

Ilgalaikės schizofreninių ir jiems giminingų sutrikimų baigtys. Kritinė apžvalga

The Long-term Outcome of Schizophrenic and Related Disorders. A Critical Review

Gisela GROSS, Gerd HUBER

Bonos universiteto Nervų ligų centras, stebimosios psichiatrijos mokslinių tyrinėjimų skyrius, Bona
Center Of Nervous Diseases of the University of Bonn – Research Unit of Follow-up Psychiatry, Bonn, Germany

SANTRAUKA

Straipsnyje gvildinama kelių autorių neseniai apžvelgta problema – kiek turime tikslių duomenų apie ilgalaikes schizofreninių sutrikimų baigtis. Paskutiniiais dešimtmečiais, pasak Riecher-Rössler ir Rössler, aiškesnių duomenų dėl rimtų tyrimų metodologinių trūkumų negauta. Čia aptariami daugumos Europos, ypač Ciuricho ir Bonos, ilgalaikių tyrimų prieštaravimai dėl jų rezultatų ir patikimumo bei įrodomas kai kurių Riecher-Rössler ir Rössler priekaištų nepagrįstumas. Šių tyrimų imtys nebuvo kruopščiai parenkamos, todėl tyrimai nepasizymi dideliu selektyvumu, neatstovaujama ribinėms grupėms, kurių baigtys labai blogos ar labai geros; tyrimai buvo tiesioginiai arba atliekami atkuriant ligos eigą, t.y. panaudojant visus įrašus apie gydymą, įtraukiant atskirus psichozės epizodus ir remisijas, tačiau žinoma, jog ambulatoriškai ir stacionare pacientai gydomi beveik nenutraukiamai. Bonos tyrime pirmą kartą besikreipiantys pacientai (n=335) pagal ilgalaikės ligos baigtis beveik nesiskyrė nuo pakartotinai besigydančių (n=167); pacientai, atsisakę tyrimą tęsti ar mirę jo metu, tikriausiai neturėjo didelės įtakos tyrimo rezultatams. Ilgalaikės baigtys vertintos pagal tarpusavyje glaudžiai susijusias psichopatologinę ir socialinę remisijas. Paaikškėjo, kad daugelio tyrime iki galo dalyvavusių pacientų (73 proc.) būklė mažiausiai penkerius metus buvo stabilė. Vertinti ir su ligos baigtimis susieti visi parametrai, galintys daryti įtaką ligos eigai: paciento amžius susirgimo ir pirmo stacionarizavimo metu, ligos pradžia (ūminė ar lėtinė), premorbidinė asmenybė, išsilavinimas, socialinė padėtis, provokuojantys veiksniai, paveldimumas, psichopatologiniai simptomai bei sindromai pirmo ir vėlesnių psichozės epizodų metu, pradinis gydymas ir kiti gydymo ypatumai. Susiduriant su įvairiomis schizofrenijos diagnostinėmis koncepcijomis ir jų poveikiu tyrimų rezultatams paaikškėjo, kad Europos ilgalaikių tyrimų metu taikomomis koncepcijomis identifikuojama gana panaši schizofrenija sergančių pacientų populiacijos dalis, iš esmės atitinkanti schizofrenijos apibrėžimą pagal TLK-10 [F20] ir/arba DSM-IV, todėl tikslinga palyginti šio apibrėžimo pagrindu atliktus tyrimus.

Daugumos Europos ilgalaikių tyrimų metu nustatyta, kad sergančiųjų būklė neblogėja; maždaug 22 proc. asmenų būna visiškai psichopatologijos ir apie 50 proc. socialinė remisija, bet tik 38 proc. atvejų ji pasiekia premorbidinį darbingumo lygį; antrą ir trečią ligos dekadą išryškėja remisija su aiškiais ligos liekamaisiais simptomais. Ligos eiga ir baigtys labai įvairios, skiriami keturi eigos tipai, kuriems tenka po vieną ketvirtį visų pacientų: palankios, santykinai palankios, santykinai nepalankios bei nepalankios eigos grupės. Paskutiniiais dešimtmečiais ilgalaikės baigtys pagerėjo (tikriausiai dėl psichofarmakologijos įtakos). Ilgalaikė prognozė palankesnė, jei pacientai somatine terapija pradeda gydyti kaip įmanoma anksčiau nuo ligos pradžios, t. y. prodromo metu, aplenkiant pirmąjį psichozinį epizodą vidutiniškai 3-4 metais; kuo ilgiau užtrunka negydytas prodromas, tuo rečiau būna visiškai remisija. Liga dažniausiai prasi-

SUMMARY

The paper deals with the issue, recently critically reviewed by several authors, how far we have definite knowledge on the long-term outcome of schizophrenic disorders. There has been in the last decades according to Riecher-Rössler and Rössler no great gain regarding this knowledge due to serious methodological shortcomings. Based on the findings of the major European long-term studies, especially the Zurich – and the Bonn-Study, the objections as to meaning and validity of their results are discussed and largely disproved. The samples of these studies are not highly selective and extreme groups with very bad or good outcome not underrepresented; the investigations are direct and by the reconstruction of the courses by means of all available records on treatments as out- and inpatients approximately continuous, including the individual psychotic episodes concerning symptomatology and remission. The Bonn sample of first admitted patients (n=335) does not differ significantly as to long-term outcome from the readmitted patients (n=167); the patients who refused the personal investigation at the end of the study period, and those who died before, did probably not influence the outcome rates significantly. The long-term outcome has been judged considering both the psychopathological and the social remission that are highly significantly correlated; at the last follow-up the great majority of patients (73 proc.) revealed a stable stage since at least 5 years. As far as really possible all variables, presumably influencing the course, were considered and correlated with the outcome parameters, among others age at onset and first admission, acuity of onset, premorbid personality, educational level, social class, precipitating factors, genetic loading, psychopathological symptoms and syndromes at the first and the later psychotic episodes, commencement and kind of treatment. The difficulty that the results of the long-term studies depend on the applied diagnostic concept of schizophrenia, can be obviated. Faced with the variability of diagnostic concepts of schizophrenia and their impact on the follow-up results, it is shown that the concepts, applied in the European Long-term Studies, are suitable to classify a rather similar population of patients with “schizophrenia”, that is virtually identical with the definition of the disorder by ICD-10 (F2) and/or DSM-IV, and that it makes sense to compare the findings of the studies, based on this definition.

It ensues, that some reliable data, allowing generally applicable statements on the long-term outcome, could be obtained by the major European Long-term Studies, e.g.: The illness shows no progressive deterioration; about 22 proc. show full psychopathological and about 50 proc. social remissions, but only 38 proc. on the premorbid occupational level; still in the 2nd and 3rd decade occurs an improvement in the sense of a “second, positive bend” with remission on pure residues; course and outcome are extremely different, on the whole there are four groups of course types, each accounting for one quarter of all patients, i.e. a favorable, relatively favorable, relatively unfavorable and an unfavorable course type group. The

Adresas korespondencijai: Professor Dr. med. Dr.h.c. Gerd Huber, Center for Nervous Diseases of the University Bonn, Universitäts-Nervenklinik, D-53105 Bonn (Venusberg), Germany. Faksas: +49 228 32 28 83.

deda ne psichozės epizodu, bet pranašaujančiomis stadijomis – prodromu arba forpostu (priešakiniais) sindromais, sudarytais iš afektyvių – dinaminių ir bazinių kognityvinių simptomų, nustatomų empiriškai ar pagal elgesį. Gauti duomenys [1, 2, 3, 4] rodo, kad reikalingas ankstyvas bazinių simptomų atpažinimas ir intervencijos pradžioje metu, suteikiantis galimybę pirminei psichozės prevencijai ir ilgalaikėmis ligos baigtimis pagerinti.

Raktažodžiai: schizofrenija, ilgalaikės baigtys, pradžia, bazinės stadijos, diagnostinė koncepcija.

long-term outcome has improved in the last decades, presumably since the psychopharmacological era. The long-term prognosis is more favourable, if patients are somatically treated as early as possible after the onset of the disease, i.e. of the prodromes, preceding the first psychotic episode on average 3-4 years; full remissions are the rarer, the longer untreated prodromes last. The true onset of the disorder in the great majority is not marked by the first psychotic episode, but by precursor stages, i.e. prodromes or outpost syndromes, constituted by affective-dynamic and cognitive basic symptoms, experiential and not - as the negative symptoms - behavioral in kind. These findings [1, 2, 3, 4] are meaningful, because they have shown a way towards an early basic symptom oriented recognition and intervention of the prodromes with the chance of primary prevention of the psychosis and an improvement of the long-term outcome.

Key words: schizophrenia, long-term outcome, onset, basic stages, diagnostic concept.

Iki 70-ųjų ilgalaikiai schizofrenijos ir jai giminingų ligų tyrimai buvo dar ankstyvoje stadijoje [5], nebuvo visą gyvenimą trunkančių, didelės apimties tyrimų duomenų. Po Retterstol [6, 7] apžvelgtų Skandinavijos tyrimų Ciuricho [8], Insbruko [9, 10], Lozanos [11], Bonos [12] ir Vermonto mokslininkai [13, 14] atliko pirmuosius ilgalaikius, plačios apimties tyrimus. Bleuler, Ciompi ir Müller Europos ilgalaikių tyrimų duomenys bei mūsų grupės nuomonė sutampa šiais trimis klausimais:

1. Diagnozė nustatyta neatsižvelgiant į ligos baigtį (palankią ar nepalankią).

2. Po 20-30 metų nuo ligos pradžios beveik ketvirtadaliui pacientų būna visiška psichopatologinė ir maždaug pusei – socialinė remisija.

3. Pradžioje, t. y. pirmo psichozinio epizodo metu, ligos baigties numatyti neįmanoma [15, 12, 16].

Eggers ir Bunk [17], tyrę vaikystėje prasidėjusią schizofreniją (tyrimas truko 42 metus, tirti 44 pacientai), nurodo panašius skaičius (25 proc. visiška ir 25 proc. – dalinė remisija).

SCHIZOFRENIJOS DIAGNOSTINĖS KONCEPCIJOS ĮTAKA TYRIMŲ DUOMENIMS

Visi autoriai, dirbę šioje srityje, nurodė, kad tyrimų rezultatai labai priklauso nuo sutrikimui apibrėžti naudojamų diagnostinių kriterijų. Kai kurių autorių manymu, schizofrenijos koncepcijos per daug skirtingos, kad būtų galima atlikti skirtingų tyrimų ligos eigos bei baigčių palyginimus. Tačiau nušaly palikę senesnes koncepcijas – Feighner ir kt. diagnostinius kriterijus [18], mokslinių tyrimų diagnostinius kriterijus [19] ar DSM-III [20], kurie pacientus apibrėžia kitaip nei Europos tyrimų metu naudojami kriterijai, ir neatsižvelgę į Skandinavijos schizofrenijos bei schizofreniforminių sutrikimų koncepcijas, pastebėsime, kad dabar naudojami DSM-IV [21] ir TLK-10 [22] kriterijai yra panašūs.

Minėtų Europos ilgalaikių tyrimų metu buvo laikomasi Bleuler arba Schneider diagnostikos kriterijų. Schizofrenijos ribos pagal Schneider arba Bleuler yra platesnės nei diagnozuojant pagal DSM-III arba Feighner kriterijus, tačiau siauresnės už DSM-II koncepciją [23]. Į Europos kriterijus neįtrauktas paciento amžius ligos pradžioje ir psichiatrinės anamnezės trukmė, bet įtraukiama schizofreninės psichozės kartu su depresi-

niais (arba manijos) sindromais, išsivystančiais iki psichozės epizodo, vienu metu ar vėliau. Tai reiškia, kad Europos kriterijai laikosi vadinamosios Jasperso taisyklės, pagal kurią afektiniai sindromai hierarchiškai priskiriami schizofrenijos diagnozei, kurią lemia žemiausias psichopatologijos lygis – pozityvieji schizofrenijos simptomai [24, 25].

Vertinant Bonos schizofrenijos tyrimą [12] nustatyta, kad sergantiesiems schizofrenija beveik nuolat pasireiškia afektinių, endogenomorfinių depresinių sindromų. Depresiniai sindromai labai dažnai būna prodrome ir forpostu (priešakinį) sindromų metu (pasireiškiančių prieš pirmąjį psichozinį epizodą). Gross, Huber [26, 27], Huber [28], Huber ir kt. [12] aprašė endogenomorfinius depresinius sindromus, išryškėjančius ligos, prasidėjusios schizofreniniu psichoziniu epizodu, metu. Mes peržiūrėjome ir analogiškus ankstesnius autorių, tyrinėjusių natūralią schizofrenijos eigą iki psichofarmakologijos pradžios, darbus [28, 29]: Angst nuomone [30], klaidinga manyti, kad afektiniai sindromai buvo išmesti iš pradinės schizofrenijos koncepcijos; Hecker [31] pabrėžia, jog dažnai sutrikimas prasideda aiškiais melancholijos simptomais. Atliekant minėtus Europos tyrimus tokie atvejai buvo priskiriami schizofrenijos diagnozei, tuo tarpu kiti autoriai daugumą jų klasifikuotų kaip afektines psichozes su nuotakai nekongruentiškais psichozės simptomais [32]. Europos (išskyrus skandinaviskas) (TLK-10, F2) koncepcijos į pagrindinę “schizofrenijos, schizotipinių ir kliesdinių sutrikimų” kategoriją įtraukia schizofreniforminius, kliesdinius ir shizoafektinius sutrikimus (klasifikuojamus TLK-10 kategorijose F22, F23 ir F25) bei kai kurias skandinavų reaktyvines arba psichogenines psichozes. Pagal Bleuler ir Schneider koncepcijas klasifikuojama vienoda schizofrenija sergančių pacientų grupių [33, 12, 34], remiantis Bleuler [8], Ciompi ir Müller [11], Huber ir kt. [12, 34] tyrimais, ligos baigtys buvo vienodos: ilgalaikių baigčių stadijoje beveik 25 proc. pacientų būna visiška psichopatologinė remisija, maždaug 50 proc. pacientų – socialinė remisija; apie 70 proc. atvejų liga įgauna rekurentinę eigą. Nors dauguma pacientų vis dar pasiekia rezidualines būkles, Bonos tyrime blogiausia baigtis – “tipiška schizofreninė defektinė psichozė” nustatoma tik maždaug 11 proc. pacientų. Pagal Bleuler, Ciompi ir Müller, Huber ir kt. tyrimų rezultatus schizofrenijos baigtys labai skirtingos. Apskritai ilgalaikės ligos baigtys geresnės nei manyta iki šiol [30, 35, 15, 32, 12].

Grįžtant prie schizofrenijos koncepcijos, kuria reiktų remtis atliekant ilgalaikį ligos eigos ir baigčių tyrimą, galima teigti (pagal Angst), kad šios problemos negali išspręsti ribos tarp schizofrenijos ir afektyvių sutrikimų pasilinkimas į pastarųjų pusę, naujų endogeninių psichozių formų sukūrimas ar senųjų, tarp jų cikloidinių psichozių, nesisteminių ir sisteminių, schizofrenijų atgaivinimas [36]. Šeimų tyrimų duomenys [8, 37, 38] prieštarauja labai siauriems schizofrenijos apibrėžimams, kai schizofrenija su afektyviais sindromais stumiama į afektyvių psichozių pusę, remiantis šių tyrimų duomenimis kryptama į platesnių Schneider ir Bleuler koncepcijų pusę [30]. Nepasiteisino ir "psichogeninių psichozių" bei "schizofreninių reakcijų" klasifikavimas į atskirus nozologinius vienetus. Nors Rohr tyrime [39] konstatuotos palankesnės "schizofreninių reakcijų" baigtys, 20 metų trukęs tyrimas parodė, kad šios grupės ligos baigtys nesiskyrė nuo kitų schizofrenijos formų [40]. Be to, pirmos eilės giminaičiams susirgimo rizika buvo tokia pati kaip ir tipiškas schizofrenijos atvejais [30, 35, 12].

Kadangi ligos baigčių ilgalaikių tyrimų rezultatai labai priklauso nuo juose naudojamos schizofrenijos koncepcijos, turime nedviprasmiškai savęs paklausti: kas yra schizofrenija? [41]. Kol neatrasta patognominių somatinių požymių, kiekviena schizofrenijos koncepcija gali atstovauti tik tam tikram laikinam susitarimui [42, 43]. Manome, kad reikia naudotis nei per daug ribota, nei per daug plačia koncepcija. Toks apibūdinimas tiktų Bleuler ar Schneider koncepcijoms. Atsižvelgiant į duomenis apie afektyvius, o ypač depresinius, sindromus pradinėse stadijose bei ilgalaikės eigos metu, Schneider koncepcija iš esmės identiška TLK-10 kategorijos F2 ("schizofrenija ir su ja susiję sutrikimai") apibrėžimui ir/arba DSM-IV kategorijai "schizofrenija ir kiti psichoziniai sutrikimai" (295.xx, 295.40, 295.70, 297.1, 298.8).

Laikydami Schneider diagnostinių kriterijų, ilgalaikių tyrimų metu rėmėmės ankstesniais Heidelbergo ir Wieslocho [44, 45, 46, 47], vėliau – Bonos tyrimais [35, 48, 12, 34]. Tie patys kriterijai naudoti Janzarik tyrime Wiesloche [49] ir Marneros tyrime, atliktame Kelne [50]. Hintenhuber [9, 10] ir Harding su bendraaut. [13, 14] rėmėsi santykinai platesne schizofrenijos diagnostine koncepcija, atitinkančia Bleuler ir/arba Schneider kriterijus. Šie kriterijai atsispindi ir Wing [86] diagnostinėje koncepcijoje, Catego klasifikacijoje bei PSO schizofrenijos apibrėžime, skirtame multicentriniais transkultūriniais tyrimams [52].

BONOS IR CIURICHO SCHIZOFRENIJOS TYRIMŲ REZULTATAI

Ciuricho [8] ir Bonos schizofrenijos tyrimų [12] rezultatai išsamiai išdėstyti cituotose publikacijose [35, 15, 32, 48, 53, 54]. Čia apibendrinsime tik kai kuriuos atradimus ir nuomones, tinkančias diskusijai apie neseniai keletą autorių [55, 56] iškeltą klausimą: ką žinome apie schizofreninių sutrikimų eigą ir ypač apie ilgalaikės jų baigtis? Palyginus Ciuricho ir Bonos tyrimų duomenis [33] paaiškėjo, kad abiejuose dalyvavo panašios schizofrenija sergančių pacientų grupės, nors Ciuricho pacientams schizofrenija diagnozuota pagal Bleuler, o Bonos – pagal Schneider kriterijus [43]. Nei vienoje iš šių koncepcijų ligos baigtis neįtraukta į schizofrenijos sąvoką. Tačiau ir taikant tuos pačius diagnostinius kriterijus, schizofrenijos eiga ir

baigtys smarkiai skiriasi. Kaip ir kitos diagnostinės koncepcijos, Bleuler ir Schneider kriterijai neleidžia sudaryti homogeniškos pacientų grupės [35, 12, 41]. Minėtų schizofrenijos tyrimų ir Angst afektyvių psichozių tyrimo Ciuriche [57, 58] rezultatai įrodė Kraepelin taisyklės ribotumą: schizofrenija nepasižymi tokia nepalankia, o afektyvės psichozės – tokia palankia baigtimi, kaip manė Kraepelin. Tyrimų duomenys greičiau liudija apie idiopatinių (endogeninių) psichozių kontinuumo hipotezę, t.y. ryšį su schizofrenija [59, 60]. Todėl manoma, kad schizofrenija ir afektyvės psichozės – tai viena liga, pasireiškianti skirtinga tipologija [43]. Remiantis Schneider, Waitbrecht ir Berner darbais galima teigti, kad aiškių ribų tarp schizofrenijos ir ciklotimijos nėra [60].

Kitos užuominos apie kontinuumo hipotezę būtų tai, kad sergant schizoafektyvėmis psichozėmis, taip pat dažnai kaip ir schizofrenijos atveju būna aiškių liekamųjų požymių [61, 15], bei tai, kad prognostiškai palankūs Schneider schizofrenijos prediktoriai yra identiški kriterijams, naudojamiems ir schizoafektyvėms, schizofreniforminėms, cikloidinėms, atipiškoms ar reaktyvinėms psichozėms apibūdinti, t.y. sintoniška, sociali premorbidinė asmenybė, gniuždantys gyvenimo įvykiai, ūminė pradžia ir endogeniniai-depresiniai simptomai [60, 12]. Bonos tyrimo metu nustatyta 113 ligos atvejų, atitinkančių schizoafektyvių arba cikloidinių psichozių kriterijus pagal Kasanin, Angst arba Leonhard ir Perris [57, 61, 15, 36, 62]. Juos palyginus su visa tiriamųjų grupe paaiškėjo, kad šių schizoafektyvių psichozių ilgalaikė prognozė daug palankesnė nei bendros Schneider schizofrenijų grupės (1 lentelė). Mūsų rezultatai sutampa su Retterstol duomenimis, t.y. schizofrenijos spektre branduolinė grupė (apytikriai atitinkanti F20 pagal TLK-10) gali būti atskirta nuo kraštinės grupės (apytikriai F22-F25 pagal TLK-10) pagal daug geresnę pastarosios prognozę [6].

1 lentelė. Schizoafektyvių psichozių vidurinės dalies (n=113) ilgalaikių baigčių palyginimas su likusia pacientų grupe (n=389), Bonos ilgalaikis Schizofrenijos tyrimas (n=502). (Paimta iš [12])

	Visiška remisija	Netipiški liekamieji požymiai	Tipiški liekamieji požymiai	N
Cikloidinės arba schizoafektyvės psichozės	36 (31,9 %)	59 (52,2%)	18 (15,9 %)	113
Likusi pacientų dalis	75 (19,3 %)	158 (40,6 %)	156 (40,1 %)	389
Visa pacientų grupė	111 (22,1 %)	217 (43,2 %)	174 (34,7 %)	502

Bonos tyrime dalyvavo 758 pacientai, gydyti Bonos psichiatrijos universitetinėje klinikoje 1945-1959 metais. Iš jų 67 proc. kreipėsi pirmą kartą, 502 pacientai stebėti individualiai vidutiniškai po 22,4 m.; 87 proc. pacientų (435 atvejai) paskutinio patikrinimo metu gyveno namuose, iš jų 2/3 nebuvo prižiūrimi psichiatrų.

Rezidualinių būklių, kurias (supaprastintai) sudaro *visiška remisija*, tipiški schizofreniniai liekamieji požymiai ir "aiškus defektas", arba "aiškaus deficito sindromas", tipologijoje Huber [44, 45, 46] bei Huber ir kt. [12] išskyrė "schizofreninio

defekto" terminą. Aiškaus deficito sindromas apibūdinamas baziniais dinaminiais ir kognityviniais simptomais, kuriuos pacientai suvokia ir nusako kaip deficitą [63]. Dažniausiai identiški baziniai simptomai (BS) išryškėja tiek prepsichozinėse, tiek popsichozinėse bazinėse stadijose, kurios vadinamos' aiškiu defektu, jei tęsiasi nenutrūkstamai ilgiau nei 3 metus. Tokios nebeįveikiamos popsichozinės bazinės stadijos, t. y. aiškaus deficito sindromai, koreliuoja su neuroradiologinių tyrimų metu nustatomu skilvelių išsiplėtimu [64, 44, 45, 65].

Prie tipiškų schizofrenijos liekamųjų požymių, be schizofreninių defektyvių psichozių (11 proc.), pasireiškia mišrus liekamieji požymiai (16 proc.) bei dvi retos remisijų grupės: lėtinės aiškos psichozės (4 proc.) ir psichozinės struktūrinės deformacijos (3 proc.).

Atliekant tyrimus paskutinio pacientų vertinimo metu pagrindiniai psichopatologinių baigčių tipai pasiskirstė taip: 22 proc. atvejų buvo visiška remisija, apie 40 proc. – netipiški rezidualiniai sindromai ir 35 proc. – tipiški schizofrenijai rezidualiniai sindromai (žr. 2 lentelę). Vertinant socialinę remisiją 56 proc. pacientų buvo socialiai funkcionuojantys, bet iš jų tik 38 proc. pasiekę premorbidinį lygį, t.y. dirbo tokiu kaip anksčiau profesiniu lygiu, tuo tarpu 18 proc. dirbo žemesniu nei anksčiau profesiniu lygiu. Paaiškėjo, kad ilgalaikiai socialinei ir psichopatologinei remisijoms būdinga aiški teigiama koreliacija: socialiai prisitaikė 60 proc. nepsichozinių aiškių liekamųjų simptomų grupės pacientų ir tik 25 proc. tipiškų liekamųjų požymių grupės pacientų.

Išskyrėme ligos eigas: fazinę (22 proc.), priepuolinę progresuojančią (angl. *shift-like*) (48 proc.) ir paprastą nuolat progresuojančią (angl. *simple, straight-line*) (30 proc.). Šis skirstymas yra tikrų eigos tipų supaprastinimas, nes liga, debiutavusi, pvz., fazinė eiga, vėliau pereina į priepuolinę progresuojančią; priepuolinė eiga ilgainiui modifikuojasi į paprastą ir nuolat progresuojančią. Eigos tipą (vok. *Verlaufsweise*) vertinant derinyje su ligos baigties psichopatologiniu tipu, išskirta 12 eigos tipų, kurie sugrupuoti pagal socialinės remisijos lygį (žr. 3 lentelę).

Monofazinės ir polifazinės eigos atvejais (I ir II tipai) pacientai visiškai pasveiksta po vienos ar vidutiniškai penkių fazių. Lėtinės aiškos psichozės (III tipas) nuo ligos pradžios tęsiasi paranoidiniais – haliucinaciniais sindromais. Nepaisant to, jų metu tik nedaug nukentė darbingumas ir prisitaikymas prie realybės, net 90 proc. atvejų būna gera socialinė remisija. IV eigos tipui būdingi po vienintelio priepuolio išryškėjantys lengvi aiškūs liekamieji požymiai. V tipas prasideda fazine eiga, vėliau pasireiškia priepuolinė progresuojanti eiga ir aiškūs liekamieji požymiai. VI tipas vystosi priepuoliniu progresuojančiu būdu su antruoju pagerėjimu (angl. *with a second, positive bend*) iki aiškių liekamųjų požymių. VII tipui būdinga priepuolinė progresuojanti arba nuolat progresuojanti eiga, vedanti iki struktūrinės asmenybės deformacijos. VIII bei IX tipai prasideda nuolat progresuojančia arba priepuoline progresuojančia eiga, ir tęsiasi iki aiškių liekamųjų požymių. X ir XI tipams būdinga priepuolinė progresuojanti arba nuolat progresuojanti eiga, vedanti iki mišrių liekamųjų požymių. XII tipas vystosi priepuoline progresuojančia arba nuolat progresuojančia eiga iki tipiškų schizofreninės defektyvios psichozės. Esant X-XII tipams sociali-

2 lentelė. Ilgalaikiame Bonos schizofrenijos tyrime dalyvavusių 502 pacientų remisijos tipai. Vidutinė ligos trukmė – 22,4 metai (paimta iš [12])

Remisijos tipai		Remisijos tipų grupės
Visiška remisija	111 22,1 %	Visiškos remisijos 22,1 % (n=111)
Minimalių liekamųjų požymių tipai	55 11,0 %	Netipiški rezidualiniai sindromai 43,2 % (n=217)
Lengvi aiškūs rezidualiniai sindromai	118 23,5 %	
Sunkūs aiškūs rezidualiniai sindromai	29 5,8 %	
Struktūrinės deformacijos be psichozės	15 3,0 %	
Mišrus rezidualiniai sindromai	83 16,5 %	
Tipinės schizofreninės defektyvios	54 10,8 %	
Lėtinės aiškos psichozės	21 4,2 %	
Struktūrinės deformacijos su psichozėmis	16 3,2 %	

nės remisijos dažnis sumažėja iki 2 proc. esant XII tipui, apimančiam "schizofrenines katastrofas", t.y. tipiškas defektyvios psichozės, išsivystančias per 3 pirmuosius ligos metus nuo jos pradžios. Remiantis Bonos tyrimu, jos būna rečiau (4 proc. atvejų) negu 1941 metais nustatė Bleuler (5-18 proc. atvejų) [66, 8, 12].

Iš viso yra keturios eigos tipų grupės (žr. 3 lentelę): prognoziškai palanki, santykinai palanki, santykinai nepalanki ir nepalanki grupė. Kiekvienai grupei priskiriama po ketvirtadalį visų schizofrenijos atvejų; socialinės remisijos dažnis smarkiai skiriasi: nuo beveik 100 proc. esant I ir II tipams iki 2 proc. esant XII tipui.

Mūsų ilgalaikių tyrimų bei ankstyvo bazinių simptomų atpažinimo tyrimo duomenys [2, 4] paskatino peržiūrėti dvi tradicinės psichiatrijos doktrinas:

- schizofrenijos psichopatologijos heterogeniškumo ir "mistinio ypatingumo", palyginti su organinėmis galvos smegenų ligomis, bei

- nuolatinio ligos progresavimo [15, 32, 67, 12, 34].

Schizofrenijos psichopatologinis vaizdas nuo organinės smegenų ligos skiriasi ne visais atvejais ir ne visose stadijose. Schizofrenija jungia ne tik naujai atsiradusius simptomus (lot. *aliter*), bet ir "minusinius", "iškritimo" simptomus, ypač ryškius pre- ir popsichozinėse bazinėse stadijose ir dažnai sunkiai atskiriamą nuo organinių (pseudoneurastenių) psichosindromų. Antra vertus, ligos eigos tyrimas ir ankstyvo B3 (bazinių simptomų) atpažinimo tyrimas [68, 2, 69], pirmo rango simpto-

3 lentelė. Bonos tyrimo 502 schizofrenija sergančių pacientų 12-kai ligos eigos tipų būdingas socialinės remisijos dažnis ir laipsnis (Paimta iš [58])

Eigos tipai	Dažnis (n)	Socialinė remisija (n)	
I. Monofazinė	50 (10,0 %)	50 (100,0 %)	Palanki
II. Polifazinė	61 (12,1 %)	59 (96,7 %)	
III. Lėtinė aiški psichozė	21 (4,2 %)	19 (90,5 %)	Santykinai palanki
IV. Iki aiškių liekamųjų požymių buvo viena manifestacija	31 (6,2 %)	25 (80,6 %)	
V. Iki aiškių liekamųjų požymių buvo fazinė - progresuojanti (vok. <i>schubförmig</i>) eiga	50 (10,0 %)	35 (70,0 %)	
VI. Iki aiškių liekamųjų požymių buvo priepuolinė progresuojanti (angl. <i>in shifts</i> , vok. <i>schubförmig</i>) eiga, su antruoju pagerėjimu	29 (5,8 %)	19 (65,5 %)	
VII. Iki struktūrinių deformacijų buvo priepuolinė progresuojanti arba nuolat progresuojanti eiga	31 (6,2 %)	16 (51,6 %)	Santykinai nepalanki
VIII. Iki aiškių liekamųjų požymių buvo nuolat progresuojanti eiga	27 (5,4 %)	13 (48,1 %)	
IX. Iki aiškių liekamųjų požymių buvo priepuolinė progresuojanti eiga	65 (12,9 %)	29 (44,6 %)	
X. Iki mišrių liekamųjų požymių buvo priepuolinė progresuojanti eiga	48 (9,6 %)	12 (25,0 %)	Nepalanki
XI. Iki mišrių liekamųjų požymių buvo nuolat progresuojanti eiga	36 (7,2 %)	3 (8,3 %)	
XII. Iki tipiškos schizofreninės defektinės psichozės buvo priepuolinė progresuojanti arba nuolat progresuojanti eiga	53 (10,5 %)	1 (1,9 %)	

4 lentelė. Bonos tyrimo pacientų (n=502) ligos trukmė ir ilgalaikė psichopatologinė prognozė (iš [58])

Ligos trukmė (metais)	Visiška remisija	Netipiški liekamieji požymiai	Tipiški liekamieji požymiai	N
9-14	22 27,8 %	39 49,4 %	18 22,8 %	79 15,7 %
15-19	40 25,6 %	56 35,9 %	60 38,5 %	156 31,1 %
20-29	38 18,6 %	93 45,6 %	73 35,8 %	204 40,6 %
30-39	11 17,5 %	29 46,9 %	23 36,5 %	63 12,5 %

mus kildinantis iš kognityvinių BS, nustatė, kad tokios pačios psichopatologinės kokybės antro lygio bazinių simptomų neatsiranda sergant psichoreaktyviais, neuroziniais bei asmenybės sutrikimais.

Ligos baigtys dažnai nepriklauso nuo jos trukmės (žr. 4 lentelę), vėlesniais ligos dešimtmečiais paūmėjimai nebūna dažnesni. Tik trumpesnės trukmės grupėje (9-14 metų) dėl gydymo neuroleptikais buvo palankesnės prognozės tendencijos. Atliekant tyrimus nenustatoma, kad būtų schizofrenijos eigos sunkėjimo tendencijų, beveik ketvirtadalis pacientų visiškai pasveiksta ir dažnai būna vadinamasis "antrasis" pagerėjimas, išryškėjantis po kelių ligos dešimtmečių [47, 70, 12].

Ilgalaikių tyrimų duomenimis, teigiamą įtaką ligos baigtims turi somatinis gydymas. Pirmaisiais ligos metais prodromo periodu gydytų pacientų (n=273) prognozė daug palankesnė nei tu,

5 lentelė. Ankstyvas pirmo psichozinio epizodo gydymas per pirmus metus nuo ligos pradžios bei prodromo periodu, palyginti su vėlyvu gydymu (arba jokio gydymo) ir ilgalaikė prognozė (iš [58])

	Visiška remisija	Netipiški liekamieji požymiai	Tipiški liekamieji požymiai	N
Ankstyvas gydymas	80 27,9 %	119 41,5 %	88 30,7 %	287 57,4 %
Vėlyvas gydymas (arba negydyti)	31 14,6 %	96 45,2 %	86 40,4 %	213 42,6 %

χ^2 13,5 (2 df), p<0,5%

kurie gydyti pradėti vėliau arba visai negydyti (žr. 5 lentelę). Palaikomoji neuroleptikų terapija pagreitina prognostiškai palankią schizofrenijos simptomų kaitą į aiškius liekamuosius požymius [21, 43, 46]. Nepsichoziniai prodromai, kuriems būdingi negatyvūs simptomai ir/ar elgesio sutrikimai [71; 72, 12] ir kurie neatitinka DSM-III-R prodrominių ir rezidualinių kriterijų, dažniausiai nediagnozuojami kaip pradinė schizofrenijos stadija, todėl laikotarpis iki gydymo pradžios prailgėja. Kuo ilgiau negydomas prodromas, tuo retesnės visavertės remisijos [12]. Šios prodrominės, pranašaujančios stadijos (angl. *precursor stages*), pagal psichopatologiją beveik identiškoms postpsichozinėms bazinėms stadijoms, išryškėja vidutiniškai 3-4 metai prieš pirmąjį psichozės epizodą. Jas galima diagnozuoti naudojantis Bonos bazinių simptomų įvertinimo skale (angl. *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – BSABS*) [73, 2].

Tyrimų duomenys skatino naują požiūrį į schizofreniją ir jos priežastis, somatinių bei psichologinių terapijos strategijų vystymą [74, 75, 62], pirmine ir antrine schizofreniųjų psichozių prevenciją, taikant ankstyvą į BS orientuotą intervenciją prodromo metu [67, 71, 76, 77, 3, 78, 53]. Europos ir Amerikos ilgalaikių tyrimų duomenys atitinka Zubino, iš esmės pakeitusio mūsų schizofrenijos supratimą (ir išvadavusio ligą iš neišvengiamo chroniškumo vergijos), duomenis. [79]. Daugelio tyrimų duomenys, kartu vystantis BS koncepcijai, skatino naują požiūrį į sutrikimo eigą ir geresnį pacientų, kenčiančių nuo schizofrenija vadinamos ligos, supratimą.

DISKUSIJA: KĄ ŽINOME APIE ILGALAIKES SCHIZOFRENIJOS BAIGTIS?

Mums per daug skeptiška atrodo Riecher-Rössler ir Rössler [56] nuomonė, kad dėl metodologinių trūkumų negalima apibendrinti ankstesnių ilgalaikių tyrimų duomenų apie schizofrenijos eigą ir baigtis. Mūsų nuomone, galima įrodyti, kad didelė dalis prieštaravimų dėl ilgalaikių tyrimų reikšmės ir patikimumo yra klaidingi. Pateikiame kelis svarbesnius pastebėjimus:

1. Riecher-Rössler ir Rössler nuomone, gali būti nepakankamai išlaikytos pacientų proporcijos ribinėse grupėse (su labai nepalankia arba palankia prognoze). Kadangi didžiąją tiriamųjų dalį sudaro stacionaro pacientai, į tyrimą nepatenka palankios prognozės pacientai, gydęsi tik ambulatoriškai, ir/ar subdiagnostinės schizofrenijos formos bei *formes frustes* [80, 44, 81, 82, 83], kai visą gyvenimą nebūna psichozės epizodų. Autoriai mano, kad ilgalaikiuose tyrimuose dalyvauja net per daug lėtinių pacientų, kadangi dažniausiai į tyrimą įtraukiami arba ilgai stacionare gydomi, arba rehospitalizuoti pacientai. Tačiau ši pastaba netinka net 100 proc. Ciuricho ir 67 proc. Bonos tyrimų pirmąkart stacionarizuotų pacientų grupei. Bonos tyrime ilgai stacionare gydomi ligoniniai sudarė tik 13 proc. Pirminių pacientų grupėje, kurią sudarė 2/3 iš 502 asmeniškai stebėtų Bonos tyrimo pacientų, būna neabejotinai geresnė prognozė, bet ji tik nedaug geresnė už 33 proc. (n=167) pakartotinai gydytų ligonių prognozę. Atliekant Bonos tyrimą tarp pirmąkart besikreipusių pacientų (n=335) visiškos psichopatologinės remisijos dažnis buvo 25 proc. didesnis nei pakartotinai gydytų pacientų (16,2 proc.), tačiau nepalankiausios baigties – tipiškos schizofrenijos liekamųjų požymių – dažnis buvo 34,3 proc. – tik truputį mažesnis už 35,3 proc. dažnį pakartotinai gydytų pacientų grupėje [12].

2. Tyrimo atsisakę pacientai (Bonos tyrime – 12 proc.) galėjo paslinkti baigčių dažnį nepalankios eigos kryptimi. Tačiau negalima tyrimo atsisakiusių asmenų vienpusiškai priskirti prognostiškai nepalankios eigos grupei. Gali būti, kad Bonos tyrime jų ilgalaikė prognozė daug nesiskirtų nuo visos individualiai stebėtos grupės [12]. Tą patį galima pasakyti ir apie iki paskutinio patikrinimo mirusių pacientų grupę (146 iš 758 pacientų). Jų ilgalaikė prognozė per daug nesiskiria nuo likusių 502 pacientų, tai išsamiai įvertino Bonos tyrimas [12].

Mūsų nuomone, per mažų ar per didelių ribinių grupių rezultatų iškraipymo galima išvengti, jei į tyrimą įtraukiami visi psichiatrijos ligoninės pacientai, kurie per ilgesnį nei vieno

dešimtmečio laikotarpį buvo mažiausiai vieną kartą dėl schizofrenijos paūmėjimo gydyti stacionare. Bonos tyrimas laikėsi šio reikalavimo – tirti visi Psichiatrijos universitetinėje klinikoje per 15 metų laikotarpį gydyti pacientai [12].

3. Autoriai teigia [56], kad ligos baigtis įvairių tyrimų metu vertinta pagal skirtingus kriterijus – psichopatologinius simptomus, pasireiškusius per tam tikrą laikotarpį arba socialinio prisitaikymo kokybę. Atliekant Bonos tyrimą paskutinio patikrinimo metu ligos baigtis vertinta pagal du tarpusavyje labai susijusius kriterijus: psichopatologinius simptomus ir ilgalaikę socialinę remisiją [12].

4. Daugumoje Europos ilgalaikių tyrimų yra “per mažai informacijos apie parametrus, kurie gali veikti ligos eigą” [56]. Atliekant Bonos tyrimą išsamiai aptariamai visi prieinami parametrai, galėję turėti įtakos ligos eigai bei baigtims: amžius ligos pradžioje ir pirmo kreipimosi metu, premorbidinė asmenybė, išsilavinimas, socialinė klasė, provokuojantys faktoriai, genetinis polinkis, gydymas ir kt. Buvo analizuoti jų tarpusavyje ryšiai ir koreliacija su ligos eigos bei baigties parametrais [12].

5. Neteisingas priekaištavimas, kad daugumai to meto tyrimų vadovavo ne patyrę psichiatrai, bet “išmokyti tyrėjai”. Visus Ciuricho ir Bonos tyrimų pacientus asmeniškai tyrė ir vėliau stebėjo Manfred Bleuler arba Gisela Gross, Gerd Huber ir Reinhold Schüttler, abiem atvejais rodyklėje yra jų asmeninės nuorodos.

1960 metais rašėme, kiek daug reikės įdėti darbo, kol atliekant ilgalaikius tyrimus vietoj stebėjimo ir tradicinio psichiatrinio aprašomojo metodo bus galima naudoti tikslias matematinės-statistines operacijas, tikintis išvengti visų metodologinių nukrypimų [47, 54]. Šiandien mums atrodo, kad faktiškai neįmanoma laikytis visų metodologiškai “teisingo” tyrimo kriterijų, kaip reikalauja Riecher-Rössler ir Rössler [56]. Todėl ir atliekant kitus perspektyviusius, standartinius ir tiesioginius pirminių pacientų tyrimus, pagrįstus vietovės principu, taip pat diagnozuojama tiesiogiai ir remiantis standartizuotomis diagnostinėmis sistemomis, stebima skirtingomis priemonėmis ir kreipiamas dėmesys į gausybę parametru. Pretenzijos, kad tik Rössler siūlomi tyrimai leidžia apibendrinti išvadas apie sutrikimo prognozę, mums atrodo ne visai realistinis mokslinis pageidavimas. Bet kuriuo atveju tokie tyrimai, kaip reikalaujama, pasižymės sudėtingesnėmis statistinėms operacijoms, pakankamai dideliu pacientų skaičiumi, kuriuos dešimtmečiais stebėtų tie patys labai patyrę mokslininkai, būtų sunkiai realizuojami. Be abejonės, metodologiškai nepriekaištingi ir “teisingi” tyrimai turi savų trūkumų. Pvz., per mažos tiriamųjų grupės ir/arba jas galima vertinti tik kaip atstovaujancias savo regionui. Nepsichozinės pre- ir psichozinės bazinės stadijos palyginti su psichozės epizodu skaičiumi, dominuoja, bet jos neskiriamos nuo tikrųjų negatyvių simptomų, nes dabartinės diagnostinės klasifikacijos neatsižvelgia į bazines stadijas nulemiančius BS [84, 85, 75, 12, 86]. Adekvačiai atpažinti šias nepsichozines, pagal TLK-10 ir DSM-IV – “subdiagnostines” stadijas bei suskirstyti “minusinius”, “išskritimo” simptomus į negatyviusius ir BS įmanoma tik taikant subtilias psichopatologijos žinias – dirbant patyrusiems kliniciams, naudojant Bonos bazinių simptomų vertinimo skalę. Šios sąlygos kol kas neįvykdytos atliekant daugumą dabartinių tyrimų.

ISVADA

Daugumos Europos ilgalaikių tyrimų metu gauta patikimų duomenų, atitinkančių dažniausiai vartojamus teiginius apie ilgalaikę schizofrenijos (bent jau schizofrenijos, diagnozuojamos pagal M. Bleuler, K. Schneider ar TLK-10 (F2) koncepcijas) eigą.

Visi Bonos tyrimo pacientai atitinka TLK-10 (F20) schizofrenijos kriterijus. Mes parodėme, kad negali būti taikomas G2.1 pašalinimo kriterijus (iki schizofrenijos simptomų manifestacijos nebuvo depresijos (arba manijos) epizodo). Daugumoje atvejų prieš nustatant "schizofrenijos" diagnozę pagal minėtus kriterijus, pranašaujančiose stadijose prieš pirmąjį psichozinį epizodą ar jo metu, išryškėja depresijos sindromai, atitinkantys TLK-10 depresinio epizodo kriterijus (F 32.0).

Mūsų nuomone, neabejotinai turi būti patvirtinti tokie duomenys:

1. Apskritai nepastebėta progresuojančio ligos eigos sunkėjimo (n=502). Maždaug 22 proc. atvejų būna visiška psichopatologinė remisija, apie 56 proc. atvejų – socialinė remisija, kurios 38 proc. atvejų pasiekiamas premorbidinis darbingumo lygis, o 18 proc. atvejų – darbingumas mažesnis už premorbidinį. Net po kelių ligos dešimtmečių įmanomas vadinamasis "antrasis" pagerėjimas, t.y. remisija su aiškiais liekamaisiais požymiais.

2. Ligos eiga ir baigtys labai įvairios. Skiriami 4 eigos tipai: palankios, santykinai palankios, santykinai nepalankios ir nepalankios eigos, kiekvienam tenka po ketvirtį visų schizofrenijos atvejų. Nepalankios eigos schizofrenijai būdingos "schizofreninės katastrofos", t.y. tipiškos defektinės psichozės, išsivystančios per pirmuosius trejus ligos metus. Bonos tyrimo duomenimis, jos išsivysto 4 proc. atvejų, daug rečiau nei nustatė M. Bleuler 1941 metais (5-18 proc.).

3. Paskutiniaisiais dešimtmečiais ligos baigtys palankesnės, tikriausiai dėl neuroleptikų prieinamumo. Ilgalaikę prognozę daug geresnę, jei gydyti pradėdama kaip įmanoma anksčiau, t.y. prodromo prieš pirmąjį psichozės epizodą metu. Kuo ilgiau užtrunka negydytas prodromas, tuo retesnės visavertės remisijos [87, 12].

4. Daugumoje atvejų tikroji schizofrenijos pradžia pasireiškia ne pirmuoju psichoziniu epizodu, bet pranašaujančiomis stadijomis, arba prodromu, kuris vidutiniškai po 3,2 metų pereina į psichozę, arba forposto sindromais, atsirandančiais maždaug 10 metų prieš pirmąjį psichozinį epizodą ir visiškai susilpnėjančiais vidutiniškai po 5 mėnesių. Šie duomenys skatina ankstyvą BS atpažinimą ir intervencijas pranašaujančiose ligos stadijose, taip mažinant psichozės tikimybę ir pagerinant ilgalaikę prognozę [1, 87, 2, 71, 75].

LITERATŪRA:

- Gross G. Prodrome und Vorpostensymptome schizophrener Erkrankungen. In Huber G (ed) *Zyklothymie und Schizophrenie Ergebnisse und Probleme* Thieme. - Stuttgart, 1969, p. 177-187.
- Gross G., Huber G., Klosterkötter J. Early diagnosis of schizophrenia // *Neurol. Psychiatry. Brain. Res.* - 1992, vol. 1, p. 17-22.
- Huber G., Gross G. The basic symptom concept - historical aspects in view of early detection of schizophrenia // *Neurol. Psychiatry. Brain. Res.* - 1998, vol. 5, p. 183-190.
- Klosterkötter J., Gross G., Huber G. et al. Evaluation of the Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms - BSABS as an instrument for the assessment of schizophrenia proneness: A review of recent findings // *Neurol. Psychiatry. Brain. Res.* - 1997, vol. 5, p. 137-150.
- Bleuler M. Prognosis of schizophrenic psychoses: A summary of life-long personal research compared with the research of other psychiatrists. *Directions in Psychiatry, Lesson 31.* - New York, Hatherleigh Comp., 1982.
- Retterstäl N. The Scandinavian concept of reactive psychosis, schizophreniform psychosis and schizophrenia // *Psychiat. Clin.* - 1978, vol. 11, p. 180-187.
- Retterstäl N. Classification of functional psychoses with special reference to follow-up studies // *Psychopathol.* - 1986, vol. 19, p. 5-15.
- Bleuler M. Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten. *Stuttgart, New York, 1972.*
- Hinterhuber H. Zur Katamnese der Schizophrenie // *Fortschr. Neurol. Psychiat.* - 1973, vol. 41, p. 527-558.
- Hinterhuber H., Schwitzer J., Kemmler G. et al. Long-term course and quality of life of schizophrenic patients: A prospective study // *Neurol. Psychiat. Brain. Res.* - 1995, vol. 3, p. 201-210.
- Ciampi L., Müller C. Lebensweg und Alter der Schizophrenen. Eine katamnestiche Langzeitstudie bis ins Sechste Spieljahr. - Berlin, Heidelberg, New York, 1976.
- Huber G., Gross G., Schuttler R. (1979) Schizophrenie Eine verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeitstudie Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie, Bd 21 Springer. - Berlin, Heidelberg, New York, 1984
- Harding CM., Brooks GW., Ashikaga D. et al. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness. I. Methodology, study, sample and overall status 32 years later // *Am. J. Psychiatry.* - 1987, vol. 114, p. 718-726.
- Harding CM., Brooks GW., Ashikaga D. et al. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness. II Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* - 1987, vol. 144, p. 727-735.
- Gross G., Huber G., Schuttler R. Long-term course of Schneiderian schizophrenia In Marneros A., Tsuang MT (eds). *The schizoaffective psychoses* Springer. - Berlin, Heidelberg, New York, 1986, p. 164-178.
- Schmid GB., Stassen HH., Gross G. et al. (1991) Long-term prognosis of schizophrenia. *Psychopathology* 24. - 1991, p. 130-140.
- Eggers C., Bunk D. (1997) The long term course of childhood-onset schizophrenia. A 42 year follow-up *Schizophr Bull.* - 1997, vol. 23, p. 105-117.
- Feighner JP., Robins E., Guze SB. et al. Diagnostic criteria for use in psychiatric research // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1972, vol. 26, p. 57-63.
- Spitzer RL., Endicott J., Robins E. (1978) Research Diagnostic Criteria for a selected group of functional disorders. - 1978, New York 3rd edn. New York State Psychiatric Institute.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III).* - Washington DC, 1980, 3rd edn APA.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV).* - Washington DC, 1994, 4th edn APA.
- Dilling H., Mombour W., Schmidt MH. Et al. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10, Kapitel V (F) Forschungskriterien Huber. - Bern, 1994.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-II).* - Washington DC, 1968, 2nd edn APA.
- Gross G., Huber G. Die Bedeutung der Symptome 1 Ranges für die Diagnose und Prognose der Schizophrenie In Olbrich MH (ed) *Halluzination und Wahn* Springer. - Berlin, Heidelberg, New York, 1987, p. 110-123
- Jaspers K. (1946) *Allgemeine Psychopathologie* 4th edn Springer. - Berlin, 1973, 8th edn.
- Gross G., Huber G. Depressive Syndrome im Verlauf von Schizophrenen *Fortschr // Neurol. Psychiat.* - 1980, vol. 48, p. 438-446.
- Gross G., Huber G. Endogenous - depressive symptoms in the course of schizophrenic disorders // *Neurol. Psychiatry. Brain. Res.* - 1995, vol. 3, p. 183-188.
- Huber G. (1967) Symptomwandel der Psychosen und Pharma - kopsychiatrie. In: Kranz H, Heinrich K. (eds). *Pharmako psychiatrie und Psychopathologie.* Thieme. - Stuttgart, 1967, p. 78 - 89.
- Mayer-Gross W. Die Schizophrenie. Die Klinik. In: Bumke O (ed) *Handbuch der Geisteskrankheiten.* Bd. IX Spez. Teil V. Springer. - Berlin, 1932, p. 293-578.
- Angst J. (1988) European long - term follow-up studies of schizophrenia. - *Schizophr Bull.*, 1988, vol. 14, p. 501-513.
- Hecker E (1871) Die Hebeephrenie. Ein Beitrag zur klinischen Psychiatrie // *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* - 1871, vol. 52, p. 394-429.
- Gross G., Huber G., Schuttler R. Prediction factors, anamnestic, clinical and social data of Schneiderian schizophrenia. In Marneros A., Tsuang MT (eds). *The schizoaffective psychoses* Springer. - Berlin Heidelberg New York, 1986, p. 179-187.
- Bleuler M., Huber G., Gross G. et al. Der langfristige Verlauf schizophrener Psychosen *Gemeinsame Ergebnisse zweier Untersuchungen // Nervenarzt.* - 1976, vol. 47, p. 477-481.
- Huber G., Gross G., Schuttler R., Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients // *Schizophr. Bull.* - 1980, vol. 6, p. 592-605.
- Gross G., Huber G. Classification and prognosis of schizophrenic disorders in the light of the Bonn follow-up studies // *Psychopathology.* - 1986, vol. 19, p. 50-59.
- Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen. - Berlin, 1966, 3rd edn. Akademie Verlag. Kendler KS., Tsuang MT. Nosology of paranoid schizophrenia
- and other paranoid psychoses // *Schizophr Bull.* - 1981, vol. 7, p. 594-610.
- Kendler KS., Gruenberg AM., Tsuang MT. A DSM-III family study of non-schizophrenic disorders // *Am. J. Psychiatry.* - 1986, vol. 143, p. 1098-1105.
- Rohr K. Beitrag zur Kenntnis der sogenannten schizophrenen Reaktion. Familienbild und Katamnese // *Arch. Psychiat. Nervenkr.* - 1961, vol. 201, p. 626-647.
- Scharfetter C., Nusperli M., Hurwitz E. Die sogenannte schizophrene Reaktion - eine Nachuntersuchung nach 20 Jahren // *Arch. Psychiat. Nervenkr.* - 1979, vol. 226, p. 347-368.
- Kendell S. Which schizophrenia? In Huber G (ed) *Basisstadien endogener Psychosen und das Borderline-Problem // Weissenauer Schizophrenia - Symposion Schattauer.* - Stuttgart, 1985, p.145-156.
- Gross G., Huber G. Schizophrenie - eine provisorische Konvention Zur Problematik emer Nosographie der Schizophrenien // *Psychiat. Praxis.* - 1978, vol. 5, p. 93 - 105.
- Schneider K. *Klinische Psychopathologie.* 14th unchanged edn. Mit einem Kommentar von Huber G., Gross G. Thieme. - Stuttgart, 1992.
- Huber G. Pneumencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, H 79 Springer. - Berlin Gottingen Heidelberg, 1957.
- Huber G. Chronische Schizophrenie Synopsis klinischer und neuroradiologischer Untersuchungen an defekt-schizophrenen Anstaltspatienten Huthig. - Heidelberg Frankfurt, 1961.
- Huber G. Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen *Fortschr // Neurol. Psychiat.* - 1966, vol. 34, p. 409-426.
- Huber G. Verlaufsprobleme schizophrener Erkrankungen. *Schweiz // Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.* - 1968, vol. 101, p. 346-368.

48. Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia // *Schizophr. Res.* - 1997, vol. 28, p. 177-185.
49. Janzarik W. *Schizophrenie Verlaufe Eine struktur-dynamische Interpretation* Springer. - Berlin, 1968.
50. Marneros A., Deister A., Rohde A. Schizophrenie und schizoaffektive Psychosen. Die Langzeitprognose. In: Huber G (ed) *Fortschritte in der Psychosenforschung? 7. Weissenauer Schizophrenie-Symposium*. Schattauer. - Stuttgart, 1987, p. 59-70.
51. Wing JK., Cooper J., Sartorius N. The description and classification of psychiatric symptoms. An instruction manual for PSE and CATEGO System. - London, Cambridge University Press, 1974.
52. World Health Organization. Report of the International Pilot Study of Schizophrenia. Vol. 1, 1973. The Organization, Geneva.
53. Huber G., Gross G., Klosterkötter J. Gibt es langzeit-prognostisch relevante Prädiktoren schizophrener Erkrankungen? // *Nervenheilkd.* - 1988, vol. 7, p. 92-98.
54. Huber G., Gross G., Klosterkötter J. Schizophrenien - Diagnose und Verlauf // *Nervenheilkd.* - 1988, vol. 7, p. 83-91.
55. Heiden Wad., Hafner H. The epidemiology of onset and course of schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* - 2000, vol. 250, p. 292-303.
56. Riecher-Rössler A., Rössler W. The course of schizophrenic psychoses: What do we really know? A selective review from an epidemiological perspective // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* - vol. 248, p. 189-202.
57. Angst J. Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizoaffektiver Erkrankungen und Psychosen Ergebnisse einer prospektiven Studie *Fortschr. // Neurol. Psychiat.* - 1980, vol. 48, p. 3-30.
58. Angst J. Verlauf affektiver Psychosen In Kisker KP, Lauter H, Meyer JE, Muller C, Stromgren E (eds) *Psychiatrie der Gegenwart 3rd edn Vol V.* - Springer, Berlin Heidelberg New York, 1987, p. 115-133.
59. Huber G. Klinische und psychopathologische Argumente für eine Differentialtypologie idiopathischer Psychosen In Simhandl C, Berner P, Luccioni H, Alf C (eds) *Klassifikationsprobleme in der Psychiatrie Ueberreuter.* - Wien Berlin, 1990, p. 128-145.
60. Huber G. Die Konzeption der Einheitspsychose aus der Sicht der Basisstörungslehre In Mundt C, San H (eds) *Für und Wider die Einheitspsychose Thieme.* - Stuttgart, 1992, p. 61-72.
61. Gross G., Huber G., Ambruster B. Schizoaffektive psychoses - longterm prognosis and symptomatology In Marneros A, Tsuang MT (eds). *The schizoaffektive psychoses* Springer. - Berlin Heidelberg New York, 1986, p. 188-203.
62. Perris C. A study of cycloid psychoses // *Acta. Psychiat. Scand. (Suppl.)* - 1974, p. 253.
63. Sullwold L., Huber G. *Schizophrenie Basisstörungen. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie*, Bd 42. Springer. - Berlin, Heidelberg, New York, 1986.
64. Gross G., Huber G., Schuttler R. Computerized tomography studies on schizophrenic diseases // *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* - 1982, vol. 231, p. 519-526.
65. Huber G. *Neuroradiologie und Psychiatrie* In Gruhle HW., Jung R., Mayer - Gross W., Müller M. (eds) *Psychiatrie der Gegenwart Forschung und Praxis, Bd I/B Grundlagenforschung zur Psychiatrie* Springer. Berlin Göttingen Heidelberg, 1964, p. 253-290.
66. Bleuler M. Krankheitsverlauf, Persönlichkeit und Verwandtschaft Schizophrener und ihre gegenseitigen Beziehungen Thieme. - Leipzig, 1941.
67. Huber G. Neuere Ansätze zur Überwindung des Mythos von den sog Geisteskrankheiten *Fortschr // Neurol. Psychiat.* - 1979, vol. 47, p. 449-465.
68. Gross G., Huber G. The true onset of schizophrenia in its meaning for the view of the disorder // *Neurol. Psychiatry. Brain. Res.* - 1996, vol. 4, p. 93-102.
69. Klosterkötter J. *Basissymptome und Endphänomene der Schizophrenie* Springer. - Berlin, Heidelberg, New York, 1988.
70. Huber G. Aktuelle Aspekte der Schizophrenieforschung. In Huber G (ed) *Schizophrenie und Zyklithymie Ergebnisse und Probleme Thieme.* - Stuttgart, 1969, p.188-196.
71. Gross G., Huber G. Schizophrenia spectrum - where to draw the boundary? In Maj M (ed) *Evidence and Experience in Psychiatry Vol. II, Chapter V.* - Wiley & Sons, Chichester, 1999.
72. Huber G. Prodrôme schizophrener Erkrankungen *Fortschr // Neurol. Psychiat.* - 1995, vol. 63, p. 131-138.
73. Gross G., Huber G., Klosterkötter J., Linz M. BSABS Bonner Skala für die Beurteilung von Basis-symptomen - Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms Springer. - Berlin Heidelberg New York (1992) Italian, (1994) Danish, (1995) Spanish, (1996) Japanese edition.
74. Sullwold L. *Schizophrenie*. 3rd edn. - Kohlhammer, Stuttgart, 1995.
75. Sullwold L., Herrlich J. *Psychologische Behandlung schizophrener Erkrankter*. 2nd edn. - Kohlhammer, Stuttgart, 1998.
76. Huber G. *Psychiatrie Lehrbuch für Studium und Weiterbildung* 6th edn Schattauer. - Stuttgart, New York, 1999.
77. Huber G., Gross G. Advances in therapy and prevention of schizophrenic disorders? // *Neurol. Psychiatry. Brain. Res.* - 1997, vol. 5, p. 1-8.
78. Huber G., Gross G. Conventional and newer neuroleptics in the treatment of schizophrenia spectrum disorders // *Neurol. Psychiatry. Brain. Res.* - 1999, vol. 7, p. 15-26.
79. Zubin J. Closing Comments. In: Hafner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds) *Search for the causes of schizophrenia*. Springer. - Berlin, Heidelberg, New York, 1987, p. 359-365.
80. Gross G. Therapie subklinischer (subdiagnostischer) Syndrome des Schizophreniespektrums *Fortschr // Neurol. Psychiat. (Suppl)* in press. - 2001.
81. Huber G. Die coenasthetische Schizophrenie *Fortschr // Neurol. Psychiat.* - 1957, vol. 25, p. 491-520.
82. Huber G. (ed) *Basisstadien endogener Psychosen und das Borderline-Problem 6. Weissenauer Schizophrenie-Symposium Schattauer.* - Stuttgart, New York, 1985.
83. Huber G., Gross G., Schuttler R. *Larvierte Schizophrenie? In Heinrich K. (ed) Der Schizophrene ausserhalb der Klinik* Huber. - Bern, Stuttgart, Wien, 1982, p.19-33.
84. Gross G., Huber G. Schizophrenia A provisional diagnostic convention In Maj M (ed) *Evidence and Experience in Psychiatry Vol. II, Chapter I* - Wiley & Sons, Chichester, 1999.
85. Huber G. (ed) *Idiopathische Psychosen Psychopathologie - Neurobiologie - Therapie 8. Weissenauer Schizophrenie-Symposium Schattauer.* - Stuttgart, New York, 1990.
86. Kochler K., Sauer Huber's basic symptoms: Another approach to negative psychopathology in schizophrenia // *Compr. Psychiatry.* - 1984, vol. 25 (2), p. 174-182.
87. Gross G., Huber G. Möglichkeiten und Grenzen einer Prädiktion des langfristigen therapieunabhängigen und therapieabhängigen Verlaufs schizophrener und schizoaffektiver Erkrankungen In Heinrich K, Klieser E, Lehmann E (eds) *Prädiktoren des Therapieverlaufs endogener Psychosen Schattauer.* - Stuttgart, New York, 1993, p. 17-31.
88. Huber G. (ed) *Schizophrenie und Zyklithymie Ergebnisse und Probleme Thieme.* - Stuttgart, 1969, p. 188-196.

Straipsnis parengtas pagal: Gross G., Huber G. *The Long-term Outcome of Schizophrenic and Related Disorders. A Critical Review // Neurology, Psychiatry and Brain Reserach.* - 2000, vol. 8, p. 121-130.

Parengė gyd. Jolita Bužinskienė
Vilniaus miesto Psichikos sveikatos centras

Gauta: 2001 11 05

Priimta spaudai: 2002 01 15