

Prodrom Şizofreni, Güncel Gelişmeler ve Sorunlar

Murat Emül¹, M. Müfit Uğur²

ÖZET:

Prodrom şizofreni, güncel gelişmeler ve sorunlar

Prodrom kelimesi gelişecek bir olayın habercisi anlamında kullanılmaktadır. Prodrom evre şizofreni derken, kişinin belirtilerinin olduğu ve bu evreyi izleyen dönemde tam anlamıyla şizofreni gelişeceği anlatılmak istenmektedir. Kanser tarama yöntemleri gibi şizofreniyi de hastalık başlamadan tanınmanın gerekliliği çok açıktır. Tedavisiz ya da müdahalesiz geçen sürenin ya da şizofren bireyin tedavisinde gecikmenin kötü sonuçları olduğuna inanılmaktadır. Ancak prodrom evreyle ilgili sorular vardır. Örneğin, her şizofreni gelişecek bireyde prodrom evre benzer midir ya da prodrom evresi sonrası her bireyde prodrom evre şizofreni mi gelişmektedir? Bu dönemi tarama amaçlı birçok ölçek geliştirilmiştir. Duyarlılığı ve öngörme gücü en yüksek olan testler aracılığıyla ultra yüksek riskli gruplar oluşturulmuştur. Ultra yüksek riskli grubun özelliklerini taşıyan bireylerin %40'ında sonradan şizofreni geliştiği saptanmıştır. Prodromal evreyi tanımayı kolaylaştırmak amacıyla şizofreniyeye yatkınlık, şizotipi ve şizotaksi kavramları yeniden tartışılmaya başlanmıştır. Prodrom evreyi tanımak istemeyenin arkasındaki bütün motivasyon, şizofreninin beyine olası toksik etkilerinden bireyi korumak, tedavisiz psikoz süresini azaltmak, çok daha az yan etkili ilaçlarla hastalığın prognozuna olumlu katkıda bulunmaktır. Bu nedenle, prodrom evrede olduğu düşünülen bireylere düşük doz antipsikotik tedavi dâhil çeşitli farmakolojik, davranışsal müdahaleler ya da çevresel düzenlemeler gündemdedir. Yanlış pozitif tanılar da düşünüldüğünde bu durum beraberinde damgalanma, hastalık tanısı almayan bireye ilaç tedavisi, aile ve bireyin yaşayabilecekleri stresi ve ilişkili etik konuları tartışmayı gerektirmektedir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, prodrom, şizotaksi, yüksek risk

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:252-262

ABSTRACT:

Prodrome schizophrenia: Current developments and problems

The term prodrome is used to inform that an event will happen. In prodrome schizophrenia, the person is considered to be symptomatic and will subsequently develop schizophrenia. It is clear that there is a need to diagnose schizophrenia before its onset as is the case in cancer screening. Increased duration of untreated psychosis is believed to have harmful consequences. However, there are questions regarding prodrome schizophrenia such as: do people have similar features in prodrome phase who will eventually develop schizophrenia or will everyone in prodromal phase develop schizophrenia? Some inventories were developed to screen this phase. Ultra high risk schizophrenia is formed by the most sensitive and predictive tests. Forty percent of prodrome people who share the features of the ultra high risk group are found to develop schizophrenia. Recently, the terms of vulnerability for schizophrenia, schizotaxia, schizotypy have begun to be rediscussed to simplify the identification of prodrome schizophrenia. The motivation behind the quest to identify prodrome schizophrenia diagnose is to prevent the individual from the possible toxic effects of schizophrenia to the brain, to reduce the duration of untreated psychosis and to influence the prognosis positively via atypical antipsychotics with less adverse effects. Thus, early pharmacological, behavioral interventions and environmental arrangements for people in the prodrome phase are on the agenda. Considering the false positive diagnoses, there is need to discuss issues as stigmatization, pharmacological treatment to undiagnosed patients, possible stress facing the individual and his family and related ethical subjects.

Key words: Schizophrenia, prodrome, schizotaxia, high risk

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:252-262

1. Prodrom ya da Pro-Dram Şizofreni

1.1. Prodromun klinik pratikte kavramsallaşması, içeriği, tartışılan yönleri

Prodrom terimi, bir olayın habercisi anlamında kullanılan prodromos kelimesinden türetilmiştir (1). Prodrom genellikle iki durumda kullanılmaktadır: (a) daha önce geçirilmemiş hastalığın öncesinde, (b) depresmeler öncesinde yaşanan belirti ve işaretler için. Bu yazı-

da, kelimenin yalnızca birinci kullanım alanı dikkate alınmıştır. Ayrıca, prodrom dönemiyle ilişkili araştırmalar genel olarak klinik pratiğe uyarılama çabalarını içerenlerden seçilmiş ve klinik anlamda prodromun betimlenmesi amaçlanmıştır.

Aslında klinik uygulamalarda sıkça kullanılan prodrom terimi, rahatsızlığın tam anlamıyla hastalık tablosu olarak açığa çıkmazdan önce, kişinin yaşadığı erken belirti ve işaretlere gönderme yapmaktadır. Bu bağlamda 'prodrom'

¹Yrd. Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Afyon-Türkiye
²Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Yrd. Doç. Dr. Murat Emül, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri AD, Afyon-Türkiye

Telefon / Phone: +90-533-514-1505

Elektronik posta adresi / E-mail address:
hmuratemul@hotmail.com
muratemul@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
12 Kasım 2006 / November 12, 2006

iki durumu ifade etmektedir: (a) evre boyunca kişi belirtiler yaşamaktadır (b) kişide prodromu takiben tam anlamıyla rahatsızlık gelişecektir. Birinci maddeden yola çıkılarak bu kişilerin yakınmaları nedeniyle problemlerine çözüm arayabilecekleri, ruh sağlığı profesyonellerine başvurabilecekleri ve bu nedenle saptanabilecekleri düşünülmektedir. İkinci maddeden, tam anlamıyla rahatsızlık geliştiği dönemde yapılan prodrom taramalarından geriye dönük bir tanımlama yapıldığı anlaşılmaktadır. Psikoz hastalarının, psikoz başlar başlamaz ve hatta daha önce tanınabilmesi için büyük çabalar harcanmıştır. Bu ilginin en önemli gerekçeleri: a) başlamış ilk dönem şizofrenik bozukluğu olan bireylerde erken müdahale gecikmiş müdahalelere göre daha iyi sonuçlar vermektedir; b) sağlık hizmetleri araştırmalarının hepsinde olmasa bile birçoğunda, ilk dönem hastalarının tanıdan 1-2 yıl öncesinde psikotik olduklarına dair bulgular vardır; c) ilk dönem şizofreni çalışmalarıyla tanı konduğu anda nörobiyolojik bozulmuşluğun işlevsel ve anatomik işaretlerinin varlığı, başlangıçtan önce ve/veya başlangıç ve tanı arasındaki sürede kötüleşebileceği kanıtlarının artmasıdır (3). Bu üç maddeyle güncel olarak kabul görmüş olan tedavisiz geçen psikoz süresi (TPS) ve henüz varsayım aşamasında olan tedavisiz rahatsızlık süresi (TRS) ve prodrom süresi (PS) kavramlarına (4-6) atıf yapılmaktadır. Uzun TPS'nin, ilk epizod şizofrenik psikozda kötü sonlanmanın önemli bir öngörücüsü olduğu bildirilmektedir (5-7). İkisi arasındaki bu korelasyon TPS etkisi olarak da adlandırılmaktadır (8). Ancak başka bir görüşte ise, premorbid uyum gibi kendi başına hastalık sonucunu etkileyecek özellikler göz önünde tutulduğunda, TPS ile hastalık sonlanımı arasındaki ilişkinin doğru olmayabileceği üzerinde durulmuştur (9). Gerçekte TPS ile sonlanım arasındaki ilişki, araya giren faktörler düşünüldüğünde (örneğin erkek cinsiyet, premorbid uyum) düşük ya da orta etkili kalmaktadır (6,10). Kötü sonlanımlı şizofreni daha sinsi başlangıç, zayıf sosyal uyum ya da zayıf iç görü ve psikotik belirti tedavisinde gecikmeyle karakterizedir (11). Şizofrenide manyetik rezonans görüntüleme ile izlenen yapısal değişiklikler TPS ile ilişkisiz gibi görünmektedir (12,13). Dolayısıyla sonlanım üzerine TPS etkisini anlamaya dönük daha kapsamlı çalışmalar gereklidir.

Biriken çalışmalar, bilim insanlarını prodromal belirtileri anlama ve tanımlama, bulma ve müdahale ede-

rek değiştirebilme olanaklarını araştırmaya doğru itmiştir. Ancak burada bazı sorunlar vardır. Prodromda görülen belirtiler ortak değildir. Prodrom evresinin nerede bittiği ve hastalığın nerede başladığına karar vermek zordur. Her prodrom şizofreni belirtisi yaşayan bireyde hastalık gelişmemektedir. Örneğin kızamık hastalığında önce patognomonik döküntüler, ateş ve diğer prodrom belirtileri olur ve sonrasında hastalık başlar. Oysa gerçek hayatta şizofrenik bozukluğun bu şekilde gerçekleşmesi kesin değildir. Ayrıca, prodrom evresi tanımlama çabaları hep geriye dönük olmuştur. Böyle bir tanımlamanın ileriye dönük tanı amaçlı kullanılmasının doğruluğu tartışmalıdır. Bu nedenle geçmişteki belirtileri tanımlama aşamasını, geleceğin olası psikoz olgularını ileriye dönük olarak değerlendirme ve araştırma girişimleri takip etmiştir.

Şizofrenik bozukluğun prodromal evresinde genellikle premorbid işlevsellikte değişim ortaya çıkmaktadır. Bu evre eşik altı ya da hafif psikotik belirtiler kadar, depresif duygudurum ve anksiyete gibi çeşitli ruhsal durumlarla da karakterizedir (14). Bir çalışmada, ICD-9 tanı ölçütleri kullanılarak şizofreni ya da paranoid bozukluk tanısı almış 267 hastada prodromal belirtiler geriye dönük olarak ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır. Bu belirtiler arasında %57 disforik duygudurum, %16 sosyal çekilme/şüphencilik, %14 uyku bozuklukları, %13 düşünme problemleri, %13 sanrılar, %8 azalmış enerji, %7 günlük rolünü yapmada yetersizlik ve %6 kendine güvende azalma olduğu bildirilmiştir (15). Bir başka çalışmada, psikoza doğru ilerlemede prodrom hastalarındaki şüphencilik duyarlı bir risk faktörü ve büyülenmeciliğin (grandiyozide) özgün bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (16). Psikoza en yakın dönemde genel bilişsel defisitlerin en fazla olduğu, psikoz başlangıcından sonra ek bilişsel bozulmaların ortaya çıktığı kabul edilmektedir (17). Tablo 1'de şizofrenik bozukluktaki ortak prodrom özellikleri özetlenmiştir.

Gizil kalmış bilişsel, vejetatif ve algısal bozukluk deneyimleri 'temel belirtiler' başlığı altında daha önce betimlenmiştir (18). Prodrom, stabil ya da premorbid evreden belirgin psikotik özelliklerin başladığı zamana kadar sürebilmektedir. Prodrom uzayabilmekte, ortalama 1-5 yıl arasında sürebilmekte (19-20) ve sıklıkla psikososyal bozulma ile birlikte olabilmektedir (21). Prodromal durumun hangi mekanizmalarla psikoza doğru geliştiği henüz anlaşılammıştır (22).

Tablo 1: Şizofrenide klinik prodrom özellikleri (kaynak 23'ten uyarlanmıştır)

Nörotik belirtiler	Anksiyete, huzursuzluk, kızgınlık, irritabilite
Duygudurumla ilişkili belirtiler	Depresyon, anhedoni, suçluluk, öz kıyım düşünceleri, duygudurumda oynamalar
İstek değişiklikleri	Apati, dürtü kaybı, sıkılma, ilgi kaybı, halsizlik, azalmış enerji
Fiziksel belirtiler	Somatik yakınmalar, kilo kaybı, uyku düzensizlikleri
Hafif ya da eşik altı psikotik belirtiler	Algısal anormallikler, şüphecilik, kendilik, başkaları ya da dünya algısında değişiklikler
Bilişsel değişiklikler	Dikkat ve konsantrasyon bozuklukları, zihinsel meşguliyetler, gündüz düşleri, düşüncede somutlaşma
Davranış değişiklikleri	İşlevsellikte azalma, sosyal geri çekilme, impulsivite, tuhaf davranışlar, agresif tutumlar
Diğer	Obsesif kompulsif fenomen, dissosiyatif fenomen, kişiler arası duyarlılıkta artış

Prodromun bir önemli özelliği, prospektif olarak tanımlanabilirse erken dönem müdahalenin yapılabileceği bir evre olmasıdır. Bu durumda, meydana çıkmadan psikotik bozukluğun başlangıcından korunma, başlangıcı geciktirme ya da belirtileri hafifletme mümkün olmaktadır (24). Eşik altı hastalık tablosunda iken, tam gelişmiş bir bozukluktan koruma amaçlı böyle bir girişim 'endikasyon almış koruma' olarak kabul edilmektedir (25). Ancak psikotik prodrom dönemde ortaya çıkan bulgu ve işaretlerin farklılığı, sonradan gelişecek psikoz için yalnızca sınırlı bir ön görme gücüne sahiptir (24). Bu belirti kümelerini psikoz izleyebilir (doğru pozitif), ya da izlemeyebilir (yanlış pozitif) ya da prodrom sürecinde olmadığı düşünülen kişilerde psikoz gelişebilir (yanlış negatif). Bu nedenle bir eşik altı hastalık tablosunun sonradan gelişebilecek ancak kaçınılmaz olmayan psikoz için bir risk faktörü olabileceğini ifade eden Riskli Mental Durumda (RMD) terimi, prodrom tanımını yerine önerilmiştir (26). Psikoz tanısının duyarlılığı ve özgünlüğü bakımından indikasyon almış koruma bu RMD özelliklerine dayanmalıdır.

1.2. Prodromal belirtileri ölçme ve değerlendirme girişimleri

Prodrom evresini tanımlamak için birçok değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir. Bunun bir nedeni değerlendirme ölçeklerinin kanıtlanmış güvenilirliğinin düşük olmasıdır. Şizofreni Başlangıcını Geriye Dönük Değerlendirme Ölçeği (15), Bonn Temel Belirtileri Değerlendirme Skalası (27,28) ve Psikotik Prodromu Çok Boyutlu Değerlendirme (29), Prodromal Belirtiler için Yapılandırılmış Görüşme ve Prodromal Belirti Skalası geliştirilmiştir (30). Bu ölçeklerin güvenilirliği yüksek olmasına karşın göreceli uzun ve ayrıntılı olması nedeniyle Perkins ve arkadaşları (31), Şizofrenide Belirti Baş-

langıç Envanteri (ŞBBE) adında kısa bir ölçek geliştirmişlerdir. Bu ölçek dört kategoriden ve 16 başlıktan oluşmakta ve puanlaması dört alanı içermektedir: 1) ağırlık ve süreklilik açısından eşik altı ölçütü karşılayan herhangi bir prodromal belirtinin başlangıç tarihi; 2) klinisyenin global belirti başlama değerlendirmesi; 3) hastanın belirti başlama tahmini; 4) aile üyesi ya da başka bir bilgi kaynağının belirti başlama tahminidir (31).

İleriye dönük ve kesitsel prodrom çalışmaları, bireysel prodrom belirtilerinin psikotik rahatsızlık gelişmeyi ön görme gücüne göre çeşitlendiğini düşündürmektedir. ŞSBE testinin sonradan şizofreni gelişmesi üzerine değerliliği ve duyarlılığı henüz araştırılmamıştır (31). Bonn çalışmasında, kişilik ve nörotik bozukluklar gösteren hasta grubu "temel belirti" varlığı açısından değerlendirilmiş ve birkaç yıl izlenmiştir. Ortalama 7-8 yıl sonra kohortun %50'den fazlasında şizofreni geliştiği bulunmuştur (32). Araştırmacılar, temel belirtilerin varlığının (örneğin dikkat, düşünme, algı, konuşma ve motor etkinlikte öznel bozukluklar) psikoz için yüksek derecede ön görücü olduğunu belirtmişlerdir. Kwapil ve arkadaşları (33), Sosyal Anhedoni Skalası (SAS) yüksek olanlarda psikoza yatkınlık ölçümlerini normal kontrol deneklerden farklı bulmamışlardır. Ancak verilerin uzamına ileriye dönük değerlendirilmesi, 10 yıl içinde bu deneklerin özellikle psikoza yatkınlıklarını desteklemiştir. Ayrıca Kwapil ve arkadaşları, yeniden gözden geçirdikleri SAS ile yaptıkları çalışmada, yüksek skorlu bireylerin %24'ünde izlemde şizofreni spektrum bozukluğu geliştiğini ve bu oranın kontrol grubunda %1 olduğunu bildirmişlerdir. New York Risk Projesi'nde, Fiziksel Anhedoni Skalası'na göre tanımlanan bayan bireylerde artmış psikoz oranı ve kötü sosyal uyum bulunmuştur (34,35). Yung ve arkadaşlarının (23), 12 aylık izlem çalışmasında psikoza dönüşüm oranı % 21,2 (33

RMD kişinin 7'si bulunmuştur. RMD yaklaşımı özgünlüğündeki bu düşüklük, ön görme gücünü artırmak için ek faktörlerin tanımlanmasını gerektirmiştir. Örneğin, sonradan psikoz gelişimi için özgünlüğü olan belirtilerin özgün olmayan belirtilere eklenmesi bir alternatif olarak düşünülmüştür. Bunların içinde eşik altı ya da belirgin psikozun hafif formları (36) ve kendiliğinden iyileşen kısa geçici psikotik belirtiler (37) vardır. Sorunu çözmek için, Yung ve arkadaşlarının (26) çalışmalarında, çok yakında psikoz gelişebilecek bireyler için ultra yüksek riskliler (UYR) tanımlaması kullanılmış ve 3 grup ölçüt UYR için oluşturulmuştur (Tablo 2). Bu çalışmada, denekler 12 ay ya da psikoz gelişinceye kadar izlenmiştir. Kırkdokuz deneğin 20'sinde (%40.8) 12 ay içinde bir psikotik bozukluk gelişmiştir. Psikoz için bazı güçlü ön görücüler prodromal belirtilerin uzun sürmesi, sağlıklı iken kötü işlevselliğin olması, düşük dereceli psikotik belirtiler, depresyon ve dezorganizasyon olarak belirlenmiştir (26). Ancak 50 prodrom tanılı bireyin katıldığı bir yıllık izlem çalışmasında ise psikoza geçiş oranı %13 bulunmuştur (38).

şüncesi giderek güçlenmektedir (39). Psikotik ve şizotipal olmayan, birinci derece şizofrenik bozukluğu olan bireylerin yakınlarındaki bu yakınlık nörolojik, nörobiyolojik, psikiyatrik, nöropsikolojik ve psikososyal yetersizliklerle karakterizedir. İlk defa Paul Meehl, "şizotaksi" terimini 1962 yılında şizofrenide ifade olamamış genetik yakınlık için kullanmıştır. Meehl'e göre şizotaksik durumun kendisi, çevresel koşulların koruma ya da risk etkilerine bağlı olarak şizotipi (orta düzeyde bir sonlanma) ya da şizofreniyle sonuçlanan gizil, nöral integratif bir eksiklik (daha ağır bir sonlanma) (39). Meehl (40), şizotaksin bu iki açık duruma ilerlemesi gerekmediğini ancak olguların çoğunun ya şizotipi ya da şizofrenik bozuklukla sonlandığını belirtmiştir. Meehl şizotaksi etyolojisinde yalnızca genetik yakınlığı esas almışken, son yıllarda şizotakside hem genetik hem de çevresel olayların (gebelik, doğum komplikasyonları) biyolojik katkılarının da önemli olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır (41). Faraone ve arkadaşları, şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarındaki psikiyatrik ve nöropsikolojik değerlendirme sonuçlarına dayana-

Tablo 2: Ultra Yüksek Risk (UYR) içinden oluşturulan 3 gruba alınma ölçütleri (26)

	Yaşın 14–29 arasında olması, uzman polikliniğine yardım alması için gönderilmiş olması (yani yardım arama davranışı sergilemesi), 3 gruptaki ölçütlerden en az 1 ya da daha fazlasını karşılanması
Grup 1	"Hafif Psikotik Belirtileri Olanlar" en az bir hafta ancak beş yıldan fazla sürmeyen, normalden sapmış belirtileri olan, ancak şimdilik belirgin psikotik olmayan bireyleri tanımlamaktadır. Örneğin, insanların kendisine güldüğü ya da hostile olduğu hakkında aşırı değer verilmiş düşünceler, ancak burada kişi bunun doğru olmadığını anlamakta ve durumu "bir parça paranoid oldum" diye ifade etmektedir. Ya da psikotik yoğunlukta olmadan kişide işitsel ya da görsel çarpıtmalar gibi algısal bozukluklar vardır. Bu fenomenle belirgin psikoz arasında fark, belirtinin yoğunluğu ya da şiddetidir.
Grup 2	"Kısa, Sınırlı, Aralıklı Psikotik Belirtili Olanlar (KSAPB)" geçmiş 1 yıl içinde psikotik yoğunlukta belirtisi olmakla birlikte seyrek olan ya da 7 günden daha az bir sürede kendiliğinden iyileşen grubu tanımlamaktadır. Örneğin, 6 aydır ayda 2 kez işitsel varsanısı olan kişi (seyrek psikotik fenomen ancak uzun süredir var), ya da iyileşmeden önce 6 gün içinde her 2 günde bir işitsel varsanıların varlığı (sık psikotik fenomen ancak kısa sürer).
Grup 3	"Karakteristik ve Durumsal Risk Faktörleri" çökkün duygudurum, anksiyete belirtileri gibi özgün olmayan belirtilerin şizotipal kişilik bozukluğuna ya da birinci derece yakınında psikotik bozukluk öyküsünün pozitif olması gibi karakteristik risk faktörlerine eklendiği grubu tanımlar. Özgün olmayan belirtiler en azından 1 ay sürmeli ve işlevsellikte belirgin yetersizlik ya da düşüşle ilişkili olmalıdır. Bu işlevsellik ölçütü psikotik hastaların kısa, hafif belirtili normal akrabalarını dışlamak için gereklidir.

2. Şizofreniye yakınlık, şizotipi ve şizotaksi kavramı, şizotipal kişilik bozukluğu

2.1. Şizotaksi kavramı, tarihçesi, içerdikleri

Bütün şizofreni belirtileri ortaya çıkmadan önce bile şizofreniye genetik yakınlığın gösterilebileceği dü-

rak bu kavramı daha işlevsel olarak betimlemişlerdir. Psikiyatrik belirtiler ve nöropsikolojik defisitler, şizotipal olmayan birinci derece şizofren yakınlarındaki en çok zorluk yaşatan bulgulardır (39). Bu akrabalarda, sıklıkla şizofren bireylerde gözlenen negatif belirtilere benzer, ancak daha hafif düzeyde negatif belirtiler vardır (42). Pozitif belirtiler, şizofrenik ya da şizotipal kişilik

bozukluğu olanlara göre biyolojik akrabalarda daha az kanıtlanmıştır (39). Biyolojik akrabalarındaki nöropsikolojik defisitler birçok bilişsel alanı etkilemektedir (43–45). Tsuang (46), 1999 yılında şizotaksi ölçütlerini negatif belirtiler ve nöropsikolojik defisitlerin birleşimi üzerine kurmuştur. Bu çalışmada, orta derecede nöropsikolojik defisit ve negatif belirtiler gösteren denekler şizotaksi sendromu tanısı almışlardır. Bu ölçütler deneyseldir, ancak şizotaksi gelişmekte olan bir kavramdır ve bir sendromun geçerliliği farklı alanlardan gelen kanıtlarla araştırılmalıdır. Tsuang ve arkadaşları bir çalışmalarında deneklere Global İşlev Skalası, Yaşam Kalitesi, Sosyal Uyum Ölçeği, Belirti Tarama Listesi ve Fiziksel Anhedoni Listesi uygulamışlardır. Şizotaksi ölçütünü karşılayanlarda kötü sosyal ve klinik işlevsellik bulunmuştur (39). Geçerlilik için sonraki adımları Şizotipi için Yapılandırılmış Görüşme olmuş, sonuçta şizotaksik bireylerin özelliklerinin negatif şizotipiye benzer olduğu ortaya çıkmıştır (özellikle sosyal geri çekilme, içe dönüklük, kısıtlı duygulanım puanlamalarında anlamlılık). Bununla birlikte, aynı anlamlılık pozitif belirtilerin ölçülmesinde bulunamamıştır.

Şizotipi psikiyatri günlüğüne şizotipal kişilik olarak girilmişken, şizotaksi kavramı unutulmuştur. Ancak 40 yıllık araştırmaların sonuçları şizotaksinin gerekli ve psikoz yatkinliğini tanımlamaya yardımcı bir kavram olabileceğini düşündürmektedir.

2.2. Şizotipal kişilik bozukluğunu tanımlama ve değerlendirme girişimleri

Şizotipal kişilik bozukluğu (ŞTKB)'nin şizofreniyle genetik olarak ilişkili olduğu yönünde güçlü kanıtlar vardır (47–49). İki bozukluğun da ortak altta yatan yatkinlikler taşıdığı öne sürülmüş (41,50) ve bu durum önceleri, yukarıda tartışılan şizotaksi kavramıyla açıklanmıştır. ŞTKB'nda şizofren bireylerden daha az ağır davranış ve nöropsikolojik belirtiler vardır (51) ve bu yüzden genellikle antipsikotik tedaviye ve hastane yatışına gerek duymazlar. Bu nedenle kronik ilaç kullanımı ve hastane yatışı gibi araştırma sonuçlarını karıştıran epifenomenolojik bulaşmalar da ŞTKB olan bireylerde olmayacaktır (52). ŞTKB'daki defisit benzeri belirtiler (negatif ve bilişsel belirtiler) (53) ve pozitif belirtiler (54), psikofizyolojik anormallikler (55), yapısal ve işlevsel nöroanatomi bulguları (56–59) şizofrenik rahatsızlığı yaşayan bireylere benzer bulunmuştur. Bu nedenle,

ŞTKB'da bulunabilecek bir patofizyoloji şizofreni spektrumunu anlamayı kolaylaştıracaktır.

Klinik anlamda, şizotipal kişilik özelliklerinin birinci derece şizofren akrabalarında daha fazla olduğu gösterilmiştir (46). Bu çalışmada ŞTKB yaygınlığı %15 bulunmuş ve subklinik şizotipal özelliklerin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Benzer yüksek şizotipal özellikler diğer şizofren biyolojik akraba araştırmalarında da tekrarlanmıştır (60,61). Bu çalışmalar temelde negatif belirti benzeri özellikler üzerinde durmuşlardır. Birçok klinik gözleme dayalı çalışmada şizofren bireylerin akrabalarında şizotipal özelliklerden söz edilmesine karşın, çok az çalışma şizotipal özellikler için ölçek yaklaşımını kullanmıştır. Kendler (62), görüşmelerin şizotipal özellikleri ölçeklerden daha iyi ortaya çıkardığını belirtmiştir. Kendler, bu çalışmada pozitif şizotipi ölçmek için Büyüsel Fikirler Skalası (BFS)'ni ve negatif şizotipi ölçmek için SAS'ni kullanmıştır. Çalışma sonucunda SAS şizofren bireylerin akrabalarını ayırt ederken, BFS başarısız kalmıştır. BFS'da şizofren birey akrabaları için fark bulunamaması, bu ölçekteki başlıkların daha açık psikotik öğeleri sorgulamasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Kremen (63), Şizotipal Kişilik Ölçeği (ŞTKÖ) skorlarını şizofren bireylerin biyolojik akrabaları ve normal sağlıklılarla karşılaştırmış ve pozitif şizotipi skorlarını akrabalarda daha yüksek bulmuştur. Çalışmada negatif ve dezorganizasyon şizotipi skorları bakımından bir fark bulunamamıştır. Yaralian ve arkadaşları (64), şizofren bireylerin akrabalarında artmış pozitif skor puanı bulgusunu çalışmalarında tekrarlamışlardır. Şizotipal Değerlendirme Ölçeği'nin faktör analiz çalışmalarında ölçeğin üç gizil değişkene (yani şizotipinin pozitif, negatif ve dezorganizasyon boyutları) (65) indirgenebileceği gösterilmiştir (Tablo 3). Ülkemizde de şizotipalite ile ilgili iki araştırma vardır. Bunlardan ilki şizotipal özellikler taşıyan obsesif kompulsif hastalarda yapılmıştır (66). Diğer çalışma ise üniversite öğrencilerinde Şizotipal Kişilik Ölçeği'nin güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasıdır (67). Başka bir çalışmada şizofreni ve affektif bozuklukları olan bireylerin akrabalarında ortalama şizotipi skorlarının benzer bulunması, şizotipinin şizofreniden çok psikoza yatkinliği gösterdiğini düşündürmüştür (68). Bu bağlamda yapılan iki ayrı çalışmada ise şizofreni ve duygudurum bozukluğu olan hastaların çocukları arasında şizotipal özellikler bakımından bir fark saptanmamıştır (69,70). Bu sonuçlar şizofreni, şizo-

tipi, psikotik özellikli duygudurum bozukluklarının ortak ve geniş mekanizmalarla psikoz spektrumunun devamlılığını gösterdikleri izlenimini vermektedir.

Tablo 3: Üç faktör modellenli şizotipal kişilik ölçeği (ŞTKÖ)

Pozitif şizotipi (Bilişsel-Algisal Boyut)	<ul style="list-style-type: none"> • Büyüsel düşünme • Alışılmadık algısal yaşantılar • Sanrısız atmosfer • Alınma düşünceleri • Şüphelilik
Dezorganizasyon	<ul style="list-style-type: none"> • Tuhaf konuşma • Tuhaf ya da ekzantrik davranışlar
Negatif şizotipi (Kişiler Arası Boyut)	<ul style="list-style-type: none"> • Sosyal anksiyete • Alınma düşünceleri • Yakın arkadaşlıkların olmaması • Şüphelilik • Kısıtlı duygulanım

Yukarıda sözü edilen bilgiler ŞTKÖ ve özellikle de pozitif boyutunun şizofreniye genetik (ailesel) yatkınlığı yansıtılabileceğini düşündürmektedir. Ancak negatif belirtilere bu kadar vurgu yapılmaması şizofreniye yatkınlığı anlamak için şizotaksi kavramına duyulan gereksinimi göstermektedir.

3. Prodromal dönemde tedavi, terapötik müdahale ve psikozdan koruma yaklaşımları

3.1. İlaçla Tedavi Girişimleri

Psikiyatri tedavi araştırmalarında şizofreniden koruma bir odak haline gelmektedir. Ancak prodrom ilaç araştırmaları henüz emekleme aşamasındadır. Bu yönünde (a) prognoz ve TPS arasında ilişki olduğuna dair araştırma bildirileri varlığı (19,71) (b) psikozun kendisinin beyine toksik olduğu inancı (72) (c) daha az yan etkili antipsikotiklerin bulunmasının etkisi fazladır. Psikozun beyine toksik olduğu konusunda çelişkili sonuçlar vardır ama psikozun, hatta hafif psikotik belirtilerin yaşandığı prodrom döneminin psikososyal açıdan zararlı olduğu kesin gibidir (düşen iş ve okul performansı, kötüleşen sosyal uyum ve insanlar arası ilişki). TPS ile prognoz arasındaki çelişkilere yukarıda değinilmiştir.

Prodromal dönemde aktif tedavi, başlangıcı öteleyebilir ya da başlangıçtan koruyabilir, ancak bu durum çok kolay açıklanamamaktadır. Yüksek riskli, bazı yakınmaları olan prodromal bireylere müdahaleyi ilk defa Falloon 1992 yılında hayata geçirmiştir. Örneklem

sayısı (n=15) çok küçük olmasına karşın, ev temelli sorunlarla baş etme yönetimi müdahalesi psikozdan koruma ve şizofreni insidansını azaltmada etkili bulunmuştur (73). Prodromal dönemdeki kişilerin ne kadarının tedavi edilebileceği maliyet, fayda ve zarar analizlerinde önemli bir sorundur. Bunun için tedavi edilmesi gerekli sayı (TEGS) kavramı somatik tiptan ödünç alınmıştır. Örneğin orta düzeyde hipertansiyonda TEGS 13'tür ve bir kişiyi inmeden korumak için 13 kişinin 12 ay boyunca tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir (74). Aynı gözden geçirme yazısında, prepsikotik senaryoda bir psikotik ataktan korumak için 6 ay boyunca 4 kişinin (TEGS, n=4) koruma tedavisine alınması gerektiği hesaplanmıştır. Aslında bu sayı prepsikoz müdahale yaklaşımının gücünü ve gerekliliğini göstermektedir. Araştırmalar tedavinin nasıl ve ne zaman olacağı sorunlarına yanıt aramalıdır. Bu bağlamda randomize klinik bir çalışmada (n=59), düşük doz risperidon ile bilişsel davranışçı terapi kombinasyonunun psikoz geçişi anlamlı olarak azalttığı (%9.7'ye %35.7) bulunmuş; çalışmada düşük yan etki sıklığı ve damgalanma bildirilmiştir (75). Ancak, bu çalışma çift kör değildir ve tek başına bilişsel davranışçı terapinin etkileri araştırılmamıştır. Olanzapin tedavisinin denendiği başka bir çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada bir yıl içinde psikoz dönüşüm oranları arasındaki fark (plasebo %37.9, olanzapin %16.1; yaklaşık 2.5 kat) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, ancak kilo alımının olanzapin alan grupta yüksek olduğu (8.8 kg'a 0.3 kg) belirtilmiştir. Bu çalışmada, prodrom tanılı kişilerin ilaçlarının kesildiği ikinci dönemde psikoz dönüşüm oranları arasındaki farkın ortadan kalktığı bildirilmiştir (76). Diğer bir çalışmada, şizotipal kişilik bozukluğu olanlara düşük doz risperidon verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır (77). Risperidon hafif psikotik belirtilerde büyük azalmayla ilişkilendirilmiştir. Çalışmayı yarım bırakma risperidon alan grupta %42.4 ve yan etki sıklığı %50 (galaktore, sedasyon, seksüel yan etkiler ve hafif distoni) bulunmuştur. Ancak bu çalışmada yöntemsel sorunlar vardır. Örneğin, çalışmadaki hasta grubunun yaş ortalaması 40'tır ve bu yaşın şizofreni için riskli yaş geçtiği kabul edilmektedir. Bir farklı bakış ise şizofreniye biyolojik yatkınlığı olan bireylerde stresi hafifletmeye yönelik her türlü tedavinin klinik kötüleşme riskini azaltabileceğidir (78). Antidepresanlar, anksiyolitikler ve bazı durumlarda duygudurum düzenleyicileri yatkın

kişilerde stresli yaşam geçişlerini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Bu doğrultuda yapılan bir çalışmada, 27 prodromal ergen ve erişkinde serotonin geri alım inhibitörleri başlanmış ve ayrıntılı işlevsellik düzeylerinde serotonerjik ilaçlar antipsikotikler kadar etkili bulunmuştur (78).

3.2. Prodroma müdahale girişimleri

Modern sağlık hizmetlerinin nasıl olması gerektiğini araştıran çalışmalar etkin, sağlıklı programların aileler, komşular, okul, iş yeri ve toplumu içine alan birçok farklı stratejilerden oluşması gerektiğini (özellikle kardiyovasküler hastalık ve sigara alanındaki mücadeleler) belirtmektedirler (79). Etkin toplumsal mücadeleye medya desteğinin de katılmasının en etkili katkı olduğu, ancak tek başına medyanın bireyin davranışı üzerine çok az etkisi olduğu belirtilmektedir (80). Genel toplumda ruhsal rahatsızlık hakkında bilgisi fazla olanların daha az damgalama davranışı sergiledikleri gösterilmiştir (80). Olin (81), bir çalışmada öğretmenlerin daha sonradan ciddi mental rahatsızlık gelişecek bireyleri tanıyabildiğini bulmuştur. Prodrom için en erken çabalardan biri de 'psikoz hakkında genel farkındalık' adı altında Norveç'te başlatılmıştır (80). Burada şizofreni ve diğer ağır ruhsal rahatsızlıklar hakkında haftalık konferanslar verilmiş, özellikle genç nüfus hedeflenmiş, oyunlar, filmler, psikozu tanımlayan resimler ve hastaların, ailelerinin, profesyonellerin halka konuşması sağlanmıştır. Avusturya'da ise ilk atak psikoz hastalarının olabildiğince kısa sürede tedaviye getirilmesi amacıyla 1992'de bir merkez kurulmuş (82), medyanın da desteği ile 24 saat boyunca telefona birkaç dakika içinde yanıt verecek ve ilk atak tanısı düşünülen hastaya gerekli yönlendirmeyi yapabilecek 'Erken Tanı Takımları' kurulmuştur.

4. Prodroma İlişkin Etik Konular

İnsanların prodrom araştırmalarına biraz da zorlama ile katıldıkları akla gelebilmektedir. Ama bilgilendirilmiş onam, kabul edilen normlar, kişinin çalışmaya katılmayı red etme hakkının olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmayı kabul etmeyen kişinin, tedavi edilme ve etkili biçimde hastalığın zararlarından korunma hakkı da devam etmektedir. Bu nedenle kişiyi olumsuz sonuçları olan bir hastalıktan korumak ile kişinin haklarını ko-

rumak arasında 'bir denge' kurulmalıdır (83). Yani bir çalışmanın gerekli ve önemli olduğunu prodrom dönemindeki bireylere söylemek önemlidir, ancak kişilerin haklarının ihlal edilmeyeceği de vurgulanmalıdır.

ABD'de yasal düzenlemeler risk ve fayda yaklaşımını benimsemişlerdir. Ortak bir kural olarak, çalışma düşük bir risk içeriyor ya da doğrudan tıbbi bir fayda ve kabul edilebilir risk-fayda oranı sunuyorsa çalışma yapılabilir (84). Ancak bu kez en düşük risk nedir, doğrudan tıbbi fayda ne demektir sorularının yanıtları belirlilik kazanmamıştır.

Günümüzdeki uygulama, prodromal belirtilerin varlığında bile psikoz açıkça tanımlanmaya kadar antipsikotik tedaviden uzak durulmasıdır. Prodromal işaretlerin özgün olmayışı da önceden müdahale haklılığını güçleştirmektedir. Geriye dönük olarak, psikozu genellikle disfori, işlev bozuklukları ve bilişsel-algisal çarpıtmalar öncelese de bu kanıtların hiç birisi psikozun kesin ileriye dönük ön görücüleri değildir. Tanımlanan risk altındaki bireylerin bir kısmı yanlış pozitif tanı ve dolayısıyla da gereksiz ilaç alacaklardır. Aslında, tanımlanan prodrom belirtileri DSM-IV şizofreni ölçütleri gibi ölçütlerden oluşmaktadır. Antipsikotik tedavinin şizofreninin pozitif belirtilerini kontrol edebildiği kabul edilmekte ancak hastalığın başlangıcına ya da doğal gidişine etkileri henüz bilinmemektedir. Antipsikotiklerin, hastalığın depresmesine engel oldukları ya da depresmeyi geciktirdikleri gösterilmiştir, ancak hastalıktan koruduklarına ait bir kanıt yoktur. Ayrıca antipsikotik ilaçların tardiv diskinezi, kilo alımı, kolesterol düzensizlikleri ve kardiyovasküler riskler gibi ciddi yan etkileri vardır. Bu nedenle ilaçla erken tedavi girişimi henüz kanıtlanmamaktadır ve çelişkiler içermektedir. Ancak bir görüşe göre 'bekle ve gör' politikası çok geleneksel bir yaklaşımdır (85). Çünkü risk altındaki bireylerin en azından %40'ının psikoza girdiği, %60'ının yanlış pozitif tanı aldığı gösterilmiştir (26). Aslında, hastalığı yalnızca yadsınamayacak kadar belirgin olmuş bireylere şizofreni tanısı koyma yaklaşımının altında bireyi damgalama endişesi yatmaktadır (85). Damgalama ya da damgalanma riskinin ne olduğu bilinmemektedir. Damgalanma önemli ve gerçek bir durum olmasına karşın, olumsuz etkilerini ölçmek şimdilik güçtür. Prodrom çalışmalarında damgalama korkusunun ağır ve kasvetli gölgesi vardır, ancak sakınılmasa da damgalanmayla baş etmek mümkündür.

5. Sonuç

Özet olarak, prodrom döneminde kişilerin belirtileri olması nedeniyle problemlerine çözüm arayabilecekleri, ruh sağlığı profesyonellerine başvurabilecekleri ve bu nedenle saptanabilmeleri ya da başvurdıkları halde gözden kaçabilmeleri olasıdır. Prodrom kavramı ile genel tıpta kesinkes başlayacak hastalık öncesi belirtiler ifade edilmektedir. Oysa şizofreni söz konusu olunca prodrom belirtiler özgünlüğünü, duyarlılığını ve ön görücülüğünü kaybetmektedir. Bunun olası bir nedeni, şizofrenik bozukluğa yakalanmış kişilerde geriye dönük olarak prodrom belirtilerini tanımlama çabasıdır. Prodrom araştırmaları şizotipi, şizotaksi, şizotipal kişilik gibi ek açıklayıcı kavramların gerekliliğini göstermektedir. Antipsikotik tedavinin depresmeyi önlediği bilinmektedir, ancak psikozdan koruduğu kanıtlanmamıştır. Çelişkili olmakla birlikte, TPS'nin ilk epizod şizofrenik psikozda kötü sonlanmanın önemli bir öngörücüsü olduğu bildirilmektedir. Psikozun en azından sosyal açıdan yıkıcı olduğu, prodromal dönemde

her türlü aktif girişim, başlangıcı öteleyebileceği ya da başlangıçtan koruyabileceği inancı ve bu yöndeki araştırmalar ivme kazanmaktadır. Damgalama önemli bir kaygıdır ancak bu kaygı, yaklaşık %40 prodromal bireyin dramatik bir bozukluğu tam anlamıyla yaşamasına neden olmamalıdır. Ülkemizde son yıllarda Şizofreni Dostları Derneği gibi ümit verici açılımlar vardır. Bu bağlamda, prodromal belirtiler için toplum içindeki güçlerle birlikte (konferanslar, medya, öğretmenler) savaşında yerini almalıdır. Prodrom şizofreni, ülkemizde ilgi çekici biçimde gözden kaçmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu alanda ülkemizde henüz gerçekleştirilmiş bir araştırma yoktur. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda prodrom araştırmaları için etik kurul onayı alınmak üzere. Bu durum gelişmekte olan ülkelerdeki sağlık politikasının, yalnızca tedavi edici hizmetlerin önemli ve önde gelmesinin, koruyucu hizmetlerin göz ardı edilmesinin ya da bir türlü koruyucu hizmetlere öncelik sırasının gelmemesinin bir yansıması olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar:

1. Fava GA, Kellner R. Prodromal symptoms in affective disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 823-830
2. Loewy RL, Bearden CE, Johnson JK, Raine A, Cannon TD. The prodromal questionnaire (PQ): Preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophrenia Res* 2005; 79: 117-125
3. Woods SW, Miller TJ, Davidson L, Hawkins KA, Sernyak MJ, McGlashan TH. Estimated yield of early detection of prodromal or first episode patients by screening first degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophrenia Res* 2001; 52: 21-27
4. Malla AK., Norman RM, Manchanda R, Ahmed MR, Scholten D, Harricharan R, Cortese L, Takhar J. One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophrenia Res* 2002; 54: 231-242
5. 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. *Schizophrenia Res* 2003; 62: 37-44
6. Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H. Does treatment delay in first-episode psychosis really matter?. *Psychol Medicine* 2003; 33: 97-110
7. Norman RM, Malla AK. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychol Medicine* 2001; 31: 381-400
8. McGlashan TH. Psychosis treatment prior to psychosis onset: ethical issues. *Schizophrenia Res* 2001; 51: 47-54
9. Verdoux H, Liraud F, Bergey C, Assens F, Abalan F, van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res* 2001; 49: 231-241
10. Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychol Med* 2004; 34: 277-284
11. Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 511-515
12. Ho B-C, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, Andreasen NC. Untreated initial psychosis relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 142-148
13. Hoff AL, Sakuma M, Razi K, Heydebrand G, Csernansky JG, Delisi LE. Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1824-1828
14. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull* 1996; 22: 283-303
15. Hafner H, Riecher-Rossler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fatkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 6: 209-223

16. Lencz T, Smith CW, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. The assessment of "prodromal schizophrenia": unresolved issues and future directions. *Schizophr Bull* 2003; 29: 717-728
17. Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Kaplan Z, Knobler H, Davidson-Sagi N, Davidson M. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res* 2003; 65: 87-94
18. Gross G. The 'basic' symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 21-25
19. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1183-1188
20. Beiser M, Erikson D, Fleming JAE, Iacono WG. Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1349-1354
21. Jones PB, Bebbington P, Foerster A, Lewis SW, Murray RM, Russell A, Sham PC, Toone BK, Wilkins S. Premorbid social underachievement in schizophrenia: results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 65-71
22. Hodges A, Byrne M, Grant E, Johnstone E. People at risk of schizophrenia: sample characteristics of the first 100 cases in the Edinburgh high-risk study. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 547-553
23. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22: 353-370
24. McGorry PD, Goodwin RJ, Stuart GW. The development, use and reliability of the Brief Psychiatric Rating Scale (nursing modification)-an assessment procedure for the nursing team in clinical and research settings. *Comp Psychiatry* 1988; 29: 575-587
25. P.J. Mrazek and R.J. Haggarty In: Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research, National Academy Press, Washington, DC 1994
26. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res* 2003; 60: 21-32
27. Klosterkotter J. The meaning of basic symptoms for the genesis of schizophrenic nuclear syndrome. *Jpn J Psychiatr Neurol* 1992; 46: 609-630
28. Gross G, Huber G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recent Prog Med* 1989; 80: 646-652
29. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust NZ J Psychiatr.* 1996; 30: 587-599
30. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, Hoffman R, Davidson L. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q* 1999; 70: 273-287
31. Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF, Graham K, Kazmer J, Lieberman JA. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophr Res* 2000; 44: 1-10
32. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Gross G, Huber G, Steinmeyer EM. Early self-experienced neuropsychological deficits and subsequent schizophrenic diseases: an 8-year average follow-up prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 396-404
33. Kwapił TR, Miller MB, Zinser MC, Chapman J, Chapman LJ. Magical ideation and social anhedonia as predictors: a partial replication. *J Abnormal Psychol* 1997; 106: 491-495
34. Erlenmeyer-Kimling L, Squires-Wheeler E, Adamo UH, Bassett AS, Roberts SA, Gottesman II. The New York High-Risk Project: psychoses and cluster A personality disorders in offspring of schizophrenic parents at 23 years of follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 857-865
35. Freedman LR, Rock D, Roberts SA, Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: attention, anhedonia, and social outcome. *Schizophr Res* 1998; 30: 1-9
36. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population?. *Schizophr Res* 2000; 45: 11-20
37. Jauch DA, Carpenter WT. Reactive psychosis I: does the DSM III concept define a third psychosis?. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176: 72-81
38. Haroun N, Dunn L, Haroun A and Cadenhead KS. Risk and Protection in Prodromal Schizophrenia: Ethical Implications for Clinical Practice and Future Research. *Schizophr Bull* 2006; 32: 166-178
39. Tsuang MT, Stone WS, Tarbox SI, Faraone SV. An integration of schizophrenia with schizotypy: identification of schizotaxia and implications for research on treatment and prevention. *Schizophr Res* 2002; 54: 169-175
40. Meehl PE. Schizotaxia revisited. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 935-944
41. Faraone SV, Green AI, Seidman LJ, Tsuang MT. Schizotaxia: clinical implications and new directions for research. *Schizophr Bull* 2001; 27: 1-18
42. Tsuang MT, Gilbertson MW, Faraone SV. Genetic transmission of negative and positive symptoms in the biological relatives of schizophrenics. In: A. Marneros, M.T. Tsuang and N. Andreasen, Editors, Positive vs. Negative Schizophrenia, Springer, New York, NY 1991; 265-291
43. Asarnow RF, Nuechterlein KH, Asamen J, Fogelson D, Subotnik KL, Zaucha K, Guthrie D. Neurocognitive functioning and schizophrenia spectrum disorders can be independent expressions of familial liability for schizophrenia in community control children: the UCLA family study *Schizophrenia Res* 2002; 54: 111-120
44. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, Hilldoff Adamo U, Gottesman I.I. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: The New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1416-1422
45. Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, Auther A, Nakayama E, Hovey L, Cornblatt BA. Generalized and Specific Neurocognitive Deficits in Prodromal Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 863-871
46. Tsuang MT, Stone WS, Seidman LJ, Faraone SV, Zimmet S, Wojcik J, Kelleher JP, Green AI. Treatment of nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia: four case studies. *Biol Psychiatry* 1999; 41: 1412-1418
47. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon family study. I Methods, diagnosis of probands and risks for schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 527-540

48. Torgersen S, Onstad S, Skre I, Edvardsen S, Kringlen E. "True" schizotypal personality disorder: a study of co-twins and relatives of schizophrenic probands. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1661-1667
49. Battaglia M, Torgersen S. Schizotypal disorder: at the crossroads of genetics and nosology. *Acta Psych Scandina* 1996; 94: 303-310
50. Battaglia M, Cavallini MC, Macciardi F, Bellodi L. The structure of DSM-III-R schizotypal personality disorder diagnosed by direct interviews. *Schizophrenia Bulletin* 1997; 23: 83-92
51. Voglmaier MM, Seidman LJ, Niznikiewicz MA, Dickey CC, Shenton ME, McCarley RW. Verbal and nonverbal neuropsychological test performance in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 787-793
52. Koo M-S, Levitt JJ, McCarley RW, Seidman LJ, Dickey CC, Niznikiewicz MA, Voglmaier MM, Zamani P, Long KR, Kim SS, Shenton ME. Reduction of Caudate nucleus volumes in Neuroleptic-naive Female Subjects with Schizotypal Personality Disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 1: 40-48
53. Torgersen S, Edvardsen J, Oien PA, Onstad S, Skre I, Lygren S, Kringlen E. Schizotypal personality disorder inside and outside the schizophrenic spectrum. *Schizophr Res* 2002; 54: 33-38
54. Fanous A, Gardner C, Walsh D, Kendler KS. Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 669-673
55. Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM, Diaz M, Braff DL. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1660-1668
56. Dickey CC, McCarley RW, Shenton ME. The brain in schizotypal personality disorder: A review of structural MRI and CT findings. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10: 1-15
57. Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, Seidman LJ, Demeo S, Shenton ME. An MRI study of superior temporal gyrus volume in women with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2198-2201
58. Byne W, Buchsbaum MS, Kemether E, Hazlett EA, Shinwari A, Mitropoulou V, Siever LJ. Magnetic resonance imaging of the thalamic mediodorsal nucleus and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 133-140
59. Siever LJ, Davis KL. The pathophysiology of schizophrenia disorders: Perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 398-413
60. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 442-455
61. Kendler KS, McQuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon family study. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 296-303
62. Kendler KS, Thacker L, Walsh D. Self-report measures of schizotypy as indices of familial vulnerability to schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 511-520
63. Kremen WS, Faraone SV, Toomey R, Seidman LJ, Tsuang MT. Sex differences in self-reported schizotypal traits in relatives of schizophrenic probands. *Schizophr Res* 1998; 34: 27-37
64. Yaralian PS, Raine A, Lencz T, Hooley JM, Bihle SE, Mills S, Ventura J. Elevated levels of cognitive-perceptual deficits in individuals with a family history of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2000; 46: 57-63
65. Vollema MG, Hoijtink H. The multidimensionality of self-report schizotypy in a psychiatric population: an analysis using multidimensional Rasch-models. *Schizophr Bull* 2000; 26: 565-575
66. Ayçiçeği A, Dinn WM, Haris CL. Şizotipal özellikleri olan obsesif kompulsif kişiliklerde nöropsikolojik işlevler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 121-125
67. Şener A, Bora E, Tekin I, Özaşkın S. Şizotipal kişilik ölçeğinin üniversite öğrencilerindeki geçerlik ve güvenilirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16: 84-92
68. Schürhoff F, Laguerre A, Szöke A, Meary A, Leboyer M. Schizotypal dimensions: Continuity between schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophrenia Res* 2005; 80: 235-242
69. Squires-Wheeler E, Skodol AE, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The specificity of DSM-III schizotypal personality traits. *Psychol Med* 1988; 18: 757-765
70. Squires-Wheeler E, Skodol AE, Basset A, Erlenmeyer-Kimling L. DSM-III-R schizotypal personality traits in offspring of schizophrenic disorder, affective disorder, and normal control parents. *J Psychiatr Res* 1989; 23: 229-239
71. Haas GL, Garratt LS, Sweeney JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 151-159
72. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 729-739
73. Falloon IR. Early intervention for first episode of schizophrenia: a preliminary exploration. *Psychiatry* 1992; 55: 4-15
74. McGorry PD, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res* 2001; 51: 17-29
75. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 921-928
76. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman RE, Preda A, Epstein I, Addington D, Lindborg S, Trzaskoma Q, Tohen M, Breier A. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 790-799
77. Koenigsberg H, Reynolds D, Goodman M, New AS, Mitropoulou V, Trestman RL, Silverman J, Siever LJ. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 628-634

78. Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM. Treatment of the schiophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophrenia Res* 2001; 51: 31-38
79. Blake SM, Caspersen CJ, Finnegan J, Crow RA, Mittlemark MB, Ringhofer KR. The shape up challenge: a community-based worksite exercise competition. *Am J Health Promot* 1996; 11: 23-34
80. Johannessen JO, McGlashan TH, Larsen TK, Horneland M, Joa I, Mardal S, Kvebaek R, Friis S, Mele I, Opjordsmoen S, Simonsen E, Ulrik H, Vaglum P. Early detection strategies for untreated first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2001; 51: 39-46
81. Olin SCS, Mednick SA, Cannon T, Jacobsen B, Parnas J, Schulsinger F, Schulsinger H. School teacher ratings prediction of psychiatric outcome 25 years later. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 7-13
82. McGorry P.D., Edwards J., Mihalopoulos C., Harrigan S.M., Jackson H.J. EPPIC. An evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr. Bull* 1996; 22: 305-326
83. Schaffner KS, McGorry PD. Preventing severe mental illnesses-new prospects and ethical challenges. *Schizophr Res* 2001; 51: 3-15
84. DeGrazia D. Ethical issues in early-intervention clinical trials involving minors at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 51: 77-88
85. McGlashan TH. Psychosis treatment prior to psychosis onset: ethical issues. *Schizophr Res* 2001; 51: 47-54