

Janusz Rybakowski

Rozpoczynanie i kontynuowanie leczenia neuroleptycznego w schizofrenii

Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

Etapy przebiegu schizofrenii

Do wystąpienia objawów chorobowych w schizofrenii dochodzi w wyniku współdziałania wielu czynników etiopatogenetycznych. Największą akceptację zyskał model interakcji między predyspozycją do wystąpienia schizofrenii (vulnerability) a czynnikami stresowymi (Nuechterlein i Dawson, 1984).

Pod koniec lat 80. wysunięto hipotezę, że schizofrenia jest chorobą związaną z zaburzeniem rozwoju mózgu (neurodevelopmental), powstałym w wyniku działania czynników genetycznych oraz uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w okresie przed wystąpieniem objawów choroby (Weinberger, 1987, Murray i Lewis, 1987). Wśród czynników uszkadzających OUN w okresie prenatalnym najczęstszym jest zakażenie wirusowe wywołujące reakcję autoimmunologiczną (Sham i wsp., 1992). Istnieją również dowody na patogenetyczną rolę powikłań okołoporodowych (O'Callaghan i wsp., 1990). Niektórzy autorzy wskazują też, że nieprawidłowa apoptoza komórek OUN zachodząca między 10 a 20 rokiem życia może stanowić istotny czynnik patogenetyczny dalszego rozwoju schizofrenii (Feinberg, 1982/3).

Konsekwencją predyspozycji biologicznej do schizofrenii (czynniki genetyczne i uszkodzenie OUN) jest predyspozycja psychiczna w postaci słabego radzenia sobie w sytuacjach interpersonalnych i społecznych oraz związana z tym większa podatność na działanie czynników stresowych. Czynniki stresowe odgrywają natomiast rolę w wyzwoleniu pierwszego epizodu schizofrenii oraz w modyfikacji jej dalszego przebiegu, jak również w powodowaniu zaostrzeń i nawrotów choroby (Bebbington i wsp., 1995).

Okres przed wystąpieniem objawów prodromalnych schizofrenii zwykle się uważa za okres bezobjawowy. Niemniej jednak, według prospektywnych badań osób ryzyka zachorowania na schizofrenię, u dzieci, które później zachorują na schizofrenię stwierdza się częściej słabszą koordynację ruchową, u chłopców większą izolację od rówieśników, kłopoty z zachowaniem, u dziewcząt nadmierną nerwowość (Jones i wsp., 1994, Walker i wsp., 1994).

Okres objawów prodromalnych schizofrenii (zwany również schizofrenią prepsychotyczną) poprzedza średnio o 3 lata wystąpienie wyraźnych objawów

klinicznych, określanych jako pierwszy epizod choroby. Objawy prodromalne najczęściej obejmują niespecyficzne zaburzenia afektywne i behawioralne. Jednak u niektórych przyszłych chorych, zwłaszcza płci męskiej, istnieje już w tym okresie możliwość narastania objawów złego przystosowania społecznego i występowania niewielkiego stopnia objawów deficytowych (Maurer i Häfner, 1996).

Pierwszy epizod schizofrenii może rozpocząć się w sposób ostry, podostry, lub skryty. Ta dynamika pierwszego epizodu ma dwojakie implikacje. Po pierwsze, determinuje sposób leczenia, zwłaszcza w aspekcie zastosowania adekwatnego do stanu klinicznego pacjenta leku neuroleptycznego. Po drugie, charakter pierwszego epizodu może mieć pewne znaczenie rokownicze, zwłaszcza w kontekście wytworzenia się objawów deficytowych i dalszego przebiegu choroby. Gorsze rokowanie w tym względzie dotyczy częściej osób płci męskiej, mających złe przystosowanie przedchorobowe – gdy choroba ma wczesny początek, występuje stopniowe narastanie objawów oraz nie są obecne objawy afektywne (Bland, 1982, Stephens & Carpenter, 1977). Jako okres krytyczny dla wytworzenia się objawów deficytowych większość autorów uważa pierwsze lata trwania klinicznych objawów schizofrenii (McGlashan, 1996).

Typy przebiegu schizofrenii po pierwszym epizodzie psychotycznym mogą być różnorodne. Całkowita remisja, bez konieczności dalszego długotrwałego leczenia występuje u 10–20% chorych (Watt i wsp., 1983). U pozostałych chorych, dwie najczęstsze odmiany przebiegu schizofrenii to wariant liniowy (stopniowe przewlekłe narastanie objawów deficytowych kosztem objawów wytwórczych) oraz wariant falujący (okresy pogorszeń i stabilizacji, czemu zwykle towarzyszą objawy ubytkowe) (Möller i Von Zerssen, 1995). W wieku starszym często dochodzi do złagodzenia objawów i dynamiki przebiegu choroby (Breier i wsp., 1991).

Leczenie neuroleptyczne a przebieg schizofrenii

Niezależnie od uwarunkowań klinicznych, prawidłowe prowadzenie leczenia neuroleptycznego schizofrenii jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na przebieg tej choroby. Teza ta znajduje obecnie potwierdzenie zarówno w aktualnych obserwacjach klinicznych, jak i badaniach porównawczych dotyczących przebiegu schizofrenii w erze „przedneuroleptycznej”.

Wyatt (1991) na podstawie analizy 22 badań, w których porównywano przebieg schizofrenii w podobnych grupach chorych otrzymujących lub nie otrzymujących leków neuroleptycznych, dokonał dwóch znamiennych ustaleń. Po pierwsze, wczesne włączenie leczenia neuroleptycznego w trakcie pierwszego rzutu schizofrenii istotnie zwiększa prawdopodobieństwo późniejszego pomyślnego przebiegu choroby. Po drugie, odstawienie leków neuroleptycznych u chorych, u których nastąpiła pod ich wpływem stabilizacja stanu psychicznego niesie znaczne ryzyko pogorszenia dalszego przebiegu choroby. U większości takich chorych, gdy nastąpi ponowny nawrót objawów choroby, niezwykle trudno jest przywrócić poprzedni stopień funkcjonowania.

Uzasadnione więc jest stwierdzenie, że dla korzystnego przebiegu schizofrenii istotne jest zarówno właściwe rozpoczęcie leczenia neuroleptycznego, jak również odpowiednie jego kontynuowanie. Istotą leczenia schizofrenii ma być jak najpełniejsze złagodzenie procesów patogenetycznych choroby (poprawa objawowa) i jak najlepsze przywrócenie chorego do funkcjonowania w jego społeczności. Dla osiągnięcia tych celów konieczne jest zintegrowane podejście farmakologiczno-psychoterapeutyczno-rehabilitacyjne, niemniej jednak właściwe leczenie biologiczne stanowi tutaj metodę podstawową, której żaden inny sposób postępowania nie jest w stanie zastąpić.

Ostatnie lata przyniosły istotne poszerzenie naszej wiedzy dotyczącej procesów patogenetycznych schizofrenii, jak również nastąpiło w nich coraz szersze wprowadzenie do leczenia tej choroby nowych „atypowych” leków neuroleptycznych. Należą do nich m.in. kłozapina, sulpiryd, jak również ostatnio wprowadzony na polski rynek risperydon, lek o działaniu antagonistycznym na receptory serotoninowe $5HT_2$ i dopaminowe D_2 (serotonin-dopamine antagonist – SDA). Wyniki badań farmakologicznych i klinicznych zdają się wskazywać, że leki neuroleptyczne nowej generacji mogą przeciwdziałać procesom patogenetycznym schizofrenii w sposób bardziej specyficzny i pełniejszy, a przez to mogą znaleźć zastosowanie zarówno dla rozpoczęcia, jak i kontynuowania leczenia tej choroby.

Rozpocznianie leczenia neuroleptycznego w schizofrenii

Badania wykonane w ostatnich latach wskazują, że od pojawienia się wyraźnych objawów psychotycznych schizofrenii do rozpoczęcia leczenia upływa średnio okres około roku, przy czym zwykle jest on dłuższy u mężczyzn (Loebel i wsp., 1992, Kopala i wsp., 1996). Istnieje również wiele danych wskazujących, że opóźnienie leczenia biologicznego pierwszego epizodu schizofrenii w istotny sposób pogarsza rokowanie długoterminowe w tej chorobie.

May i wsp. (1991) przedstawili katamnetyczne 5-letnie badania chorych na schizofrenię otrzymujących różne metody leczenia. Najlepsze funkcjonowanie stwierdzono u chorych leczonych samymi neuroleptykami lub terapią elektrostrząsową, najgorsze – u chorych leczonych tylko metodami psychoterapeutycznymi.

Crow i wsp. (1985) badali osoby z pierwszym epizodem schizofrenii stwierdzając, że u tych, u których od objawów do rozpoczęcia leczenia upłynął okres dłuższy niż 1 rok, występowała gorsza remisja objawów i częstsze nawroty w okresie późniejszym.

Loebel i wsp. (1992) wykazali, że długość okresu psychozy przed podjęciem leczenia pierwszego epizodu psychotycznego schizofrenii była istotnym czynnikiem zarówno wydłużającym okres konieczny do uzyskania poprawy klinicznej, jak również pogarszającym jakość takiej poprawy.

Tak więc podstawową rekomendacją dotyczącą leczenia pierwszego psychotycznego epizodu schizofrenii jest rozpoczynanie podawania leków neuro-

leptycznych najszybciej, jak to jest możliwe. U większości pacjentów leczenie takie rozpoczyna się w warunkach szpitalnych. Dotyczy to zwłaszcza osób z ostrym początkiem choroby, ze znacznym pobudzeniem czy nasilonymi objawami psychotycznymi. Współczesne algorytmy leczenia pierwszego epizodu schizofrenii na ogół zakładają, że wybór leku neuroleptycznego dokonuje się na podstawie konieczności uspokojenia pacjenta czy oceny ryzyka wystąpienia objawów ubocznych, zwłaszcza ze strony układu pozapiramidowego. Odpowiednią sedację niespokojnych chorych na schizofrenię można uzyskać za pomocą neuroleptyków z różnych grup chemicznych: np. alifatycznych pochodnych fenotiazyny (chlorpromazyny), butyrofenonów (haloperydolu) czy tioksantenów (zুক্লোপেন্টক্সոлу), często stosowanych w postaci parenteralnej (McCreadie, 1996). Autorzy amerykańscy zalecają rozważenie wyboru między stosowaniem neuroleptyku o dużej sile działania (np. haloperydolu 1–12 mg/dobę) a neuroleptykiem o małej sile działania (np. chlorpromazyny, 100–700 mg/dobę) (Zarate, 1995).

Nowsze zalecenia lecznicze dotyczące pierwszego epizodu schizofrenii uwzględniają również możliwość stosowania neuroleptyków atypowych jako leków pierwszego rzutu. Ponieważ kłozapina ze względu na swe ograniczenia somatyczne zalecana jest głównie u chorych lekoopornych, jako alternatywny środek wobec zastosowania klasycznych neuroleptyków rozważany jest głównie risperydon (w Europie również sulpiryd). Szczególne wskazanie dla stosowania tych leków istnieje u pacjentów, u których pierwszy epizod schizofrenii przebiega w sposób przewlekły lub skryty i którzy nie wymagają uspokojenia. Niektórzy autorzy uważają jednak, że neuroleptyki atypowe można włączać również u chorych wymagających sedacji, którą uzyskuje się przez dodatkowe podanie benzodiazepin (McCreadie, 1996).

Największe badanie wieloośrodkowe i wielonarodowe porównujące na zasadzie podwójnie ślepej próby skuteczność równoważnych dawek risperydonu i haloperydolu (średnio 6 mg/dobę) wykonano u 183 chorych z pierwszym epizodem schizofrenii (Emsley i wsp. 1995). Skuteczność działania przeciwpsychotycznego obu leków była podobna, natomiast tolerancja somatyczna, zwłaszcza w zakresie występowania objawów pozapiramidowych była istotnie lepsza w grupie chorych otrzymujących risperydon. U 22 chorych z pierwszym epizodem schizofrenii Kopala i wsp. (1996) stwierdzili korzystne działanie risperydonu na wszystkie grupy objawów chorobowych. Na uwagę zasługuje dobre działanie risperydonu na wyodrębnioną grupę zaburzeń procesów poznawczych u tych chorych. Tego typu działanie w istotny sposób sprzyja bowiem prowadzeniu u tych chorych skutecznej rehabilitacji psychospołecznej.

W ostatnich latach pojawiły się obserwacje kliniczne wskazujące, że część chorych leczonych w okresie pierwszego epizodu schizofrenii wykazuje znaczną wrażliwość na działanie przeciwpsychotyczne leków neuroleptycznych. U chorych tych do ustąpienia objawów psychotycznych wystarczają niskie dawki neuroleptyku, np. 2 mg risperydonu czy 2 mg haloperydolu na dobę (Remington, 1996). Potwierdzają to badania receptorowe wykonane metodą tomografii emisji

pozytronowej (PET) wskazujące u tych chorych na wysycenie receptorów D_2 w OUN wystarczające do działania przeciwpsychotycznego (Kapur i wsp., 1995).

W roku 1996 odbyła się w Melbourne pierwsza konferencja poświęcona strategiom wczesnej prewencji schizofrenii. Na konferencji zaprezentowano realizowane obecnie w kilku ośrodkach na świecie programy polegające na kompleksowej interwencji psychoterapeutyczno-farmakologicznej już w okresie poprzedzającym pierwszy epizod psychotyczny. Najbliższe lata rozstrzygną czy taki sposób postępowania może przyczynić się do poprawy efektów terapeutycznych i rokowania w schizofrenii.

Kontynuowanie leczenia neuroleptycznego w schizofrenii

Kontynuowanie leczenia neuroleptycznego u osób chorych na schizofrenię, u których za pomocą takiego leczenia uzyskano stabilizację lub istotną poprawę stanu psychicznego, uważa się obecnie za standardowe postępowanie terapeutyczne w tej chorobie. Wynika to z badań, w których ponad wszelką wątpliwość wykazano, że taki sposób postępowania wywiera korzystny wpływ na przebieg choroby. Kontynuowanie leczenia neuroleptycznego określane jest jako leczenie podtrzymujące (maintenance) lub postępowanie profilaktyczne (prophylaxis) i dotyczy podawania leków przez okres co najmniej jednego roku, zazwyczaj przez kilka lat, a niekiedy do końca życia.

Już ponad 20 lat temu Hogarty i Goldberg (1973) próbowali określić ryzyko nawrotu choroby u chorych na schizofrenię, którym po uzyskaniu poprawy za pomocą kuracji neuroleptycznej leki psychotropowe odstawiono lub zastąpiono je placebo. Na podstawie przeprowadzonej analizy autorzy ci stwierdzają, że zależność między czasem nie pobierania leków a odsetkiem osób, u których występują nawroty choroby, ma charakter krzywej wykładniczej. Po 1 miesiącu ryzyko nawrotu wynosi 10–15%, po 3 miesiącach ok. 25%, po 6 miesiącach ok. 40%, po 9 miesiącach 50–60%, po roku 60–70%. W dalszym przebiegu zależność ta utrzymuje nadal podobny charakter, istnieje jednak podgrupa chorych, u których nie dochodzi do nawrotów choroby przez wiele lat (10–20%) mimo nie stosowania leków neuroleptycznych.

Opracowanie dziesięciu kontrolowanych badań, wykonanych w latach 1962–1986, w których porównywano nawroty choroby przez okres roku po uzyskaniu stabilizacji neuroleptycznej w trakcie stosowania neuroleptyków i placebo wykazało, że średni odsetek chorych wykazujących nawroty w ciągu rocznej obserwacji wynosił w grupie otrzymującej placebo 63% (30–86%), a w grupie leczonej neuroleptykami 17% (0–38%). Mimo stosowania różnorodnych leków neuroleptycznych i używania nieco odmiennych metod badawczych różnica na korzyść neuroleptyków wydaje się bezsporna (Rybakowski, 1995).

W roku 1989 odbyła się w Brugii (Belgia) konferencja naukowa, w której uczestniczyli czołowi badacze zajmujący się problemem stosowania neuroleptyków w profilaktyce nawrotów schizofrenii. Plonem konferencji jest publika-

cja uzgodnionych na zasadzie konsensusu wskazówek do takiego postępowania (Kissling i wsp., 1991). Wg autorów opracowania, kandydatami do długotrwałego podawania neuroleptyków w celu zapobieżenia nawrotom są w zasadzie wszyscy chorzy na schizofrenię po przebyciu epizodu psychotycznego. Po pierwszym epizodzie długość stosowania neuroleptyku winna wynosić 1–2 lat. U chorych z przebytymi kilkoma epizodami choroby, długość podawania neuroleptyków winna wynosić co najmniej 5 lat, natomiast u chorych, u których w wywiadzie występowały próby samobójcze lub zachowania gwałtowne i agresywne, neuroleptyki winny być stosowane przez czas nieokreślony, prawdopodobnie do końca życia.

W świetle współczesnych badań prawidłowe postępowanie lecznicze, zwłaszcza farmakologiczne po pierwszym epizodzie choroby jest istotnym czynnikiem wytworzenia się objawów deficytowych (McGlashan, 1996). W tym aspekcie, kontynuowanie leczenia neuroleptycznego przez okres 1–2 lat może okazać się zbyt krótkie, zwłaszcza u chorych, u których istnieje duże ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby. Podobnie, rekomendacja 5-letniego stosowania leków neuroleptycznych u chorych po przebytych kilku epizodach schizofrenii opiera się na wynikach badań kontrolowanych, w których wykazano profilaktyczne działanie neuroleptyków przez ten okres. Należy jednak założyć, że po tym czasie chory wspólnie z lekarzem winien rozważyć celowość dalszego kontynuowania takiego leczenia lub jego modyfikacji, biorąc pod uwagę z jednej strony ryzyko nawrotu i jego konsekwencje dla chorego, z drugiej zaś – tolerancję somatyczną i psychiczną dotychczasowego stosowania neuroleptyków.

Na motywację do długotrwałego przyjmowania neuroleptyków przez chorego na schizofrenię istotny wpływ mają objawy somatyczne i psychiczne towarzyszące stosowaniu tych leków. Spośród objawów somatycznych, głównym czynnikiem niechęci chorego do brania leków są objawy pozapiramidowe (Van Putten, 1974). Z objawów psychicznych – najbardziej istotne może być pojawienie się objawów depresji oraz narastanie objawów deficytowych. Wzmacnianie motywacji można uzyskać przez psychoedukację chorego w zakresie stosowania tych leków i poprzez kształtowanie aktywnego udziału chorego w leczeniu farmakologicznym. Przede wszystkim jednak należy rozważyć możliwości farmakologicznego łagodzenia objawów niepożądanych terapii neuroleptycznej, jak również zmniejszanie ryzyka ich wystąpienia poprzez stosowanie leków neuroleptycznych bardziej „przyjemnych dla użytkownika”. W tym względzie nowe leki neuroleptyczne dają możliwość nowego podejścia do wielu z tych problemów.

Doświadczenia dotyczące długotrwałego stosowania atypowego leku neuroleptycznego, kłozapiny, pochodzące z krajów skandynawskich obejmują łącznie 420 chorych na schizofrenię z przewlekłym przebiegiem, długotrwanie hospitalizowanych, otrzymujących lek przez okres 5–13 lat (Kuha i Miettinen, 1986, Linström, 1988, Povlsen i wsp., 1985). U połowy chorych lek wykazywał działanie wyraźnie korzystniejsze od neuroleptyków stosowanych poprzednio, zapewniając

istotną poprawę stanu zdrowia chorych, wypisanie ich ze szpitala, niezłą adaptację społeczną, a u części nawet powrót do pracy. Poprawa dotyczyła zarówno objawów wytwórczych, jak i ubytkowych, natomiast u żadnego chorego nie pojawiły się objawy pozapiramidowe ani akatyzja. Tylko u 5 pacjentów (1,2%) wystąpiła leukopenia będąca przyczyną przerwania kuracji.

W ostatnich latach zgromadzono również dane dotyczące długotrwałego stosowania risperydonu. Lindström i wsp. (1995) oceniali skuteczność i tolerancję risperydonu u 32 chorych na przewlekłą schizofrenię otrzymujących lek przez rok, a 19 z nich otrzymywało risperydon przez 2 lata. Ocena psychometryczna wykazywała ciągłe postępującą poprawę w trakcie obserwacji w zakresie objawów poduktywnych, deficytowych, zaburzeń poznawczych oraz funkcjonowania psychospołecznego, jak również systematyczne zmniejszanie się objawów pozapiramidowych u leczonych chorych. Istotne było również znaczne zmniejszanie okresu pobytu w szpitalu. Tego typu działanie risperydonu potwierdzono również w innych badaniach wielośrodkowych obejmujących większe grupy chorych (Gutierrez-Esteinou, 1996). Większość pacjentów podawała poprawę jakości życia i oceniała działanie risperydonu korzystniej w porównaniu z poprzednio stosowanym lekiem neuroleptycznym. Można więc sądzić, że w przyszłości risperydon znajdzie coraz szersze zastosowanie również dla kontynuowania leczenia schizofrenii.

Piśmiennictwo

- Bebbington P.E., Bowen J., Hirsch S.R., Kuipers E.A.: Schizophrenia and psychosocial stresses. W: Schizophrenia. Red. S.R. Hirsch, D.L. Weinberger, Blackwell Science, Oxford, 1995, 587–604.
- Bland R.C.: Predicting the outcome of schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 1982, 2, 52–62.
- Breier A., Schreiber J.L., Dyer J., Pickar D.: NIMH longitudinal study of chronic schizophrenia: Prognosis and predictors of outcome. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 239–246.
- Crow T.J., MacMillan J.F., Johnson A.L., Johnson E.C.: A randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic therapy. *Brit. J. Psychiatry*, 1986, 148, 120–127.
- Emsley R.A., McCreadie R., Livingston M., De Smedt G., Lemmens P.: Risperidone in the treatment of first episode patients with schizophreniform disorder. A double-blind multicenter study. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1995, 5, 350.
- Feinberg I.: Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiat. Res.* 1982/83, 17, 319–334.
- Gutierrez-Esteinou R.: The long-term value of an SDA in schizophrenia. Abstracts, X World Congress of Psychiatry, Madrid, August 23–28, 1996, Volume 1, 125.
- Hogarty G.E., Goldberg S.C.: Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. One-year relapse rates. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1973, 28, 54–64.
- Kapur S., Remington G., Zipursky R.B., Wilson A.A., Houle S.: The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci.* 1995, 57, 103–107.
- Kissling W., Kane J.M., Barnes T.R.E., Dencker S.J., Fleischacker W.W., Goldstein M.J., Johnson D.A.W., Marder S.R., Müller-Spahn F., Tegeler J., Wistedt B., Woggon B.: Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. W: Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia. Red. W. Kissling. Springer-Verlag, Berlin, 1991, 155–163.

- Kopala L., Fredrickson D., Good K.P., Honer W.G.: Symptoms in first episode schizophrenia: Response to risperidone. *Biol. Psychiatry*, 1996, 39, 296–298.
- Kuha S., Miettinen E.: Long-term effect of clozapine in schizophrenia: a retrospective study of 108 chronic schizophrenics treated with clozapine for up to 7 years. *Nord. Psychiatr. Tidskr.* 1986, 400, 225–230.
- Lindström L.H.: The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: A prospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiat. Scand.* 1988, 77, 524–529.
- Lindström E., Eriksson B., Hellgren A., von Knorring L., Eberhard G.: Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin. Ther.* 1995, 17, 402–412.
- Loebel A.D., Lieberman J.A., Alvir J.M., Mayerhiff D.I., Geisler S.H., Szymanski S.R.: Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 1183–1188.
- Jones P.B., Rodgers B., Murray R.M., Marmot M.: Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994, 344, 1398–1402.
- Maurer K., Häfner H.: Prodromes of schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996, 6, Suppl. 4, 59–60.
- May P.R., Tuma A.H., Dixon W.J., Yale C., Thiele D.A., Kraude W.H.: A follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 1981, 38, 776–784.
- McCreadie R.G.: Managing the first episode of schizophrenia: the role of new therapies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996, 6, S2–3–S2–5.
- McGlashan T.: A rationale and blueprint for early detection in psychotic disorders. Abstracts, First International Conference on Strategies for Prevention in Early Psychosis. Melbourne, 28–29 June 1996, 11.
- Möller H.J., Von Zerssen D.: Course and outcome of schizophrenia. W: *Schizophrenia*. Red. S.R. Hirsch, D.L. Weinberger, Blackwell Science, Oxford, 1995, 106–127.
- Murray R.M., Lewis S.W.: Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med. J.* 1987, 295, 681–682.
- Nuechterlein K.H., Dawson M.E.: A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr. Bull.* 1984, 10, 300–312.
- O'Callaghan E., Larkin C., Waddington J.L.: Obstetric complications in schizophrenia and the validity of maternal recall. *Psychol. Med.* 1990, 89–94.
- Povlsen U.J., Noring U., Fog R.: Tolerability and therapeutic effect of clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiat. Scand.* 1985, 71, 176–185.
- Remington G.: Neuroleptic dosing and clinical correlates in first-episode psychosis: application of PET. Abstracts, First International Conference on Strategies for Prevention in Early Psychosis. Melbourne, 28–29 June 1996, 13.
- Rybakowski J.: Leki psychotropowe w profilaktyce chorób afektywnych i schizofrenii. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1995.
- Sham P.C., Takei N., Murray G.K., Hare E.H., Murray R.A.: Schizophrenia following prenatal exposure to influenza epidemics. *Br. J. Psychiatry*, 1992, 160, 461–466.
- Stephens J., Carpenter W.: Prediction of outcome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1977, 34, 159–163.
- Van Putten T.: Why do schizophrenic patients refuse to take their medication? *Arch. Gen. Psychiatry* 1974, 31, 67–72.
- Walker E.F., Savoie T., Davis D.: Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1994, 20, 441–451.
- Watt D.C., Katz K., Shepherd M.: The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol. Med.* 1983, 13, 663–670.
- Weinberger D.R.: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 660–669.
- Wyatt R.J.: Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1991, 17, 325–351.
- Zarate C.A., Daniel D.G., Kinon B.J., Litman R.E., Naber D., Pickar D., Sato M.: Algorithms for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* 1995, 31, 461–467.