

Prospektywna ocena wpływu czasu nie leczonej psychozy na przebieg schizofrenii*

The prospective assessment of the influence of duration of untreated psychosis (DUP) on the course of schizophrenia

Andrzej Cechnicki¹, Igor Hanuszkiewicz²,
Romuald Polczyk³, Anna Bielańska⁴

¹ Pracownia Psychiatrii Środowiskowej, Katedra Psychiatrii UJ CM
Kierownik: dr n. med A. Cechnicki

² Stowarzyszenie na Rzecz Rozwoju Psychiatrii i Opieki Środowiskowej
Przewodnicząca: mgr A. Bielańska

³ Instytut Psychologii UJ

Dyrektor: dr hab. M. Kossowska

⁴ Oddział Kliniczny Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

Summary

Aim. This study is a part of a prospective schizophrenia research project run in Kraków. The general objective of the project is a long-time observation of people with schizophrenia, starting from the first episode through the years of living with the illness, the assessment of treatment results and predictors. The goal of this study was to investigate whether the level of DUP before the first admission may have a prognostic value in regard to the further course of the illness.

Method. Four indicators of treatment results were observed: the number of relapses, the overall time of inpatient hospitalisations, the number of inpatient hospitalisations and the severity of psychopathological symptoms assessed in 3, 7 and 12 years since the first hospitalisation. DUP was estimated during a clinical interview with a patient and his/her family at the index admission. The severity of symptoms was assessed with BPRS-SA, the UCLA version.

Results. The increase of the number of relapses in follow-up assessments was more prominent in the group with longer DUP ($p < 0.001$). The decrease of the results of BPRS (symptom improvement) was more prominent in patients with short DUP. They had significantly lower results compared to patients with long DUP at each assessment except the index hospitalisation (p equaled respectively: 0.449; 0.002; 0.012; 0.034 and 0.014). The decrease of positive symptoms was larger in patients with short DUP – significant in all except the 7-year follow-up (p equaled respectively: 0.230; <0.001 , 0.011; 0.214; <0.001).

Conclusions. 1) A relationship was found between the duration of untreated psychosis and the dynamics of general and positive symptoms and the number of relapses. 2) There was no

* Praca powstała w Krakowskiej Grupie Badawczej nad Przebiegiem Schizofrenii

significant relationship between the duration of untreated psychosis and the dynamics of negative symptoms, whereas the relationship between the time and number of re-hospitalisations was on the brink of statistical significance. 3) A replication of some and the lack of confirmation of other long-time results observed by other researchers prompts us to conclude that there still is a need for further studies concerning the duration of untreated psychosis

Słowa klucze: schizofrenia, przebieg, czas nie leczonej psychozy

Key words: schizophrenia, course of illness, duration of untreated psychosis

Wstęp

W ostatnich dziesięcioleciach w rozlicznych badaniach poszukuje się uniwersalnych predyktorów wpływających na przebieg schizofrenii [1]. W obszarze klinicznym i społecznym opisywano czynniki „ryzyka” i „ochronne”, a wśród czynników klinicznych szczególną uwagę skoncentrowano na „czasie nie leczonej psychozy” (DUP – duration of untreated psychosis). Z badań pierwszego epizodu schizofrenii najczęściej wynika, że dłuższy czas nie leczonej psychozy jest związany z gorszą prognozą jej dalszego przebiegu [1–18].

Czas nie leczonej psychozy jest najczęściej definiowany jako czas od wystąpienia pierwszych pozytywnych symptomów do rozpoczęcia leczenia [3]. Niektórzy pacjenci długo mogą doświadczać negatywnych symptomów wyrażających się zaburzonym zachowaniem, zanim pojawią się pierwsze objawy lękowo-depresyjne, a następnie, często po latach, objawy pozytywne uprawniające do postawienia diagnozy psychozy. Niespecyficzne kryteria początku choroby opisywane np. przez Häfnera [14] i ich różnorodność, jak: wystąpienie objawów negatywnych i deficytów w zachowaniu, trudności w myśleniu i koncentracji, brak energii, spowolnienie, wycofanie, trudności w pracy i nauce, lub też obecność dalszych i bliższych objawów prodromalnych, utrudniają wczesną diagnozę i wczesne rozpoczęcie leczenia. Kryterium rozpoznania psychozy jest wystąpienie objawów pozytywnych. Za czas rozpoczęcia leczenia przyjmuje się zazwyczaj włączenie adekwatnego leczenia antypsychotycznego [5]. W badaniach demograficznych z różnych krajów średni czas nie leczonej psychozy waha się od 22 do ponad 150 tygodni, a mediana wynosi 4–26 tygodni [6, 7, 8, 9]. Skośny rozkład wyników tej miary przyczynia się do różnic w stosowanych metodach statystycznych, a także w zróżnicowanym uznawaniu tego czasu za relatywnie długi lub krótki. Na podstawie przeglądu badań McGlashan [7] określił ten czas jako krótki – do sześciu miesięcy, a długi – powyżej sześciu miesięcy.

Metaanaliza przeprowadzona przez Perkins i wsp. w 2005 roku [10] wskazuje, że krótszy czas, w którym osoba, u której rozwija się psychoza, pozostaje bez interwencji terapeutycznej, wiąże się z trwalszą i pełniejszą remisją objawów ogólnych, pozytywnych, negatywnych, mniejszą liczbą nawrotów, lepszym ogólnym funkcjonowaniem (GAF, GAS). Inne badania, jak Johannessena i wsp. [11], Kalli i wsp. [12], szczególnie podkreślają związek DUP z funkcjonowaniem społecznym. Pacjenci o dłuższym DUP mieli niższy wskaźnik zatrudnienia, żyli samotnie (głównie mężczyźni), profesjonalnie gorzej byli przygotowani do podjęcia pracy, mieli słabszą sieć społeczną i ogólnie gorzej radzili sobie w życiu społecznym.

Istnieją również badania, w których nie stwierdzono związku DUP z wynikami leczenia, choć niewykrywanie takich związków może wiązać się częściowo z różnicami w kryteriach oceny początku choroby, wystąpienia psychozy, rozpoczęcia leczenia oraz z różnym czasem katamnezy [5, 13, 19].

Cel badań

Badania rozpoczęto w chwili pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej, a kolejne katamnezy wykonano w rok (K1), w trzy (K3), siedem (K7) i dwanaście lat (K12) od pierwszej hospitalizacji. Są one częścią krakowskich prospektywnych badań przebiegu schizofrenii i mają charakter „real time”, tzn. obejmują wieloletnią obserwację chorych na schizofrenię od pierwszego epizodu przez lata życia z chorobą, ocenę wyników leczenia, skuteczności interwencji psychospołecznych i znaczenia czynników rokowniczych. Celem prezentowanej pracy było zbadanie, czy w ciągu 12 lat dynamika odległych wyników leczenia schizofrenii jest zależna od czasu nie leczonej psychozy (DUP). Jako wskaźniki wyników leczenia przyjęto: liczbę nawrotów, czas i liczbę rehospitalizacji stacjonarnych oraz nasilenie objawów psychopatologicznych ocenianych w kolejnych katamnezach.

Badana grupa

Z wyłonionych do badań 80 chorujących na schizofrenię, diagnozowanych wg DSM-III (z późniejszą rediagnozą wg DSM-IV), dynamicznej analizie poddano 58 osób, które brały udział we wszystkich badaniach katamnestycznych. Stanowi to 77% pierwotnej grupy objętej programem badawczym. Średni wiek osób badanych w momencie zachorowania wynosił 27,32 roku (OS = 6,20; zakres od 18 do 44 lat). Poniższa tabela przedstawia pozostałe czynniki rokownicze, demograficzne, społeczno-rodzinne i związane z chorobą charakteryzujące badaną grupę w chwili pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej.

Tabela 1. Charakterystyka badanych osób w chwili 1. hospitalizacji, n = 58

| Czynniki demograficzne | | Liczba | Procent |
|---------------------------------|-------------------|--------|---------|
| Płeć | kobiety | 34 | 59 |
| | mężczyźni | 24 | 41 |
| Stan cywilny | związek małżeński | 20 | 34 |
| | wolny | 38 | 66 |
| Wykształcenie | wyższe | 16 | 27,59 |
| | wyższe niepełne | 5 | 8,62 |
| | średnie | 24 | 41,38 |
| | zawodowe | 11 | 18,97 |
| | podstawowe | 2 | 3,45 |
| Czynnik rodzinny | | | |
| Wskaźnik ujawnianych uczuć (UU) | wysoki | 42 | 72,41 |
| | niski | 16 | 27,59 |

| Czynniki społeczne | | | |
|--|--|----|-------|
| Funkcjonowanie społeczne wg DSM-III | bardzo dobre | 11 | 18,97 |
| | dobre | 15 | 25,86 |
| | dostateczne | 18 | 31,03 |
| | słabe | 11 | 18,97 |
| | bardzo słabe | 3 | 5,17 |
| Praca | Praca w pełnym wymiarze godzin (lub studiuje) | 37 | 63,79 |
| | Na zwolnieniu lekarskim (lub u. dziekańskim) | 13 | 22,41 |
| | Niepełny wymiar godzin pracy | 1 | 1,72 |
| | Nie pracuje | 7 | 12,07 |
| Przystosowanie seksualne przed chorobą | nie podjął/a związku | 29 | 50,00 |
| | podjął/a, ale związki są nietrwale | 9 | 15,52 |
| | podjął/a i jest w trwałym związku | 20 | 34,48 |
| Kontakty społeczne przed chorobą | ma przynajmniej jeden, głęboki, satysfakcjonujący związek poza rodziną | 9 | 15,52 |
| | liczne powierzchowne związki | 22 | 37,93 |
| | jeden powierzchowny związek | 11 | 18,97 |
| | związki są niesatysfakcjonujące lub frustrujące | 10 | 17,24 |
| | brak kontaktów pozarodzinnych | 6 | 10,34 |
| Czynniki związane z chorobą | | | |
| Początek choroby | ostry | 40 | 68,97 |
| | przewlekły | 18 | 31,03 |
| Czas nie leczonej choroby (DUP) | do 6 miesięcy | 37 | 63,79 |
| | powyżej 6 miesięcy | 21 | 36,21 |

Metoda

Przedchorobowe czynniki demograficzno-społeczne oceniano za pomocą zmodyfikowanej Skali Progностycznej Carpentera–Straussa. Do oceny wskaźnika ujawnianych uczuć (UU) użyto półustrukturuwanego wywiadu Camberwell Family Interview (CFI). Nasilenie objawów określano na podstawie zmodyfikowanej w UCLA skali BPRS-L.A. Dane katamnesticzne zbierano w kolejnych punktach pomiarowych (w rok, trzy, siedem i dwanaście lat od pierwszej hospitalizacji z zastosowaniem zaadaptowanego Kwestionariusza Katamnesticznego Alanena i Rökköläinena [20; również: 21]. W analizie wzięto pod uwagę następujące zmienne niezależne:

- czas nie leczonej psychozy (DUP) o dwóch poziomach: do 6 miesięcy i powyżej 6 miesięcy (dwupoziomowy czynnik międzygrupowy)
- i czas pomiaru, który był zmienną niezależną z powtarzanym pomiarem; czasem pomiaru były punkty pomiarowe w kolejnych katamnezach i w zależności od tej

zmiennej analizie poddane mogły być trzy, cztery lub pięć momentów pomiaru (trzy-, cztero- lub pięciopoziomowy czynnik z powtarzającym pomiarem).

Jako wskaźniki wyników leczenia, czyli zmienne zależne, wybrano:

- liczbę nawrotów (pomiar w katamnezach 1, 3, 7 i 12)
- liczbę rehospitalizacji (pomiar w katamnezach 3, 7 i 12)
- czas rehospitalizacji (pomiar w katamnezach 3, 7 i 12)
- nasilenie objawów – określane na podstawie BPRS – wynik ogólny, BPRS – syndrom pozytywny, BPRS – syndrom negatywny (pomiar przy przyjęciu do szpitala i wypisaniu z niego, podczas pierwszej hospitalizacji i w kolejnych katamnezach – w rok, 3, 7 i 12 lat od pierwszej hospitalizacji).

Zmienne niezależne tworzyły dwuczynnikowy plan badawczy z czynnikiem międzygrupowym (DUP) oraz jednym czynnikiem powtarzanego pomiaru (układ badawczy miał zatem postać 2×3 – w wypadku liczby i czasu rehospitalizacji; 2×4 – w wypadku liczby nawrotów; 2×5 – w wypadku BPRS). W badaniu posłużono się analizą wariancji (ANOVA) z powtarzającym pomiarem. Obliczono efekt główny dla dynamiki zmian oraz interakcje czynnika powtórzonego pomiaru z DUP. W wypadku uzyskania istotnych interakcji obliczono też efekty proste.

Celem analizy interakcji było sprawdzenie, czy dynamika zmian danego parametru jest powiązana z DUP. Innymi słowy, badano, czy jest ona inna u osób o długim DUP w porównaniu z osobami o krótkim DUP. Dla istotnych efektów interakcyjnych za pomocą analizy efektów prostych zbadano istotność różnicy między grupami o długim i krótkim DUP w poszczególnych punktach pomiarowych.

Wyniki badań

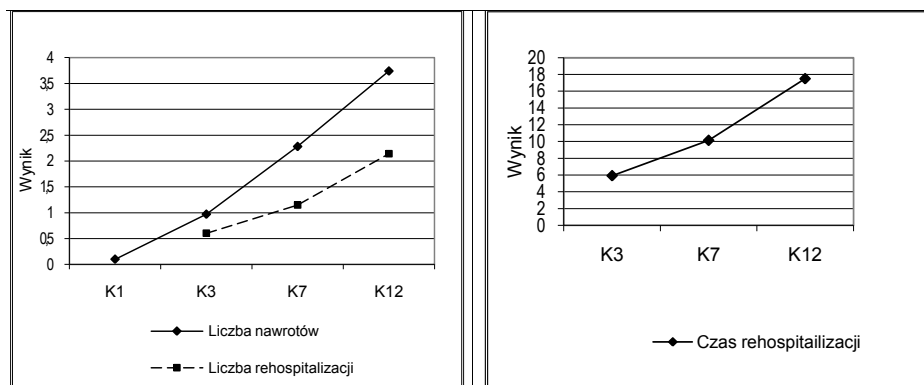
W pierwszej serii wykonanych analiz sprawdzono dynamikę zmian liczby nawrotów, liczby rehospitalizacji, czasu rehospitalizacji i nasilenia objawów określanego na podstawie skali BPRS oraz jej zależność od DUP. Wyniki analizy wariancji znajdują się w tabeli 2.

Tabela 2. **Dynamika zmian liczby nawrotów, rehospitalizacji i czasu rehospitalizacji, w całej grupie oraz w podgrupach o krótkim i długim DUP**

| Badany efekt | Liczba nawrotów | | Liczba rehospitalizacji | | Czas rehospitalizacji | |
|--|-----------------|----------|-------------------------|----------|-----------------------|----------|
| | F | p | F | p | F | p |
| Zmiana wyników leczenia w przebiegu choroby ^{a)} | 35,06 | < 0,001* | 16,122 | < 0,001* | 15,821 | < 0,001* |
| Interakcja DUP z wynikami leczenia w przebiegu choroby ^{a)} | 2,87 | 0,038* | 2,481 | 0,089 | 3,053 | 0,051* |

^{a)} zmiana oceniana na podstawie pomiarów w K3, K7, K12

Analiza wariancji wykazała, że w wypadku wszystkich trzech zmiennych zależnych: liczby nawrotów, liczby rehospitalizacji i czasu rehospitalizacji występuje istotna statystycznie dynamika. Wyniki we wszystkich zmiennych narastały w kolejnych punktach pomiarowych. Efekt ten przedstawiony jest na wykresach 1a i 1b.

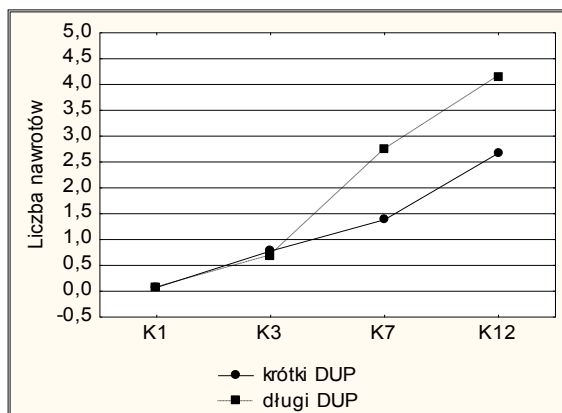


Wykres 1a

Wykres 1b

Wykres 1a. **Dynamika zmian liczby nawrotów i rehospitalizacji.** Wykres 1b. **Dynamika czasu rehospitalizacji**

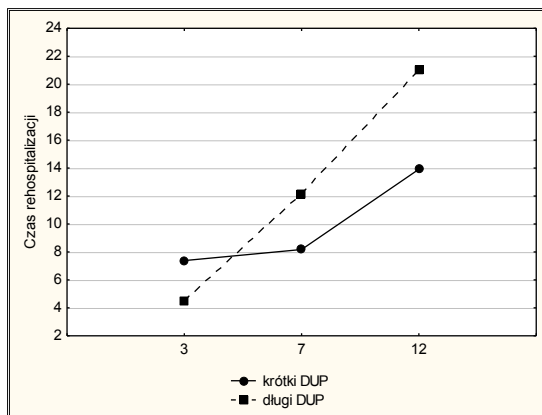
Dynamika przebiegu zmian liczby nawrotów była jednak niejednakowa w grupach o krótkim i długim DUP ($p < 0,001$). Przyrost liczby nawrotów w poszczególnych katamnezach był bardziej nasilony w grupie osób o dłuższym DUP (wykres 2).



Wykres 2. **Dynamika zmian liczby nawrotów z rozbiciem na długi i krótki DUP**

Analizy efektów prostych wykazały, że grupy o krótkim i długim DUP nie różniły się między sobą istotnie statystycznie (p równe odpowiednio: 0,937 i 0,794) w katamnezach po roku (K1) i po trzech latach (K3). Różniły się natomiast w katamnezie 7-letniej ($p = 0,036$). W katamnezie dwunastoletniej widoczna na wykresie różnica między osobami o krótkim i długim DUP nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,154$). Można przypuszczać, iż jest to spowodowane stosunkowo dużym błędem standardowym, jaki pojawił się w tym momencie pomiaru.

Dla czasu rehospitalizacji zaobserwowano jedną istotną interakcję: między jego dynamiką a czasem nie leczonej psychozy (p na granicy konwencjonalnego poziomu istotności: 0,051). Zilustrowana ona jest na wykresie 3.



Wykres 3. Dynamika czasu rehospitalizacji z rozbiem na krótki i długi DUP

Interpretację tej interakcji utrudnia fakt, że żaden z efektów prostych porównujących grupy o krótkim i długim DUP w poszczególnych katamnezach nie przyniósł wyników istotnych statystycznie (p wyniosło odpowiednio 0,43, 0,41 i 0,31). Ostrożnie można więc stwierdzić, że dynamika czasu rehospitalizacji wydaje się bardziej stroma (szybciej narasta) w grupie o dłuższym niż krótszym czasie nie leczonej psychozy.

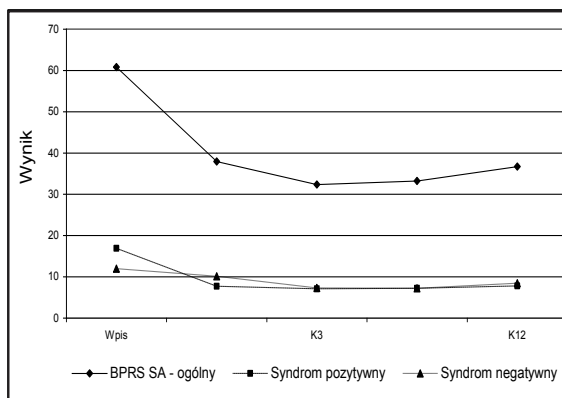
Druga część wykonanych analiz dotyczyła skali BPRS-L.A. Dostępnych było dla niej pięć punktów pomiarowych: przyjęcie do szpitala, wypisanie z niego oraz katamnezy 3, 7 i 12. Podobnie jak poprzednio, dynamikę zmian w poszczególnych pomiarach zbadano najpierw ogółem, a następnie z rozbiem na krótki oraz długi DUP. Wyniki analizy wariancji (ANOVA) dotyczące dynamiki zmian w BPRS ogółem oraz w interakcji z DUP przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Dynamika zmian wyników BPRS, w całej grupie oraz w podgrupach o krótkim i długim DUP

| Badany efekt | BPRS ogółem | | Objawy pozytywne | | Objawy negatywne | |
|--|-------------|----------|------------------|----------|------------------|----------|
| | F | p | F | p | F | p |
| Zmiana wyników leczenia w przebiegu choroby ^{a)} | 83,76 | < 0,001* | 90,68 | < 0,001* | 14,31 | < 0,001* |
| Interakcja DUP z wynikami leczenia w przebiegu choroby ^{a)} | 2,78 | 0,028* | 4,89 | 0,001* | 0,27 | 0,896 |

^{a)} zmiana oceniana na podstawie pomiarów w K3, K7, K12

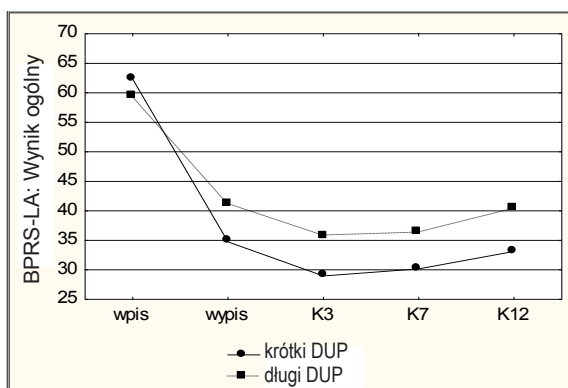
Tabela 3 unaocznia, że zmiany wyników zarówno w BPRS ogółem, jak i w podskalach syndromu pozytywnego i negatywnego wykazywały istotną statystycznie dynamikę w czasie jedynie w okresie pierwszej hospitalizacji. Efekt ten zilustrowany jest na wykresie 4.



Wykres 4. Dynamika zmian wyników w czasie zarówno w BPRS ogółem, jak i w podskalach syndromu pozytywnego i negatywnego

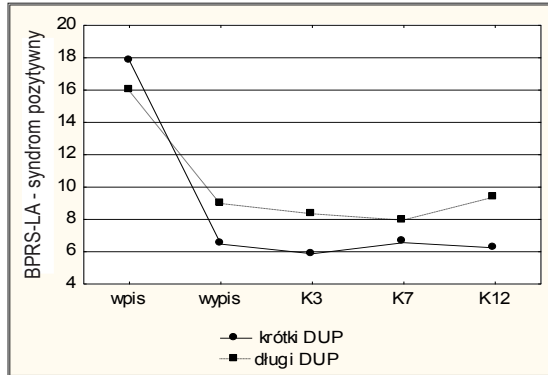
Na wykresie największy spadek badanych parametrów zachodził pomiędzy przyjęciem do szpitala a wypisaniem z niego. Natomiast w okresie od wypisania do punktu pomiarowego w 12 roku zmiany były bardzo niewielkie. Obserwacja ta dotyczy jednak analizy nie uwzględniającej wpływu DUP.

Po uwzględnieniu tych czynników wykryto szereg interesujących zależności interakcyjnych. Spadek wyników w BPRS ogólnym (poprawa objawowa) zaznaczył się wyraźniej u osób, u których DUP był krótki. Osoby takie poprawiły swoje wyniki w okresie pomiędzy przyjęciem do szpitala a wypisaniem z niego bardziej niż osoby o długim DUP. Co więcej, efekt ten był trwały w czasie – osoby o krótkim DUP zachowały niższe wyniki również w punktach pomiarowych K3, K7 i K12. Efekt ten był istotny statystycznie – jak wykazała analiza efektów prostych, osoby o krótkim DUP miały istotnie statystycznie niższe wyniki od osób o długim DUP w każdym momencie pomiaru oprócz momentu pierwszej hospitalizacji stacjonarnej (p wyniosło odpowiednio: 0,449; 0,002; 0,012; 0,034 i 0,014). Wyniki obrazuje wykres 5.



Wykres 5. Dynamika zmian wyników w BPRS ogółem z rozbiciem na długie i krótkie DUP

Wyniki dotyczące syndromu pozytywnego były bardzo podobne do wyniku ogólnego. Zmniejszenie się nasilenia objawów pozytywnych było większe u osób o krótkim DUP. Wyniki obrazuje wykres 6.



Wykres 6. Dynamika syndromu pozytywnego z rozbićciem na długi i krótki DUP

Jedyną różnicą w porównaniu z wynikiem ogólnym było to, że w katamnezie 7-letniej różnica pomiędzy obu grupami nie była istotna statystycznie (p dla wszystkich efektów prostych badających różnice między grupami w poszczególnych punktach pomiarowych: 0,230; < 0,001, 0,011; 0,214; < 0,001).

Dyskusja wyników

Wyniki badania potwierdzają predykcyjną wagę DUP dla przebiegu schizofrenii ocenianego na podstawie liczby nawrotów, czasu rehospitalizacji, nasilenia objawów ogólnych i pozytywnych.

Wartościowym wynikiem wydaje się utrzymująca się przez lata poprawa w zakresie objawów pozytywnych określana za pomocą BPRS. Wyraźniej zaznaczyła się ona u osób, u których czas nie leczonej psychozy był krótki. Poprawa objawowa utrzymała się nie tylko w okresie pomiędzy przyjęciem a wypisaniem z oddziału, ale też we wszystkich punktach pomiarowych (K3, K7, K12). Bottlender i wsp. [14] w 15-letniej katamnezie uzyskali podobny wynik; dłuższy DUP był związany z negatywnymi, pozytywnymi objawami i ogólną psychopatologią oraz ze słabszym ogólnym funkcjonowaniem. W krótkich okresach katamnestycznych uzyskiwano podobne wyniki. Barnes i wsp. [15] w rocznej katamnezie stwierdzili związek dłuższego DUP z nasileniem pozytywnych i negatywnych objawów i funkcjonowaniem społecznym. Co więcej, wynik był niezależny od wieku badanych, głębokości objawów i społecznego funkcjonowania na początku leczenia. Związek z syndromem negatywnym, nie stwierdzany w krakowskim badaniu, należy prawdopodobnie przypisać krótkiemu okresowi katamnezy, kiedy jeszcze obserwujemy wyraźną dynamikę tego syndromu. Podobnie Schimmelmann i wsp. [16] w badaniach obejmujących 636 pacjentów, w 18-miesięcznej katamnezie uzyskali potwierdzenie, że dłuższy DUP był m.in. związany ze słabszą remisją w zakresie obja-

wów pozytywnych, z cięższym przebiegiem schizofrenii, gorszym przedchorobowym i późniejszym ogólnym funkcjonowaniem. Całościowa metaanaliza Perkins i wsp. [10] obejmująca 43 publikacje na temat DUP wykazała, iż wyniki badań potwierdzają, że krótszy czas nieleczonej psychozy był związany z poprawą objawową ocenianą na podstawie nasilenia ogólnej psychopatologii, pozytywnych i negatywnych objawów oraz wyników dotyczących funkcjonowania.

W naszym badaniu nie uzyskaliśmy wyniku, który by potwierdzał związek DUP z dynamiką syndromu negatywnego. Podobnie w światowych badaniach nie udaje się wykazać korelacji DUP z funkcjami neurokognitywnymi oraz ze zmianami w morfologii mózgu [10]. Z kolei syndrom negatywny jest często wiązany z tymi zmiennymi [17]. Brak wykazanych tutaj powiązań sugeruje, że DUP jest bardziej „modyfikowalnym” czynnikiem chorowania. Także nawroty są uznawane za zależne nie tylko od procesu chorobowego, ale i czynników środowiskowych [21]. Wiadomo, że ryzyko nawrotów po pierwszym epizodzie psychotycznym jest bardzo wysokie, a według Perkins nawet około 90% pacjentów w ciągu pierwszych lat po pierwszym epizodzie doświadcza nawrotu choroby [10]. W naszych badaniach przyrost liczby nawrotów w poszczególnych katamnezach był bardziej nasilony w grupie osób o dłuższym DUP. Trzeba jednak zaznaczyć, iż związek pomiędzy liczbą nawrotów a dłuższym DUP uzyskał istotność statystyczną jedynie w katamnezie siedmioletniej (K7). Ten niejednoznaczny wynik otrzymany w ciągu dwunastu lat może korespondować ze zróżnicowaniem w wynikach innych badaczy. De Haan i wsp. [18] znaleźli statystycznie istotne powiązanie DUP z ryzykiem nawrotu, potwierdzone potem w 2-letniej katamnezie, natomiast Wiersma i wsp. [13], w katamnezie 15-letniej, oraz Robinson i wsp. [19] nie znaleźli powiązań pomiędzy czasem nieleczonej psychozy a nawrotami.

Pomimo braku istotnych statystycznie związków pomiędzy DUP a liczbą i czasem rehospitalizacji, obserwuje się większy wzrost liczby i czasu rehospitalizacji w grupie o dłuższym DUP. W literaturze dłuższy czas nieleczonej psychozy powiązany jest z różnie definiowanym cięższym przebiegiem schizofrenii [10]. Zarówno nawroty, liczbę jak i czas rehospitalizacji można uznać za wskaźnik ciężkości przebiegu choroby. Należy zauważyć, że wszystkie te wskaźniki są powiązane z innymi czynnikami, tak biologicznymi jak i środowiskowymi, a tym samym badanie „czystego” wpływu DUP jest utrudnione i wymaga bardzo krytycznego podejścia. Z kolei próby kontrolowania opisywanych zmiennych mogą powodować wątpliwości natury etycznej.

W prezentowanej pracy skupiliśmy się na wynikach w obszarze klinicznym. Istnieje jednak wiele badań światowych, które wykazują powiązania DUP z czynnikami społecznymi np. z przedchorobowym funkcjonowaniem, zatrudnieniem, siecią społeczną, oraz zależność od relacji rodzinnych, szczególnie z nasileniem wyrażanego krytycyzmu [11, 12, 22]. Szerokie uwzględnienie takich czynników mogłoby pozwolić na głębsze zrozumienie obserwowanych zależności.

Wnioski

1. Zaobserwowano związek pomiędzy dłuższym czasem nieleczonej psychozy a nasileniem objawów ogólnych, pozytywnych i większą liczbą nawrotów.

2. Związek pomiędzy dłuższym czasem nie leczonej psychozy a dłuższym czasem i większą liczbą rehospitalizacji pozostawał na granicy istotności statystycznej.
3. Nie wykryto związku pomiędzy czasem nie leczonej psychozy a dynamiką syndromu negatywnego.
4. Replikacja części wyników – i brak potwierdzenia innych, odległych – pozwala uznać, że nad czasem nie leczonej psychozy nadal potrzebne są szczegółowe badania.

Проспективная оценка влияния времени нелеченного психоза на течение шизофрении

Содержание

Задание. Проведение исследований над течением шизофрении, которые являются частью краковских проспективных наблюдений, а их общей задачей – это многолетнее обследование больных шиоогренией. Начало наблюдений связано с состоянием больных со времени первого эпизода в последующие годы жизни таких больных с оценкой результатов лечения и прогностических факторов. В данном исследовании поставлена задача объяснения влияния времени нелеченного психоза перед первой психиатрической госпитализацией, а также является ли это время прогностическим фактором для последующего течения болезни.

Метод. Использованы четыре показателя результатов лечения с их оценкой: число рецидивов, время стационарных регоспитализаций и утяжеления психопатологических симптомов, оцениваемых после 1,3, 7 и 12 лет от первой госпитализации. Время нелеченного психоза и его влияние оценено клиническим методом пациентов и их семей во время первой госпитализации больных. Утяжеление болезненных симптомов проверено модифицированным тестом VCLA шкала BPRS-S.A.

Результаты. Рост числа рецидивов в отдельных катамнезах был более высоким в группе лиц с более длительным временем DUP ($p < 0,01$). Понижение результатов в шкале BPRS (симптоматическое улучшение) было более заметным у больных с коротким периодом DUP. Понижение результатов было статистически значимым фактом и более низкими у больных с длительным DUP в каждом катамнезе кроме момента первой стационарной госпитализации (p равнялось соответственно: 0,449, 0,02, 0,012, 0,034 и 0,014. Снижение тяжести позитивных симптомов было более выраженным у лиц с коротким DUP. Только после 7 лет со времени первой госпитализации разница между обеими группами не была статистически значимой (p для всех простых эффектов, оценивающих различия между группами в отдельных пунктах измерения: 0,23 0 ; $< 0,001$, 0,0214 ; $< 0,001$).

Выводы. 1. Обнаружена связь между временем нелеченного психоза и динамикой общих, позитивных симптомов и числом рецидивов. 2. Не обнаружено связи между временем нелеченного психоза и динамикой негативного психоза, т.к. связь со временем и числом регоспитализаций оставались на границе статистической значимости. 3. Репликация части и отсутствия подтверждения иных отдаленных результатов позволяют признать, что в исследованиях над временем нелеченного психоза, необходимы дальнейшие исследования.

Prospektive Beurteilung des Einflusses der Zeit der nicht behandelten Psychose auf Schizophrenieverlauf

Zusammenfassung

Ziel. Die Studie ist ein Teil der Krakauer prospektiven Studien an dem Schizophrenieverlauf. Ihr allgemeines Ziel ist die mehrjährige Beobachtung der an Schizophrenie Erkrankten von der ersten Episode über die Jahre mit der Krankheit, die Beurteilung der Behandlungsergebnisse und der prognostischen Faktoren. Das Ziel der besprochenen Studie war die Untersuchung, ob die Zeit der nicht behandelten Psychose vor der ersten psychiatrischen Hospitalisierung einen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf haben kann.

Methode. Es wurden vier Indexe der Behandlungsergebnisse angenommen: Zahl der Rezidive, Zahl der Rehospitalisierungen, Zeit der Rehospitalisierungen und die Intensität der psychopathologischen Symptome, die nach einem Jahr, 3, 7 und 12 Jahre nach der ersten Hospitalisierung beurteilt wurden. Die Zeit der nicht behandelten Psychose wurde in der klinischen Untersuchung des Patienten und seiner Familie bei der ersten Hospitalisierung beurteilt. Die Intensität der Symptome wurde mit der in UCLA modifizierten BPRS-S.A.-Skala gemessen.

Ergebnisse. Die Steigerung der Zahl der Rückfälle in den einzelnen Katamnesen war in der Gruppe der Personen mit längerem DUP ($p < 0,01$) mehr intensiviert. Die Senkung der Ergebnisse in der BPRS-Skala (Symptomenverbesserung) zeigte sich mehr bei Personen, bei denen DUP kurz war. Sie hatten statistisch signifikant niedrigere Ergebnisse von den Personen mit langem DUP in jeder Katamnese außer der ersten Hospitalisierung (p betrug entsprechend: 0,449; 0,002; 0,012; 0,034 und 0,014). Die Senkung der positiven Symptome war stärker bei den Personen mit kurzem DUP. Nur sieben Jahre von der ersten Hospitalisierung war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant (p für alle direkten Effekte, die die Unterschiede zwischen den Gruppen in einzelnen Messpunkten untersuchen: 0,230: $< 0,001$, 0,011; 0,214; $< 0,001$).

Schlussfolgerungen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Zeit der nicht behandelten Psychose und der Dynamik der allgemeinen, positiven Symptomen und der Zahl der Rückfälle gefunden.

Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Zeit der nicht behandelten Psychose und der Dynamik des negativen Syndroms gefunden, dagegen blieb der Zusammenhang zwischen der Zeit und der Zahl der Rehospitalisierungen auf der Grenze der statistischen Signifikanz.

Die Replikation der Teile und Mangel an Bestätigung anderer fernen Ergebnisse lässt anerkennen, dass in den Studien an der Zeit der nicht behandelten Psychose weitere ausführliche Forschungen notwendig sind.

L'analyse prospective de l'influence de la durée de la psychose non traitée sur le cours de la schizophrénie

Résumé

Objectif. Cet étude fait partie des recherches prospectives de Cracovie, concernant le cours de la schizophrénie. En général elles visent à observer les patients schizophrènes à partir du premier épisode de la maladie, ensuite durant les années de la thérapie, à estimer l'effet thérapeutique et le pronostic. Ce travail vise à savoir si la durée de la psychose non traitée peut avoir la valeur du pronostic pour le cours de la schizophrénie.

Méthode. On analyse 4 indicateurs des résultats thérapeutiques : nombre des rechutes, durée des hospitalisations, nombre des hospitalisations et intensité des symptômes psychopathologiques estimés après : 1 an, 3, 7, 12 ans après la première hospitalisation. La durée de la psychose est analysée par l'interview clinique du patient et de sa famille pendant la première hospitalisation. L'intensité des symptômes est mesurée par l'échelle BPRS-S.A., version UCLA.

Résultats. L'augmentation du nombre des rechutes dans les études follow-up est plus visible dans le groupe des patients avec la durée plus longue de la psychose non traitée ($p < 0,01$). La diminution des résultats de l'échelle BPRS (symptômes de rémission) est plus forte chez les patients avec la durée plus courte de la psychose. Ces patients ont les résultats meilleurs que ceux avec la plus longue durée dans tous les examens sauf ceux de la première hospitalisation (p équivaut respectivement : 0,449 ; 0,012 ; 0,034 ; 0,014). L'intensité des symptômes positifs est plus faible chez les patients avec la durée plus courte. Seulement 7 ans après la première hospitalisation la différence entre ces deux groupes de patients n'est pas valable statistiquement (p équivaut respectivement : 0,230 ; $< 0,001$; 0,214; $< 0,001$).

Conclusions. 1) On observe la corrélation de la durée de la psychose non traitée et de la dynamique des symptômes généraux, positifs, et la nombre des rechutes. 2) On ne trouve pas de corrélation de la durée de la psychose non traitée et la dynamique du syndrome négatif, la corrélation de la durée des hospitalisations et le nombre des hospitalisations se placent à la limite de la signifiante statistique.

3) La réplication partielle des certains résultats et le manque d'autres permettent de conclure qu'il faut encore d'autres recherches plus détaillées concernant la durée de la psychose non traitée et son influence sur la schizophrénie.

Piśmiennictwo

1. Häfner H, red. *Risk and protective factors in schizophrenia*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2002.
2. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. *A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment*. Brit. J. Psychiatry 1986; 148: 120–127.
3. Klosterkoetter J. *Predicting the onset of schizophrenia*. W: Häfner H, red. *Risk and protective factors in schizophrenia*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2002, s. 193–207.
4. Häfner H. *Onset and early course as determinant of the further course of schizophrenia*. Acta Psychiatr. Scand. 2000; 102 (supl. 407): 44–48.
5. Fariis S, Larsen TK, Melle i in. *Methodological pitfalls in early detection studies – the NAPE Lecture 2002*. Acta Psychiatr. Scand. 2003; 107: 3–9.
6. Wunderink A, Nienhujs NJ, Sytema S, Wiersma D. *Treatment delay and response rate in first episode psychosis*. Acta Psychiatr. Scand. 2006; 113: 332–339.
7. McGlashan TH. *Duration of untreated psychosis in first episode schizophrenia: marker or determinant of course?* Biol. Psychiatry 1999; 46: 899–907.
8. Norman RM, Malla AK. *Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance*. Psychol. Med. 2001; 31: 381–400.
9. Norman RM, Malla AK, Verdi MB. *Understanding delay in treatment for first episode psychosis*. Psychol. Med. 2004; 34: 255–266.
10. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. *Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis*. Am. J. Psychiatry 2005; 162, 10: 1785–1804.
11. Johannessen JO, Larsen TK, McGlashan T. *Duration of untreated psychosis: An important target for intervention in schizophrenia*. Nord J. Psychiatry 1999; 53/4: 275–283.
12. Kalla O, Aaltonen J, Wahlstrom J, Lehtinen V, Garcia Cabeza I, Gonzalez de Chavez M. *Duration of untreated psychosis and its correlates in first-episode psychosis in Finland and Spain*. Acta Psychiatr. Scand. 2002; 106: 265–275.
13. Wiersma D, Nienhuis FJ, Sloff CJ, Giel R. *Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Ditch incidence cohort*. Schizophr. Bull. 1998; 24: 75–85.
14. Bottlender R, Sato T, Jager M, Wegener U, Wittmann J, Strauss A, Moller HJ: *The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2003; 62: 37–44.
15. Barnes TRE, Leeson VC, Mutsatsa SH, Watt HC, Hutton SB, Joyce EM. *Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia*. Brit. J. Psychiatry 2008; 193: 2003–2009.
16. Schimmelmann BG, Huber ChG, Lambert M, Cotton S, McGorry PD, Conus P. *Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort*. J. Psychiatr. Res. 2008; 42: 982–990.
17. Mosiołek A, Łoza B. *Co mierzą testy neurokognitywne w schizofrenii?* Via Medica 2004; 1, 2, 113–119.
18. De Haan L, Linszen DH, Lenior ME i in. *Duration of untreated psychosis and outcome of schizophrenia: Delay in intensive psychosocial treatment versus delay in treatment with antipsychotic medication*. Schizophr. Bull. 2003; 29: 341–349.

19. Robinson D, Werner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. *Predictors relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56: 241–247.
20. Alanen YO, Rääkköläinen V, Rasimus R, Laakso J, Kaljonen A. *Psychotherapeutically oriented treatment of schizophrenia: Results of 5-year follow-up*. Acta Psychiatr. Scand. 1985; 71, 319: 31–49.
21. Cechnicki A. *Prospektywne badania przebiegu schizofrenii – nawrót i rehospitalizacja jako kryterium wyników leczenia*. Post. Psychiatr. Neurol. 1997; 5, supl. 2: 7–15.
22. Compton MT, Chien VH, Leiner AS, Goulding SM, Weiss PS. *Mode of onset of psychosis and family involvement in help-seeking as determinants of duration of untreated psychosis*. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2008; 43: 975–982.

Adres: Andrzej Cechnicki
Pracownia Psychiatrii Środowiskowej
31-115 Kraków, pl. Sikorskiego 2/8

Otrzymano: 12.01.2010
Zrecenzowano: 18.03.2010
Otrzymano po poprawie: 31.03.2010
Przyjęto do druku: 5.04.2010