

Prodromalna stanja prve psihotične epizode: zgodnje odkrivanje in interveniranje

Vesna Gaberšek

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Center za klinično psihiatrijo

Borut Škodlar

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Center za mentalno zdravje

Korespondenca:

vesna.gabersek@psih-klinika.si

Izvelek

Odkrivanje in zdravljenje prodromalne faze prve psihotične epizode je iz številnih razlogov obetavno področje in je podlaga za razvoj številnih programov za zgodnje odkrivanje shizofrenije po svetu. Z zgodnjim odkrivanjem rizičnega sindroma za psihozo in usmerjenimi terapevtskimi strategijami lahko pomembno izboljšamo okrnjeno funkcioniranje človeka in s tem prognozo njegove bolezni v celoti. Prav tako lahko zmanjšamo nevrobiološke spremembe ob prvi psihotični epizodi, katerih začetki dokazano sežejo v prodromalno fazo bolezni. Naturalistične študije so pokazale, da z zgodnjim odkrivanjem lahko zmanjšamo trajanje nezdravljene psihoze, ki je sicer dokazano povezana s težjo psihopatologijo ter slabšim funkcionalnim izidom bolezni. Prodromalno obdobje je potencialno pomembno za definiranje rizičnih kazalcev za razvoj psihoze in raziskovanje možnih načinov zdravljenja. Avstralski kriteriji za prospektivno prepoznavanje prodromov definirajo visoko rizično stanje za psihozo (kriteriji ultra high risk) in predstavljajo najširše uporabljano metodo za

odkrivanje oseb s prodromalno simptomatiko prve psihotične epizode v svetu. Nemška definicija skupine bazičnih simptomov pomembno prispeva k opredeljevanju zgodnjega poteka bolezni. Na podlagi omenjenih definicij so nastali številni polstrukturirani intervjuji, ki omogočajo lažje prospektivno prepoznavanje prodromalnih simptomov. Glavna ovira prepoznavanja rizičnega stanja za psihozo je relativna nespecifičnost domnevnih rizičnih simptomov. Fenomenološke raziskave nakazujejo prispevek na tem področju, saj imajo motnje bazičnega doživljanja sebe (selfa), ki so specifične za motnje shizofrenskega spektra, pomembno napovedno vrednost in bi lahko predstavljale glavni kazalec zgodnje psihotične vulnerabilnosti. Polstrukturirani intervju za ugotavljanje teh motenj je EASE (Examination of Anomalous Self-Experience). Zgodnje psihosocialno in farmakološko interveniranje je predmet številnih raziskav, saj bi lahko pomembno olajšali potek psihotične motnje. So pa v ospredju etična vprašanja o tem, kdaj in kako intenzivno zdraviti ter vprašanje »cost–benefit«.

Ključne besede: prodrom, zgodnje odkrivanje, psihotična vulnerabilnost, shizofrenski spekter

Uvod

Duševna bolezen nedvomno sodi med pomembna zdravstvena stanja, ki prizadenejo mlado populacijo. (1) Kljub napredkom na področju psihofarmakoterapevtskega in psihoterapevtskega zdravljenja shizofrenija še vedno sodi med najhujše in najbolj ovirajoče bolezni v medicini. (2) Vrhunec pojavljanja psihotičnih stanj sodi v dobo pozne adolescence in zgodnje odraslosti. (3) Odkrivanje in zdravljenje psihoze v zgodnji, prodromalni, fazi je iz številnih razlogov perspektivno področje. (4) Dejavniki, kot so kronični in relapsirajoči potek shizofrenije, boljša odzivnost na zdravljenje med prvo epizodo psihoze, dokazano prisotne volumetrične možganske spremembe že v zgodnjem poteku bolezni ter retrogradno odkrivanje zgodnjih simptomov bolezni so le nekatera izhodišča, ki so prispevala k razvoju številnih programov zgodnjega odkrivanja in zdravljenja shizofrenije po svetu. (5)

Izhodišča za zgodnje prepoznavanje in zdravljenje psihoze

Potek shizofrenije pri posameznih bolnikih je zelo različen. V splošnem prevladujejo rekurentne epizode, rezidualna negativna simptomatika in trajna kognitivna oškodovanost. Resnost shizofrenije, njena kroničnost in posledično huda funkcionalna oškodovanost bolnikov ob polno izraženi bolezni predstavlja pomembno izhodišče in močan argument za zgodnje zdravljenje. (6, 7) Ugotovljeno je, da je zgodnejše pojavljanje shizofrenije povezano s slabšo prognozo bolezni. (8)

Upad funkcioniranja sodi med glavne značilnosti rizičnega sindroma za psihozo. Predstavlja hkrati rizično psihično stanje (at risk mental state) in izid razvijajoče se bolezni. Funkcionalni upad nastopi v zgodnji mladosti, ko mladostniki pričnejo oblikovati svoje socialne, izobrazbene in poklicne temelje ter potemtakem močno zaznamuje nadaljnji kvarni vpliv razvijajoče se bolezni. (5) Retrospektivne študije so pokazale, da so pacienti sami uvrstili pojav funkcionalnega upada v predpsihotično, prodromalno obdobje. (9) Raziskave so pokazale, da se sicer najizrazitejši funkcionalni upad pojavi v prvih letih po razvoju shizofrenije, kasneje pa se bolezen v tem smislu nekoliko stabilizira. S prospektivnim odkrivanjem in interveniranjem v zgodnjem obdobju lahko zmanjšamo obstoječo oviranost in dosežemo izboljšanje ali ozdravitev še pred zasidranjem simptomatike in razvojem pomembnega funkcionalnega upada. (4, 10, 11, 12)

Številne presečne in longitudinalne slikovne raziskave dokazujejo razvoj progresivnih volumetričnih možganskih sprememb že v obdobju pred razvojem prve psihoze (npr. redukcija sive substance). (13, 14) Z zgodnjim interveniranjem dokazano lahko ublažimo ali preprečujemo že nastajajoče nevrobiološke spremembe v zgodnjem obdobju. (4)

Raziskave s področja trajanja nezdravljene psihoze (*the duration of untreated psychosis, DUP*) predstavljajo obširno dokazno gradivo, ki potrjuje povezavo med daljšim DUP in težjo psihopatologijo ter slabšim izidom bolezni. Naturalistične študije so pokazale, da DUP lahko skrajšamo s prizadevanji v zgodnjem obdobju. (15, 16, 17, 18) Slovenska longitudinalna študija na tem področju je potrdila omenjena dognanja in pokazala ugodnejši simptomatski in funkcionalni izid pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z antipsihotično terapijo že v obdobju prodromalne simptomatike, za razliko od bolnikov z daljšim DUP. (19,20)

Značilnosti prodromalnih stanj

Prodromalne spremembe lahko trajajo različno dolgo, od več dni do več let in napovedujejo razvoj shizofrenije. (21) Izraz prodrom označuje, da gre za začetek razvoja bolezni. (5) Je retrospektivni pojem in se uporablja za prepoznavanje zgodnjih sprememb, ko je bolezen že razvita. (22) Prodromalno obdobje je pomembno za definiranje rizičnih kazalcev za razvoj psihoze in za odkrivanje novih možnosti bioloških in psiholoških intervencij v preprečevanju prehoda v psihozo. (19, 23)

Domnevne prodromalne simptome in znake razdelimo v dve skupini. Zgodnejši, ki so dlje (distalno) od začetka psihoze (*the early initial prodromal state, EIPS*) in kasnejši, ki so bližje (proksimalno) razvoju psihoze (*the late initial prodromal state, LIPS*). Za zgodnejše (EIPS) so značilne predvsem subtilne motnje v doživljanju sebe in sveta, imenovane bazični simptomi. Vključujejo nepsihotične kvalitativne motnje doživljanja v čustvovanju, kogniciji, zaznavanju in motnje telesnih doživljanj. (5, 24) V tem obdobju so pogosto prisotni tudi atenuirani negativni simptomi, ki so sicer značilni za shizofrenijo. Sem sodi socialna izolacija, čustvena nerazgibanost, rigidno oziroma vsebinsko skopo mišljenje, nenavadno vedenje in videz ter zmanjšana osebna higiena. Opisano stanje poznamo tudi pod izrazom klinično visoko rizično negativno stanje oz. *clinical high risk negative state (CHR-)*. Slednje je povezano z višjo stopnjo prehoda v psihozo.

Med kasnejše prodromalne simptome (LIPS) sodijo atenuirani pozitivni psihotični simptomi, ki so že bolj specifični za psihotično motnjo in vključujejo subpsihotični nivo vsebinskih motenj mišljenja, sumničavost, grandioznost, nenavadne zaznave in dezorganizirano mišljenje. Sem sodi tudi pomemben upad funkcioniranja ob genetski predispoziciji za shizofrenijo. (5, 25)

Kriteriji at-risk mental state in ultra high risk

V zgodnjih 90-ih letih je avstralska raziskovalna skupina, na čelu s Patrickom McGorryjem in Alison Yung, pričela podrobno opredeljevati domnevne prodromalne simptome s pomočjo standardnih ocenjevalnih lestvic, ki so se uporabljale za diagnostiko polno razvitih psihotičnih epizod pri shizofreniji. Oblikovali so prvo skupino kriterijev za definiranje domnevnih prodromalnih simptomov. Omenjeno stanje so poimenovali rizično stanje za psihozo oz. *at risk mental state* (ARMS). (5) ARMS kriteriji so omogočali prospektivno ugotavljanje rizičnega sindroma za psihozo. (26) Pred približno 20 leti je ista raziskovalna skupina definirala visoko rizično stanje za psihozo in ga poimenovala *ultra-high risk state* (UHR), ki označuje obdobje od pojava prvih opaznih sprememb v vedenju posameznika do polno razvite psihotične epizode. (27) Pristop UHR predstavlja najširše uporabljeni pristop na področju prepoznavanja posameznikov v predpsihotičnem oziroma prodromalnem obdobju. Združuje znane *trait* in *state* rizične dejavnike za psihozo. (4) Sopomenke za UHR stanje so *clinical high risk* (CHR), *putatively prodromal*. Poimenovanje CHR se najpogosteje uporablja v ZDA, UHR pa v Evropi in Avstraliji. (5) Za definiranje stanja UHR je omenjena avstralska raziskovalna skupina oblikovala originalne kriterije UHR, ki zajamejo mlade osebe med 14. in 30. letom s psihičnimi težavami, ki ustrezajo eni od sledečih skupin:

1. skupina z atenuiranimi psihotičnimi simptomi (*attenuated psychotic symptoms group, APS*): prisotnost podpražnih, atenuiranih psihotičnih simptomov v zadnjem letu;
2. skupina s kratkotrajnimi prehodnimi psihotičnimi simptomi (*brief limited intermittent psychotic symptoms group, BLIPS*): prisotnost jasnih psihotičnih simptomov, ki so trajali manj od enega tedna in so spontano izzveneli;

3. skupina z dejavniki *trait* in *state* (*trait and state risk factor group*): posamezniki, ki imajo sorodnika s psihotično motnjo v prvem kolenu ali imajo prepoznano shizotipsko motnjo s pomembnim upadom funkcionalnosti v zadnjem letu. (22)

Leta 1994 je bil v Melbournu oblikovan prvi klinični in raziskovalni center (*Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic*; klinika PACE) z namenom ugotavljanja napovedne vrednosti omenjenih kriterijev. Za operacionalizacijo omenjenih kriterijev so bile kasneje oblikovane različne metode strukturiranega intervjuvanja s strani različnih avtorjev. Sem sodi Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS), oblikovan s strani Yungove s sodelavci, kjer so vključili tudi možnost natančnega ocenjevanja intenzivnosti, frekvence, trajanja in nedavnosti psihotičnih simptomov. (22) McGlashan in sodelavci so razvili polstrukturiran intervju za prodromalne sindrome (Structured Interview for Prodromal Syndromes, SIPS) in spremljajočo lestvico prodromalnih simptomov Scale of Prodromal Symptoms (SOPS), ki sta postala prevladujoča instrumenta za ugotavljanje prodromov v severnoameriških študijah. (5)

Bazični simptomi in kriteriji

Drugi pristop k zgodnjemu prepoznavanju izhaja iz Nemčije. Gerd Huber s sodelavci je leta 1960 na osnovi longitudinalnih študij shizofrenije opisal subtilne subpsihotične kvalitativne anomalije v čustvovanju, kogniciji, zaznavanju in telesnih občutkih ter jih poimenoval bazični simptomi. (28) Na podlagi omenjenih dognanj so oblikovali polstrukturiran intervju Bonnsko lestvico za ocenjevanje bazičnih simptomov (*Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms, BSABS*), ki vsebuje operacionalizirane definicije zgodnjih predpsihotičnih odklonov skupaj s tipičnimi izjavami pacientov in primeri vprašanj. BSABS je bil deloma vključen tudi v ostale instrumente, kot sta CAARMS in SOPS. (27) Nemški koncept bazičnih simptomov je bil operacionaliziran in skrajšan v polstrukturiran intervju SPI-A (*The Schizophrenia Prone-ness Instrument - Adult Version*) ter njegovo otroško in mladostniško verzijo (*The Schizophrenia Proneness Instrument - Child and youth version*; SPI-CY). SPI-A je široko uporabljan v Evropi, običajno skupaj s SIPS/SOPS in CAARMS, vedno pogosteje pa se vključuje tudi v raziskave v ZDA in Avstraliji. (30,31)

Zgodnji kazalci psihotične vulnerabilnosti

Relativno nespecifična narava zgodnjih simptomov kljub vsem poskusom operacionalizacije in strukturiranja v obliki strukturiranih intervjujev predstavlja glavno oviro pri identifikaciji oseb z rizičnim statusom za psihozo. (22) Fenomenološki pristop na tem področju postavlja v ospredje pacientovo subjektivno doživljanje in poudarja tudi siceršnjo zapostavljenost tega vidika v moderni psihiatriji. Po mnenju fenomenoloških raziskovalcev predstavlja pacientov subjektivni vidik pomemben ključ za razumevanje psihotične motnje in ima potemtakem tudi pomembno mesto v zgodnji identifikaciji psihotičnih motenj. Motnje bazičnega doživljanja sebe oziroma specifične motnje doživljanja sebe (selfa oziroma ipseitete) predstavljajo, po izidu številnih fenomenoloških raziskav, specifično fenomenologijo motenj shizofrenskega spektra in so primarna in esencialna značilnost shizofrenije (32); ter lahko predstavljajo jedrni fenotipski kazalec zgodnje psihotične vulnerabilnosti. (4, 33) Gre torej za subtilne fenomene, ki imajo v skupnem moteno doživljanje sebe (selfa) kot centra lastne aktivnosti, mišljenja in doživljanja ter so prekurzorji kasnejših, bolj eksplicitno psihotičnih simptomov. (34) So torej patogenetsko primarni simptomi v odnosu do polno izražene psihopatologije shizofrenije. (32) Josef Parnas, eden vodilnih raziskovalcev na tem področju, je s svojo raziskovalno skupino oblikoval kvalitativno fenomenološko opisno lestvico EASE (*The Examination of Anomalous Self-Experience*), z namenom prepoznavanja in podrobne opredelitve motenj doživljanja sebe. (34)

Zgodnje interveniranje

Pomembno je pretehtanje prednosti in slabosti zgodnjega interveniranja. Med pomembnejšimi potencialnimi slabostmi so stigmatizacija oseb s prepoznano prodromalno simptomatiko, sprožanje anksioznosti z napovedovanjem možnega razvoja psihoze, obravnava lažno pozitivnih ter razvoj kratko- in dolgoročnih stranskih učinkov farmakološkega interveniranja. (5)

Številni avtorji so izdelali različne algoritme zgodnjega interveniranja. McGorry je s sodelavci oblikoval štiristopenjski algoritem, ki vključuje naslednje stopnje: najstniki brez simptomov z družinsko obremenjenostjo (stopnja 0), osebe s prodromi (stopnja

1), osebe z akutno psihozo (stopnja 2) in kronično psihozo (stopnja 3). Interveniranje na vsaki stopnji vključuje družinsko psihoedukacijo, zmanjšanje uživanja psihoaktivnih substanc in psihosocialno obravnavo (na primer vedenjsko kognitivna terapija, VKT). Nevroprotektivne strategije, kot je uporaba omega-3 maščobnih kislin, atipičnih antipsihotikov, antidepresivov in stabilizatorjev razpoloženja, je indicirana od stopnje 1b dalje, ko so prodromalni simptomi že razviti. (35) Posledično je Haroun s sodelavci (36) predstavil štiristopenjski model obravnave oseb z rizičnim sindromom za psihozo:

4. diagnostična in diferencialnodiagnostična obravnava,
5. psihoedukacija glede na simptome in rizičnost prehoda v psihozo,
6. psihosocialna obravnava, krizne intervencije, zmanjševanje stresa, kontinuirana podpora in VKT,
7. psihofarmakoterapevtsko zdravljenje.

Evropsko psihiatrično združenje (EPA) je mnenja, da psihološke in farmakološke intervencije lahko preprečijo ali vsaj odložijo prvo epizodo psihoze. V uradnih priporočilih EPA (37) predlaga uporabo stopenjskega intervencijskega modela, torej sprva uporabo psiholoških intervencij (predvsem VKT), ko le-te ne zadostujejo, pa dodajanje psihofarmakoterapevtskih sredstev. Ob progresivni CHR-simptomatiki in okrnjenem uvidu je priporočljiva kratkotrajna uporaba nizkih odmerkov antipsihotikov druge generacije za stabilizacijo simptomov do te mere, da je možno učinkovito nadaljevati s psihološkimi intervencijami. Dolgotrajno preventivno antipsihotično zdravljenje ni priporočljivo. (37)

Psihofarmakoterapevtske intervencije na področju zgodnjega interveniranja se osredotočajo na neantipsihotična zdravila z namenom zniževanja škodljivosti interveniranja. Nevroprotektivni agensi naj bi inhibirali procese apoptoze v kritičnem razvojnem obdobju možganov med adolescenco in zgodnjo odraslostjo, torej v najbolj rizičnem obdobju za razvoj psihoze. (38, 39) Sem sodijo antidepresivi, omega-3 maščobne kisline (etilEPA, PUFA, ipd.) (40) in redkeje uporabljeni D-serin, sarkozin ipd. (5) Nedavna avstrijska raziskava je pokazala obetavne rezultate po 12-tedenski uporabi omega-3 maščobne kisline PUFA (Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid) pri mladih osebah z rizičnim sindromom za razvoj

psihoze. Po sedmih letih sledenja so v skupini preiskovancev, ki so 12 tednov prejeli PUFA, ugotovljali visoko stopnjo preprečitve razvoja psihoze in pomembno simptomatsko in funkcionalno izboljšanje. (41)

Klasifikacijska umestitev

Leta 2012 je Ameriško psihiatrično združenje (APA) zavrnilo vključitev rizičnega sindroma za psihozo v DSM-5. V razdelku III klasifikacije DSM-5, ki vključuje stanja, za katera je še potrebno nadaljnje raziskovanje, je vključen atenuiran psihotični sindrom (APS) s sledečimi kriteriji:

- A. Vsaj eden izmed naštetih simptomov je prisoten v atenuirani (oslabljeni) obliki, z relativno ohranjeno realitetno kontrolo in s pomembno klinično izraženostjo:
1. blodnje/blodnjave ideje,
 2. halucinacije/zaznavne motnje,
 3. dezorganiziran govor/sporazumevanje.
- B. Simptom iz kriterija A je bil prisoten vsaj enkrat na teden v zadnjem mesecu.
- C. Simptom iz kriterija A se je pričel oziroma poslabšal v zadnjem letu.
- D. Simptom iz kriterija A je obremenjujoč za bolnika oziroma skrbnika do te mere, da predstavlja razlog za iskanje pomoči.

E. Simptoma/-ov iz kriterija A ni možno razložiti z nobenim drugim stanjem iz DSM-5, vključno z uživanjem PAS.

F. Klinični kriteriji za psihotično motnjo v preteklosti niso bili nikoli izpolnjeni. (42)

Zaključek

Področje zgodnjega odkrivanja psihoz in zgodnjega interveniranja ter sami diagnostični kriteriji atenuiranega psihotičnega sindroma v DSM-5 sprožajo številne strokovne dileme in so predmet številnih znanstvenih raziskav in razprav. Pomisleke, ki prednjačijo, lahko v grobem strnemo v pet področij:

Težavnost ustreznega prepoznavanja in zdravljenja pogostih komorbidnih stanj (depresija, anksiozne motnje, odvisnosti itd.).

Nizek delež oseb z APS preide v psihozo oziroma shizofrenijo (približno ena tretjina).

Ni jasno, ali APS predstavlja trait ali state vulnerabilnost za razvoj psihoze. Nejasna je nozološka korelacija APS s shizotipsko motnjo.

Težavnost prepoznavanja atenuiranega psihotičnega sindroma kot primarnega vzroka za iskanje pomoči (diagnostični kriterij).

Vprašanje stigmatizacije in zdravljenja lažno pozitivnih oseb. (42)

Literatura

1. Murray CJ, Lopez AD, Mathers CD, Stein C.(2001). The global burden of disease 2000 project: Aims, methods and data sources. Harvard Burden of Disease Unit, Cambridge, MA.
2. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Wateraux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(10):1409–1416.
3. Kaplan, HI, Sadock, BJ and Grebb, JA (1994). *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry*. Williams & Wilkins, Baltimore.
4. Nelson B, Yung AR, Bechdolf A, and McGorry PD. The Phenomenological Critique and Self-disturbance: Implications for Ultra-High Risk ("Prodrome") Research. *Schizophr Bull*. 2008; 34 (2): 381–392.
5. Correll CU, Hauser M, Auther AM, Cornblatt BA. Research in People with the Psychosis Risk Syndrome: A Review of the Current Evidence and Future Directions. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010; 51(4): 390–431.
6. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(4): 361–370.
7. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009; 110(1-3):1–23.
8. Luoma S, Hakko H, Ollinen T, Järvelin MR, Lindeman S. Association between age at onset and clinical features of schizophrenia: the Northern Finland 1966 birth cohort study. *Eur Psychiatry*. 2008; 23(5):331–5.
9. Häfner H, Maurer K, Löffler W. Onset and early course of schizophrenia. In: Häfner, HGW., ed. *Search for the Causes of Schizophrenia*. Vol. 3. Springer-Verlag; Berlin, 1995, pp. 43-66.
10. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (»prodromal«) group. *Schizophr Res*. 2003;60:21–32.
11. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young 389 Phenomenology and Ultra-High Risk Research people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull*. 1996; 22:283–303.
12. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD. *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase*. London: Taylor & Francis; 2004.
13. Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TF, Gomes L, Brennan J, Harris AW, Gordon E, Williams LM. Progressive grey matter atrophy over the first 2-3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *Neuroimage*. 2006; 32(2):511–51.
14. Zipparo L, Whitford TJ, Redoblado Hodge MA, Lucas S, Farrow TF, Brennan J, Gomes L, Williams LM, Harris AW. Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2-3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(2):531–538.
15. Norman RM, Malla AK. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychol Med*. 2001; 31(3):381–400.
16. 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.
17. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(9):975–983.
18. Yung AR, Killackey E, Hetrick SE, Parker AG, Schultze-Lutter F, Klosterkoetter J, Purcell R, McGorry PD. The prevention of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2007;19(6): 633 – 646.
19. Sarotar BN, Pesek MB, Agius M, Kocmur M. Duration of untreated psychosis and its effect on the symptomatic recovery in schizophrenia – preliminary results. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(6):990-4.

20. Sarotar BN, Pesek MB, Agius M, Pregelj P, Kocmur M. Duration of untreated psychosis and its effect on the functional outcome in schizophrenia – preliminary results. *Psychiatr Danub*. 2008;20(2):179-83.
21. Amminger GP, Leicester S, Francey S, McGorry PD. The Prodromal course. In: Findling RL, Schulz CS, ed. *Schizophrenia in Adolescents and Children: assessment, neurobiology, and treatment*. American Psychiatric Association, Washington; in press.
22. Yung AR, Killackey E, Hetrick SE, Parker AG, Schultze-Lutter F, Klosterkoetter J, Purcell R, McGorry PD. The prevention of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2007; 19(6):633–646.
23. Heinssen RK, Perkins DO, Appelbaum PS, et al. Informed Consent in Early Psychosis Research: National Institute of Mental Health workshop, November 15, 2000. *Schizophr Bull*. 2001;27:571-83.
24. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:158-164.
25. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Hoyer C, Klosterkötter J, Leweke FM. The initial prodrome of schizophrenia: different duration, different underlying deficits? *Compr Psychiatry*. 2007; 48(5): 479–88.
26. McGorry PD, Singh BS.(1995). Schizophrenia: risk and possibility. In: Raphael B, Burrows GD, ed. *Handbook of Studies on Preventative Psychiatry*. Elsevier, Amsterdam, pp. 491-514.
27. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):353–370.
28. Maj M, Akiskal HS, Mezzich JE, Okasha A (2006). Personality disorders. Evidence and experience in psychiatry. Vol. 8. Kobenhavns Universitets Bibliotek, pp.18.
29. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(2):158–164.
30. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Picker H, Steinmeyer E-M, Ruhrmann S. Predicting First-Episode Psychosis by Basic Symptom Criteria. *Clin Neuropsychiatry*. 2007;4(1):11–22.
31. Simon AE, Dvorsky DN, Boesch J, Roth B, Isler E, Schueler P, Petralli C, Umbricht D. Defining subjects at risk for psychosis: a comparison of two approaches. *Schizophr Res*. 2006;81(1):83–90.
32. Sass LA, Parnas J. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull*. 2003;29:427–444.
33. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Picker H, Graf von Reventlow H, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J. Basic symptoms in early psychotic and depressive disorders. *Br J Psychiatry*. 2007;191(suppl.51):31-37.
34. Parnas J, Møller P, Kircher T, Thalbitzer J, Jansson L, Handest P, Zahavi D. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology*. 2005;38:236–258.
35. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust NZ J Psychiatry*. 2006;40:616–622.
36. Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS. Risk and protection in prodromal schizophrenia. Ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull*. 2006;32:166-178.
37. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, Riecher-Rössler A, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015;30(3):388-404.
38. Krebs M, Leopold K, Hinzpeter A, Schaefer M. Neuroprotective agents in schizophrenia and affective disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(7):837–848.
39. Berger G, Dell’Olio M, Amminger P, Cornblatt B, Phillips L, Yung A, Yan Y, Berk M, McGorry P. Neuroprotection in emerging psychotic disorders. *Early Interv Psychiatry*. 2007;1:114–127.
40. Amminger GP, Schaefer M, Papageorgiou K, Harrigan S, McGorry PD, Berger G. Indicated prevention of psychotic disorders with long-chain omega-3 fatty acids: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2008; 102:S252.
41. Amminger GP, Schäfer MR, Schlögelhofer M, Klier CM, McGorry PD. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat Commun*. 6:7934 doi: 10.1038/ncomms8934 (2015).
42. Tsuang MT, Van Os J, Tandon R, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, et al. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophr Res*. 2013;150(1):31-35.

