## A sikeres kezelés elemei





## A PSZICHOSZOCIÁLIS INTERVENCIÓ KIVÉDheti A PSZCHÓZIST



Oliver D Howes, Robin M Murray. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*, Vol. 383, Issue 9929, 2014, 1677–1687

Ez az ábra szemantikusan írja le hogyan hatnak a pszichoszociális intervenciók. Az akut stressz hozzájárul az érzékenyített dopamin rendszer kóros működéséhez. A dopamin szint megnövekedése a stimulusok kóros feldolgozását eredményezi, ami paranoid interpretációkhoz vezethet. A pszichoszociális intervenció a kóros stimulus feldolgozást módosítja, alternatív magyarázatokon keresztül így visszahat a megélt stresszre. A stressz oldódásával csökken a dopamin kiáramlás, ami a dopamin rendszer jobb működését eredményezi.

## ASSZERTÍV KÖZÖSSÉGI KEZELÉS

- Kezelés a páciens szociális szférájában -  
esetmenedzselés
- Támogatás, kapcsolatok fenntartása, facilitálása
- Az egyik leghatékonyabb pszichoszociális  
intervenció
- Rehospitalizáció szignifikáns csökkentése

Henderson C 2004 ; De Hert M 2006 ; Wright C et al, Soc Psych Epidem 2004 ; Van Loon H et al ECNP congress 2010

Az egyik leghatékonyabb pszichoszociális kezelési forma. A betegek szociális szférájában történik az esetmenedzselés.

A nem medikális személyzet:

- rendszeresen látogatja a betegeket
- segítséget nyújt dolgaik intézésében
- facilitálja szociális működésüket
- kapcsolatot tart a beteg kezelőorvosával is

Rehospitalizációs ráta csökkenése 37 %-ról 23 %-ra (110 napról, kb. 40 napra)

## REHABILITÁCIÓS KEZELÉS

- A betegség bármely stádiumában alkalmazható
- Általában speciális pszichiátriai rehabilitációs osztályon történik

Cél: a felépülés elősegítése, személyes funkcionalitás javítása, közösségi reintegráció

- Meglévő készségekhez illesztett készségfejlesztés
- Fókuszban a személyes célok
- A funkcionalitás különböző szintjein:
  - önellátás, munka, társas kapcsolatok, szórakozás

A rehabilitáció célja a személyes felépülés-út segítése hatékony szakmai eszköztárral. Ezt a gyakorlatban a személyes célok és az ezeket akadályozó kulcs-problémák felmérésén keresztül valósul meg. A rehabilitációs/gondozási terv a kulcsproblémák megoldási terve, evidencián alapuló szakmai eszközökkel. Ennek része lehet a készségfelmérés és készségfejlesztés az önellátás, a munka, az emberi, társadalmi kapcsolatok és a szórakozás területein. A felépülés értékei: szabad döntések, autonómia, személyes méltóság és méltányosság, remény, közösségi integráció, alacsony stigma.

## A KEZELÉS IDŐTARTAMA

- Első epizódot követően: legalább egy év tünetmentesség, újabban 2-5 évig
- Két vagy több epizód: öt év tünetmentesség
- Erőszakos cselekménnyel társuló epizódok: több, mint öt év tünetmentesség

10-20% csak egy epizód  
3-6 éve remisszió után is relapszus gyógyszer elhagyáskor

Leucht et al. Lancet 2012

Első epizód: korábban 1 év tünetmentesség, ma inkább 2-5 év. Az első epizódos betegek kezelésére kifejlesztett, általában 2 éves komplex kezelés tapasztalatai alapján 5 év kezelés után már jelentősen csökken a relapszus rizikója. A tapasztalatok alapján a betegek 10-20 %-ánál csupán egy epizód zaljik le.

Több epizód esetén legalább 5 év tünetmentesség után lehet megpróbálni óvatosan a kezelés elhagyását.

Violens betegek esetén ez jelentősen hosszabb is lehet.

Megjegyzendő, hogy a metaanalízisek szerint a relapszus kockázata 3-6 év után is jelentős, ezért az esetleges gyógyszerelhagyás csak nagy körültekintéssel próbálható meg. Szoros követést igényel.