

Şizofreninin Önlenmesi: Bir Gözden Geçirme



Dr. Yatan Pal Singh BALHARA¹

ÖZET

Yıllardır yapılan araştırmalarda şizofreni için birçok müdahale ortaya konmuştur. Müdahale farmakolojik ya da psikolojik olsun, hastalık için tam bir iyileşme çok istenen ancak henüz ulaşılamamış bir amaçtır. Şizofreni tedavisi için değişik müdahale yöntemlerinin araştırılması gereklidir ve önleme yaklaşımı bu seçeneklerden birisidir. Şizofreninin kronik doğası ve bununla ilişkili yeti yitiminin; hastaların, ailelerinin ve toplumun yaşam kalitesine son derece olumsuz bir etkisi vardır. Hastalıkla ilişkili olumsuz sonuçları azaltmak için tercih edilen yaklaşımlardan biri ortaya çıkışını önlemedir. Bu gözden geçirme yazısı şizofreninin önlenmesi konusunda eldeki verileri sunmayı amaçlamaktadır. Bazı farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleleri öneren verilerin, şizofreninin önlenmesinde olası rolü vardır. Bununla birlikte bulgular birkaç bölge ile sınırlı olup, bulguların büyük örneklem ve farklı gruplarda yeni çalışmalarla tekrarlanması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, önleme, antipsikotikler

SUMMARY

Prevention of Schizophrenia: A Review

Research over the years has introduced multiple interventions for schizophrenia. Notwithstanding the nature of intervention pharmacological or psychological a complete cure for the condition remains a much-desired, yet unachieved goal. What is required is an exploration of alternative intervention strategies for treating schizophrenia a preventive approach is such an option. The chronic nature of schizophrenia and its associated disabilities have a tremendously negative affect the quality of life of patients, their families, and communities. Among the preferred approaches to reducing the negative consequences associated with the disorder is the prevention of its emergence. This review aimed to present the available data on the prevention of schizophrenia data that suggest some pharmacological and non-pharmacological interventions have a potential role in the prevention of schizophrenia. Nonetheless, the findings are restricted to a few sites and are at best preliminary; as such, the findings must be replicated in new studies that include large samples and different settings.

Key Words: Schizophrenia, prevention, antipsychotics

Geliş Tarihi: 05.12.2011 – **Kabul Tarihi:** 06.07.2012

¹Doç., Psikiyatri, Ulusal Madde Bağımlılığı Merkezi, Hindistan Tıp Bilimleri Enstitüsü, Yeni Delhi, Hindistan.

Dr. Yatan Pal Singh Balhara, e-posta: ypsbalhara@gmail.com

doi:10.5080/u6897

GİRİŞ

Şizofreni, hastalıkların küresel yüküne önemli katkısı olan (DSÖ 2001) ve yeti yitimi ile geçen yıllara (years lived with disability/YLD) –kadın ve erkeklerde- neden olan ilk 10 hastalık arasındadır. Hastalıkların küresel yükü yönünden şizofreni YLD nedenleri içinde 7. sırada olup, toplam küresel YLD'nin %2,8'ini açıklamaktadır (Mathers ve ark. 2006). Şizofreni birçok ülkede toplam sağlık bütçesinde büyük maliyetlerden sorumludur. Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerdeki toplam sağlık bütçesinin %3'e varan kısmı şizofreninin yönetimi için harcanmaktadır (Knapp ve ark. 2004). Şizofreninin kronik doğası ve etkili bir tedavisinin olmaması, erken başlangıçlı olanlarda yeti yitimine görece katkısının daha çok ve toplam hastalık süresinin de daha uzun olması anlamına gelir. Bundan başka, tedavi hizmetlerinin uygunluk, ulaşılabilirlik ve yeterlilik açısından elverişli olmadığı durumlarda etki daha da büyük olmaktadır.

Burada kullanılan önleme kavramı

Önleme hastalık sürecinin değişik aşamalarında gerçekleşebilir; hastalık risk etkenlerinin başlangıcından önce (temel önleme/primordial prevention), risk etkenlerinin ortaya çıkışından sonra ama hastalık başlamadan önce (birincil önleme), hastalık başlangıcından sonra mümkün olan en kısa zamanda tanı ve müdahale amacı ile (ikincil önleme), hastalık başlangıcından sonra hastalıkla ilişkili yeti yitimini azaltmak ve en aza indirmek amacı ile (üçüncül önleme). Ruhsal Bozuklukları Önleme ile İlgili Tıp Kurulu Enstitüsü'nün (Institute of Medicine Committee on Prevention of Mental Disorders) sınıflandırmasına göre önleyici müdahale hastanın psikiyatrik tanı almasından önce sağlanan müdahalelerle sınırlı olup (Mrazek ve Mrazek 2004), bu yazıda şizofreninin başlangıçta ve birincil önlenmesi ile ilgili olan bu tanım kullanılmıştır.

Şizofreniyi önlemek mümkün mü?

Bir durumun (hastalığın) başlamasını önlemek için önce etkenlerin makul ölçüde bilinmesi gerekir. Ayrıca, müdahaleler nedensel etkenlerin ortaya çıkmasından ya önce ya sonra, ama durumun başlamasından önce yapılmalıdır. Uygun olan koruyucu önlemler, uygun zamanda ortaya konabilirse durumun başlamasını engelleyebilirler. Bu yöntem özellikle enfeksiyon hastalıkları gibi çeşitli tıbbi durumlara uygulanabilir.

Şizofreninin nedensel etkenleri tam olarak bilinmese de, gelişimine katkısı olan risk etkenlerini anlayışımızda gelişmeler olmuştur (King ve ark. 2005). Bu nedenle, bu etkenlere dayanan önleyici müdahaleler planlanabilmektedir. Ayrıca, şizofrenide prodrom kavramı (Yıllarca sürebilen bir dönemdir), gözlenebilen psikotik bulgu ve belirtilerin başlamasından önce bir fırsat sağlar (Hafner ve Maurer 2006). Aslında şizofrenide tanımlanabilen psikoz öncesi dönemin varlığı önleme

yaklaşımı açısından büyük ilgi uyandırmıştır. Bu şekilde, önleyici önlemler şizofreniye uygulanabilir.

Çeşitli önleme yaklaşımları arasında şizofreni için yüksek riskli gruplara yönelik önleme (indicated prevention) öne çıkmıştır (Kilackey ve Yung 2007). Yüksek riskli gruplara yönelik önleme şizofreninin bazı erken bulgu ve belirtilerine odaklanmıştır ve olası verimli bir kaynak gibi görünmektedir. Genel önleme yaklaşımı toplumun görece büyük bir kısmını hedeflemektedir. Uygulanabilirlik ve maliyet (cost-effectiveness) bu durumlarda önemli rol oynamaktadır. Şizofreninin toplumdaki oranı çok düşük olduğundan genel bir önleme yaklaşımı uygun görünmemektedir (McGorry ve ark. 2005).

Psikoz öncesi dönemin saptanması

Şizofreninin psikoz öncesi döneminin saptanması, önleme kavramının temelidir. Amaç, bu durumun ortaya çıkma riski olanları mümkün olduğunca erken belirlemek ve sonrasında özgül risk ve koruyucu etkenleri hedef alan uygun müdahalelerde bulunmaktır.

Psikoz öncesi dönemi belirlemek ve yüksek risk grubunu tanımlamak için farklı yaklaşımlar uygulanmıştır. Bunlar arasında çevreleme (close-in) yaklaşımı (Bell 1992), temel belirti yaklaşımı ve klinik yüksek risk yaklaşımı (Cornblatt ve ark. 2002) sayılabilir.

Çevreleme yaklaşımına göre, bireylerin yüksek risk grubuna dahil olmaları için belli durumlarla karşılaşmaları gerekir. Bu yaklaşım, çok yüksek risk grubu değerlendirildiğinde, ergenlerde davranışsal sorunları içerir. Psikoz gelişmesi açısından risk altında olduğu düşünülen bireylerin çoklu kapı taraması (gate screening) ve çevreleme izlemleri, yalancı pozitiflik oranını en aza indirmeyi amaçlar. Çoklu kapı taraması sayısız tarama değerlendirmelerini içerirken, çevreleme izlemi sık aralıklı izlem değerlendirmelerini kapsar. Bu yaklaşımla değerlendirilen bireyler daha çok kendileri için yardım arayanlar veya aileleri tarafından tedavi için yönlendirilenler olup olasılıkla klinik sorunlar sergilerler (McGorry ve ark. 2003). Bu yaklaşım çok yüksek risk çalışmaları olarak bilinen birçok çalışmada kullanılmıştır. Bu yaklaşımın ilk kullanımlarından biri, Erken Psikoz Önlenmesi ve Müdahale Merkezi (Early Psychosis Prevention and Intervention Center/EPPIC) programının (Edwards ve ark. 1994, McGorry 1993) geliştirilmesini sağlayan Kişisel Değerlendirme ve Kriz Değerlendirme (Personal Assessment and Crisis Evaluation/PACE) Kliniği'nde (McGorry ve Singh 1995, Yung ve ark. 1995) olmuştur.

Temel belirti yaklaşımı, temel belirtilerin değerlendirilmesinin önemini vurgular. Bu yaklaşım şizofreni ile ilgili olan bilişsel, duygusal ve sosyal bozuklukların ilk psikotik ataktan yıllarca önce ortaya çıkmasına dayanır ki bunlar sıklıkla etkilenen birey tarafından erken dönemde tanınabilir. Bu nedenle prodromun saptanması bu özelliklerin gözlenmesine dayanmalıdır. Bonn uzun dönem çalışması (Huber ve ark.

TABLO 1. McGorry ve Arkadaşlarına Göre Şizofreni Gelişiminde Yüksek Riskli Gruplar.

Silik pozitif belirti sendromu (attenuated positive symptom syndrome/APSS)	Kısa aralıklı psikotik sendrom (brief intermittent psychotic syndrome/BIPS)	Genetik risk + işlevsel bozulma (G/D)
Anormal olağandışı düşünce içeriği, şüphencilik, büyülenme, algı anormallikleri ve/veya açık psikoz eşliğinin altında olan iletişim.	Açık psikotik olağandışı düşünce içeriği, şüphencilik, büyülenme, algı anormallikleri ve/veya iletişim	Hastanın psikotik bozukluğu veya şizotipal kişilik bozukluğu olan birinci derece akrabasının olması.
+	Bu belirtiler son 3 ay içinde başlamıştır.	+
Bu belirtiler önceki yıl içinde başlamış veya şiddetlenmiştir.	+	Önceki yıl içinde önemli işlevsel gerileme.
+	Bu belirtiler günde en az birkaç dakika olmak üzere en az ayda bir kez halen ortaya çıkmaktadır.	+
Bu belirtiler önceki ay boyunca her hafta en az bir kez ortaya çıkmıştır.	+	Psikoz dışlanmıştır.
+	Psikoz dışlanmıştır.	
Psikoz dışlanmıştır.		

1979), yaş- başlangıç-seyir çalışması (Hafner ve ark. 2002) ve Cologne erken saptama çalışmasında (Klosterkotter ve ark. 2001) bu yaklaşım kullanılmıştır.

Klinik yüksek risk yaklaşımı, prodromal dönemi saptamada klinik psikotik özelliklerin önemini vurgular. Bu yaklaşım silik pozitif psikotik özellikler veya bilişsel, akademik ve sosyal bozuklukların özgül kombinasyonları ile birlikte bilişsel, akademik, sosyal bozukluk ve dezorganizasyon/acaip davranışın (cognitive, academic, and social impairment, disorganized/odd behavior/CASID) gözlenmesine dayanır. Bu yaklaşımda önlemenin hedefi psikozun ilk atağından çok, şizofreninin başlangıcıdır. Sonuç olarak, açık psikotik özellikler bile şizofreninin eşik altı formu gibi tedavi edilebilir. Hillside Tanıma ve Önleme (H-RAP) Programı bu yaklaşımı kullanır (Phillips ve ark. 2005). Çok yüksek risk ve temel belirti yaklaşımı giderek tamamlayıcı olarak değerlendirilmektedir.

Yüksek riskli prodrom grubunu belirleme

Şizofreni için önleyici hizmet geliştirmek ve uygulamak için esas olarak hedef grubun belirlenmesi gereklidir. Önceki bölümde tartışıldığı gibi, genel nüfus içinde şizofreni oranının düşük olması nedeniyle genel ve seçici önleme yöntemleri uygulanabilir olmadığından yüksek riskli gruba yönelik önleme amaçlanmalıdır (Killackey ve Yung 2007). Genel nüfustaki bu yüksek riskli grubu saptamak için özgül ölçütler bazı araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir ancak aralarında benzerlikler olmakla birlikte yaklaşımlar aynı değildir.

Prodrom teriminin kullanımı ile ilgili karışıklığı önlemek ve ileriye yönelik (prospektif) yaklaşımı önleyici önlemlerle birleştirmek için riskli ruhsal durumlar terimi savunulmuştur (Mason ve ark. 2004, McGorry ve Singh 1995, Yung ve ark. 1995) ki bu terim şizofreni prodromu ile uyumlu görünen ama tanım olarak psikozun habercisi olması gerekmeyen,

ileriye yönelik olarak tanımlanmış bir sendroma işaret etmektedir (Compton ve ark. 2007). Benzer şekilde, bazıları bu dönemi klinik yüksek riskli dönem olarak tanımlamaktadırlar çünkü prodrom sözü kesinlikle saptanabilir olmaktan çok şizofreni gelişimini ifade etmektedir (Comblatt ve ark. 2002).

McGorry ve arkadaşları (2003), şizofreni gelişiminde yüksek riskli grupları belirlemek için 3 prodromal sendrom tipi tanımlamışlardır: Silik pozitif belirti sendromu (attenuated positive symptom syndrome/APSS), kısa aralıklı psikotik sendrom (brief intermittent psychotic syndrome/BIPS) ve genetik risk varlığında işlevsel gerileme (genetic risk plus functional deterioration/G/D). Bu sendromların tanı ölçütleri Tablo 1'de yer almaktadır.

McGlashan ve arkadaşlarının ölçütleri de bu ölçütleri temel alan prodromal sendrom ölçütleri olarak bilinir (criteria of prodromal syndromes/COPS). Cornblatt ve arkadaşları klinik yüksek risk durumunu (clinical high risk/CHR) CHR- (silik negatif/dezorganize belirtiler) ve CHR+ (silik negatif/dezorganize belirtilere ek olarak silik pozitif belirtiler) olmak üzere iki grupta tanımlamışlardır (Cornblatt ve Auther 2005, Cornblatt ve ark. 2002).

Bu değerlendirme araçlarının yordayıcı gücünü arttırmak için hastalık öncesi risk etkenleri, klasik yüksek risk ölçütleri ile birlikte kullanılmıştır. Bu yaklaşım, yordayıcı gücü arttırmak amacıyla gözlem süresinin aynı özelliklerle uzaması durumunda risk etkenlerine maruz kalma süresinin uzama olasılığını engeller. Bu ölçütler çok yüksek risk (ultra high-risk/UHR) olarak tanımlanır ve şunları içerir: 1. Silik ve kısa belirlili aralıklı psikotik belirtiler (brief limited intermittent psychotic symptoms/BLIPS), 2. İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (Global Assessment of Functioning/GAF) puanının 6 hafta içinde ≥ 30 olacak şekilde azalması ve şizofreni veya ailede şizotipal kişilik öyküsü (Yung ve ark. 2003).

TABLO 2. Şizofreninin Önlenmesi Konusunda Yayınlanmış Rastgele Kontrollü Çalışmalar (Randomized Controlled Trial/RCT).

Çalışma	Tip	Müdahale	S	Sonuçlar
Amminger ve ark. 2010	RCT	Omega-3 PUFA vs. plasebo	76	PUFA grubunda 41 kişiden 2'si (%4,9), placebo grubunda 40 kişiden 11'i (%27,5) psikotik bozukluğa geçmiştir (P = 0,007). Omega-3 PUFA plaseboya göre anlamlı olarak pozitif belirtileri (P = 0,01), negatif belirtileri (P= 0,02) ve genel belirtileri (P= 0,01) azaltmış ve işlevselliği arttırmıştır (P= 0,002).
McGorry ve ark. 2003 (PACE kliniği)	RCT	Yoğun bilişsel tedavi ve risperidon 1-2 mg/gün vs. gereksinim temelli müdahale		6. ayda gereksinim temelli müdahale grubundan daha fazla katılımcı akut psikoz geliştirmiştir (P < 0,05).
McGlashan ve ark. 2004 (PRIME kliniği)	Db RCT	Olanzapin vs. plasebo	60	12. ayda psikoz; İlaç grubunda %16; kontrol grubunda %38 (P= 0,09).
Morrison ve ark. 2004	RCT	Bilişsel terapi vs. klasik tedavi	58	12. ayda psikoz; BT grubunda %6; kontrol grubunda %22.
Bechdolf ve ark. 2006	RCT	Kapsamlı bilişsel davranışçı terapi vs. destekleyici danışmanlık	128	12. ayda eşik altı psikotik belirtilere (%38 vs. %17,3; P = 0,024) ve şizofreniye (1,9 vs. 12,1; P = 0,041) geçiş, bilişsel terapi grubunda daha düşüktü.

PUFA: Polyunsaturated fatty acid/çoklu doymuş yağ asiti; PACE: Personal assessment and crisis evaluation/bireysel değerlendirme ve kriz değerlendirmesi.

Yüksek riskli durumların değerlendirilmesi

Yüksek riskli durumların değerlendirilmesini kolaylaştırabil-
mek için çeşitli ölçek ve görüşme çizelgeleri geliştirilmiştir. Sık
kullanılan değerlendirme araçlarından bazıları Riskli Ruhsal
Durumların Kapsamlı Değerlendirmesi (Comprehensive
Assesment of At-Risk Mental States/CAARMS), Prodromal
Belirti Ölçeği (Scale of Prodromal Symptoms/SOPS),
Yapılandırılmış Prodromal Belirti Görüşmesi (Structured
Interview of Prodromal Syptoms/SIPS), DSM-III-R
Şizofreninin Prodromal Belirtileri, Bonn Temel Belirtileri
Değerlendirme Ölçeği (Bonn Scale for the Assesment of Basic
Symptoms/BSABS) ve Risk Altında Genç Psikoza Anketi
(Youth Psychosis at Risk Questionnaire/YPARQ) (Ord ve
ark. 2004).

CAARMS, psikoz öncesi (prodromal) belirtileri değerlendirmek için yarı yapılandırılmış bir görüşmedir. CAARMS belirtilerin şiddeti, sıklığı ve süresini dikkate alır. Bireyin belirti ve deneyimlerinde ufak değişiklikleri kaydetmek için tasarlanmıştır. Bu ölçek ile düşünce içeriği bozuklukları, algısal anormallikler, kavramsal dezorganizasyon, motor sorunlar, duygu ve duygulanımda bozukluk, enerjinin azalması, normal strese karşı toleransın bozulması gibi boyutlar ölçülmektedir. CAARMS'nin görüşmeciler arası güvenilirliği ve yor-

dayıcı geçerliği iyi-çok iyi olarak saptanmıştır (McGorry ve Singh 1995).

BSABS düşünce, dil, algı, bedensel duyarlar, stres toleransı, duygulanım, enerji, dikkat, bellek, duygusal tepki, sosyal ilişkiler ve özel olmayan anlatımdaki bozuklukları değerlendiren 66 maddelik bir ölçektir (Miller ve ark. 2002).

SIPS asıl olarak CAARMS ve Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği'ni (Positive and Negative Symptom Scale/PANSS) temel alan yarı yapılandırılmış bir görüşmedir. Değerlendirmeler SOPS üzerinde yapılır. Bu araçlar PRIME grubu tarafından geliştirilmiştir. SIPS/SOPS, 5 psikotik belirti, 6 negatif belirti ve 4 dezorganizasyon belirtisini 6 puanlı şiddet ölçeği ile ölçer. Ek olarak şimdiki belirtilerin (6 puan) ve psikoz öncesi belirtilerin (5 puan) şiddeti de ölçülür.

Şizofreni Yordama Aracı- Erişkin Formu (The Schizophrenia Prediction Instrument- Adult Version/SPI-A), Schultze-Lutter ve Klosterkötter tarafından geliştirilmiş olup BSBAB'e dayanır. SPI-A, 7 temel belirti grubunu değerlendirir: zorlanma, duygusal sorunlar, bilişsel sorunlar, bilişsel bozukluk, beden algı bozukluğu, algı ve motor sorunlar ve yabancılaşma (Schultze-Lutter ve Klosterkötter 2004).

Yung ve Jackson (1999), şizofreni prodromu için DSM-III ölçütlerini risk altındaki ruhsal durumları değerlendirmek üzere

TABLO 3. Şizofreni Önlenmesinde Temel Özellikler.

Amaç	Yakın zamanda ilk psikoz atağı geçirme riskinin yüksek olduğu genç insanları belirlemek
Hedef kitle	Yardım arayan genç insanlara hizmet sağlanması Tedavi olmak istemeyenler katılmak için zorlanamazlar. Hizmetler, belirtisi ya da sıkıntısı olmayan veya yardım aramayanlara bakım verilmesini desteklememektedir.
Değerlendirme yaklaşımı	Ruhsal durum risk etkenleri ile genetik veya kişisel (trait) risk etkenleri birlikte kullanılır.
Hizmetlerin odağı	Şimdiki zorlukların yönetimi Ortaya çıkan psikozun kontrolü ve mümkünse önlenmesi veya hafifletilmesi
Hizmetlerin niteliği	Araştırma veya değerlendirmenin yanı sıra klinik bileşen sağlar.
Antipsikotik kullanım politikası	Çok düşük doz antipsikotik
Bakımın sürekliliği	Erken psikoz hizmetlerine bağlı olan veya ilk psikoz atağını kontrol edebilen sağlık hizmetleri

uyarladılar. Ölçütler; sosyal izolasyon veya çekilme, rol işlevlerinde bozulma, acayip davranış, kişisel temizliğin bozulması, künt veya uygunsuz duygulanım, çevresel konuşma veya fikir fakirleşmesi, garip inançlar veya büyüsel düşünme, olağan dışı algı deneyimleri ve inisiyatif, ilgi veya enerji yokluğunu içerir. Daha kapsamlı değerlendirmeyi kolaylaştırmak için bazı ek risk göstergeleri eklenmiş ve dikkat ve bilişsel belirtiler, nörolojik silik belirtiler, yapısal beyin anormallikleri, geçici psikotik belirtiler ve ailede psikoz öyküsü de dahil edilmiştir.

Uygulanan önleme müdahaleleri

Şizofreni için önleme müdahalelerine ilgi geçen 10 yılda giderek artmıştır. Birkaç araştırma grubu farklı müdahalelerin etkililiği ve uygulanabilirliğini değerlendirmiştir. Değerlendirilmiş önleme müdahaleleri hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan müdahaleleri içermektedir. Önleyici müdahalelerin birincil amacı, yüksek risk ölçütlerini karşılayan gençlerin yaşadığı rahatsız eden belirtileri azaltmak ve bu belirtilerin artmasını ve akut psikoz gelişmesini önlemektir. Bu yaklaşımların altındaki temel, psikozun stres kırılabilirliği modelidir.

Önlemede farmakolojik olmayan yaklaşımlar psiko eğitim, destekleyici terapi, bireysel terapi, aile terapisi, grup terapisi, sosyal beceri ve stres yönetimi gruplarını içerir. Bilişsel davranışçı terapi (cognitive behavior therapy/CBT) temel müdahaleler PACE klinikte uygulanmakta (McGorry ve Singh 1995) ve psikoz tedavisinde uyarlanmış CBT teknikleri

kullanılmaktadır. Bu teknik terapist ve hasta arasında yakın işbirliğini, bireyselleştirilmiş müdahaleyi, belirtileri azaltmak ve/veya onlarla baş etmek için deneyimlerin anlaşılması ve gerekli yöntemlerin kazanılmasını vurgulamaktadır. Ayrıca ev bakımı, eğitim, iş ve diğer alanlarda da işbirliği desteği yapılmaktadır.

Yüksek psikoz riski olanlar için İngiltere, Manchester'daki Erken Saptama ve Müdahale Değerlendirmesi (Early Detection and Intervention Evaluation/EDIE) gibi başka programlar da bilişsel terapiyi temel almakta (Morrison ve ark. 2004) ve riski olan gençlere belirtileri ile baş etmelerinde yardımcı olmayı ve akut psikozun mümkünse başlamasını önlemeyi ve riskini azaltmayı amaçlamaktadır. Bu müdahaleler sıkıntı ve yeti yitimine neden olan belirtileri hedefler ve etkilenen kişinin yaşam deneyimleri, çevresi, kendini ve toplumu bilişi, dışarıdan olan karışmalar ve bu karışmalarla ilgili yorumları ile duygusal, davranışsal, bilişsel ve fizyolojik yanıtlarının yorumlanmasına göre yapılandırılırlar. Bu yaklaşımların dayandığı temel, deneyimlerin normalleşmesi ve alternatif açıklamaların değerlendirilmesine odaklanan değişim-durum (change-state) yöntemleridir.

Şizofreninin önlenmesinde farmakolojik maddelerin rolü tartışmalıdır ve en uygun yaklaşım henüz bilinmemektedir. İlaç kullanımı için gerekçe psikotik bozukluğu olan bireylerdeki etkinliğidir. Bu etki şizofreninin psikoz öncesi döneminde olanlara da uygulanabilir. Rastgele kontrollü çalışmalar olanzapin ve risperidon ile yapılmıştır (Salokangas ve McGlashan 2008) (Tablo 2). Açık çalışmalarda amisülpirid (Ruhmann ve ark. 2006, 2005), risperidon ve haloperidol (Keri ve ark. 2006), aripiprazol (Walsh ve ark. 2006) alanlarda silik psikotik ve negatif belirtilerde azalma, psikoza geçiş oranında azalma ve işlevsellikte düzelme saptanmıştır, ancak çocuklarda kullanımlarının güvenliği ile ilgili endişeler sürmektedir. Genç hastaların erişkinlere göre antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal yan etkilerine daha hassas oldukları gösterilmiştir. Ayrıca yüksek riski saptamak için kullanılan değerlendirme araçlarının yüksek yanlış pozitifliği çocukların gerektiğinden çok daha fazla ilaç kullanmasına neden olmaktadır (Lewis 1998).

Şizofreninin başlamasını önlemek için kullanılan diğer ilaçlar nörokoruyucu maddeler, antidepresanlar, kortikotropin salgılatıcı hormon reseptör agonistleri ve östrojendir (Phillips ve ark. 2005). Nörokoruyucu maddelerin kullanımı, nöronal hücre üretiminde düzensizlik ve beyinde bazı alanlardaki dejenerasyonun psikozda gözlenen nörogelişimsel anormallikler ile sonuçlanabilmesi ve bu düzeyde müdahale ile hastalığın başlamasının önlenebileceği önermesine dayanır (Berger ve ark. 2003). Bu sınıftaki ilaçlar lityum (Berger ve McGorry 2002, Manji ve ark. 1999), eikosapentaenoik asit (EPA) (Fenton ve ark. 2000) ve glisindir (Javitt ve ark. 2001); bununla birlikte tüm nörokoruyucu maddelerin etkinlikleri tam kanıtlanmamıştır.

TABLO 4. Şizofreni Önleme Programları.

Hizmet/Program	Bölge
Kişisel Değerlendirme ve Kriz Değerlendirmesi Kliniği [Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE) Clinic]	Melbourne, Avustralya
Risk Saptaması Yoluyla Önleme, Yönetim ve Eğitim Kliniği [Prevention via Risk Identification, Management and Education (PRIME) Clinic]	Yale Üniversitesi, USA
H-RAP Programı	New York, USA
Psikolojik Destek Hizmeti [Psychological Assistance Service (PAS)]	Newcastle, Avustralya
Psikoz Öncesinin Erken Tedavi Kliniği [Early Treatment of Pre-Psychosis (TOPP) clinic]	Norveç
Erken Saptama ve Müdahale Değerlendirmesi Girişimi [Early Identification and Intervention Evaluation (EDIE) trial]	Manchester, UK
Erken Tanıma ve Müdahale Merkezi (Early Recognition and Intervention Center)	Almanya
OASIS	Londra, UK
Bilişsel Değerlendirme ve Risk Değerlendirmesi Programı [The Cognitive Assessment and Risk Evaluation (CARE) Program]	Kaliforniya Üniversitesi, San Diego, USA
Prodromal Durumları Değerlendirme ve Önleme Merkezi (Center for the Assessment and Prevention of Prodromal States)	Kaliforniya Üniversitesi, Los Angeles, USA

Antidepresanlar da, antipsikotiklerin olası yan etkileri nedeni ile önleyici müdahaleler için kullanılmaktadır. Nitekim bazı ön çalışmalar etkileri açısından antipsikotiklerle birbirine yakın olduklarını göstermiştir. Ancak şimdiki riskli ruhsal durum değerlendirme ölçütleri silik veya kısa psikotik özelliklere dayandığından kullanımları için gerekçe azdır. Rastgele kontrollü bir çalışmada (randomized controlled trial/RCT) omega 3 çoklu doymamış yağ asitlerinin açık psikozla geçiş önlemesi bakımından cesaret verici sonuçlar bildirilmiştir (Amminger ve ark. 2010). Şizofreni önleme yöntemleri ile ilgili RCT'ler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Gerçekleştirilen çalışmaların azlığı nedeniyle, şimdiki halde çocukluk şizofrenisi olan hastalarda antipsikotik ilaçların koruyucu etkilerini gösteren kesin kanıt azdır. Ayrıca, bu ilaçların yan etkileri konusunda kaygılar vardır (Morrison ve ark. 2006). Psikozun erken müdahalesi ile ilgili bir gözden geçirme çalışmasında, herhangi bir kesin sonuç çıkarmak için çalışmaların sayısının yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (Marshall ve Rathbone 2006). Dahası, var olan RCT'ler sınırlıdır. Örneğin McGorry ve arkadaşlarının bir çalışması (2002) kör değildi ve tedavi psikososyal ve farmakoterapotik yöntemlerin bir birleşimiydi. Yine Morrison ve arkadaşlarının (2004) araştırması kör olmayıp, çalışmaya alınma sırasında geriye dönük olarak psikotik olduğu belirlenen hastalar bilişsel tedavi grubundan çıkarılmadıkları için sonuçları anlamlı değildir. McGlashan ve arkadaşları (2004) geçiş oranlarında ilaç-plasebo farkının sadece eğilim düzeyinde

anlamlı olduğunu göstermişler ve kilo alma gibi ilaç tedavisi risklerinin önemli olduğu kanıtlamışlardır (McGlashan ve ark. 2007).

Şizofreni önleme programları

Özellikle Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve Avusturalya'da bulunan araştırma grupları, şizofreni önleme programları ve klinik bakım hizmetleri sağlama konusu ile ilgilenmişlerdir. Phillips ve arkadaşları (2005) bu program ve hizmetlerin esas amaçlarını şu şekilde tanımlamışlardır:

Psikoz öncesi dönemde, akut ve inatçı psikozun başlangıcında ortaya çıkan nörobiyolojik ve psikososyal süreçleri daha iyi anlamak,

İlerlemeye karşı koruyan, iyileşmeyi destekleyen ve belirti ve bozukluğu yatıştıran süreçleri daha iyi anlamak,

Şimdiki sendromların tedavisi için psikososyal ve biyolojik müdahaleler geliştirmek ve değerlendirmek, sonraki bozuklukların tam olarak ortaya çıkmasını önlemek,

Yüksek oranda psikoz riski olan genç grupta büyük ölçüde erişilebilir ve kabul edilebilir olan klinik model oluşturmak.

Bu programların birçok ortak noktaları vardır. Bu programlarda kullanılan amaçlar, yaklaşımlar, değerlendirmeler ve müdahaleler Tablo 3'de tanımlanmış ve bu programlardan bazıları Tablo 4'de sunulmuştur.

Evrensel önleme yaklaşımı

Daha önce anlatılan önleyici yaklaşımlar seçici önleme olarak sınıflandırılmıştır. Bu önleme yöntemleri şizofreni gelişimi için risk etkenleri olan bireyleri hedef alır. Düşük maliyet ve uygulanabilirlikleri kullanımlarını destekler (Killackey ve Yung 2007); gene de şizofreninin genel önlenmesi bazı ülkelerde kullanılmaktadır. Genel önleme yöntemleri tüm nüfusa hitap ettiğinden hizmet gereksinimi olanları -yüksek riskli gruba yönelik önlemede olduğu gibi- gözden geçirir. Genel önleme modeline dayanan bir Norveç çalışması, erken psikozla ilişkili belirti ve bulgular ile erken yönlendirme, tanı ve tedavinin uzun dönemdeki yararı konusunda genel nüfus, okullar ve sağlık personelinin eğitmek için yaygın bir toplum bilgilendirme kampanyası uygulamıştır (Ueland ve Rund 2005). Kampanya öncesi dönemle kıyaslandığında bildirilen psikotik hastalık sıklığı yaklaşık %40 oranında artmış, ayrıca tedavi başlama süresinde kısalma saptanmıştır.

Şizofreninin önlenmesinde güçlükler

Yukarıda belirtildiği gibi, herhangi bir hastalıkta önleme müdahalesi geliştirmek için bir olasılık penceresi (müdahale zamanı) ve tanımlanabilen risk ve/veya koruyucu etkenler olmalıdır. Burada anlatıldığı gibi şizofreninin önleme müdahaleleri riskli bireylerin tanımlanmasını amaçlamaktadır; bu nedenle bu grubun doğru tanımı bir önleme müdahalesi yürütmek için en önemli sınırlayıcı etkidir. Şizofreninin prodrom dönemi kavramı üzerinde bir fikir birliği yoktur; aslında DSM-III'de (1980) belirtilen prodrom, şimdiki sürüm olan DSM-IV'e (1994) dahil edilmemiştir. Prodromu tanımlamak için kullanılan bulgu ve belirtiler özgül olmayıp diğer bozuklukların habercisi de olabilir. Şizofreni prodromu duygulanım bozukluklarının erken dönemleri, yaygın gelişimsel bozukluklar, madde kullanım bozuklukları, kişilik bozuklukları, bilişsel bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu ve bazı psikiyatrik olmayan durumlarla karışabilmektedir. Dahası, prodrom kesin olarak klinik özellikler şizofreniye ilerlediğinde, geriye dönük olarak tanımlanabilmektedir. Bu sorunlara yönelik olarak, riskli ruhsal durum kavramı şizofreni önleme araştırmalarında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu terim prodrom konusundaki karmaşıklığı önlemek ve kavrama ileriye dönük bir görüş vermek için oluşturulmuştur (Bell 1992).

Riskli ruhsal durum kavramının yararlarına rağmen eksikleri de vardır. Riskli ruhsal durumdan akut psikozla geçiş oranı çalışmaya göre değişmektedir. Bir çalışmada 12 ayda geçiş oranı %70'den %9,4'e kadar değişmektedir (Cadenhead 2002). Bu değişkenliğin olası nedenleri arasında, tedavi için yönlendirilenlerde gerçek ve yalancı pozitiflik oranlarının değişkenliği vardır. Yung ve arkadaşları (2006) klinik açıdan prodromal olarak tanımlananlar arasında geçiş oranını %34 olarak saptamışlardır. Diğer yandan, psikoz için çok yüksek risk ölçütlerini karşılayanlardan klinik olarak "olası prodromal" şeklinde

tanımlananların sadece %10'u 6 aylık bir dönem içinde psikozla ilerlemiştir (Yung ve ark. 2006). Dahası, farklı örneklerde psikozun taban oranındaki farklılıklar geçiş oranındaki farklılıkları açıklıyor olabilir. Katılımcıların bağlı bulunduğu toplumun, alınma ölçütlerinin yordayıcı geçerliğini etkilediği gözlenmiştir. Ayrıca bir hastalığın sıklığı azaldıkça, pozitif yordayıcı değer azalmaktadır. Merkezler arası değişkenlik benzer yaklaşımlar kullanılmasına, benzer ölçekler uygulanmasına rağmen sadece riskli ruhsal durumlar için ölçütlerin farklılıklarına bağlı değildir. Bu sınırlılıklara katkıda bulunan diğer etkenler; hatırlama yanlılığı, bilişsel sorunlar ve depresyon/anksiyete belirtileri ve silik belirtilerin varlığını içerir. Ayrıca, bazı çalışmaların geriye dönük doğası, kendine özgü kısıtlamalarla ilişkilidir.

Bu yaklaşımların etkinliği konusunda şüpheler ortaya çıkmıştır. Psikoz öncesi dönemin yaygınlığı ve sıklığı sırasıyla %10-%20 ve %1-%2 olarak tahmin edilmiştir (van Os ve Delespaul 2005, Cadenhead 2002). Ek olarak, yüksek riskli bireyler 3-6 aylık dönemde %50 oranında psikotik bozukluğa geçiş göstermişlerdir (Yung ve ark. 2003, Miller ve ark. 2002). Bu rakamlar ile Van Os ve Delespaul (2005), subklinik psikotik deneyim oranına dayanarak olguların %99'unun, subklinik psikotik deneyim sıklığına dayanarak da %95'inin yalancı pozitif olarak değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle şimdiki yaklaşımların yordayıcı değeri %5'i geçmemektedir. Bu yordayıcı değer ve %25 tedavi başarı oranı ile NNT 80 olacaktır. Tedavi başarı oranı %50'ye kadar yükselse bile NNT 40'a kadar yükselecektir (van Os ve Delespaul 2005).

Gelecek

Şimdiki yaklaşımların sınırlılıklarını gidermek ve önleme müdahalelerinin etkinliklerini arttırmak için yeni modellere dayalı yaklaşımların tanıtımı kadar şimdiki yaklaşımların güçlendirilmelerini içeren çok sayıda öneri vardır. Ek olarak, özgüllük kadar duyarlılığı da arttıran örnek zenginleştirilmesi tekniği, önleyici müdahale programlarında örneklemeyi geliştirmek için kullanılabilir. İlk taramaların detaylı tarama ile devam ettiği iki katmanlı yöntem veya seçme işlemi dizisi yararlı olacak gibi görünmektedir. Küçük gelişimsel farkları saptamak için post hoc ölçütlerin kullanılması da önerilmektedir. Ayrıca, örnekleme uygun bir merkezden almak yalancı pozitif/negatif oranları düşürebilir ve bu nedenle pozitif yordayıcı değeri (PPV) artırır. Genel nüfusta şizofreni sıklığının %0,6 olmasına karşın temel belirtiler %1,4'lik PPV'ye sahip; şizofrenide uzmanlaşmış bir birim (%50'lik oran ile) temel belirtilerde %70'lik bir PPV sağlayabilir (Klosterkotter ve ark. 2001). Ayrıca, çoklu yordayıcı kombinasyonlarının kullanılması yordayıcı değeri artırabilir. Subklinik psikotik deneyimler ve şizofreni aile öyküsünün -tek başına kullanıldığında- 1 yıllık yordayıcı değeri sırasıyla %4 ve %0,5'dir; oysa her

ikisi birlikte kullanıldığında 2 yıllık yordayıcı değer %25'e yükselmektedir (van Os ve Delespaul 2005).

Gözden geçirilen önleyici yaklaşımlar, riskli ruhsal durum yöntemleri aracılığıyla şizofreninin saptanması ve sonraki önleyici müdahaleleri güçlendirmeyi amaçlar. Bazı yaklaşımlar diğer sorunlara da yönelik olmakla birlikte şizofreni için değiştirilebilir risk ve koruyucu etkenleri hedefler. Araştırmalar şizofreni gelişiminde çoklu riskin ve koruyucu etkenlerin olası rolünü göstermiştir (King ve ark. 2005). Bireysel risk etkenleri ve şizofreni arasındaki ilişkinin gücü değişmektedir. Bunların bazıları daha detaylı çalışılmıştır. Şizofreni aile öyküsünün şizofreni gelişiminde 7,3-59,7'lik olası riski (relatif ve risk/RR) vardır (Mortensen ve ark. 1999); kafa travması (2'lik RR)(AbdelMalik ve ark. 2003), yalnız oyun tercihi (2'lik RR)(Jones ve ark. 1994) ve gebelik komplikasyonları (1,38'lik RR) (Geddes ve ark. 1999) diğer risk etkenleridir. Özgül önleyici müdahaleler ile şizofreni gelişimiyle güçlü bir ilişkisi olan değiştirilebilir risk etkenleri hedeflenebilir.

Brown ve arkadaşları (2001), konjenital rubellası olan doğum kohortundan %21'inin 30 yılı aşkın sürede bir şizofreni spektrum bozukluğu ölçütünü karşıladıklarını bildirmişlerdir. Bu nedenle, doğurganlık çağındaki kadınların aşılannması, konjenital rubella ortaya çıkışını azaltmak için olası önleyici müdahale yöntemi olabilir. Annenin folat ve mikrobesein öğelerinin eksikliğinin, şizofreninin en azından bazı olgularının etiolojisinde rol oynadığı varsayılmıştır (Mattson ve Shea 2003); bunun için diyetle folat desteği etkili bir önleyici müdahale olabilir. Benzer bir yaklaşımla USFDA'nın yenidoğanda nöral tüp defektini önlemek için tahıl ürünlerine folat eklemesi ile spina bifida sıklığında %31'lik, anensefalide %16'lık azalma sağlanmıştır (Williams ve ark. 2005). Özellikle çocukluk çağındaki kafa travması ile şizofreni riski arasında ilişki saptanmıştır (AbdelMalik ve ark. 2003). Eğitim ve güvenli oyun alanlarının yapımı gibi genel güvenlik müdahaleleri kafa

travması sıklığını azaltabilir. Harlem Hastanesi Yaralanma Önleme Programı'nın böyle bir yaklaşımı, New York şehrinde kafa travmalarında %45'lik bir azalma ile sonuçlanmıştır (Durkin ve ark. 1999). Benzer şekilde, şizofrenide hastalık öncesi dönemde gözlenen bilişsel ve davranışsal anormallikler tedavide dikkate alınabilir; böyle bir yaklaşımın diğer çocukluk çağı ruhsal ve davranışsal durumlarının bilişsel ve davranışçı öncülleri açısından umut verici sonuçları gösterilmiştir (Rebok ve ark. 1996, Mrazek ve Haggerty 1994, Kellam ve ark. 1991). Şizofreni gelişiminde artmış risk ile yakın ilişkili olan gebelik komplikasyonları; fetal oksijen yoksunluğu (Geddes ve ark. 1999), uzamış doğum, plasenta komplikasyonları, erken doğum, gebelik öncesi annede obezite (Rebok ve ark. 1996) ve gebeliğin ikinci 3 ayında annede solunum yolu enfeksiyonlarıdır (Brown ve ark. 2001). Bu komplikasyonlar doğum öncesi ve doğum sırasındaki hizmetlerin iyileştirilmesi ile kontrol edilebilir.

Yukarıda bahsedilen örnekler gelecekte şizofreni için önleme müdahalelerinin bir parçası olabilir; ne var ki öncelikle etkilerinin ve uygulanabilirliklerinin net olarak belirlenebilmesi için daha fazla titiz araştırma yapılmalıdır. Çocukluk çağı başlangıçlı şizofreninin önlenmesi zordur; konu çeşitli araştırma gruplarının ilgi ve dikkatini henüz çekmiştir. Geçtiğimiz 20 yılda bu alanda sistematik araştırmalar artmakla birlikte bugünkü kanıtlar sınırlı sayıdaki merkezden elde edilmiştir. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleler, şizofreni için yüksek riski olanlarda durumun ortaya çıkmasını önleme konusunda umut vermektedir. Ulaşılabilen çalışmalarda elde edilen sonuçlar günlük uygulamalara girmeden önce daha detaylı ve titiz araştırmalara gerek olmakla birlikte umut vaat etmektedir. Ayrıca, bu yaklaşımlarla ilişkili önemli etik konuların dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Bu hizmetlerin benimsenme düzeyini artırmak için, yüksek şizofreni riski olanlara bakım verenlerin eğitimi de önemlidir.

KAYNAKLAR

- AbdelMalik P, Husted J, Chow EW ve ark. (2003) Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families. *Arch Gen Psychiatry* 60: 231-6.
- Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K ve ark. (2010) Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 67:146-54.
- Bechdolf A, Wagner M, Veith V ve ark. (2006) A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy in the early initial prodromal state of psychosis. 18. Şizofreni Araştırmaları Bienali, Davos, 4 Şubat. *Schizophr Res* 81(Suppl.):22-3.
- Bell RQ (1992) Multiple-risk cohorts and segmenting risk as solutions to the problem of false positives in risk for the major psychoses. *Psychiatry* 55:370-81.
- Bentall RP, Morrison AP (2002) More harm than good: The case against using antipsychotic drugs to prevent severe mental illness. *J Ment Health* 11: 351-65.
- Berger G, Wood SJ, McGorry PD (2003) Incipient neurovulnerability and neuroprotection in early psychosis. *Psychopharmacol Bull* 37:79-101.
- Berger GE, McGorry PD (2002) "Neuroprotection in Early Psychosis—A New Avenue to Explore?" XII. Dünya Psikiyatri Kongresi'nde sunulmuştur. Yokohama, Japonya.
- Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J ve ark. (2001) Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49: 473-86.
- Cadenhead K (2002) Vulnerability markers in the schizophrenia spectrum: Implications for phenomenology, genetics and the identification of the schizophrenia prodrome. *Psychiat Clin N Am* 25: 837-53.
- Compton MT, McGlashan TH, McGorry PD (2007) Toward prevention approaches for schizophrenia: An overview of prodromal states, the duration of untreated psychosis, and early intervention paradigms. *Psychiat Ann* 37: 340-48.
- Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M (2002) The schizophrenia prodrome: Treatment and highrisk perspectives. *Schizophr Res* 54(1-2):177-86.

- Cornblatt BA, Auther AM (2005) Treating early psychosis: Who, what, and when? *Dialogues Clin Neurosci* 7: 39-49.
- Durkin MS, Laraqe D, Lubman I ve ark. (1999) Epidemiology and prevention of traffic injuries to urban children and adolescents. *Pediatrics* 103:74.
- Dünya Sağlık Örgütü (2001) *Mental Health: New Understanding, New Hope*. Cenevre.
- Edwards J, Francey SM, McGorry PD ve ark. (1994) Early psychosis prevention and intervention: Evolution of a comprehensive community-based specialised service. *Behaviour Change* 11:223-33.
- Fenton WS, Hibbeln J, Knable M (2000) Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiat* 47: 8-21.
- Geddes JR, Verdoux H, Takei N ve ark. (1999) Schizophrenia and complications of pregnancy and labour: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia Bull* 25: 413-23.
- Hafner H, Maurer K (2006) Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry* 5:3.
- Hafner H, Maurer K, Löffler W ve ark. (2002) The early course of schizophrenia. Risk and Protective Factors in Schizophrenia: Towards a Conceptual Model of the Disease Process, H Hafner (Ed), Darmstadt: Steinkopff, s: 207-28.
- Hanssen M, Bak M, Bijl R ve ark. (2005) The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol* 44:181-91.
- Hawkins KA, McGlashan TH, Quinlan D ve ark. (2004) Factorial structure of the Scale of Prodromal Symptoms. *Schizophr Res* 68(2-3):339-47.
- Huber G, Gross G, Schuttler R (1979) Schizophrenie. Verlaufsund sozialpsychiatrische Langzeituntersuchungen anden 1945-1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken. Bonn: Springer.
- Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A (2001) Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 4:385-91.
- Jones P, Rodgers B, Murray R ve ark. (1994) Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344: 1398-402.
- Kellam SG, Werthamer-Larsson L, Dolan LJ ve ark. (1991) Developmental epidemiologically based preventive trials: Baseline modeling of early target behaviors and depressive symptoms. *Am J Commun Psychol* 19: 563-84.
- Kennedy E, Kumar A, Datta SS (2007) Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD004027. DOI: 10.1002/14651858.CD004027.pub2
- Keri S, Kelemen O, Janka Z (2006) Therapy of mental states at high risk for psychosis: Preliminary results from Hungary. *Orv Hetil* 147:201-4.
- Killackey E, Yung AR (2007) Effectiveness of early intervention in psychosis. *Curr Opin Psychiatry* 20: 121-5.
- King S, Laplante D, Joobar R (2005) Understanding putative risk factors for schizophrenia: retrospective and prospective studies. *J Psychiatry Neurosci* 30:342-8.
- Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM ve ark. (2001) Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiat* 58: 158-64.
- Knapp M, Mangalore R, Simon J (2004) The Global Costs of Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 30(2): 279-93.
- Lewis R (1998) Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability, and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms. *Can J Psychiatry* 43:596-604.
- Manji HK, Moore GJ, Chen G (1999) Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 46:929-40.
- Marshall M, Rathbone J (2006) Early Intervention for psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art.No.: CD004718. DOI: 10.1002/14651858.CD004718.pub2
- Mason O, Startup M, Halpin S ve ark. (2004) Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states.' *Schizophr Res* 71(2-3):227-37.
- Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL (2006) *The Burden of Disease and Mortality by Condition: Data, Methods, and Results for 2001*. Global Burden of Disease and Risk Factors, AD Lopez, CD Mathers, M Ezzati, DT Jamison, CJL Murray (Ed). Geneva, s: 552.
- Mattson MP, Shea TB (2003) Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 26:137-46.
- McGlashan TH, Addington J, Cannon T ve ark. (2007) Recruitment and Treatment Practices for Help-Seeking "Prodromal" Patients. *Schizophr Bull* 33: 715-26.
- McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins DO ve ark. (2004) Olanzapine vs. placebo for prodromal schizophrenia. *Schizophr Res* 67 (Suppl).
- McGorry P, Killackey E, Lambert T ve ark. (2005) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust NZ J Psychiat* 39: 1-30.
- McGorry PD, Singh BS (1995) Schizophrenia: Risk and possibility. *Handbook of Studies on Preventive Psychiatry*, B Raphael, GD Burrows (Ed), Amsterdam. Elsevier, s: 491-514.
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ (2003) The "Close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophrenia Bull* 29:771-90.
- McGorry PD (1993) Early Psychosis Prevention and Intervention Centre. *Australian Psychiatry* 1:32-4.
- Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL ve ark. (2002) Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Symptoms: Preliminary evidence of interrater and predictive validity. *Am J Psychiatry* 159:863-5.
- Morrison AP, French P, Walford L ve ark. (2004) Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. *Br J Psychiatry* 185: 291-7.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T ve ark. (1999) Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New Engl J Med* 340: 603-8.
- Mrazek D, Mrazek PJ (2004) Prevention of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, BJ Sadock, HI Kaplan, VA Sadock (Ed), 8. Baskı, Lippincott, Williams and Wilkins, s: 3760.
- Mrazek PJ, Haggerty RJ (1994) Reducing Risks for Mental Disorders: Frontiers for preventive intervention research. Committee on Prevention of Mental Disorders, Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press.
- Ord LM, Myles-Worsley, Blailes F ve ark. (2004) Screening for prodromal adolescents in an isolated high risk population. *Schizophrenia Res* 71:507-8.
- Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR ve ark. (2005) Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: Recent progress and future opportunities. *Br J Psychiatry* 187 (suppl. 48): 33-44.
- Rebok GW, Hawkins WE, Krenner P ve ark. (1996) Effect of concentration problems on the malleability of children's aggressive and shy behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 35:193-203.
- Ruhrmann S, Hoppmann B, Theyshn S ve ark. (2006) Acute symptomatic treatment clinically at risk for psychosis. *Schizophr Res* 86:58.
- Ruhrmann S, Schulze-Lutter F, Maier W ve ark. (2005) Pharmacological intervention in the initial prodromal phase of psychosis. *Eur Psychiat* 20:1-6.
- Salokangas RKR, McGlashan TH (2008) Early detection and intervention of psychosis. A review. *Nord J Psychiatry* 62:92.
- Schultze-Lutter F, Klosterkötter J (2004) Schizophrenia Prediction Instrument, Adult Version-SPI-A. Cologne: University of Cologne Department of Psychiatry and Psychotherapy.
- Tien AY, Eaton WW (1992) Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 49:37-46.
- Tully EM, McGlashan TH (2006) The prodrome. *Textbook of Schizophrenia*, JA Lieberman, TS Stroup, DO Perkins (Ed), Washington, DC. American Psychiatric Publishing, s: 341-52.
- Van Os J, Delespaul P (2005) Toward a world consensus on prevention of schizophrenia. *Dialogues in Clin Neurosci* 7:53-67.
- Walsh BC, Tully E, Thomas L ve ark. (2006) Aripiprazole treatment of the psychosis prodrome. *Schizophr Res* 86:57.
- White T, Anjum A, Schulz SC (2006) The Schizophrenia Prodrome. *Am J Psychiatry* 163:376-80.

- Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A ve ark. (2005) Decline in the Prevalence of Spina Bifida and Anencephaly by Race/Ethnicity: 1995–2002. *Pediatrics* 116: 580 -6.
- Ueland T, Rund BR (2005) Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 111:193-201.
- Yung AR, Jackson HJ (1999) The onset of psychotic disorder: Clinical and research aspects. *The Recognition and Management of Early Psychosis*, PD McGorry, HJ Jackson (Ed), Cambridge, England. Cambridge University Press, s: 27-50.
- Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA ve ark. (1995) The PACE Clinic: Development of a clinical service for young people at high risk of psychosis. *Australian Psychiatry* 3: 345-9.
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP ve ark. (2003) Psychosis prediction: 12- month follow-up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr Res* 60: 21-32.
- Yung AR, Stanford C, Cosgrave E ve ark. (2006) Testing the Ultra-High Risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophr Res* 84:57-66.