

**Marta Gawłowska, Jolanta Rabe-Jabłońska,
Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk**

Ocena niezależnych czynników ryzyka konwersji w psychozę w grupie osób z wysokim ryzykiem rozwoju zaburzeń psychiatrycznych

Assessment of independent risk factors of conversion into psychosis in the ultra-high risk state group of patients

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 42 675 73 71, faks 42 675 74 03

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Założenia i cel pracy: Celem pracy było poszukiwanie niezależnych czynników ryzyka konwersji w psychozę w grupie osób spełniających kryteria ryzykownego stanu psychicznego i pozostających pod ambulatoryjną opieką lekarską. **Grupa badana:** Do udziału w badaniu zakwalifikowano 71 pacjentów – 33 kobiety i 38 mężczyzn, ze średnią wieku 17,34 roku, pozostających w opiece ambulatoryjnej. Pacjenci byli kolejno włączani do badania w porządku odpowiadającym chronologii zgłaszania się do poradni. Kryterium włączenia do badania było stwierdzenie obecności stanu ryzyka rozwoju psychozy (*ultra-high risk state*, UHRS), definiowanego według zasad zaproponowanych przez zespół australijskich badaczy. Pacjenci byli następnie kwalifikowani do jednej z podgrup UHRS – w zależności od obserwowanego obrazu klinicznego. **Metoda:** W badaniu wykorzystano autorski kwestionariusz do zbierania danych demograficznych. Dane o obciążeniu rodzinnym psychozą uzyskano na podstawie wywiadu z pacjentem i/lub jego opiekunami. Od momentu włączenia uczestników do grupy UHRS co miesiąc oceniano ich stan psychiczny pod kątem wystąpienia objawów psychiatrycznych, zmiany czasu ich trwania i częstości występowania, obecności objawów depresyjnych i agresji (nasilenie oceniano w trójstopniowej skali). Na podstawie uzyskanej dokumentacji ustalono: 1) czas przejścia w psychozę – obliczany od momentu stwierdzenia UHRS do momentu wystąpienia objawów pełnej psychozy (z dokładnością do 1 miesiąca), 2) stosowane metody terapeutyczne (psychoterapia, farmakoterapia, obie formy), 3) używanie substancji psychoaktywnych po stwierdzeniu UHRS, 4) występowanie poważnych sytuacji stresujących (wg subiektywnej oceny badanych) w ostatnim półroczu przed konwersją w psychozę. **Wnioski:** 1) Stwierdzono, że w grupie badanych spełniających kryteria stanu wysokiego ryzyka rozwoju psychozy (UHRS) i pozostających pod ambulatoryjną opieką lekarską używanie marihuany było niezależnym czynnikiem ryzyka konwersji w psychozę. 2) W badanej populacji pacjentów z grupy ryzyka rozwoju psychozy nie wykazano istotnego związku pomiędzy zastosowanymi czynnikami modulującymi (w tym: stosowanymi procedurami terapeutycznymi, nasileniem objawów depresyjnych, agresji oraz obrazem klinicznym definiowanym zgodnie z kryteriami wyróżniania podgrup UHRS) z czasem pozostawania w opiece psychiatrycznej bez konwersji w psychozę.

Słowa kluczowe: psychoza, stan wysokiego ryzyka rozwoju psychozy, czynniki ryzyka konwersji w psychozę, czynniki modulujące, marihuana

Summary

Background: The aim of this study was the independent psychosis risk factors assessment in a group of subjects fulfilling the criteria of at risk mental state, under specialist outpatient psychiatric care. **Participants:** Seventy-one patients – 33 women and 38 men, were involved into this study, aged on average 17.34, all under psychiatric care. The patients were recruited into the study in the sequence of their outpatient clinic admission. The criterion to be included into the study was the diagnosis of ultra-high risk state (UHRS) – defined according to the Australian research group principles. Subsequently, the patients were divided into subgroups according to the clinical features of their mental state. **Method:** The author's demographic questionnaire was applied in the study. Information regarding the family history of psychosis was obtained from patients and/or their relatives or carers. The patients' mental state was assessed monthly – according to the presence of psychotic symptoms, change of their incidence and duration, presence of depressive symptoms or aggressive behaviour (measured by a three-level scale). On the basis of the obtained information, we evaluated: 1) conversion into psychosis time – measured from diagnosing of UHRS to the development of full-symptom psychosis, 2) therapeutic methods used (psychotherapy, pharmacotherapy or both), 3) use of psychoactive substances after being diagnosed with UHRS, 4) presence of serious life stressors (the patients' subjective estimation) – during the six-month period preceding the conversion into psychosis. **Results:** 1) In the UHRS group of patients, staying under professional outpatient psychiatric care, the use of marijuana was an independent risk factor of conversion into psychosis. 2) In the investigated group of patients with at risk mental state we did not find any correlation between modulating factors (including: therapeutic methods used, depressive symptoms, aggression or clinical features of UHRS patients' subgroups or duration of staying under professional psychiatric care) and controlled period without conversion into psychosis.

Key words: psychosis, ultra-high risk state, risk factors of conversion into psychosis, modulating factors, marihuana

WSTĘP

Badania przeprowadzone w ostatnich dwóch dekadach wskazują, że schizofrenia jest wynikiem współwystępowania genetycznej predyspozycji oraz działania stresorów środowiskowych we wczesnym okresie rozwoju człowieka (ciąży, porodu i/lub w okresie wczesnodziecięcym), powodujących zaburzenia struktury i funkcji mózgu, zwiększające podatność na rozwój tej choroby. Działające w kolejnych okresach życia osobniczego czynniki środowiskowe i stresory mogą prowadzić do powstawania zmian w OUN, wpływając na transkrypcję genów oraz, najprawdopodobniej, określone interakcje między nimi – w ten sposób zwiększając lub zmniejszając ryzyko rozwoju schizofrenii⁽¹⁻¹⁰⁾.

Taki biopsychosocjalny model schizofrenii przyniósł nadzieję na rozpoczęcie działań zapobiegających rozwojowi tej choroby. Słabo poznane uwarunkowania genetyczne schizofrenii są obecnie poza możliwościami modyfikacji poprzez dostępne oddziaływania terapeutyczne. Możliwość wpływania na niektóre potencjalnie ryzykowne czynniki zewnętrzne przyczyniła się do powstania propozycji taktyki wczesnej prewencji schizofrenii, obejmującej zasięgiem zarówno relacje w rodzinie, stan zdrowia matki w okresie planowania ciąży i w ciąży, wychowanie dziecka, jak i specjalne zalecenia dla grupy osób z genetycznym ryzykiem rozwoju choroby – posiadających krewnych, zwłaszcza I stopnia, z rozpoznaną psychozą, przede wszystkim ze schizofrenią. Powyższe zalecenia dotyczą między innymi: zaniechania używania substancji psychoaktywnych, ograniczenia spożycia alkoholu, rozwijania umiejętności społecznych, nauki pozytywnego myślenia oraz rozwoju strategii radzenia sobie ze stresem i lękiem, a także wczesnego poszukiwania specjalistycznej pomocy (psychologicznej, psychiatrycznej) w przypadku pojawienia się problemów psychicznych⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

INTRODUCTION

The studies carried out within two recent decades indicate that schizophrenia is a result of concomitance of genetic predisposition and effects of environmental stressors in early period of human development (pregnancy, delivery and/or early childhood), causing disturbances in the brain's structure and function and increasing the susceptibility to this disease. The environmental factors and stressors acting in consecutive periods of individual's life may induce changes in the central nervous system, thereby affecting the genes transcription and, most probably, specific interactions among them, thus increasing or decreasing the risk of schizophrenia⁽¹⁻¹⁰⁾.

Such biopsychosocial model of schizophrenia brought about some hope to start the measures preventing this disease. The poorly recognized genetic conditions of schizophrenia presently cannot be modified by available therapeutic measures. The possibility of affecting certain potentially risky external factors gave rise to the proposal of the tactics of early prevention of schizophrenia, comprising both family relationships, mother's health state during pregnancy planning and pregnancy, child upbringing and special recommendations for the group of people with genetic risk of the development of the disease – who have relatives, especially 1st degree relatives, with diagnosed psychosis, mostly with schizophrenia. The above recommendations among others refer to: discontinuation of the use of psychoactive substances, limited consumption of alcohol, development of social skills, positive thinking and development of the strategy of coping with stress and anxiety, as well as an early searching for specialist (psychological, psychiatric) aid when mental problems occur⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

The mentioned recommendations resulted from searching for the so called schizophrenia development risk factors^(3,4,8,9,16,17).

Wymienione zalecenia powstały w wyniku poszukiwania tzw. czynników ryzyka rozwoju schizofrenii^(3,4,8,9,16,17). Jak wynika z badań, czynniki ryzyka rozwoju schizofrenii (w tym związane z miejscem i czasem urodzenia, określonymi infekcjami okresu rozwojowego: grypa, różyczka, polio, infekcje układu oddechowego i OUN, czynnikami prenatalnymi, np. depresja matki, odżywianie się, i położniczymi: konflikt Rh, hipoksja, uszkodzenie OUN, niska waga urodzeniowa, stan przedzrutowy itd.) nieznacznie zwiększają ryzyko rozwoju schizofrenii u osób bez rodzinnej historii występowania tej choroby, a istotnie – u osób z genetycznym ryzykiem rozwoju schizofrenii (OR od 1 do 7), zależnie od rodzaju czynnika lub ich kombinacji^(3,4,8,9,11,13,17-19). Należy podkreślić, że czynniki ryzyka rozwoju schizofrenii trzeba odróżnić od, zazwyczaj dynamicznego, stanu wysokiego ryzyka rozwoju schizofrenii. Czynniki te są stabilne i nie wiążą się z obecnością, nasileniem i częstotnością objawów przypominających objawy psychotyczne.

Wraz ze wzrostem zainteresowania stanem prepsychotycznym i badaniami dotyczącymi tego zagadnienia zostały zainicjowane długo oczekiwane działania, będące w gruncie rzeczy pierwszymi próbami profilaktyki. Działania prowadzące do jak najwcześniejszego rozpoznawania psychozy, odroczenia jej rozwoju, a w przyszłości być może zahamowania konwersji stanu prepsychotycznego w psychozę można traktować jako profilaktykę wtórną (II fazy), rozumianą jako zapobieganie konsekwencjom choroby poprzez jej wczesne wykrycie (np. przesiewowe badanie skryningowe), oraz leczenie i profilaktykę III fazy – zahamowanie postępu choroby i ograniczenie jej powikłań⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Przeważnie zaburzenia psychotyczne poprzedza wyraźny okres prepsychotyczny, charakteryzujący się obecnością objawów pozytywnych lub objawów przypominających psychotyczne, klinicznie znaczących, choć najczęściej z zachowanym wobec nich krytycyzmem. Okres ten nazywany jest prodromalnym lub ryzykownym stanem psychicznym (*at risk mental state*) albo stanem wysokiego ryzyka rozwoju pełnej psychozy (*ultra-high risk state*, UHRS) – w ciągu następnych kilku tygodni, miesięcy, a nawet lat^(13,20-31). Aby rozpoznać UHRS, konieczne jest stwierdzenie co najmniej jednej z 3 grup objawów:

- 1) atenuowanych (słabo nasilonych) objawów psychotycznych (*attenuated psychotic symptoms*, APS), występujących przynajmniej raz na tydzień i obecnych co najmniej od tygodnia, lecz krócej niż 5 lat;
- 2) przelotnych, krótkotrwałych (utrzymujących się poniżej tygodnia, lecz zdarzających się co najmniej kilka razy w tygodniu w ciągu ostatnich 12 miesięcy), spontanicznie ustępujących objawów psychotycznych (*brief limited intermittent psychotic symptoms*, BLIPS);
- 3) tzw. czynników ryzyka cech i stanu (*trait and state risk factors*), do których zalicza się występowanie u pacjenta schizotypowego zaburzenia osobowości lub posiadanie krewnego I stopnia z zaburzeniami psychotycznymi (wg DSM-IV), przy współistnieniu znaczącej zmiany stanu psychicznego lub funkcjonowania (co najmniej 1 miesiąc, lecz nie dłużej niż 5 lat)^(32,33).

Autorzy propozycji wprowadzenia UHRS do nowej, piątej edycji DSM nazywają ten stan zespołem ryzyka rozwoju pierwszego

The studies indicate that the schizophrenia development risk factors (including those connected with the birth time and place, specific infections of developmental age, such as: influenza, rubella, polio, infections of the respiratory tract and CNS, prenatal factors, e.g. mother's depression, nutritional habits, and obstetrical factors: Rh incompatibility, hypoxia, CNS damage, low birth weight, pre-eclampsia etc.) slightly increase the risk of schizophrenia in people without the family history of this disease, and significantly – in those with the genetic risk of the development of schizophrenia (OR from 1 to 7), depending on the type of factor or their combination^(3,4,8,9,11,13,17-19). It should be emphasized that we have to distinguish the schizophrenia development risk factors from the usually dynamic ultra-high risk state of schizophrenia. These factors are stable and are not associated with the presence, severity or incidence of the psychotic-like symptoms.

With the increase in the interest in prepsychotic state and studies on this issue, the long-expected activities were launched, which actually were the first attempts of prevention. The activities contributing to the earliest possible diagnosis of psychosis, delaying its development, and in the future perhaps inhibition of the conversion of prepsychotic state into psychosis, may be treated as the secondary prevention (II phase) understood as prevention of the consequences of the disease through its early detection (e.g. screening test), and treatment and prevention of the III phase – inhibition of the progress of the disease and reducing its complications⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Usually the psychotic disorders are preceded by pre-psychotic period, characterized by the presence of positive symptoms or psychotic-like symptoms, clinically important, although usually with some criticism towards them. This period is called the prodromal or at risk mental state or ultra-high risk state (UHRS) – within the next several weeks, months or even years^(13,20-31). To diagnose UHRS, at least one of the following 3 groups of symptoms has to be diagnosed:

- 1) attenuated psychotic symptoms (APS) occurring at least once a week and present for at least one week but less than 5 years;
- 2) brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS), lasting less than one week but occurring at least several times a week within the past 12 months;
- 3) the so called trait and state risk factors which comprise the occurrence, in a schizotypal patient, of a personality disorder or having a 1st degree relative with psychotic disorders (acc. to DSM-IV), with a concomitant significant change of the mental state or functioning (at least 1 month but no longer than 5 years)^(32,33).

The authors of the proposal of introducing UHRS to the new, fifth edition of DSM call this state the risk syndrome for first psychosis (RSFP) or reduce the criteria to the syndrome of attenuated psychotic symptoms, considering at the same time the ethical consequences of introducing the criteria of their diagnosis to classification of mental disorders⁽³⁴⁻⁴³⁾. Patients with RSFP usually exhibit so advanced symptoms, either psychotic-like or other symptoms: negative, expressed as social anhedonia, avolition, affective flattening, depressive or anxiety

epizodu psychozy (*risk syndrome for first psychosis*, RSFP) lub zawężają kryteria tylko do zespołu atenuowanych objawów psychotycznych, rozważając jednocześnie etyczne konsekwencje wprowadzenia kryteriów ich rozpoznawania do klasyfikacji zaburzeń psychicznych⁽³⁴⁻⁴³⁾. Osoby z RSFP mają zazwyczaj już tak nasilone objawy – przypominające objawy psychotyczne (*psychotic-like*) oraz inne objawy: negatywne, wyrażające się jako społeczna anhedonia, awolucja, stępienie afektywne, depresyjne lub lękowe oraz trudności w funkcjonowaniu szkolnym/zawodowym – że często oni sami lub ich krewni/opiekunowie szukają fachowej pomocy. Z nowych badań wynika, że czas trwania RSFP u pacjentów przechodzących w psychozę wynosi średnio 1-2 lata, choć może być istotnie krótszy, np. obejmować dni lub tygodnie^(26,44-46). Na podstawie wyników licznych badań (choć przeprowadzonych na małych populacjach) oczekuje się, że u 20-50% pacjentów ze stwierdzonym RSFP psychoza pojawi się w ciągu przedziału czasowego liczącego od 1 miesiąca do 2 lat⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾. Czas konwersji RSFP w psychozę najprawdopodobniej zależy od wielu cech badanej populacji. Wiadomo też, że może być krótszy w przypadku pacjentów, którzy sami poszukują specjalistycznej pomocy, i istotnie dłuższy w przypadku grupy wyodrębnionej poprzez skryning^(23,51,52).

Niezwykle ważne są działania mające na celu opóźnienie rozwoju psychozy oraz szybkie wykrycie tego stanu u osób z wcześniejszym UHRS. W większości przeprowadzonych badań wykazano, że im późniejsze rozpoznanie schizofrenii – co zwykle oznacza dłuższy okres nielezionej psychozy (*duration of untreated psychosis*, DUP) – tym znaczniejsza utrata komórek istoty szarej OUN, większe zmniejszenie liczby połączeń neuronalnych, dłużej utrzymująca się zwiększona aktywność glutaminergiczna, prowadząca u części chorych do nieodwracalnych uszkodzeń i utraty neuronów w mechanizmie ekscytotoksyczności⁽⁵³⁻⁵⁹⁾. Zjawiska te zwykle korelują z bardziej znaczącym pogorszeniem funkcji poznawczych i ogólnego funkcjonowania pacjenta oraz przekładają się na gorsze rokowanie co do przebiegu choroby⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

Problemem w praktyce psychiatrycznej jest ustalenie okresu przejścia w pełnoobjawową psychozę. Można to uczynić wówczas, gdy spełnione są kryteria rozpoznania schizofrenii zawarte w znanych systemach diagnostycznych (ICD-10, DSM-IV) lub zastosowano system detekcji przy pomocy innych narzędzi, np. PANSS⁽⁶³⁾. Autorzy konstruktu RSFP proponują rozpoznanie psychozy, gdy spełnione są 2 podstawowe kryteria:

- A) stwierdza się obecność objawów pozytywnych, które osiągną pełne psychotyczne nasilenie;
- B) spełnione są odpowiednie kryteria częstości występowania ww. objawów (co najmniej przez 1 godzinę i co najmniej średnio przez 4 dni w tygodniu), czasu trwania (co najmniej 1 miesiąc), a także potwierdzone są poważne zaburzenia funkcjonowania (prowadzące do dezorganizacji i/lub zachowań niebezpiecznych)⁽³⁵⁾.

Połowa pacjentów, u których rozwinęła się psychoza, początkowo otrzymuje diagnozę zaburzeń ze spektrum schizofrenii, 10-25% – rozpoznanie psychozy afektywnej, pozostali – bliżej nieokreślonej psychozy nieafektywnej. Z upływem czasu rośnie liczba osób z rozpoznaniem ze spektrum schizofrenii, maleje

symptoms, as well as scholastic/occupational functioning difficulties, that they themselves, or their relatives/carers, often seek specialist aid. Recent studies indicate that the duration of RSFP in patients with conversion into psychosis on average reaches 1-2 years, although it may be significantly shorter, e.g. it may last for days or weeks^(26,44-46). According to the results of numerous studies (although they were carried out on small populations) it is expected that in 20-50% of patients with diagnosed RSFP, psychosis will occur within 1 month to 2 years⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾. The time of RSFP conversion into psychosis most probably depends on many traits of the examined population. Admittedly, it may be shorter in the case of the patients who seek themselves some specialist aid and significantly longer in the case of a group selected through screening^(23,51,52).

Extremely important are the activities aimed at delaying the development of psychosis and early detection of such state in patients with early UHRS. Most of the performed studies indicate that the later the diagnosis of schizophrenia, which usually is tantamount to a longer duration of untreated psychosis (DUP), the more pronounced the loss of the grey matter in the CNS, the more decreased is the number of neuronal connections, the longer persistent the increased glutamatergic activity causing in some patients irreversible damages and loss of neurons in the mechanism of excitotoxicity⁽⁵³⁻⁵⁹⁾. These phenomena usually correlate with a more significant deterioration of the patient's cognitive functions and general functioning and pose a worse prognosis for the course of the disease⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

It is quite difficult in psychiatric practice to establish the period of transition into a full-symptom psychosis. It can be done when the schizophrenia diagnosis criteria contained in known diagnostic systems (ICD-10, DSM-IV) are met or a system of detection using other instruments, e.g. PANSS are used⁽⁶³⁾. The authors of the RSFP construct propose to diagnose psychosis when 2 basic criteria are met:

- A) the presence of positive symptoms which reach a complete psychotic severity;
- B) appropriate criteria of the incidence of the mentioned symptoms are met (at least for 1 hour and at least on average for 4 days a week), duration (at least for 1 month), and severe functioning disorders are confirmed (leading to disorganization and/or dangerous behaviours)⁽³⁵⁾.

Half of the patients who developed psychosis initially obtain the diagnosis of disorders with schizophrenia spectrum, 10-25% – diagnosis of affective psychosis, the others – unidentified non-affective psychosis. With time the number of patients with diagnosed spectrum of schizophrenia is increased, while that with another psychosis diagnosed is decreased, whereas the number of those with affective psychosis remains stable^(34,35,64,65).

So far, the studies evaluating the efficacy of various therapeutic interventions applied in patients with UHRS have been scarce^(25,32,33,63,65-72). Experts' recommendations based on the findings of these studies prefer psychosocial effects, mostly psychological intervention with the use of cognitive-behavioural therapy (CBT)^(66,69-71,73,74). Of pharmacological methods, usually recommended is the symptomatic treatment,

z diagnozą innej psychozy, natomiast liczba osób z psychozą afektywną pozostaje stabilna^(34,35,64,65).

Dotychczas przeprowadzono nieliczne badania oceniające skuteczność różnych interwencji terapeutycznych zastosowanych u pacjentów z UHRS^(25,32,33,63,65-72). Zalecenia ekspertów, powstałe w oparciu o wyniki tych badań, preferują oddziaływania psychosocjalne, przede wszystkim interwencję psychologiczną z wykorzystaniem technik poznawczo-behawioralnych (*cognitive-behavioural therapy*, CBT)^(66,69-71,73,74). Z działań farmakologicznych najczęściej zaleca się leczenie objawowe, np. SSRI z powodu obecności objawów depresyjnych lub lękowych. Nieliczne badania wskazują, że stosowany w niskich dawkach risperidon (1-2 mg/dobę) wraz z CBT zmniejszał ryzyko przejścia w psychozę po 6 miesiącach⁽²⁰⁾, niemniej efekt ten zanikł po rocznej obserwacji⁽³⁸⁾. Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne nie wykazało podobnej skuteczności innego LPIIG – olanzapiny, za to stwierdzono istotny wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych⁽⁶⁸⁾. Z tych względów tymczasowe zalecenia ekspertów ograniczają zastosowanie LPIIG tylko do pacjentów, u których nasilenie i czas trwania objawów spełniają kryteria jednej z psychoz wg DSM-IV-TR bądź u których objawy stwarzają wysokie zagrożenie dla pacjenta lub osób z otoczenia (np. autoagresja, agresja)⁽⁷⁵⁾.

CEL PRACY

Celem pracy było poszukiwanie niezależnych czynników ryzyka konwersji w psychozę w grupie osób spełniających kryteria ryzykownego stanu psychicznego i pozostających pod ambulatoryjną opieką lekarską.

GRUPA BADANA

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 71 pacjentów – 33 kobiety i 38 mężczyzn w wieku 17,34 roku (SD 1,84), pozostających w latach 2000-2010 w opiece ambulatoryjnej lekarza specjalisty – psychiatry o długoletnim doświadczeniu zawodowym. Pacjenci byli kolejno włączani do badania w porządku odpowiadającym chronologii zgłaszania się do poradni. Kryterium włączenia do badania było stwierdzenie obecności stanu ryzyka rozwoju psychozy (*ultra-high risk state*, UHRS), zdefiniowanego według zasad zaproponowanych przez zespół australijskich badaczy⁽²⁴⁾. Pacjenci byli następnie kwalifikowani do jednej z podgrup UHRS – w zależności od obserwowanego obrazu klinicznego. Kryteria operacyjne UHRS wyróżniają 3 podgrupy objawów: a) atenuowanych (słabo nasilonych) objawów psychotycznych (*attenuated psychotic symptoms*, APS), b) przelotnych, krótkotrwałych (utrzymujących się poniżej tygodnia) objawów psychotycznych (*brief limited intermittent psychotic symptoms*, BLIPS) lub c) tzw. czynników ryzyka cech i stanu (*trait and state risk factors*, TS), do których zalicza się występowanie u pacjenta schizotypowego zaburzenia osobowości lub posiadanie krewnego I stopnia z zaburzeniami psychotycznymi, przy współistnieniu znaczącej zmiany stanu psychicznego lub funkcjonowania utrzymującego się ponad miesiąc.

e.g. SSRI, because of the presence of depressive or anxiety symptoms. Few studies indicate that risperidone used in low doses (1-2 mg/daily) with CBT decreased the risk of transition into psychosis after 6 months⁽²⁰⁾, but this effect disappeared after one-year observation⁽³⁸⁾. Randomised, controlled clinical study did not indicate a similar efficacy of another AAP – olanzapine, instead a significant increase in the risk of adverse effects was found⁽⁶⁸⁾. Therefore, the experts' temporary recommendations limit the use of AAP only to those patients in whom the severity and duration of symptoms meet the criteria of one of the psychoses according to DSM-IV-TR or in whom the symptoms cause high risks for the patient or environment people (e.g. auto-aggression, aggression)⁽⁷⁵⁾.

AIM

The study was aimed at searching for independent risk factors of conversion into psychosis in a group of patients who meet the criteria of at risk mental state and stay under outpatient health care.

EXAMINED GROUP

Qualified for participation in the study were 71 patients: 33 women and 38 men aged 17.34 (SD 1.84), who during 2000-2010 were treated in the outpatient clinic by a highly experienced specialist psychiatrist. The patients were included into the study in the sequence of admission to the outpatient clinic. The criterion of including into the study was the presence of the ultra-high risk state (UHRS), defined according to the principles proposed by a group of Australian researchers⁽²⁴⁾. The patients were subsequently qualified to one of UHRS subgroups, depending on the observed clinical picture. The UHRS operating criteria distinguish 3 subgroups of symptoms: a) attenuated psychotic symptoms (APS), b) brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) or c) the so called trait and state risk factors (TS) which comprise the occurrence of schizotypal personality disorder or having a first-degree relative with psychotic symptoms, with a significant concomitant change in mental state or functioning, lasting for over a month. All the subjects expressed their consent for participation in the study and for anonymous use of the data. The study was also approved by the Commission of Bioethics, Medical University of Łódź. The description of the examined population is presented in tables 1 and 2.

METHOD

The study used the authors' demographic questionnaire and data collected during the psychiatric examination and evaluation of the mental state during consecutive visits. All the subjects underwent the following research procedure:

- 1) establishment of the participants' demographic data;
- 2) establishment of the age at which the participants were qualified to groups APS, BLIPS or TS (age at which the mental

| Zmienna <i>Variable</i> | Poziom <i>Level</i> | N (frakcja) <i>N (fraction)</i> |
|---|--|--|
| Płeć <i>Gender</i> | Kobiety <i>Women</i> Mężczyźni <i>Men</i> | 33 (0,46) 38 (0,54) |
| Wywiad rodzinny w kierunku schizofrenii <i>Family interview towards schizophrenia</i> | Nie <i>No</i> Tak <i>Yes</i> | 53 (0,75) 18 (0,25) |
| Grupa UHR <i>UHR group</i> | BLIPS APS <i>Trait and state</i> | 26 (0,37) 28 (0,39) 17 (0,24) |
| Nasilenie objawów depresyjnych <i>Severity of depressive symptoms</i> | 0 1 2 3 | 13 (0,18) 22 (0,31) 20 (0,28) 15 (0,21) |
| Nasilenie zachowań agresywnych <i>Severity of aggressive behaviours</i> | 0 1 2 3 4 | 25 (0,35) 13 (0,18) 17 (0,24) 15 (0,21) 1 (0,01) |
| Leczenie LPIIG <i>Treatment with AAPs</i> | Nie <i>No</i> Tak <i>Yes</i> | 43 (0,61) 28 (0,39) |
| Leczenie SSRI <i>SSRI treatment</i> | Nie <i>No</i> Tak <i>Yes</i> | 50 (0,7) 21 (0,3) |
| Psychoterapia <i>Psychotherapy</i> | Nie <i>No</i> Tak <i>Yes</i> | 41 (0,58) 30 (0,42) |
| Używanie SPA <i>Use of psychoactive substances</i> | Nie <i>No</i> Tak <i>Yes</i> | 57 (0,8) 14 (0,2) |
| Używanie amfetaminy <i>Use of amphetamine</i> | Nie <i>No</i> Tak <i>Yes</i> | 62 (0,87) 9 (0,13) |
| Używanie marihuany <i>Use of marijuana</i> | Nie <i>No</i> Tak <i>Yes</i> | 62 (0,87) 9 (0,13) |
| Używanie różnych SPA <i>Use of various psychoactive substances</i> | Nie <i>No</i> Tak <i>Yes</i> | 69 (0,97) 2 (0,03) |
| Używanie sterydów <i>Use of steroids</i> | Nie <i>No</i> Tak <i>Yes</i> | 70 (0,99) 1 (0,01) |
| Narażenie na sytuacje traumatyczne <i>Exposure to traumatic situations</i> | Nie <i>No</i> Tak <i>Yes</i> | 40 (0,56) 31 (0,44) |
| <p>Różnice w liczebnościach wynikają z braku danych. UHR – stan wysokiego ryzyka rozwoju psychozy; BLIPS – grupa przelotnych, krótkotrwałych objawów psychotycznych; APS – grupa atenuowanych objawów psychotycznych; trait and state – grupa tzw. czynników ryzyka cech i stanów; LPIIG – leki przeciwpsychotyczne II generacji; SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; SPA – substancje psychoaktywne <i>The differences in numbers result from the lack of data.</i> UHR – ultra-high risk of psychosis; BLIPS – brief limited intermittent psychotic symptoms; APS – attenuated psychotic symptoms; trait and state – group of the so called risk of traits and states; AAPs – atypical antipsychotics; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors; SPA – psychoactive substances</p> | | |

Tabela 1. Opis badanej populacji – zmienne jakościowe i porządkowe

Table 1. Description of the examined population – qualitative and ordinal variables

Wszyscy badani wyrazili zgodę na udział w badaniu i anonimowe wykorzystanie danych. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Charakterystykę badanej populacji przedstawiają tabele 1 i 2.

METODA

W badaniu wykorzystano autorski kwestionariusz demograficzny oraz dane zbierane zarówno w trakcie badania psychiatrycznego, jak i oceny stanu psychicznego podczas kolejnych wizyt. Wszyscy badani podlegali następującej procedurze badawczej:

- 1) ustalenie danych demograficznych uczestników;
- 2) ustalenie wieku, w którym zakwalifikowano uczestników do grupy APS, BLIPS lub TS (wiek, w którym rozpoczęto monitorowanie stanu psychicznego i podjęto określone działania terapeutyczne);
- 3) ocena współwystępowania objawów depresyjnych i agresji;
- 4) ustalenie obciążenia rodzinnego psychozą (wywiad z pacjentem, rodzicami, krewnymi/opiekunami);
- 5) ustalenie na podstawie zebranej dokumentacji (historia choroby, zawarty w niej wywiad z pacjentem, rodziną, oceny stanu psychicznego podczas kolejnych wizyt dokonane przez lekarza) następujących parametrów:
 - czas przejścia w psychozę (obliczany od momentu stwierdzenia UHR do momentu pojawienia się pełnej psychozy z dokładnością do 1 miesiąca – ze względu na długość odstępów między wizytami monitorującymi stan psychiczny),
 - stosowane metody terapeutyczne (psychoterapia, farmakoterapia, obie formy),
 - używanie substancji psychoaktywnych (SPA) po stwierdzeniu UHRS,
 - występowanie poważnych sytuacji stresujących (wg subiektywnej oceny badanych) w ostatnim półroczu przed konwersją w psychozę.

Nasilenie objawów depresyjnych oraz zachowań agresywnych oceniono za pomocą skali porządkowej o 3 stopniach nasilenia.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizowano dane dotyczące:

- 1) osób, u których po pewnym okresie nastąpiło przejście w pełnoobjawową psychozę;
- 2) osób, które przerwały opiekę – nie wiadomo, czy nastąpiła u nich konwersja w psychozę;
- 3) osób, które nadal pozostają w opiece – wciąż nie nastąpiła u nich konwersja w psychozę.

state monitoring started and specific therapeutic procedures were undertaken);

- 3) evaluation of the concomitance of depressive symptoms and aggression;
- 4) establishment of the family history of psychosis (interview with the patient, parents, relatives/carers);
- 5) establishing, according to the collected information (medical history, including the interview with the patient, family, evaluation of the mental state during consecutive visits, carried out by the doctor) the following parameters:
 - time of transition into psychosis (calculated from the moment UHR is found to the moment full psychosis occurs, with up to 1 month accuracy – due to the length of intervals between the visits monitoring the mental state),
 - applied therapeutic methods (psychotherapy, pharmacotherapy, both forms),
 - use of psychoactive substances after UHRS is found,
 - occurrence of severe stressors (acc. to subjective evaluation of the examined patients) in the last half year before the conversion into psychosis.

The severity of depressive symptoms and aggressive behaviours was evaluated using an ordinal scale of 3-degree severity.

STATISTICAL ANALYSIS

Analysed data related to:

- 1) patients in whom after a certain time a conversion into full-symptom psychosis occurred;
- 2) patients who discontinued the care – we do not know if they underwent a conversion into psychosis;
- 3) patients who are still under care – they have not undergone any conversion into psychosis yet.

The evaluation of the correlation of demographic variables describing the type and course of clinical symptoms as well as the type of applied therapeutic procedures with the duration of staying without conversion into the psychotic disorder was carried out in two stages. In the first stage, unidimensional analyses were made. In the case of qualitative variables the survival curves without conversion were compared in the distinguished groups, using the log-rank test (for 2-level variables) or test χ^2 when comparing 3 groups. For quantitative variables in unidimensional analyses the Cox proportional hazard model was used. All the above mentioned unidimensional analyses adopted the $\alpha \leq 0.1$ significance level. To exclude the impact of disturbing variables, multidimensional analyses were carried out, using the Cox proportional hazard model. All variables which

| Zmienna Variable | Średnia Mean value | Mediana Median | Minimum Minimum | Maksimum Maximum | Q1 | Q3 | SD |
|--|-----------------------|-------------------|--------------------|---------------------|------|------|------|
| Wiek Age | 17,34 | 17,0 | 15,0 | 21,0 | 16,0 | 18,0 | 1,84 |
| Q1 – dolny kwartył; Q3 – górny kwartył; SD – odchylenie standardowe Q1 – lower quartile; Q3 – upper quartile; SD – standard deviation | | | | | | | |

Tabela 2. Opis badanej populacji – zmienne ilościowe

Table 2. Description of the examined population – quantitative variables

Ocenę związku zmiennych demograficznych, opisujących rodzaj i przebieg występujących objawów klinicznych, oraz rodzaju stosowanych procedur terapeutycznych z czasem pozostawania bez konwersji do zaburzenia psychiatrycznego wykonano w dwóch etapach. W pierwszym etapie wykonano analizy jednowymiarowe. W przypadku zmiennych jakościowych porównywano krzywe przeżycia bez konwersji w wyróżnionych grupach za pomocą testu log-rank (dla zmiennych o 2 poziomach) lub testu χ^2 przy porównaniu 3 grup. Dla zmiennych ilościowych w analizach jednowymiarowych korzystano z modelu proporcjonalnego hazardu Coksa. We wszystkich powyżej opisanych analizach jednowymiarowych przyjęto poziom istotności $\alpha \leq 0,1$. Celem wykluczenia wpływu zmiennych zakłócających przeprowadzono analizy wielowymiarowe z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coksa. Wszystkie zmienne, które w analizach jednowymiarowych były istotnie związane

| Zmienna <i>Variable</i> | L | p |
|---|-------|---------------|
| Płeć <i>Gender</i> | 1,605 | 0,1 |
| Wywiad rodzinny <i>Family interview</i> | 0,419 | 0,675 |
| Leczenie LPIIG <i>Treatment with AAPs</i> | 0,029 | 0,3033 |
| Leczenie SSRI <i>Treatment with SSRI</i> | 0,925 | 0,3555 |
| Psychoterapia <i>Psychotherapy</i> | 1,184 | 0,2365 |
| Używanie SPA <i>Use of psychoactive substances (SPA)</i> | 2,078 | 0,0377 |
| Używanie amfetaminy <i>Use of amphetamine</i> | 1,184 | 0,2365 |
| Używanie marihuany <i>Use of marijuana</i> | 2,314 | 0,0206 |
| Używanie różnych SPA <i>Use of various psychoactive substances (SPA)</i> | 0,813 | 0,416 |
| Używanie sterydów <i>Use of steroids</i> | 1,124 | 0,2612 |
| Narażenie na sytuacje traumatyczne <i>Exposure to traumatic situations</i> | 0,936 | 0,3495 |

L – statystyka testu log-rank; p – wartość prawdopodobieństwa testowego dla testu log-rank; **podkreśleniem** zaznaczono zmienne włączone do analiz wielowymiarowych
L – statistics of log-rank test; p – test probability value for log-rank test; underlined are variables included into multidimensional analyses

Tabela 3. Porównanie krzywych przeżycia bez konwersji w psychozę; analizy jednowymiarowe dla zmiennych jakościowych o liczbie poziomów równej 2; analizy jednowymiarowe; test log-rank

Table 3. Comparison of survival curves without conversion into psychosis; unidimensional analyses for qualitative variables with the levels number equal to 2; unidimensional analyses; log-rank test

w unidimensional analyses were significantly correlated with the survival time were included into multidimensional analyses. The $\alpha < 0.05$ significance level was assumed in multidimensional analyses.

RESULTS

In the group of 71 patients, 46 developed schizophrenic psychosis, which constituted 64.79% of the entire observed population.

Unidimensional analyses demonstrated a significant correlation of the following variables with the survival curves without conversion: gender, age, use of psychoactive substances, use of marihuana; the duration of being under care without conversion was significantly longer for women, people who did not use any psychoactive substances or marihuana, and young people (below the 17 years median). No significant correlation was observed of the other analysed variables with the duration of survival without conversion. The results of unidimensional analyses are presented in tables 3-5.

Multidimensional analyses included the following variables: gender, age and use of marihuana. Excluded from the analysis was the variable of using psychoactive substances because of its correlation with using marihuana. In this way inclusion, into analysis, of the variables bearing the same information was avoided. The model consisting of the above described variables was on the border of significance ($\chi^2 = 7.918$, $df = 3$, $p = 0.051$). The results of multidimensional analyses are presented in table 6.

Multidimensional analyses indicated a significant correlation between the use of marihuana and the survival time without conversion. People from the UHR group who did not admit having used marihuana were characterized by a significantly longer duration of staying under care without the conversion into psychosis, as compared to those who declared having used marihuana. The survival curves without conversion into psy-

| Zmienna <i>Variable</i> | χ^2 (<i>df</i>) | p |
|--|---------------------------|--------|
| Nasilenie objawów depresyjnych <i>Severity of depressive symptoms</i> | 0,162 (2) | 0,9227 |
| Nasilenie zachowań agresywnych <i>Severity of aggressive behaviours</i> | 1,209 (2) | 0,5462 |
| Grupa UHR <i>UHR group</i> | 1,979 (2) | 0,3718 |

χ^2 – wartość statystyki χ^2 ; *df* – liczba stopni swobody; p – wartość prawdopodobieństwa testowego dla testu χ^2
 χ^2 – value of statistics χ^2 ; df – number of degrees of freedom; p – value of test probability for test χ^2

Tabela 4. Porównanie krzywych przeżycia bez konwersji w psychozę w grupach dla zmiennych jakościowych o liczbie poziomów większej niż 2; analizy jednowymiarowe

Table 4. Comparison of survival curves without conversion into psychosis in groups for qualitative variables, with the number of levels higher than 2; unidimensional level

| Zmienna <i>Variable</i> | Statystyka Walda <i>Wald statistic</i> | p | Ryzyko względne (RR) <i>Relative risk (RR)</i> | Ryzyko względne (RR) 95% dolna granica <i>Relative risk (RR)</i> <i>95% lower limit</i> | Ryzyko względne (RR) 95% górna granica <i>Relative risk (RR)</i> <i>95% upper limit</i> |
|---|---|---------------|---|---|---|
| Wiek <i>Age</i> | 2,812 | 0,0936 | 1,150026 | 0,976668 | 1,354154 |
| <p>p – wartość asymptotycznego dwustronnego prawdopodobieństwa testowego dla statystyki Walda; podkreśleniem zaznaczono zmienne włączone do analiz wielowymiarowych p – value of asymptotic bilateral test probability for Wald statistics; <u>underlined</u> are variables included into multidimensional analyses</p> | | | | | |

Tabela 5. Związek wieku z czasem przeżycia bez konwersji w psychozę; model proporcjonalnego hazardu Coksa
 Table 5. Correlation of age with the survival time without conversion into psychosis; Cox proportional hazard model

z czasem przeżycia, włączano do analizy wielowymiarowych. W analizach wielowymiarowych przyjęto poziom istotności $\alpha < 0,05$.

WYNIKI

W grupie 71 pacjentów u 46 doszło do rozwoju psychozy schizofrenicznej, co stanowiło 64,79% całej obserwowanej populacji.

Analizy jednowymiarowe wykazały istotny związek z czasem przeżycia bez konwersji następujących zmiennych: płeć, wiek, używanie SPA, używanie marihuany, przy czym czas pozostawania w opiece bez konwersji był istotnie dłuższy dla kobiet, osób nieużywających SPA i marihuany oraz osób młodszych (poniżej mediany 17 lat). Nie obserwowano istotnego związku pozostałych analizowanych zmiennych z czasem przeżycia bez konwersji. Wyniki analiz jednowymiarowych przedstawiono w tabelach 3-5.

Do analiz wielowymiarowych włączono zmienne: płeć, wiek oraz używanie marihuany. Wykluczono z analizy zmienną używanie SPA ze względu na skorelowanie tej zmiennej z używaniem marihuany. Uniknięto w ten sposób włączania do analizy zmiennych niosących tę samą informację. Model składający się z opisanych wyżej zmiennych był na granicy istotności ($\chi^2 = 7,918$, $df = 3$, $p = 0,051$). Wyniki analiz wielowymiarowych przedstawiono w tabeli 6.

chos in the groups distinguished by the use of marihuana are presented in fig. 1.

LIMITATIONS OF THE STUDY

The examined population was small, besides it did not meet the representativeness criteria because it was not randomised from the general population from which a group meeting the UHRS criteria was selected. Identification of patients with UHRS in the general population, despite the existing criteria, is difficult for many reasons (organizational, ethical and economic), although it has been carried on in planned research pending worldwide^(11,36,37). It is difficult to determine the size of the population in which people with UHRS should be searched, because the prevalence of the syndrome in general population is not known. We also know that mild, single psychotic-like symptoms which pass spontaneously, do not disturb functioning and do not cause suffering, are quite common among adolescents and young adults⁽³⁶⁾. In practice, those qualified to the UHRS group are usually the people who report for specialist aid because of a significant deterioration of functioning, discomfort and suffering, as was the case of the evaluated group of persons. Evaluated were the data coming from a naturalistic study in which the examined persons, depending on the state, clinical picture, functioning and consent, were subjected to various types of intervention during

| Zmienna <i>Variable</i> | Statystyka Walda <i>Wald statistic</i> | p | Ryzyko względne (RR) <i>Relative risk (RR)</i> | Ryzyko względne (RR) 95% dolna granica <i>Relative risk (RR)</i> <i>95% lower limit</i> | Ryzyko względne (RR) 95% górna granica <i>Relative risk (RR)</i> <i>95% upper limit</i> |
|---|---|---------------|---|---|---|
| Wiek <i>Age</i> | 2,541 | 0,1110 | 1,14 | 0,97 | 1,34 |
| Płeć <i>Gender</i> | 0,495 | 0,4816 | 1,23 | 0,69 | 2,22 |
| Używanie marihuany <i>Use of marihuana</i> | 3,884 | 0,0488 | 2,21 | 1,00 | 4,88 |
| <p>p – wartość asymptotycznego dwustronnego prawdopodobieństwa testowego dla statystyki Walda p – value of asymptotic bilateral test probability for Wald statistics</p> | | | | | |

Tabela 6. Związek zmiennych jakościowych i ilościowych z czasem przeżycia bez konwersji; analizy wielowymiarowe, model proporcjonalnego hazardu Coksa: $\chi^2 = 7,918$, $df = 3$, $p = 0,051$

Table 6. Correlation of qualitative and quantitative variables with the survival time without conversion; multidimensional analyses, Cox proportional hazard model: $\chi^2 = 7,918$, $df = 3$, $p = 0,051$

Analizy wielowymiarowe wykazały istotny związek używania marihuany z czasem przeżycia bez konwersji. Osoby z grupy UHR, które nie deklarowały używania marihuany, cechowały się istotnie dłuższym czasem pozostawania w opiece bez konwersji w psychozę w porównaniu z osobami deklarującymi używanie marihuany. Krzywe przeżycia bez konwersji w psychozę w grupach wyróżnionych ze względu na używanie marihuany przedstawia rys. 1.

OGRANICZENIA BADANIA

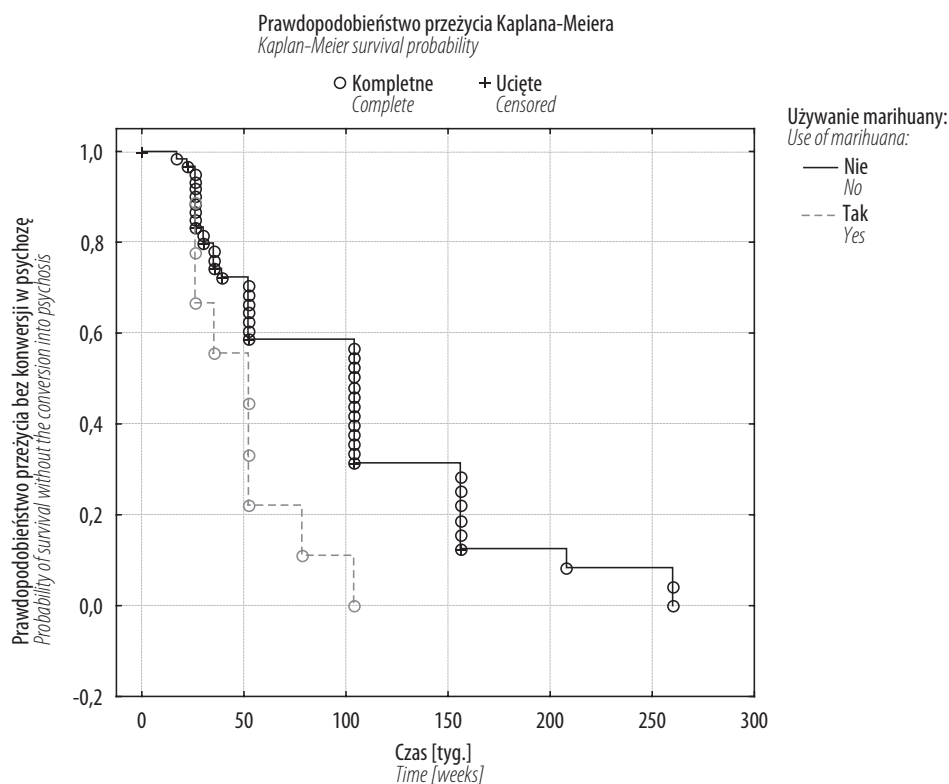
Badana populacja była nieduża, nie spełniała też kryteriów reprezentatywności, ponieważ nie została wylosowana z populacji ogólnej, z której wyloniono grupę spełniającą kryteria UHRs. Identyfikacja osób z UHRs w ogólnej populacji, pomimo istniejących kryteriów, jest trudna z wielu powodów: organizacyjnych, etycznych i ekonomicznych, choć realizowana w zaplanowanych, toczących się na świecie badaniach^(11,36,37). Trudno ustalić wielkość populacji, w której należy poszukiwać osób z UHRs, bo rozpowszechnienie zespołu w populacji ogólnej nie jest znane. Wiadomo też, że łagodne, pojedyncze objawy przypominające psychotyczne – przemijające spontanicznie, niezaburzające funkcjonowania i niebędące przedmiotem cierpienia – są dość powszechne w populacji ado-

observation, which, unfortunately, gave rise to too small subgroups of patients.

DISCUSSION

A high rate of conversion into psychosis in the examined group with UHRs (approx. 65%), as compared to other studies^(14,52,63,69), probably results from the fact that the participants of our study turned for psychiatric aid in a later stage of the development of psychotic disturbances, as compared to those included in comparable studies after their active searching – the use of screening with various research tools^(21,25,51,63).

In the performed study we have not found any significant effect of analysed independent variables: age, gender, family history of psychosis, picture of UHRs (ASP, BLIPS, TS), presence of depressive symptoms, deteriorated aggression and types of therapy (pharmacological: SSRI or AAPs, psychotherapy or pharmacotherapy with psychotherapy), presence of severe stressors in the last six months preceding the transition of UHRs into psychosis, on the risk of conversion into full-symptom psychosis. The hitherto carried out studies indicate that within the analysed variables an increase in the risk of transition into psychosis is among other associated with the presence of severe chronic depressive symptoms and use of psy-



Rys. 1. Porównanie krzywych przeżycia bez konwersji w psychozę dla osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju psychozy w grupach wyróżnionych ze względu na używanie marihuany

Fig. 1. Comparison of the survival curves without conversion into psychosis for people at high risk of developing psychosis in groups distinguished due to the use of marijuana

lescentów i młodych dorosłych⁽³⁶⁾. W praktyce najczęściej kwalifikuje się do grupy UHRS osoby zgłaszające się po pomoc specjalistyczną z powodu istotnego pogorszenia funkcjonowania i dyskomfortu oraz cierpienia – tak też było w przypadku ocenianej grupy osób. Oceniano dane pochodzące z badania naturalistycznego, w którym badani, zależnie od stanu, obrazu klinicznego, funkcjonowania oraz zgody, podlegali różnym rodzajom interwencji w okresie obserwacji, co niestety prowadziło do powstania mało licznych podgrup pacjentów.

OMÓWIENIE

Wysoki wskaźnik konwersji w psychozę wśród badanej grupy z UHRS (około 65%), w porównaniu z innymi badaniami^(14,52,63,69), prawdopodobnie wynika z faktu, że uczestnicy naszego badania poszukiwali pomocy psychiatrycznej w późniejszym okresie rozwoju zaburzeń psychotycznych niż osoby włączone do porównywalnych badań po aktywnym ich poszukiwaniu – zastosowaniu skryningu przy pomocy różnych narzędzi badawczych^(21,25,51,63).

W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono istotnego wpływu analizowanych zmiennych niezależnych: wieku, płci, rodzinnego obciążenia psychozą, obrazu UHRS (ASP, BLIPS, TS), obecności objawów depresyjnych, nasilenia agresji i rodzaju terapii (farmakologicznej: SSRI lub LPIIG, psychoterapii lub farmakoterapii i psychoterapii), obecności poważnych czynników stresowych w ostatnim półroczu poprzedzającym przejście UHRS w psychozę na ryzyko konwersji w pełnoobjawową psychozę. W przeprowadzonych do tej pory badaniach wskazywano, że spośród analizowanych zmiennych zwiększenie ryzyka przejścia w psychozę łączy się między innymi z obecnością nasilonych, przewlekłych objawów depresyjnych i używaniem substancji psychoaktywnych. W naszym badaniu potwierdzono tylko to ostatnie spostrzeżenie, tzn. zwiększenie ryzyka przejścia w psychozę u osób używających pochodne konopi indyjskich (marihuany) po stwierdzeniu UHRS. Dane te są zbieżne z doniesieniami większości badaczy^(15,50,65,68,70). Istnieją jednak pojedyncze doniesienia o braku takiej zależności w przypadku osób z UHRS⁽⁶¹⁾.

Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika również, że działania psychoterapeutyczne, przede wszystkim CBT, i być może niskie dawki LPIIG lub SSRI, stosowane w pierwszym roku UHRS, mogą wydłużać czas do przejścia w psychozę. Te spostrzeżenia nie potwierdziły się w naszym badaniu. Także rodzinne obciążenie psychozą nie wiązało się z istotnie krótszym czasem przejścia w psychozę w porównaniu z czasem obliczonym dla osób bez takiego obciążenia. Niestety, inne czynniki uznawane za predyktory przejścia w psychozę UHRS, np. postępująca utrata substancji szarej stwierdzana w neuroobrazowaniu, pogorszenie funkcji poznawczych i językowych, nie były badane.

Podsumowując, można powiedzieć, że w przypadku osób spełniających kryteria UHRS należy, poza zalecanymi powszechnie interwencjami psychologiczno-farmakologicznymi, prowadzić także edukację i działania zmierzające do nieużywania substancji psychoaktywnych.

choactive substances. Our study confirmed only the latter observation, i.e. an increased risk of transition into psychosis in those who use cannabis derivatives (marihuana) after ascertainment of UHRS. Such data are consistent with the reports of most researchers^(15,50,65,68,70). There are, however, single reports about the lack of such a correlation in the case of people with UHRS⁽⁶¹⁾.

The studies carried out so far indicate also that psychotherapeutic activities, mostly CBT, along with, perhaps, low doses of AAPs or SSRI used in the first year of UHRS, may extend the time of the transition into psychosis. Such observations have not been confirmed in our study. Also the family history of psychosis was not correlated with a significantly shorter duration of the transition into psychosis, as compared to the time calculated for those without such a history. Unfortunately, other factors considered to be the predictors of the UHRS transition into psychosis, e.g. the progressing loss of the grey substance, found in neuroimaging, deterioration of cognitive and language-related functions, have not been investigated.

Concluding, we can say that in the case of the people meeting the UHRS criteria we should, apart from the commonly recommended psychological and pharmacological interventions, conduct also education and measures aimed at preventing the use of psychoactive substances.

CONCLUSIONS

1. It has been found out that in the examined group of patients meeting the criteria of the ultra-high risk state (UHRS) and staying under the outpatient health care, the use of marihuana was an independent factor of the risk of conversion into psychosis.
2. The examined population of patients with the risk of developing psychosis no significant correlation was found between the applied therapeutic procedures, severity of depressive symptoms, aggression, clinical picture defined according to the criteria of distinguishing the UHRS subgroups with the duration of staying under the care without the conversion into psychosis.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Done D.J., Johnstone E.C., Frith C.D. i wsp.: Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *BMJ* 1991; 302: 1576-1580.
2. Fatemi S.H., Folsom T.D.: The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr. Bull.* 2009; 35: 528-548.
3. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Bertens M.G. i wsp.: Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 244-250.
4. Kupfer D.J.: Proposed Draft Revisions to DSM Disorders and Criteria 2010. Adres: <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=412>.

WNIOSKI

1. Stwierdzono, że w badanej grupie pacjentów spełniających kryteria ryzykownego stanu psychicznego (UHRS) i pozostających pod ambulatoryjną opieką lekarską używanie marihuany było niezależnym czynnikiem ryzyka konwersji w psychozę.
 2. W badanej populacji pacjentów z ryzykiem rozwoju psychozy nie wykazano istotnego związku stosowanych procedur terapeutycznych, nasilenia objawów depresyjnych, agresji, obrazu klinicznego definiowanego zgodnie z kryteriami wyróżniania podgrup UHRS z czasem pozostawania w opiece bez konwersji w psychozę.
-
5. Møller P., Husby R.: The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophr. Bull.* 2000; 26: 217-232.
 6. Remington G., Shammi C.: The use of pharmacotherapy in the prodrome of schizophrenia. *CNS Spectr.* 2004; 9: 579-586.
 7. Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Klosterkötter J.: Probably at-risk, but certainly ill – advocating the introduction of a psychosis spectrum disorder in DSM-V. *Schizophr. Res.* 2010; 120: 23-37.
 8. Suzuki M., Nohara S., Hagino H. i wsp.: Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophr. Res.* 2002; 55: 41-54.
 9. Thompson P.M., Vidal C., Giedd J.N. i wsp.: Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001; 98: 11650-11655.
 10. Warner R.: Problems with early and very early intervention in psychosis. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 2005; 48: s104-s107.
 11. Geddes J.R., Lawrie S.M.: Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 1995; 167: 786-793.
 12. Klosterkötter J., Hellmich M., Steinmeyer E.M., Schultze-Lutter F.: Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001; 58: 158-164.
 13. Peterson D.R.: The ethics of research into schizophrenia prevention: a carer's perspective. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2000; 34 supl.: S201-S203.
 14. Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Salokangas R.K. i wsp.: Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67: 241-251.
 15. Semple D.M., McIntosh A.M., Lawrie S.M.: Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J. Psychopharmacol.* 2005; 19: 187-194.
 16. Fuchs J., Steinert T.: Duration of untreated psychosis (DUP): an useful predictor of outcome in schizophrenia? *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2004; 72: 79-87.
 17. Klosterkötter J.: Indicated prevention of schizophrenia. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2008; 105: 532-539.
 18. Verdoux H., Geddes J.R., Takei N. i wsp.: Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 1220-1227.
 19. Verdoux H., Cougnard A.: The early detection and treatment controversy in schizophrenia research. *Curr. Opin. Psychiatry* 2003; 16: 175-179.
 20. Chung Y.S., Kang D.H., Shin N.Y. i wsp.: Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2008; 99: 111-118.
 21. Correll C.U., Hauser M., Auther A.M., Cornblatt B.A.: Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2010; 51: 390-431.
 22. Klaassen M.C., Nieman D.H., Becker H.E., Linszen D.H.: Is there any point in detecting high risk factors prior to a first psychosis? *Tijdschr. Psychiatr.* 2006; 48: 467-476.
 23. McGorry P.D., Killackey E.J.: Early intervention in psychosis: a new evidence based paradigm. *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* 2002; 11: 237-247.
 24. McGorry P.D., Nelson B., Amminger G.P. i wsp.: Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 1206-1212.
 25. Murray R.M.: Neurodevelopmental schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 1994; (25): 6-12.
 26. Nakamura M., Salisbury D.F., Hirayasu Y. i wsp.: Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol. Psychiatry* 2007; 62: 773-783.
 27. Warner R.: The prevention of schizophrenia: what interventions are safe and effective? *Schizophr. Bull.* 2001; 27: 551-562.
 28. Wright P., Takei N., Rifkin L., Murray R.M.: Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 1714-1720.
 29. van Os J., Bak M., Hanssen M. i wsp.: Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 319-327.
 30. Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P., McGorry P.D.: Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr. Res.* 2004; 67: 131-142.
 31. Yung A.R., Yuen H.P., McGorry P.D. i wsp.: Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2005; 39: 964-971.
 32. McGorry P.D., Edwards J., Mihalopoulos C. i wsp.: EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr. Bull.* 1996; 22: 305-326.
 33. McGorry P.D., Yung A., Phillips L.: Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr. Res.* 2001; 51: 17-29.
 34. Corcoran C.M., First M.B., Cornblatt B.: The psychosis risk syndrome and its proposed inclusion in the DSM-V: a risk-benefit analysis. *Schizophr. Res.* 2010; 120: 16-22.
 35. Kotlicka-Antczak M., Gmitrowicz A., Sobów T.M., Rabe-Jabłońska J.: Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *J. Psychiatr. Res.* 2001; 35: 249-257.
 36. Lin H.C., Lee H.C., Tang C.H., Chen Y.H.: The relation between maternal schizophrenia and low birth weight is modified by paternal age. *Can. J. Psychiatry* 2010; 55: 377-385.
 37. Morrison A.P., Bentall R.P., French P. i wsp.: Randomised controlled trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high-risk individuals. Study design and interim analysis of transition rate and psychological risk factors. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 2002; 43: s78-s84.
 38. Morrison A.P., French P., Parker S. i wsp.: Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr. Bull.* 2007; 33: 682-687.
 39. Wilke M., Kaufmann C., Grabner A. i wsp.: Gray matter changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a statistical parametric mapping study. *Neuroimage* 2001; 13: 814-824.
 40. Wood S.J., Pantelis C., Proffitt T. i wsp.: Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol. Med.* 2003; 33: 1239-1247.

41. Velthorst E., Nieman D.H., Becker H.E. i wsp.: Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr. Res.* 2009; 109: 60-65.
42. Yang L.H., Wonpat-Borja A.J., Opler M.G., Corcoran C.M.: Potential stigma associated with inclusion of the psychosis risk syndrome in the DSM-V: an empirical question. *Schizophr. Res.* 2010; 120: 42-48.
43. Yung A.R., Nelson B., Thompson A.D., Wood S.J.: Should a "Risk Syndrome for Psychosis" be included in the DSMV? *Schizophr. Res.* 2010; 120: 7-15.
44. Addington J., Van Mastrigt S., Addington D.: Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychol. Med.* 2004; 34: 277-284.
45. Beiser M., Erickson D., Fleming J.A., Iacono W.G.: Establishing the onset of psychotic illness. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 1349-1354.
46. Carr V., Halpin S., Lau N. i wsp.: A risk factor screening and assessment protocol for schizophrenia and related psychosis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2000; 34 suppl.: S170-S180.
47. Birchwood M., Fiorillo A.: The critical period for early intervention. *Am. J. Psychiatr. Rehabil.* 2000; 4: 182-198.
48. Cannon T.D., Cadenhead K., Cornblatt B. i wsp.: Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65: 28-37.
49. Drake R.J., Haley C.J., Akhtar S., Lewis S.W.: Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2000; 177: 511-515.
50. Ferdinand R.F., Sondejker F., van der Ende J. i wsp.: Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005; 100: 612-618.
51. Killackey E., Yung A.R.: Effectiveness of early intervention in psychosis. *Curr. Opin. Psychiatry* 2007; 20: 121-125.
52. McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D. i wsp.: Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 790-799.
53. Cahn W., Rais M., Stigter F.P. i wsp.: Psychosis and brain volume changes during the first five years of schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009; 19: 147-151.
54. French P., Shryane N., Bentall R.P. i wsp.: Effects of cognitive therapy on the longitudinal development of psychotic experiences in people at high risk of developing psychosis. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 2007; 51: s82-s87.
55. Häfner H., Maurer K., Ruhrmann S. i wsp.: Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2004; 254: 117-128.
56. Harrigan S.M., McGorry P.D., Krstev H.: Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? *Psychol. Med.* 2003; 33: 97-110.
57. Morrison A.P., French P., Walford L. i wsp.: Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* 2004; 185: 291-297.
58. Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Klosterkötter J.: Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 suppl. 3: S162-S167.
59. Simon A.E., Cattapan-Ludewig K., Zmilacher S. i wsp.: Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr. Bull.* 2007; 33: 761-771.
60. Eastvold A.D., Heaton R.K., Cadenhead K.S.: Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr. Res.* 2007; 93: 266-277.
61. Phillips L.J., Curry C., Yung A.R. i wsp.: Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an 'ultra' high-risk group. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2002; 36: 800-806.
62. Sullivan E.V., Shear P.K., Lim K.O. i wsp.: Cognitive and motor impairments are related to gray matter volume deficits in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1996; 39: 234-240.
63. Lemos-Giráldez S., Vallina-Fernández O., Fernández-Iglesias P. i wsp.: Symptomatic and functional outcome in youth at ultra-high risk for psychosis: a longitudinal study. *Schizophr. Res.* 2009; 115: 121-129.
64. French P., Morrison A.P.: *Early Detection and Cognitive Therapy for People at High Risk of Developing Psychosis: A Treatment Approach.* John Wiley & Sons, Ltd., Chichester 2004.
65. Kristensen K., Cadenhead K.S.: Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res.* 2007; 151: 151-154.
66. Bechdolf A., Wagner M., Veith V. i wsp.: Randomized controlled multicentre trial of cognitive behaviour therapy in the early initial prodromal state: effects on social adjustment post treatment. *Early Interv. Psychiatry* 2007; 1: 71-78.
67. Jones P.B., Rantakallio P., Hartikainen A.L. i wsp.: Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 355-364.
68. Le Bec P.Y., Fatséas M., Denis C. i wsp.: Cannabis and psychosis: search of a causal link through a critical and systematic review. *Encephale* 2009; 35: 377-385.
69. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J. i wsp.: 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.
70. McGrath J., Welham J., Scott J. i wsp.: Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67: 440-447.
71. Miller T.J., McGlashan T.H., Rosen J.L. i wsp.: Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 863-865.
72. Yung A., Phillips L., McGorry P.D.: *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase.* Taylor & Francis, London 2004.
73. Bechdolf A., Veith V., Schwarzer D. i wsp.: Cognitive-behavioral therapy in the pre-psychotic phase: an exploratory study. *Psychiatry Res.* 2005; 136: 251-255.
74. Christodoulides T., Dudley R., Brown S. i wsp.: Cognitive behaviour therapy in patients with schizophrenia who are not prescribed antipsychotic medication: a case series. *Psychol. Psychother.* 2008; 81: 199-207.
75. van Os J., Seltén J.P.: Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br. J. Psychiatry* 1998; 172: 324-326.