

# Második generációs antipszichotikum a szkizofrénia hosszútávú kezelésében

Doktori értekezés

**Dr. Makkos Zoltán**

Semmelweis Egyetem  
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Dr. Faludi Gábor egyetemi tanár, MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Tolna Judit egyetemi docens, PhD.

Dr. Szendi István egyetemi adjunktus, PhD.

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Iván László Professor Emeritus, PhD.

Szigorlati bizottság tagjai:

Prof. Dr. Füredi János c. egyetemi tanár, MTA doktora

Prof. Dr. Rihmer Zoltán egyetemi tanár, MTA doktora

Budapest  
2011

## Tartalomjegyzék

1.1. Ábrák és táblázatok jegyzéke .....	4
1.2. Rövidítések jegyzéke.....	5
2. Bevezetés.....	6
2.1. Szkizofrénia definíciója.....	6
2.2. Szkizofrénia epidemiológiája.....	6
2.3. Szkizofrénia etiológiája.....	7
2.3.1. Biológiai elméletek.....	7
2.3.1.1. Genetikai elméletek.....	7
2.3.1.2. Idegfejlődési elmélet.....	7
2.3.1.3. Biokémiai elméletek.....	7
2.3.1.4. Agyi strukturális elváltozások szkizofréniában.....	10
2.3.2. Pszichoszociális tényezők.....	11
2.4. Drogfogyasztás, mint kiváltó illetve indukáló tényező.....	11
2.5. Kannabisz-használat indukálta szkizofrénia spektrum betegség.....	12
2.6. Szkizofrénia tünettana.....	14
2.7. Szkizofrénia és szuicid magatartás.....	15
2.8. Szkizofrénia gyógyszeres kezelése.....	16
2.8.1. Antipszichotikumok.....	16
2.8.2. Clozapin a szkizofrénia kezelésében.....	18
2.8.3. Antipszichotikum megválasztása.....	20
2.8.4. Szuicid magatartás kezelése – InterSept vizsgálat.....	21
2.8.5. Compliance – fenntartó terápia.....	22
2.9. A szkizofrén betegek rehabilitációja.....	24
3. Célkitűzések.....	26
3.1. Célkitűzéseim az I. számú vizsgálatban.....	26
3.2. Célkitűzéseim a II. számú vizsgálatban.....	27
4. Módszerek .....	29
4.1. Módszerek az I. számú vizsgálatban .....	29
4.1.1. A vizsgálatban szereplő betegek adatai.....	29
4.1.2. A több mint 1 évig tartó kezelésben részesülő betegek vizsgálata.....	29
4.1.3. A fenntartó terápia hatékonyságának mérése.....	31
4.1.4. A fenntartó terápia hatásosságának mérése CGIS alapján.....	31

4.1.5. A clozapin vérképzőszervet érintő mellékhatásainak kritériumai.....	32
4.1.6. A szuicid magatartás vizsgálata.....	33
4.1.7. A vizsgálatban alkalmazott statisztikai módszerek.....	33
4.2. Módszerek a II. számú vizsgálatban .....	33
4.2.1. A vizsgálatban szereplő betegek adatai .....	33
4.2.2. A betegek állapotának és pszichotikus tüneteinek vizsgálata .....	34
4.2.3. Az akut és fenntartó terápia összehasonlítása .....	34
4.2.4. A vizsgálatban alkalmazott statisztikai módszerek .....	34
5. Eredmények.....	35
5.1. Az I. számú vizsgálat eredményei.....	35
5.1.1. A fenntartó terápia gyógyszereszedésre vonatkozó eredményei.....	35
5.1.2. A fenntartó terápia hatékonysága .....	36
5.1.3. A fenntartó terápia hatásossága a CGIS pszichometriai skála alapján....	37
5.1.4. A fenntartó kezelés mellett jelentkező mellékhatások.....	39
5.1.5. A clozapin vérképzőszervet érintő szövődményeinek előfordulása.....	40
5.1.6. Szuicid magatartás előfordulása.....	40
5.2. Az II. számú vizsgálat eredményei .....	41
5.2.1. A szocio-demográfiai és anamnesztikus adatok elemzése.....	41
5.2.2. Az akut pszichés állapot összehasonlítása.....	45
5.2.3. A farmakoterápiák összehasonlításának eredményei.....	47
6. Megbeszélés.....	49
6.1. I.számú vizsgálat.....	49
6.2. II.számú vizsgálat.....	50
7. Következtetések.....	54
7.1. I.számú vizsgálat.....	54
7.2. II.számú vizsgálat.....	55
8. Összefoglalás.....	57
9. Summary.....	58
10. Irodalomjegyzék.....	59
11. Saját publikációk jegyzéke.....	71
12. Köszönetnyilvánítás.....	74

**1.1. Ábrák és táblázatok jegyzéke**

<b>1. táblázat:</b> Clozapinnal kezelt szkizofrén betegek adatai.....	<b>29</b>
<b>2. táblázat:</b> Fenntartó clozapin terápiában részesülő betegek adatai.....	<b>30</b>
<b>3. táblázat:</b> Fenntartó haloperidol terápiában részesülő betegek adatai.....	<b>30</b>
<b>4. táblázat:</b> Clinical Global Impression Scale – CGIS.....	<b>32</b>
<b>5. táblázat:</b> A fenntartó gyógyszeresedésre vonatkozó adatok.....	<b>35</b>
<b>6. táblázat:</b> A terápián maradás idejének adatai.....	<b>36</b>
<b>7. táblázat:</b> A CGIS értékek adatai a két betegcsoportban.....	<b>37</b>
<b>8. táblázat:</b> Terápiás hatás a clozapin terápiában részesülő betegeknél.....	<b>38</b>
<b>9. táblázat:</b> Terápiás hatás a haloperidol terápiában részesülő betegeknél.....	<b>39</b>
<b>10. táblázat:</b> A fenntartó terápiák mellett jelentkező mellékhatások.....	<b>39</b>
<b>11. táblázat:</b> A vizsgálati populáció szocio-demográfiai adatai.....	<b>42</b>
<b>12. táblázat:</b> A különböző antipszichotikumok indikációinak esélye.....	<b>46</b>
<b>13. táblázat:</b> Akut és fenntartó terápiák a Cnbs <sub>1</sub> és Cnbs <sub>0</sub> alcsoportban.....	<b>47</b>
<b>1 ábra:</b> A terápián maradt betegek száma a két betegcsoportban.....	<b>37</b>
<b>2. ábra:</b> Az átlag életkor a két alcsoportban.....	<b>43</b>
<b>3. ábra:</b> Korábbi szuicid magatartás előfordulása a két alcsoportban.....	<b>43</b>
<b>4/a ábra:</b> A nemek megoszlása a Cnbs <sub>0</sub> alcsoportban.....	<b>43</b>
<b>4/b ábra:</b> A nemek megoszlása a Cnbs <sub>1</sub> alcsoportban.....	<b>44</b>
<b>5. ábra:</b> Iskolai végzettség megoszlása a két alcsoportban.....	<b>44</b>
<b>6. ábra:</b> Foglalkoztatottság megoszlása a két alcsoportban.....	<b>44</b>
<b>7. ábra:</b> A tünetek megjelenése a a Cnbs <sub>1</sub> és Cnbs <sub>0</sub> alcsoportban.....	<b>45</b>
<b>8. ábra:</b> A CGI-S és a CGI-I értékek a két alcsoportban.....	<b>45</b>
<b>9. ábra:</b> Az akut terápia során alkalmazott antipszichotikumok dózisa.....	<b>48</b>
<b>10. ábra:</b> A fenntartó terápia során alkalmazott antipszichotikumok dózisa.....	<b>48</b>
<b>11. ábra:</b> A hospitalizáció ideje a két alcsoportban.....	<b>48</b>

## 1.1. Rövidítések jegyzéke

WHO – World Health Organisation

DNS – deoxiribonucleinsav

SNP - single nucleotide polymorphism

GABA – gamma-amino-vajsav

CNV - gene copy number variation

dIPFC - dorsolateralis prefrontalis cortex

GFAP - glial fibrillary acidic protein

LSD - lizergsav-dietilamid

NIDA – National Institute on Drug Abuse

CB 1 - cannabinoid 1 receptor

BNO-10 – Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. verzió

DSM-IV – Diagnostic Statistical Manual-IV

D2 receptor – dopamin 2 receptor

D4 receptor – dopamin 4 receptor

5-HT2 receptor – serotonin 2 receptor

InterSept - International Suicide Prevention Trial

NCI-CTC - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Advers  
Events

CGIS – Clinical Global Impression Scale

CGII – Clinical Global Improvement Scale

## 2. Bevezetés

### 2.1. Szkizofrénia definíciója

A szkizofrénia az elmeműködés zavarának súlyos formája, melyet a különböző pszichés működések, mint észlelés, gondolkodás, érzelmi élet, motiváció, valóságérzékelés, magatartás zavarai jellemeznek, változatos munkahelyi és szociális működési zavarok kíséretében. A jellegzetes tünetek legalább egy hónapon keresztül (sikeres kezelést követően rövidebb ideig), de egyes jegyek hat hónapon túl is fennállnak. A betegség oki háttere tisztázatlan, a nozológiai rendszerek tünett felsorolással kísérik meg körülírni és meghatározni a kórképet. A betegségre jellemző, hogy a tudat tiszta és az intellektuális képességek megtartottak, de meghatározott kognitív deficit kialakulhat. A szkizofrénia lefolyása lehet folyamatos vagy epizodikus, progresszív vagy stabil deficitekkel, illetve lehet egy vagy több epizód teljes vagy részleges remisszióval. Mivel a betegség fiatal korban manifesztálódik, a társadalom aktív, kreatív populációját érinti és teszi hosszabb-rövidebb ideig, vagy akár véglegesen inaktívvá, szociális ellátást igénylővé. A szkizofrénia megállapítása kritikusan érinti a beteg életvitelét, ezért szükséges, hogy a kórisme felállítása, rendszeres felülvizsgálata és a beteg követése pontos módszertani előírások és a gyakorlatban is általánosítható algoritmusok szerint történjék.

A szkizofrénia kifejezés Eugen Bleuler-től származik 1911-ben megjelent munkája alapján. A görög szóképzés (a szkizo, mint hasítás és a phren, mint lélek) hasadt elméjűséget jelent, magyar elnevezése tudathasadásos elmebetegség. Az elnevezés szó szerinti fordítása félrevezető is lehet, mert nem kettős vagy esetleg többszörös személyiségalternálásról van szó. Korábbiakban már ókori leírásokat is ismerünk a betegségről, Morel francia elmeorvos 1856-ban adott leírása majd Kraepelin 1896-os összefoglaló rendszertana alapján a betegséget dementia praecox-nak nevezték. Kraepelin négy alcsoportot is elkülönített (hebefrén, kataton, paranoid és simplex). Bleuler is heterogén betegségcsoportot fogalmazott meg, ahogy a jelenlegi felfogás is osztályozza a szkizofréniát (1, 2).

### 2.2. Szkizofrénia epidemiológiája

A szkizofrénia előfordulási gyakorisága, prevalenciája 1% (0.85%), az incidencia 0.22 ‰, mely adatok valamennyi vizsgált országban nagyjából azonosnak bizonyultak (3). Az első pszichotikus tünetek 20-40%-ban jelentkeznek 20 éves kor

előtt. Férfiak esetében a betegség jelentkezése 15-25 éves korban történik, nők esetében ez 25-35 éves korban jellemző (4), de 40-45 éves korban, a menopauza előtt egy második csúcs észlelhető (5). A WHO vizsgálatai szerint a kezdési időpont férfiaknál átlagosan 3-4 évvel korábbi, mint nőknél.

Férfiak és nők esetében, mind az incidencia, mind a prevalencia azonos, nem észlelhető nemi különbség. A férfiak esetében gyakoribb a negatív tünet, nők esetében az affektív tünet. A pszichotikus tünetek esetében nincs különbség a két nem között.

A szkizofrén páciensek halálozási okai között jelentős szerepet játszik a szuicidium. Az utánkövetéses vizsgálatok szerint a betegek 10 %-a öngyilkosság következtében hal meg.

### **2.3. Szkizofrénia etiológiája**

A szkizofrénia etiológiája jelenleg nem ismert, számos teória áll rendelkezésünkre, melyek egyre specifikusabb megközelítéseket jelentenek. Alapvetően az elméletek két csoportra oszthatók: biológiai és pszichoszociális tényezőkre.

#### **2.3.1. Biológiai elméletek**

##### **2.3.1.1. Genetikai elméletek**

A betegség kialakulásában valamilyen genetikailag determinált anyagcserezavar játszik szerepet. Ezek közül a legkorábbi, azóta többször átfogalmazott, de továbbra is vezető szerepet játszó a dopamin-elmélet. Alapja, hogy a szkizofrénia tünettana dopamin túlműködésen alapul. Kockázati tényező a családban előforduló szkizofrén megbetegedés a rokonság fokától függően. A páciensek 80%-a esetében egyik szülő sem szenved szkizofréniaiban, ugyanakkor a szkizofrén megbetegedés rizikója megnő a szülők érintettsége esetén. A családvizsgálati adatok szerint a szkizofrénia családban halmozódó betegség, elsőfokú rokonság esetén (szülő, gyermek, testvér) a megbetegedés rizikója 10% körül van (két beteg szülő esetében 34-40%). Az ikervizsgálatok szerint az egypetjű ikrek esetében a konkordancia 50%, kétpetjűekben 9%. Az átörökítés módja multigénes, a génhatást nagyszámú környezeti tényező befolyásolja. Erre utalnak a

DNS analízissel kimutatott gén polimorfizmusok (egynukleotid polimorfizmus - single nucleotide polymorphism /SNP/) is (6).

A szkizofrénia genetikai hátterének bonyolultságát mutatja, hogy új nagy összefoglaló metaanalízis (7) az úgynevezett „pszichózis gének” esetében alig talált szignifikáns összefüggést. Felszínre került több dopamin- és GABA-receptor gén, és a szerotonin transzporter és a szerotonin szintézisében részt vevő triptofán hidroxiláz gének.

A teljes genom asszociációs vizsgálatok eddig nem találtak egyértelmű szignifikáns összefüggést az SNP-k és a szkizofrénia között. Új vizsgálati terület a génkópiák számának variabilitása (gene copy number variation [CNV]). Emberben kromoszómapárok vannak, így elvileg minden autoszómális génből kettőnek kell lenni, de jelentős egyéni változatosság van, mivel egyes gének megduplázódhatnak, kitörlődhetnek vagy helyzetük a genomban megváltozhat (8). A CNV jelentős szerepet játszhat az emberi fenotípusvariációk kialakulásában, valamint kapcsolatban állhat különböző betegségekkel (pl. malignus tumorok, fertőzésekre és autoimmun betegségekre való hajlam, autizmus). Mivel a CNV nem szükségszerűen öröklődik, hanem keletkezhet de novo is, akár a monozigóta ikerpárok genomja is különbözhet, így a sporadikus esetek is értelmezhetők a genetikai eszköztárral (9).

Egy nemzetközi konzorcium (International Schizophrenia Consortium 2008) vizsgálatában több mint 3000 szkizofrén páciens és kontrollszemélyt hasonlítottak össze. A CNV-k előfordulása gyakoribb volt a páciensek körében, különösen a ritka CNV-k esetében. Három kromoszóma volt érintett: az 1-es, a 15-ös és a 22-es. A 22-es kromoszóma deléciójáról, amely a velo-cardio-facialis szindróma alapja, eddig is tudtuk, hogy kapcsolatban áll a pszichózissal. A vizsgálat azonban függetlenül is megerősítette, hogy ezt a kromoszómarégiót érintő mikrodélációk a velo-cardio-facialis szindróma kialakulása nélkül is fontosak lehetnek szkizofréniaiban. Egy másik vizsgálatban (10) 9878 szülő-leszármazott pár vizsgálatával térképezték fel a genetikai anyag átadása során keletkező az új CNV-ket. A vizsgálat során felfedezett 66 de novo CNV előfordulását két beteg-kontroll mintán is megnézték, a minta nagysága itt is többes volt. Ezek a szerzők is mikrodélációkat találtak az 1-es és a 15-ös kromoszómán. A CNV viszont nem érinti a szkizofrénia klasszikus kandidáns génjeit (dysbindin, neuregulin-1, RGS4, DISC1) (11).



### 2.3.1.2. Idegfejlődési elmélet

Az intrauterin életben, feltehetően az első két trimeszterben, a megváltozott génexpresszió, vírusinfekció, hipoxiás vagy neurotoxikus hatások következtében nem alakul ki a normális citoarchitektúra és szinaptikus kapcsolatrendszer. Számos vizsgálat (12, 13, 14, 15, 16, 17), de nem mindegyik (18, 19, 20) talált összefüggést az obsztruktív komplikációkkal, mint magzati hipoxiás agykárosodás, terhesség alatti vírusinfekció, első trimeszter alatti anyai éhezés, anyai preeklampszia, anémia, diabetes. A korán induló szkizofrénia szignifikánsan társul születés kori komplikációkkal (21). Téli-kora tavaszi időszakban történt születés gyakrabban fordul elő szkizofréniaiban megbetegedettek körében (22).

### 2.3.1.3. Biokémiai elméletek

A szkizofrénia dopamin elmélete jelenleg is a legfontosabb a betegség biológiai hátterének megismerése szempontjából. Az antipszichotikus gyógyszerek elsősorban a dopaminerg rendszer működésének módosításával fejtik ki hatásukat. A dopamin receptorokat blokkoló antipszichotikumok alkalmasak a szkizofrénia és más pszichózisok pozitív tüneteinek enyhítésére, ezzel ellentétes hatásként a dopamin szinaptikus felszabadítását serkentő amfetamin-származékok, a kokain vagy a dopamin prekursor L-dopa pszichózist indukálhat. Ezen tapasztalatok vezettek a szkizofrénia dopamin elméletéhez, amely fokozott dopaminerg transzmissziót, egyfajta hyperdopaminerg állapotot tételez fel. Az anyagcserezavar sokkal komplikáltabb, hiszen egyszerű dopaminerg túlműködéssel a szkizofrénia valamennyi klinikai tünete nem magyarázható.

Az összetett működésre utal, hogy a mesencephalon dopaminerg központja kérgi szabályozás alatt áll, a közvetlen kortikális glutamáterg rostok serkentő hatást gyakorolnak, míg a gamma-amino-vajsavval (GABA) működő interneuronokon keresztül gátlás valósul meg. Összességében a glutamát rendszer alulműködése a GABA-erg gátló pályák elégtelensége miatt fokozott limbikus és striatalis dopamin felszabaduláshoz vezet (23). A dopamin felszabadulása kétféle módon valósul meg, egyrészt alacsony intenzitású tónusos felszabadulás, másrészt ingerek hatására bekövetkező fázisos felszabadulás. Szkizofréniaiban a fázisos felszabadulás fokozott a mesolimbikus rendszerben, a dorsolateralis prefrontalis cortex (dlPFC) területén ezzel ellentétben csökkent tónusos transzmisszióval, hipodopaminerg állapottal kell számolni. A ventralis striatum számos agyi területről kap afferentációt, ennek

megfelelően integratív szerepe kiemelendő. A dlPFC felől a munkamemória és szelektív figyelem által közvetített célirányos tervek és belső programok által befolyásolt impulzusok érkezik, míg a hippocampus egy adott esemény kontextus szerinti elhelyezését végzi. Az amygdala felől érkeznek az affektív vonatkozású információk. E három tényező integrálásának szabályozásában fontos a dopamin. Feltételezhetően szkizofréniában a célirányos programok és a kontextusba ágyazott információk hatása csökken, míg az amygdala afferenciációja viszonylagosan erősebbé válik. Mindezek a pszichotikus tünetek kialakulásához vezetnek (24, 25).

A dopaminerg szabályozási zavar feltételezhetően egy sokkal primerebb patofiziológia következménye, így a mostani gyógyszeres terápia csak a hiperdopaminergia magatartással kapcsolatos következményeit kezeli és nem a háttérben meghúzódó okot.

#### **2.3.1.4. Agyi strukturális elváltozások szkizofréniában**

Neuropatológiai vizsgálatok a prefrontális kéreg, limbikus rendszer, törzsdúcok, talamusz és agytörzsre fókuszálnak. Az adatok szerint szkizofrénekben az amygdala, hippocampus és a parahippokampális gyrus nagysága csökkent. A törzsdúcokat illetően leírták a globus pallidus, substantia nigra tömegének csökkenését. A szkizofréniá etiológiájának megértéséhez fontos, hogy a törzsdúcokat érintő folyamatok – különösen a Huntington-kór - gyakran társulnak pszichotikus tünetekkel. A Huntington-betegségben meghaltaknál a nucleus caudatus és az agykéreg kiterjedt atrófiáját találták, a putamen térfogata is csökken. Biokémiai vizsgálatok a GABA jelentős csökkenését mutatták ki a striatumban és a globus pallidusban. A GABA mint a striatonigratalis pályák gátló transzmittere modulálja a dopamin felszabadulását. Hiánya a dopaminaktivitás növekedéséhez vezet, ez felelős a Huntington-kór hiperkinetikus extrapiramidális tüneteier. Feltételezhetően e betegek esetében ez a folyamat vezet a pszichotikus tünetek megjelenéséhez is. Ezekre a tünetekre leginkább első generációs antipszichotikumot alkalmaznak (26), de jó eredményeket írtak le risperidon (27, 28), quetiapin (29) illetve olanzapin alkalmazásáról is. Clozapin terápiával szintén jó tapasztalatokról számoltak be (30, 31). Több tanulmány számol be arról, hogy clozapin alkalmazásával a pszichotikus tünetek javulása mellett határozott javulás volt a betegségre jellemző mozgászavarokban is (32, 33, 34).

Az agyi képalkotó eljárások lehetővé teszik szkizofrén betegek agyi struktúrájának és anyagcseréjének élő egyénben történő vizsgálatát.

A strukturális és funkcionális központi idegrendszeri vizsgálatok szkizofréniában a dorsolateralis prefrontális cortex (dlPFC) érintettségére utalnak. A szkizofréniában jelentkező kognitív deficit e terület diszfunkciójából ered. Fontos a neuronok vizsgálata mellett az adott rétegekben a gliasejtek arányának megváltozása. Nissl festést alkalmazó dlPFC vizsgálatok szkizofréniában a gliasejtek sűrűségének nem szignifikáns emelkedését találták a gliasejtek méretének változása nélkül (35, 36). A szkizofréniával ellentétben, hangulati betegségekben a gliasejtek sűrűségének szignifikáns csökkenését tapasztalták, melyet a sejtek magjának megnagyobbodása és a gliasejt alakjának megváltozása kísért (37). Specifikus glia megjelenése az említett kórképekben nem ismert. Az astrogliára jellemző GFAP (glial fibrillary acidic protein) arányának mérése a dlPFC III.-as, IV.-es illetve V.-ös rétegében azt találta, hogy szkizofrén páciensek esetén a III-IV-s rétegben nem szignifikáns növekedés, az V.-ös rétegben változás nem volt kimutatható. Ezzel ellentétben, major depresszióban szignifikáns csökkenés volt tapasztalható (38). Ezen eredmények arra utalnak, hogy az astroglia különböző módon játszik szerepet a szkizofrénia és az affektív betegségek patológiájában és nem degeneratív betegségekről van szó.

### **2.3.2. Pszichoszociális tényezők**

A családban jelenlévő negatív attitűdök, torzult szociális interakció minták, környezeti stresszek kockázati tényezőnek tekinthetők (39). Egyedülálló szülő, vagy az apa magasabb életkora esetében gyakrabban alakul ki a megbetegedés (40). Alacsonyabb szociális státusz (39), városi környezet (41), bevándorló státusz (42) szintén gyakrabban társul szkizofréniával.

### **2.4. Drogfogyasztás, mint kiváltó illetve indukáló tényező**

A vizsgálatok szerint a drogfogyasztás (leginkább a kannabisz) a mentális betegségek rizikófaktorának tekinthető, különösen a fiatalkori, 15 éves kor előtti rendszeres droghasználat (43).

A kábítószer-használat és a pszichiátriai betegségek kapcsolata régóta ismert tény. A különböző pszichiátriai betegségekhez komorbid jelenséggént kapcsolódhat a drogfogyasztás, vagy az arra hajlamos egyénnél a tartós droghasználat pszichiátriai betegséget provokálhat, ill. indíthat el. A központi idegrendszerben létrejött

neurobiológiai változások közös etiológiai faktorokra utalnak a drogfüggőség és pszichiátriai betegségek hátterében. Nemzetközi vizsgálatok szerint a droghasználók minimum felénél előfordul valamilyen pszichiátriai rendellenesség. A teljes populációhoz képest 4,5-es esélyhányados állapítható meg. A szerhasználati hatást nézve a depresszió és a szkizofrénia előfordulása magasabb a normál populációhoz képest. A tartós szerhasználat maradandó károsodást okoz a mezolimbikus dopaminerg rendszerben, befolyásolja a serotonin és noradrenerg működést is. Az opioidok, a kokain valamint a kannabisz különböző hatásmechanizmussal dopamin túlműködést okoznak. A tartós pszichostimuláns-használat valamint az LSD elsősorban a serotonin rendszert károsítják. Az országok többségében a kannabisz a legelterjedtebb illegális kábítószer.

## **2.5. Kannabisz-használat indukálta szkizofrénia spektrum betegség**

A serdülők és a fiatal felnőttek által leggyakrabban használt kábítószer a marihuána (kannabisz), a NIDA (National Institute on Drug Abuse) szerint a droghasználat több mint 50 %-áért felelős. A pszichiátriai betegek körében a szkizofréniában és egyéb pszichotikus betegségekben szenvedők között is a leggyakrabban használt szer (44, 45). Egyre több vizsgálat utal arra, hogy a rendszeres kannabisz-használat késői következménye lehet tartós pszichotikus tünetek kialakulása, ezek a vizsgálatok számos tényezőt hasonlítottak össze különböző statisztikai módszereket használva. (46, 47, 48). Számos vizsgálat megerősítette azt a hipotézist, miszerint a kannabisz rizikófaktornak tekinthető tartós pszichotikus állapotok kifejlődésében. A legutóbbi metaanalízisek azt mutatják, hogy azok között, akik valaha is kannabisz használók voltak 1.4 szer magasabb a rizikója pszichotikus állapot kialakulásának és a kannabisz a felelős a szkizofréniás megbetegedések 8-14%-áért (49). Moore és mtsai metaanaliztikus vizsgálata a kannabisz használatot a szkizofréniás betegség rizikófaktoraként definiálja, kiemelve a dózis-válasz hatást. Az esélyhányados jelentős különbséget mutat a kannabiszt használó (1,41 OR) és a kannabiszt rendszeresen használók (2,09 OR) között (50).

Számos adat szól amellett, hogy közvetlen kapcsolat van a pszichózis és a kannabisz használat között. Egyrészt az irodalomban a kannabisz használók esetében fiatalabb életkorban jelentkezik a pszichózis (51, 52, 53, 54), valamint ezekben az esetekben gyakrabban írtak le magasabb rizikóra utaló tüneteket (szubszindrómális pszichotikus tünetek jelenléte, pozitív családi anamnézis, romló globális mentális

funkció) (55, 56, 57, 58). Másrészt a szkizofrénia incidenciája magasabb a kannabisz használók között, számos vizsgálat igazolta, hogy a szerhasználat típusosan megelőzi a pszichotikus eseményt, gyakran több évvel előtte (51, 59, 60, 61, 62). Boydell és mtsai vizsgálatukban párhuzamos emelkedést írtak le a kannabisz használat prevalenciája és a szkizofrénia incidenciája között a dél-londoni populációban (63). Mindamelllett a kannabisz használók kis százalékában alakul ki pszichotikus betegség, ami arra utal, hogy genetikai vulnerabilitás szükséges a betegség kialakulásához és kevésbé igazolható a direkt asszociáció (64).

Állatkísérletek és molekuláris kutatások azt mutatják, hogy az exogén kannabinoidok oly módon befolyásolják a normális agyi fejlődést serdülőkorban, hogy növelik a szkizofrénia rizikóját (65, 66, 67) és számos vizsgálatban az endogén kannabinoid rendszer megváltozását írják le (68, 69, 70, 67). További kutatási eredmények arra utalnak, hogy a kannabinoid 1 receptor (CB1) stimulációja a dopamin felszabadulás erősödéséhez és a dopaminerg aktivitás szabályozásának zavarához vezethet a mezolimbikus rendszerben, amelyek viszont a szkizofrénia patomechanizmusában fontos szerepet játszanak (71, 67).

Az ezzel foglalkozó irodalomban intenzív vita tárgyát képezi, hogy a kannabisz indukálta pszichózis egy külön entitás speciális jellegzetességekkel vagy a kannabisz előidézi a szkizofrénia betegséget mindazon betegeknél ahol a genetikai vulnerabilitás megvan (gén-környezet kölcsönhatás).

A kérdés tisztázása érdekében fontos a kannabisz indukálta pszichózis klinikai jellegzetességeinek megfigyelése és összehasonlítása a klasszikus szkizofrénias betegséggel több aspektusból vizsgálva. A férfi nem és a fiatal életkor magasabb rizikót jelent a szkizofrénia-spektrum betegség kialakulására a kannabisz használók között (72, 64, 73). A krónikus pszichózis tüneteinek összehasonlítása a két csoportban ellentmondásos adatokat eredményezett. Míg egyes vizsgálatok nem mutattak különbséget a két csoport között, mások azt igazolták, hogy a kannabisz használók esetén kevesebb volt a pozitív tünet és még kevesebb negatív tünet jelentkezett. (74, 45). Soyka és munkatársai leírták, hogy az aktuálisan kannabiszt használóknál gyakoribb az inkocharencia és vonatkoztatásos téveszme, kevesebb a bűnösségi gondolat, jellemzőbb a vizuális hallucinációk jelenléte és a betegségbelátás hiánya (75).

A családi anamnézist széles körben vizsgálták a két csoportban. Arendt és munkatársai szerint szkizofréniaiban szenvedő anya gyerekének 5-szörös rizikója van,

hogy szkizofréniás betegsége lesz és 2,5-szörös a rizikója, hogy kannabisz indukálta pszichózis alakul ki. A betegség indulásának idejét valamint, hogy a kannabisz indukálta pszichózist követően kialakul-e szkizofrénia spektrum betegség a családi anamnézistől függetlenül találták (55). A gyakoribb kannabisz-használat és dohányzás (dózis-válasz) magasabb rizikót jelent pszichotikus tünetek megjelenéséhez. (76).

Az irodalmi áttekintés során azt találtam, hogy két vizsgálat foglalkozott a kannabisz indukálta pszichózis farmakoterápiájával. Mindkét esetben a fenntartó atípusos antipszichotikum terápia hatásosságát vizsgálták szerhasználat indukálta szkizofrénia spektrum betegség esetén. Potvin és munkatársai leírták, hogy a quetiapine szignifikánsan hatásos volt a sóvárgás csökkentésében (77), míg a clozapin hatását úgy írták le, miszerint jelentősen csökkentette a kannabisz fogyasztást (78). Egyik sem volt randomizált vizsgálat és nem hasonlították össze a kannabiszt használó és nem használó szkizofréniás csoport gyógyszeres terápiáját.

## **2.6. Szkizofrénia tünettana**

A betegség tünetei a pszichés működések szinte minden területét érintik: az észlelés zavarai közül a hallucinációk, a gondolkodásnak tartalmi (téveszmék) és alakai zavarai (fellazult asszociációk, inkoherencia) észlelhetők. Az érzelmi élet elszegényedése, megváltozása (ambivalencia, anhedonia), az akaratilag élet, motiváció megváltozása (abulia, apathia), a magatartás zavarai (dezorganizáció, katatonia), a valóságérzékelés, ítélőképesség megváltozása szintén jellegzetes megnyilvánulásai a kórképnek.

Mint a szkizofrénia definíciójánál említettem, Emil Kraepelin dementia praecox néven írta le ezt a betegséget. A dementia elnevezés a kognitív hanyatlásra, „elbutulásra” utalt, a praecox pedig arra, hogy a hanyatlás már fiatalon bekövetkezik.

Eugen Bleuler - a „schizophrenia” elnevezés atyja - a kórlefolyásról a keresztmetszeti pszichopatológiai képre helyezte a hangsúlyt, mivel ezt fontosabbnak találta, mint a kórlefolyást. E betegek kb. 1/3-a meggyógyul, 1/3-ukat hullámzó kórlefolyás, 1/3-ukat pedig súlyos, progresszív betegség jellemzi. Bleuler szerint ez egy olyan betegségcsoport, amelyet ambivalencia, az asszociációk zavarai, az affektusok zavarai és autizmus jellemez. Ezt a négy tünetcsoportot nevezzük bleuleri négy „a”-nak (79).

A szkizofrénia jellegzetes tünetei két széles kategóriába oszthatók, a pozitív és negatív tünetcsoportba, melyek újabban a dezorganizált tünetcsoporttal egészültek ki. Pozitív tünetek: téveszmék, érzékcsalódások. Dezorganizált tünetek: a gondolkodás alakai zavara, dezorganizált beszéd, magatartás, figyelem. Negatív tünetek: tompult, beszűkült érzelmi élet, a gondolkodás, beszéd produktivitásának csökkenése, anhedonia, csökkent indíték. A szkizofrénia bármely fázisában előfordulhat depresszív tünettan. Gyakran nehéz elkülöníteni a negatív tünetektől, számos tekintetben átfedéseket is mutat. Különösen a magas szuicid rizikó miatt fontos ennek felismerése. A szkizofrénias betegség a domináló tünetek alapján 5 alcsoportba osztható: paranoid típus, dezorganizált (hebephren) típus, kataton típus, nem differenciált típus valamint reziduális típus. A betegség hosszú távú kimenetele rendkívül változó. 10-15% esetében nem jelentkezik újabb epizód, de a többség esetében többszöri exacerbációval és remisszióval kell számolni, és a betegek 10-15%-a krónikusan pszichotikus marad (80).

A szkizofrénia diagnózisa elsősorban a tünetek alapos felmérésével és értékelésével történik. A diagnózist a BNO-10 és a DSM-IV diagnosztikus rendszerek alapján állítjuk fel. Minden esetben szükséges az általános testi vizsgálat (belgyógyászati) és neurológiai vizsgálat végzése is. Laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, szérum elektrolitok, vese-, máj-, pajzsmirigy funkciók, vércukor, lipid panel) elvégzése kötelező.

A képalkotó vizsgálatok jelentősége elsősorban a differenciáldiagnózisban rejlik. A szkizofrénia diagnózisának kimondása előtt fontos kizárni azokat a szindrómákat, melyek pszichotikus tünetekkel vagy furcsa viselkedéssel társulhatnak.

## **2.7. Szkizofrénia és szuicid magatartás**

Szkizofréniaiban az öngyilkosság a vezető halálok, a szkizofrén páciensek legalább 50%-ában jelentkeznek szuicid gondolatok. Öngyilkossági kísérlet 20-40%-ban fordul elő, a betegek 4-13%-a befejezett öngyilkosság következtében hal meg. Az öngyilkosság fő rizikó faktorai szkizofréniaiban: (a) korábbi öngyilkossági kísérlet, (b) depressziós hangulat, (c) reménytelenségérzés, (d) szerabúzus, (e) magas szintű premorbid funkciók - felsőfokú végzettség, (f) férfi nem, (g) téveszmék, hallucinációk (imperatív), (h) alvászavar, (i) agresszió (hetero-auto). A tartós lehangoltság, különösen a reménytelenség érzése és a pszichomotoros zavarok szignifikáns gyakorisággal vezetnek öngyilkossághoz.

A terápia-rezisztens szkizofrén betegek, akiknek állandóan vannak mérsékelt-súlyos pozitív tüneteik, nagyobb valószínűséggel érznek reménytelenséget, ezért különösen magas a szuicid kockázatuk (81). Az is tény, hogy a pozitív tünetek csökkentése, megszüntetése nem elég ahhoz, hogy a szkizofrén páciensek visszanyerjék munkaképességüket és szociális funkcióikat, mely deficitek szintén szuicid rizikót jelentenek a betegek számára. A szuicid kísérleten átesett betegek a kognitív tesztekben jobb eredményt érnek el, azonban ezek a páciensek a betegségükhöz társuló kognitív funkcióromlásukat nehezebben élik meg, ami fokozhatja a reménytelenségérzést.

Az öngyilkos magatartást csökkentő legfőbb tényezők a pozitív és negatív tünetek csökkentése, az extrapyramidalis mellékhatások csökkenése, kivédése, kognitív funkciók javulása/javítása, antidepresszív hatású terápia, valamint a beteg pszichoterápiás vezetése.

## **2.8. Szkizofrénia gyógyszeres kezelése**

### **2.8.1. Antipszichotikumok**

A szkizofrénia kezelésének meghatározó és nélkülözhetetlen eszköze az antipszichotikus gyógyszerrel történő kezelés. A jelző nélküli antipszichotikum kifejezés a klasszikus, első generációs neuroleptikumokat és az “atípusos” = nem “neuroleptikus” hatású második generációs szereket is magában foglalja. Az antipszichotikumokról szólva sokan a típusos-atípusos felosztást alkalmazzák, azonban ezek az elnevezések egyre kevésbé elfogadottak. Helyettük az első, illetve második generációs elnevezés vált elfogadottá, elsősorban az atípusos antipszichotikum definíció nehézségei miatt. E csoportba igen különböző kémiai szerkezetű és hatásmechanizmusú, klinikailag eltérő hatékonyságú és eltérő mellékhatásokkal rendelkező szerek tartoznak, melyekre jobban illik a második generációs elnevezés, mint a közeli rokonságot sugalló atípusos jelző. A második generációs szerek legalább annyira hatékonyak, mint az első generációs gyógyszerek, mellékhatás-profiljuk azonban kedvezőbb. A második generációs szerek ezen felül olyan tünetek és funkciók javításában is hatékonynak bizonyultak, amelyekben az első generációs szerek nem hatékonyak, sőt azokat inkább ronthatják (negatív, depressziós és kognitív tünetek, életminőség, stb.).



Az antipszichotikus gyógyszerek a jelenleg is elfogadott dopamin elmélet szerint elsősorban a dopaminerg rendszer működésének módosításával fejtik ki hatásukat. Kitüntetett szerepe van a dopamin 2 (D2) receptornak, mivel minden antipszichotikum legalábbis némi antagonizmust mutat a D2 receptorokon, és a D2 receptor iránti gyógyszeraffinitás és a tünetek kézben tartásához szükséges gyógyszerdózis között közvetlen kapcsolat mutatkozik.

Mivel az első (típusos) és második generációs (atípusos) antipszichotikumok egyaránt blokkolják a D2 receptort, feltételezhető, hogy a két gyógyszerosztály hatásmechanizmusainak különbsége az egyéb (glutamát, alfa-adrenerg, 5-HT<sub>2</sub>-, D<sub>4</sub>-) receptorokkal kapcsolatos viszonyban keresendő.

A szerotonin-dopamin elmélet szerint a második generációs antipszichotikumok abban egyediek, hogy nagyobb affinitással kötődnek a szerotonin 2 (5-HT<sub>2</sub>) receptorhoz, mint a D<sub>2</sub> receptorhoz. Az atípusos szerek közel tízszer nagyobb affinitást mutatnak az előbbi iránt. A második generációs szerekkel kapcsolatos különbség szempontjából nem a szerotoninreceptorhoz való nagyobb affinitás a perdöntő, hanem a dopaminreceptorok iránti kisebb kötődési hajlandóság. Mivel azonban a típusos szerek közül is több mutat magas 5-HT<sub>2</sub> receptor affinitást, és ilyen hatással nem bíró szerek is mutatnak atípusos aktivitást, ezért az 5-HT<sub>2</sub> receptorok sem egyedinek, sem szükségesnek vagy elégségesnek nem mondhatók az atípusos antipszichotikus hatás szempontjából.

A dopamin 4 elmélet abból indul ki, hogy a clozapin affinitása nagyobb a dopamin 4 (D<sub>4</sub>) receptorhoz, mint a D<sub>2</sub>-höz, illetve szkizofrén betegek agyában megemelkedik a D<sub>4</sub> receptorok mennyisége. Azonban a különböző szerek eltérő D<sub>4</sub> receptor affinitása miatt, ugyanaz mondható el a D<sub>4</sub> receptorhatásról, mint a fent említett 5-HT<sub>2</sub> receptorhatásról, miszerint sem egyedinek, sem szükségesnek vagy elégségesnek nem mondható az atípusos antipszichotikus hatás szempontjából.

Az atípusosság legfontosabb tényezője a gyorsabb disszociációs arány, amely a dopamin 2 receptorok iránti alacsonyabb affinitáshoz vezet. A disszociáció sebességétől függetlenül mindegyik gyógyszer a tónusos dopamin-transzmissziót mérsékli, azonban a gyorsabb disszociációjú szerek inkább a dopamin-transzmisszió fázikus működését befolyásolják. Mivel a dopamin élettani hatásához elengedhetetlen a fázisos transzmisszió, a gyorsabb disszociációjú szerek kevésbé zavarják meg a fázisos fiziológiai jelátvitelt. Ez magyarázhatja azt az észlelést, hogy a gyorsabb disszociációjú antipszichotikumok kevésbé okoznak extrapyramidalis

mellékhatásokat, prolaktinszint emelkedést, kisebb a kognitív károsodás mértéke és a másodlagos negatív tünetek is jobban javulnak.

A receptorok foglaltságával kapcsolatban fontos, hogy mivel a D2 receptorról gyorsan disszociáló antipszichotikumok, mint a clozapin, hatékony szerek, feltételezhető, hogy nincs szükség a dopamin 2 receptorok állandó blokádjára. A clozapin kivételével a legtöbb antipszichotikum a szokványos klinikai dózisban adva a D2 receptorok legalább 70%-os foglaltságához vezet. A clozapin már szubterápiás dózisban is az 5-HT<sub>2</sub> rendszer teljes foglaltságát okozza, terápiás adagban adva 50-60%-os D2 receptorfoglaltságot eredményez. Ez utóbbi alacsonyabb, mint az első generációs szerek vagy például a risperidon és olanzapin által okozott arány, és alacsonyabb, mint az extrapyramidalis tünetek vagy prolaktinszint emelkedéshez szükséges arány.

### **2.8.2. Clozapin a szkizofrénia kezelésében**

A clozapin a dibenzodiazepinek kémiai csoportjába tartozó második generációs antipszichotikum. Fő indikációs területe a terápia rezisztens szkizofrénia és az első generációs antipszichotikumok okozta mellékhatásokkal kapcsolatos intolerancia. A clozapin serotonin 2A (5-HT<sub>2A</sub>) és dopamin 2 antagonistá, de szintén antagonistá hatást fejt ki a D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>3,4,6,7</sub>, M<sub>1</sub>, H<sub>1</sub> és alfa<sub>1-2</sub> receptorokon is. Megjegyzendő, hogy a serotonin/dopamin antagonistá tulajdonsággal nem magyarázhatóak teljességgel az olyan mellékhatások, mint súlynövekedés, szedáció és agranulocytosis (82). A kockázat/előny figyelembevételével elsősorban akkor választandó szer, ha az első vonalban alkalmazott egyéb szerek nem hatékonyak, főleg az agresszivitás csökkentésében hatékony a nehezen kezelhető pácienseknél és jól csökkenti az öngyilkossági rátát is (83, 84).

A clozapin egyedülálló farmakológiai és klinikai tulajdonságait számos vizsgálat és tanulmány leírja (85, 86, 87). A clozapin legveszélyesebb mellékhatása illetve szövődménye a granulocytopenia illetve, agranulocytosis. Az elváltozást okozó patomechanizmus még tisztázatlan. Feltételezhető egy direkt myelotoxikus hatás valamint granulocytá és általában a myeloid sejtek ellenes antitestek szerepe is (88). A peroxidáz enzim által létrejött szabadgyökök szintén befolyásolhatják a clozapin metabolikus aktivációját így körvonalazódik egy genetikus predispozíció az agranulocytosis kialakulásában a kezelése során. 1975-ben 13 finn betegnél jelentkezett agranulocytosis a clozapin terápia ideje alatt, a 13 közül 8 meghalt a

másodlagos fertőzések következtében. Ezt követően visszaszorult az alkalmazása, azonban rövid idő után nyilvánvalóvá vált, hogy a terápiarezisztens és/vagy az extrapyramidális mellékhatások tekintetében érzékeny szkizofrén betegek esetében a clozapin kezelés jó eredményt hozhat. Ezért Európa számos országában alkalmazása lehetővé vált, olyan megszorításokkal, mint a heti rendszeres vérkép ellenőrzés (18 hétig hetente, utána havonta).

Az elmúlt 30 évben a clozapin alkalmazásával kapcsolatban megállapítást nyert, hogy a rendszeres vérkép kontroll mellett a clozapin indukálta granulocytopenia illetve agranulocytózis gyógyítható, és megelőzhető a végzetes kimenetel (89, 90, 91, 92, 93). Az irodalmi források szerint az agranulocytosis előfordulása 0,8-2% körül változik, többnyire a kezelés 2-3. hónapjában (a 4. és 14. hét között) jelentkezik (94, 95, 96) Az agranulocytosisos esetek 77%-a a kezelés első 18 hetében fordul elő (89, 97).

A clozapin hosszútávú alkalmazása jelentős szerepet játszik a szkizofrén betegek rehabilitációjában is. Az első generációs antipszichotikumok mellékhatásaik miatt a rehabilitációt negatívan befolyásolhatják. A meglassulás és a darabossá váló mozgások a motoros kreativitást, szociális beilleszkedést, más mellékhatások a társas életet, a libidócsökkenés a párkapcsolatokat zavarja. A második generációs antipszichotikumok nem akadályozzák a szociális funkciók gyakorlását, ezen kívül a rehabilitáció számára különösen fontos, hogy javítják a negatív tüneteket is (98). A betegeknek lehetőségük van visszatérni a társadalomba. A clozapin kiváló antipszichotikus hatása mellett javítja a hangulati és neurokognitív tüneteket egyaránt.

Tapasztalatok szerint a clozapintól várható leginkább eredményesség a pszichoszociális terápiákban, mint a páciens és családját egyaránt bevonó pszichoedukáció, szociális készségfejlesztés (social skills training), speciális rehabilitációs programok (89). Irodalmi adatok szerint azon szkizofrén betegeknek, akik rehabilitációjuk eredményeképpen teljes munkakörben dolgoztak, kognitív funkcióik további javulása volt látható, szemben azon betegekkel, akik részmunkaidőben vagy egyáltalán nem dolgoztak (99). A clozapin alkalmazása javítja a szocioterápia rehabilitációs hatékonyságát, a szuicid magatartás előfordulását csökkenti (100). Az elmúlt 30 évre visszatekintve az a tapasztalat, hogy a clozapin terápia bevezetése nagyban segítette a klasszikus elmeosztály légkörének pozitív változását, az open door rendszer lehetőségét.

Meltzer és Okayli számoltak be először arról, hogy a clozapin csökkenti az öngyilkosság gyakoriságát. A tanulmányban krónikus szkizofrén és szkizoaffektív zavarban szenvedő páciens szuicidalitását vizsgálták. A betegség átlagosan 14 éve állt fenn. A vizsgálat szerint a clozapin kezelés (átlagos napi dózis 500mg) határozottan csökkentette a szuicidalitást. Az öngyilkos magatartást nem mutató betegek aránya 53%-ról 88%-ra nőtt. A clozapin kezelés kezdete előtti 2 évben 22 szuicid kísérlet fordult elő, a 2 éves utánkövetés során pedig csak 3, melyeknek halálzási valószínűsége alacsony volt. Ez 86%-os csökkenést jelentett a clozapin kezelés első két évében. Kifejezett javulás mutatkozott a reménytelenség és a depresszió tekintetében is.

Az InterSept vizsgálat (International Suicide Prevention Trial – Öngyilkosságot Megelőző Nemzetközi Klinikai Vizsgálat) volt az első olyan prospektív vizsgálat, mely a clozapin terápia hatását öngyilkosság szempontjából veszélyeztetett szkizofrén és szkizoaffektív betegeknél mérte (101). Erről a vizsgálatról külön fejezetben számolok be.

### **2.8.3. Antipszichotikum megválasztása**

Az 1999 óta megjelent valamennyi nemzetközi ajánlás egybehangzóan a második generációs szereket jelöli meg elsőként választhatóként a pszichotikus betegségekben (a clozapin kivételével, melyet terápia-rezisztens esetekben javasolnak). A farmakoterápiát tehát mind a pozitív, mind a negatív tünetek dominanciája esetén valamelyik második generációs gyógyszerrel szakszerű indítani. Ez egyaránt vonatkozik a pszichotikus betegség első epizódjára és a relapszusokra is. Az egyes szerek közti jelentős különbségek miatt azok egymással nem helyettesíthetők. A gyógyszerválasztást a beteg tüneteire, életformájához és egyéni érzékenységéhez helyes igazítani. Ha akut fázisban a monoterápiában és hatékony terápia dózisban adott második generációs antipszichotikum ésszerű időtartamon (2-6 héten) belül nem eredményez klinikai javulást, akkor egy újabb második generációs szert ajánlott választani, szintén monoterápiában és hatékony adagban. Ha a második szer sem hoz kielégítő eredményt, akkor egy következő második generációs készítménnyel is érdemes próbálkozni, illetőleg – pozitív tünetek túlsúlya esetén – ilyenkor mérlegelhető egy tradicionális (nagypotenciálú) antipszichotikumra való áttérés.

Első generációs antipszichotikumot első szerként, vagy a kezelés korai szakaszában csak akkor szakszerű választani, ha akut parenterális kezelésre van szükség (nyugtalan, együttműködésre képtelen beteg). Ilyenkor választható parenterális második generációs szer is, ha a beteg korábban “típusos” antipszichotikumot szedett, arra tartósan jól reagált és a szert jól tolerálta (nem voltak zavaró, panaszt okozó vagy az életvitelt korlátozó mellékhatásai). A korábban első generációs antipszichotikummal kezelt, de arra megfelelően nem reagáló beteget értelemszerűen új második generációs szerre kell átállítani. Ugyanez vonatkozik az ilyen szerre ugyan reagáló, de közben szignifikáns mellékhatásokat – komoly panaszt okozó, az életvitelt zavaró vagy stigmatizáló (kognitív, emotív, extrapiramidális) tüneteket – mutató betegekre is. A szkizofrénia negatív tüneteit, ritkábban extrapiramidális tüneteket vagy depressziót utánzó motoros, kognitív és affektív tünetegyüttes apátiával, abuliával, alogiával szintén indokolja az átállítást.

#### **2.8.4. Szuicid magatartás kezelése – InterSept vizsgálat**

Az InterSept vizsgálat (International Suicide Prevention Trial – Öngyilkosságot Megelőző Nemzetközi Klinikai Vizsgálat) célja az volt, hogy igazolják: a clozapinnal kezelt szkizofrén vagy szkizoaffektív betegeknél csökken az öngyilkosság rizikója (101).

Az InterSept egy 2 éves, multicentrikus, randomizált, nyílt klinikai vizsgálat, amelybe 980 öngyilkosság szempontjából veszélyeztetett szkizofrén vagy szkizoaffektív beteg került bevonásra. Az elsődleges vizsgálati cél az volt, hogy az öngyilkossági események száma hogyan csökken azon betegeknél, akik clozapin terápiában részesülnek, összehasonlítva azok eredményeivel, akik olanzapin terápián voltak. Az elsődleges eredményességmérő az az időtartam volt, amely az első öngyilkossági eseményig vagy az öngyilkosság megelőzését célzó hospitalizációig tartott, melyet egy független „vak” megfigyelő bizottság határozott meg (SMB – Suicide Monitoring Board - Öngyilkosságokat Nyomon Követő Testület). A betegek 1:1 arányban kaptak clozapint vagy olanzapint. Ez az első olyan prospektív vizsgálat, mely az antipszichotikumok hatását öngyilkosság szempontjából veszélyeztetett szkizofrén és szkizoaffektív betegeknél mérte. A betegek 26,8%-a non-reszponder volt a korábbi terápiára és magas öngyilkossági kockázattal rendelkezett a megelőző öngyilkossági kísérlet vagy az aktuálisan is fennálló szuicid gondolatok miatt. A kezelés alatti kontroll vizsgálatok azonos számát biztosítandó, a vizitek a kezelés első

6 hónapjában hetente majd 18 hónapig kéthetente történtek. Randomizálás után a kezelőorvos mind a két csoportban bármilyen szükséges beavatkozást megtehettek az öngyilkossági kísérlet megelőzése érdekében. A szuicid magatartás minden vizit alkalmával felmérésre került.

A két csoport nem különbözött szignifikánsan sem a demográfiai jellemzőket, sem a betegség diagnózisát, sem az eddigi életük során megkísérelt öngyilkossági események illetve az ezek megelőzése miatti hospitalizációk számát illetően. Az eredmények megmutatták, hogy a clozapin kezelés hatékonysága szignifikánsan jobb. Az első öngyilkossági esemény bekövetkeztéig eltelt idő szignifikánsan későbbre tolódik a clozapinnal kezelt betegek esetében. A 2 éves periódusban a clozapin közel 25%-kal csökkentette az öngyilkossági események számát, mint az olanzapin.

A pszichózis, a szorongás és a depresszió tekintetében nem mutatkozott különbség a két betegcsoport között a kiindulási állapothoz képest. A clozapin öngyilkosságot megelőző hatása így nem a pszichózis, a szorongás vagy a depresszió változtatásán keresztül érvényesül.

Az agranulocytosis miatti elhalálozás kockázata clozapin terápia alatt kb. 1/10000, a befejezett öngyilkosság kockázata szkizofréniában 1/10. Az InterSept vizsgálat megmutatta, hogy a clozapin előny/kockázat arányát módosítani kellene, és a clozapint elsőként választandó szernek kellene nyilvánítani azon szkizofrén és szkizoaffektív betegek kezelésében, akik öngyilkossági szempontból veszélyeztetettek.

### **2.8.5. Compliance – fenntartó terápia**

Szkizofréniában a visszaesés valószínűsége antipszichotikus kezelés nélkül 70% (ismételt epizód után 80-90%), ezért a fenntartó kezelés az esetek többségében indokolt. A fenntartó kezelést értelemszerűen az akut szakban bevált gyógyszerrel kell folytatni. A tüneti remisszió elérése után még néhány (3–6) hónapig a teljes terápiás adagot adjuk (stabilizáció). Ha a beteg korábban magas dózisú kezelést kapott, akkor a cél a “normál” dózis elérése: egy lassú és óvatos adagsökkentés – 2-4 hetente, kis lépésekben – már korábban megkísérelhető.

A fenntartó kezelést az első megbetegedés után legalább 12 hónapig, relapszus után legalább 2 évig, további relapszusok esetén meghatározatlan ideig (évekig, vagy akár évtizedekig) indokolt folytatni, mert ez igazoltan csökkenti a visszaesések veszélyét (profilaktikus kezelés). Mivel tartós profilaktikus kezelésre értelemszerűen

a lehető legkevesebb mellékhatást okozó és az életvezetést legkevésbé zavaró antipszichotikumot kell választani – ami a beteg együttműködését javítja – ezért itt is érvényesülnek a második generációs szerek igazolt előnyei.

Egyelőre nem áll rendelkezésünkre olyan biokémiai vagy genetikai teszt, amellyel valószínűsíteni lehetne, hogy a beteg melyik szerre reagál a legjobban. Ezt csak az egyénre szabott klinikai gyakorlat döntheti el. Az antipszichotikumok a szkizofrénia fenntartó kezelésének alappilléret képezik. A hosszútávon alkalmazott második generációs szerek az első generációsokkal szemben előrelépést jelentenek mind a hatásosságot, mind pedig a tolerálhatóságot tekintve. Egyre több adat utal arra is, hogy a második generációs antipszichotikumok képesek lehetnek a szkizofrén betegek esetében a frontotemporalis kéreg szürkeállományában gyakran megfigyelt gyorsuló hanyatlás megakadályozására vagy visszafordítására, valamint a neurotrofikus növekedési faktor és a neurogenézis elősegítésével a neuroprotektív hatás valóban magasabb szintjét valósítják meg. Mindezen előnyök ellenére a szkizofrénia optimális gyógyszeres kezelése számos beteg esetében továbbra is problémás marad.

Az irodalmi adatok áttekintése egyértelműen azt mutatja, hogy a második generációs antipszichotikumok hatékonyabbak, mint az első generációs szerek a szkizofrénia fenntartó terápiáját illetően. Bizonyos szempontból igaz, hogy a második generációs szerek nem hoztak minden tekintetben olyan áttörést, mint amit elvártak tőlük, de egyértelmű, hogy a betegek életminősége jelentősen jobb, mint a típusos szerek mellett. Metaanaliztikus vizsgálat szerint a második generációs szerek közül négy bizonyult előnyösebbnek az első generációs szereknél, úgymint a clozapin, olanzapin, amisulprid és risperidon (102).

A szkizofrénia fenntartó kezelésének lehetőségei a tartós hatású (depot) készítmények. A tartós hatású antipszichotikum-injekció alkalmazásának előnye a per os formákhoz képest a folyamatos gyógyszeres kezelés biztosítása. A tartós hatású antipszichotikumok kényelmesek a betegnek és a családjuknak is, akikre nem hárul a továbbiakban a napi gyógyszerbevétel felügyeletének terhe. A tartós hatású szerek másik előnye a beteg és a kezelést végzők közötti gyakoribb találkozás. A szkizofrén betegek gyakran egyedül élnek, és korlátozottak a szociális kapcsolataik. Az ellátóhelyen sorra kerülő rendszeres vizitek szükségessége lehetőséget teremt pszichoszociális támogatásra, például a pszichoedukációra vagy a szociális jártassági tréningre. A klinikus szemszögéből az jelenti a tartós hatású szerek klinikai előnyét,

hogy a kezelők időben értesülhetnek az esetlegesen felmerülő együttműködési zavarról, és még a tünetek ismételt megjelenése előtt lépéseket tehetnek a probléma hatékony kezelése érdekében.

A tartós hatású szerek mellett sem lehet azonban a relapszusokat teljesen megakadályozni, az irodalmi adatok szerint a betegek 20–25%-a esik vissza annak ellenére, hogy terápiaként tartós hatású szereket kaptak. A tartós hatású szerek további hátrányai az olyan váratlan, súlyos mellékhatások megjelenése, mint a tardív dystonia, a dyskinesia vagy a neuroleptikus malignus szindróma. Ha megjelennek ezek a mellékhatások, akkor azok nehezebben kezelhetőek, mivel nem lehet hirtelen elhagyni a gyógyszert. A tartós hatású szerek másik lehetséges hátránya az injekció beadási helyén kialakuló reakció, az injekció helye duzzadtá, fájdalmassá válhat vagy viszkethet, és ez a tapintható terület akár három hónapon keresztül is megmaradhat. Továbbá az injekció, pszichológiai értelemben, erőszaknak is tekinthető és vannak olyan tapasztalatok, miszerint a betegek negatívan viszonyulnak a folyamatos injekciós kezeléshez, mivel ehhez a túlzott kontrollnak, valamint az önállóság és az egyén szabadsága elvesztésének érzése társulhat.

## **2.9. A szkizofrén betegek rehabilitációja**

A pszichiátriai rehabilitáció célja, hogy a pszichés működéseiben megváltozott képességű személyt segítse visszailleszkedni a társadalomba, ott fenntartsa a személy funkcionális képességét úgy, hogy minél kisebb esélye legyen a visszaesésre és minél nagyobb a fennmaradásra, az ön- és társadalmilag hasznos, értelmes létre.

A komplex pszichiátriai gyógyítási modell már a XX. század elején megvolt Magyarországon, amiben nagy szerepe volt Fabinyi Rudolfnak és Oláh Gusztávnak. Kiemelték az egyéni terápia létjogosultságát olyan szempontból, hogy minden pszichiátriai beteg esetében saját, testreszabott tervet (mai nomenklaturával rehabilitációs tervet) kell készíteni. Felismerték a munka terápias hatását, ebben Schwartz Ferencnek is nagy szerepe volt. A Lipótmezei Intézetben kertet építettek, műhelyeket hoztak létre, színpadot létesítettek, uszoda, tenispálya épült és megjelent a foglalkoztatás és művészetterápia (képzőművészet, zene). A mai rehabilitációs létesítmények előképeinek tekinthető a családi ápolás, mely a belgiumi Gheel városában kezdődött és hazánkban is megvalósítottak.



A pszichiátria és ezen belül a pszichiátriai rehabilitáció történetében óriási változást jelentett az antipszichotikumok (neuroleptikumok) megjelenése az ötvenes években, ami nagyban kedvezett a pszichiátriai rehabilitációs módszerek kiteljesedésének és a rehabilitációs intézmények létrejöttének. (103).

Az antipszichotikus gyógyszerek alkalmazása a rehabilitációban alapvető tényező, alkalmazásukkal a relapszus bekövetkezésének veszélyét nagymértékben csökkenthetjük. Különösen fontos a szer hosszútávú hatékonysága, alkalmazhatósága. Az antipszichotikus gyógyszerek közül kiemelendő a clozapin, melynek a rehabilitációban betöltött fontos szerepéről a 2.6.2 fejezetben volt szó.

A rehabilitáció másik fontos eszköze a szocioterápia, melynek főbb formái a munkaterápia (gyógyító foglalkoztatás, védett munkahelyek), a foglalkoztatás-terápiák (kreatív és művészeti terápiák, képzőművészeti terápiák, zeneterápia, biblioterápia, színjátszás-terápia, mozgásterápiák), a szociális készségek (kommunikációs tréning, problémamegoldó tréning, asszertív tréning, pszichoedukáció, mindennapi élettevékenységek programjai). Fontosak még a közösségi terápiák (terápiás közösség, klubterápiák, önszervező szervezetek), ahol a cél a közösség kialakítása a közösség gyógyító erejének felhasználásával. A közösségi pszichiátria alapelve, hogy az egyént a saját környezetében kell rehabilitálni, gondozni és visszailleszteni a társadalomba.

### 3. Célkitűzések

#### 3.1. Célkitűzéseim az I. számú vizsgálatban

A szkizofrénia tartós és folyamatos kezelése antipszichotikummal alapvető a betegség lefolyása során, megelőzi a pszichotikus relapszusokat, negatív és kognitív tüneteket. Meghosszabbítva a tünetmentes periódust jelentős életminőség javulást eredményeznek. Nincs konszenzus az optimális fenntartó terápia hosszáról, de azt mindenki elismeri, hogy szükség van rá.

A vizsgálat célja volt a clozapin, mint az első atípusos (második generációs) antipszichotikum, fenntartó kezelésének hatékonyságát felmérni egy centrumban több mint 20 éves periódus alatt gyógykezelt szkizofrén betegek adatait feldolgozva.

Összehasonlító csoportként haloperidol fenntartó terápiában részesülő szkizofrén betegeket választottam, a haloperidol első generációs antipszichotikumként évtizedek óta – így az adott időszakban is - használatos a szkizofrénia gyógykezelésében. A vizsgálatban szereplő két antipszichotikum összehasonlításának célja volt az egyik gyógyszer előnyének megállapítása fenntartó terápiás alkalmazás esetén. Alátámasztja-e a vizsgálat a bevezetőben ismertetett InterSept vizsgálat ajánlását, miszerint a clozapin előny/kockázat arányát módosítani kellene, és a clozapint elsőként választandó szernek kellene nyilvánítani azon szkizofrén és szkizoaffektív betegek kezelésében, akik öngyilkossági szempontból veszélyeztetettek.

A vizsgálat célkitűzései:

1. a terápián maradás időtartamának -mint a terápiás compliance megítélésének- összehasonlítása a két fenntartó terápiás csoport között
2. a terápiás hatás összehasonlítása a clozapin és haloperidol fenntartó kezelésben részesülő betegcsoport között
3. a clozapin terápia alkalmazásakor a mellékhatások, illetve szövődmények tekintetében leginkább óvatosságot igénylő granulocytopenia és agranulocytosis előfordulásának megállapítása
4. a szuicid magatartás előfordulásának megállapítása a kontrollált clozapin fenntartó kezelésben részesülő betegnél

A szkizofrénia spektrum betegséggel élő emberek esetén elengedhetetlen a megfelelő dózisban, jól tolerálhatóan, rendszeresen szedett antipszichotikus terápia. A

terápián maradás felmérése azt a célt szolgálja, hogy az adott gyógyszer a betegség kimenetelében fontos compliance-t milyen mértékben tudja fenntartani.

A terápiás hatást illetően a rendszeresen kontrollra járó, folyamatos antipszichotikum terápiában részesülő betegek esetén is fontos a pszichés állapot folyamatos nyomonkövetése. A különböző hosszútávú antipszichotikum-terápiák mellett a klinikai kép összehasonlítása a gyógyszer fenntartó terápiás képességének megállapítását szolgálja.

A vércépzőszervet érintő mellékhatások előfordulásának ismerete és gyakoriságának megállapítása nem mellőzhető a biztonságos, jól tolerálható gyógykezeléshez. A granulocytaszám-csökkenést illetően a megfelelő monitorozás mellett kimutatható alacsony rizikó megállapítása csökkenti a terápiában rejlő bizonytalanságokat. Ez mind a páciens, mind kezelőorvosa számára fontos.

A szkizofrén betegek vezető haláloka a szuicidium. Az öngyilkos magatartás előfordulásának vizsgálata azt a célt szolgálja, hogy az orvos a betege számára a rizikófaktorok ismeretében a megfelelő, életminőséget javító gyógyszeres terápiát válassza.

### **3.2. Célkitűzéseim az II. számú vizsgálatban**

Mind a szkizofrénias, mind az addiktív betegségekkel foglalkozó irodalomban egyre több vizsgálat utal arra, hogy a rendszeres kannabisz használat késői következménye lehet tartós pszichotikus tünetek, illetve szkizofrénia spektrum betegség kialakulása. A serdülők és a fiatal felnőttek által leggyakrabban használt kábítószer a marihuána. Vizsgálatok a kannabisz használatot a szkizofrénias betegség rizikófaktoraként definiálják, kiemelve a dózis-válasz hatást. Az esélyhányados a kannabiszt használóknál 1,41, a kannabiszt rendszeresen használók esetében 2,09 (50).

A legfőbb problémafelvetés, hogy a kannabisz, mint rizikófaktor, következményesen vezethet szkizofrénia betegség kialakulásához, vagy a neurobiológiai összefüggéseket is figyelembevéve a kialakuló szkizofrénia spektrum betegség eltérő tünetekkel és terápiás konzekvenciákkal jellemzett külön entitás.

A vizsgálat célja volt a kannabisz-használat mellett kialakuló és a szerhasználat nélküli szkizofrénia spektrum betegség klinikai és farmakoterápiás jellegzetességeinek összehasonlítása. A következő kérdésekre kerestem választ:

1. Milyen különbségeket mutat a két alcsoport szocio-demográfiai és anamnesztikus adatainak vizsgálata?
2. A korábbi szuicid magatartás előfordulásának összehasonlítása a két alcsoport között.
3. Mi jellemzi a hospitalizációt igénylő betegek állapotát és milyen pszichotikus tünetekkel jellemezhető a két alcsoport?
4. Az akut állapot farmakoterápiájának és a fenntartó antipszichotikus kezelés jellegzetességei.
5. Megállapítható-e különbség a kannabisz indukálta szkizofréniás betegségben az antipszichotikumokra adott terápiás választ illetően?
6. A korszerű második generációs antipszichotikumok a szkizofréniás betegség speciális eseteiben is ugyanolyan jól alkalmazhatók-e?
7. Mindezek alapján milyen különbség detektálható a kannabiszt használó és nem használó szkizofrén populáció között

A vizsgálat fontos pontja mind az akut állapot farmakoterápiájának, mind a fenntartó antipszichotikus kezelés jellegzetességeinek vizsgálata, mivel az irodalomban kevés adat található ezen a területen.

Az anamnesztikus adatokon belül a szuicid magatartás –mint a szkizofréniás megbetegedésre kifejezetten jellemző marker- előfordulása alátámaszthatja a szerhasználat mellett kialakuló szkizofrénia spektrum betegség diagnosztikus helyét.

A betegség kimenetelében nagy jelentősége van annak, hogy akut állapotban adekvát kezelésben részesüljön a beteg. Ezért céлом volt annak megállapítása, hogy a hospitalizációt indokló relapszus klinikai képe mutat-e különbséget és ennek megfelelően szükséges-e eltérő kezelési séma alkalmazása a kannabiszhasználat mellett kialakuló szkizofréniás betegek alcsoportjában.

A klinikumban dolgozó szakember számára fontos, hogy a korszerű második generációs antipszichotikumok a szkizofréniás betegség speciális eseteiben is ugyanolyan jól alkalmazhatók-e. Befolyásolja-e a szkizofrénia spektrum betegség terápiás választ az, hogy a tartósan kannabiszt használó pácienseknél megállapítható az addiktív spektrum jelenléte is.

## 4. Módszerek

### 4.1. Módszerek az I. számú vizsgálatban

#### 4.1.1. A vizsgálatban szereplő betegek adatai

22 éves időszakot áttekintve 1075 beteg adatait vizsgáltam retrospektív módon, akik clozapin terápiában részesültek pszichotikus tünetek miatt. 782 beteg szerepel szkizofrénia és szkizoaffektív zavar diagnózissal (az aktuális DSM-IV alapján). Az 1. táblázat mutatja a betegeloszlást kor, nem és diagnózis szerint.

**1. táblázat:** Clozapinnal kezelt szkizofrén betegek adatai (N=782).

Életkor:	15-82 év (átlag: 48.3 ± 15.02 év)
Nem:	455 nő, 327 férfi
Alcsoportok diagnózis szerint:	
paranoid szkizofrénia	451
kataton szkizofrénia	6
dezorganizált (hebefrén) típus	163
reziduális szkizofrénia	47
szkizoaffektív pszichózis	115
A clozapin terápia időtartama:	0.1-18 év (átlag: 1.1±0.18 év)

#### 4.1.2. A több mint 1 évig tartó kezelésben részesülő betegek vizsgálata

Az antipszichotikus farmakoterápia -akárcsak más gyógyszeres terápiahatásosságának elfogadott mutatója a fenntartó terápiával való együttműködés, a gyógyszer szedésének hossza. A kezeléssel való korábbi jó együttműködés az egyik legjobb előrejelzője a jövőbeni jó együttműködésnek. Az antipszichotikus terápia hatásosságának megállapítása céljából azon betegek adatait elemeztem, akik legalább 1 évig szedték a második generációs clozapint illetve a kontroll csoportban az elsőgenerációs haloperidolt. Rendszeresen megjelentek az osztály szakambulanciáján, a gyógyszer felírása minden alkalommal megtörtént és ezen gondozás ideje alatt nem került leírásra olyan állapotrosszabbodás, amely a gyógyszer elhagyására vagy dózisének csökkentésére utalt volna. Ezen pácienseknél a meglévő jó együttműködés fenntartása a terápia célja, ami meghatározza az alkalmazott antipszichotikum fenntartó terápia-képességét.

A vizsgált periódusban clozapinnal kezelt 1075 beteg közül 181 szkizofrén és szkizoaffektív beteg kapott clozapin monoterápiát több mint 1 évig, a 2. táblázat foglalja össze az erre vonatkozó adatokat.

**2. táblázat:** Fenntartó clozapin terápiában részesülő betegek adatai (N=181).

Életkor:	16-59 év (átlag: 42.4 ± 7.44 év)
Nem:	109 nő, 72 férfi
Alcsoportok diagnózis szerint:	
paranoid szkizofrénia	112
kataton szkizofrénia	2
dezorganizált (hebefrén) típus	16
reziduális szkizofrénia	15
szkizoaffektív pszichózis	36
A clozapin terápia időtartama:	
1.2-18 év (átlag: 12.2 ± 4.25 év)	1.2-18 év (átlag: 12.2±4.25 év)

Néztem mindkét csoportban a fenntartó terápia kezdetétől számított 1 éves időpontban az alkalmazott antipszichotikum napi dózisát, valamint a szérumban a gyógyszer szintet. A gyógyszer szintek meghatározása az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet Farmakológiai Laboratóriumában történtek. A betegeknél a fenntartó kezelés dózisa nem változott, általában az akut fázisban alkalmazott dózis fele volt. A clozapin csoportban 76 beteg esetében a clozapin volt az elsőként alkalmazott szer, a maradék 105 betegnél hatástalan első vonalbeli kezelést váltották clozapinra és ez megmaradt fenntartó kezelésnek. A kontroll haloperidol terápiában részesülő csoport adatait a 3. táblázat foglalja össze. Mindkét terápiás csoportban több mint 1 évig tartó kezelések szerepelnek, de míg a clozapin csoportban a követés 1,2 – 18 év, a haloperidol szedőknél 1,1-5 év volt. Ennél hosszabb ideig haloperidol kezelésben beteg nem részesült.

**3. táblázat:** Fenntartó haloperidol terápiában részesülő betegek adatai (N=152)

Életkor:	18-62 év (átlag: 43.1 ± 3.98 év)
Nem:	97 nő, 55 férfi
Alcsoportok diagnózis szerint:	
paranoid szkizofrénia	109
kataton szkizofrénia	2
dezorganizált (hebefrén) típus	12
reziduális szkizofrénia	16
szkizoaffektív pszichózis	13
A haloperidol terápia időtartama:	1.1-5 év (átlag: 3.8±0.42 év)

Összehasonlítottam a két antipszichotikum csoportot a fenntartó terápia ideje alatt tapasztalt mellékhatásokat illetően, mint álmoság, hypotenzió, aluszékonyság, szaliváció, szájszárazság, delirium, extrapyramidalis tünetek, tardív dyskinesia, súlynövekedés, agranulocytózis, granulocytopenia.

#### **4.1.3. A fenntartó terápia hatékonyságának mérése a terápia megszakításáig eltelt idő alapján**

A szkizofrénia betegség kimenetelét, az ezzel a betegséggel élők életminőségét alapvetően meghatározza a hosszútávon, rendszeresen szedett antipszichotikus terápia. Annak ellenére, hogy a szkizofrénias betegségeknek egyik jellemző tünete a betegségbelátás hiánya, a gyógyszert rendszeresen szedők aránya nem rosszabb más pszichiátriai és szomatikus betegségben szenvedő pácienseknél tapasztaltaknál. A kezeléssel való együttműködést leíró fogalmak a compliance (együttműködés), amely azt fejezi ki, hogy a páciens betartja az orvos utasításait és az adherence (terápiahűség), ami pedig azt jelenti, hogy a páciens terápiás motívációja egybeesik az orvosi tanácsokkal.

Szkizofréniaiban a gyógyszeres kezeléssel való együttműködés hiánya elsősorban a gyógyszer nem megfelelő hatásosságával és nem a mellékhatások jelentkezésével függ össze.

Vizsgálatomban az antipszichotikumok hatékonyságának összehasonlítására a terápia megszakításáig eltelt időt mértem a két, legalább 1 éve fenntartó terápiában részesülő betegcsoportban. Kiindulópont a fenntartó terápia kezdetétől számított 1 év volt. Ezen betegeknél megállapítható a per os gyógyszeres kezeléssel való megfelelő együttműködés és az alkalmazott antipszichotikum annál hatékonyabbnak tekinthető, minél hosszabb ideig tudja biztosítani ezen jó „compliance”-t és „adherence”-t.

A kiindulóponttól a terápia megszakításáig eltelt időt hónapokban számoltam. A terápia megszakítását a rendszeres kontrollon való jelentkezés megszakítása jelentette.

#### **4.1.4. A fenntartó terápia hatásosságának mérése CGIS pszichometriai skála alapján**

A clozapin és haloperidol terápia hatásosságának elemzése a Klinikai Összbenyomást Becslőskála (Clinical Global Impression Scale - CGIS) skála alapján történt (4. táblázat). A CGIS 1976-tól először pszichofarmakológiai vizsgálatokban volt használatos a gyógyszeres kezelése hatásosságának mérésére szkizofréniaiban.

Klinikai becslőskálaként széles körben használatossá vált más mentális betegségek, mint a hangulatzavarok, szorongásos betegségek terápiás válaszána vizsgálatában illetve a pszichés állapot követésében.

A vizsgálatban a fenntartó terápia kezdetétől számított 1 éves időpontban meghatározott CGIS-t hasonlítottam össze a két terápiás csoportban.

#### **4. táblázat:** Clinical Global Impression Scale - CGIS (Severity of illness)

(Guy, 1976 nyomán)

0 =	nem lehet megállapítani
1 =	normál, nem beteg
2 =	mentális betegség határeset
3 =	enyhén beteg
4 =	mérsékelten beteg
5 =	kifejezetten beteg
6 =	súlyos beteg
7 =	legsúlyosabb betegek közé tartozik

#### **4.1.5. A clozapin vérképzőszervet érintő mellékhatásainak kritériumai**

Elemeztem a vizsgált periódusban clozapinnal kezelt 782 szkizofrén vagy szkizoaffektív beteg esetén a granulocytopenia és agranulocytosis előfordulását.

Leukopéniának nevezzük, amikor a fehérvérsejtszám 4000/ $\mu$ l alá csökken. A leukopénia általában a neutrophil granulocytá szám csökkenés következménye, habár lymphocytá-, monocytá-, eosinophil- és basophil sejtszám redukció is hozzájárulhat az összsejtszám csökkenéséhez. Neutropenia (granulocytopenia, agranulocytosis) esetén a vér neutrophil-granulocytá száma csökkent. Granulocytopeniáról beszélünk, ha a granulocytaszám 1500/ $\mu$ l alá, agranulocytosizról, ha 500/ $\mu$ l alá csökken. Az NCI-CTC v3.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) szerint a granulocytaszám romlás fokozatai: Grade1: <1500/ $\mu$ l, Grade2: 1500-1000/ $\mu$ l, Grade3: 1000-500/ $\mu$ l, Grade4: <500/ $\mu$ l.

Neutropenia fordul elő károsodott sejt képzés, a sejtek vérben való redistribúciójával járó fokozott margináció és felgyorsult felhasználódás vagy sejtciklus következtében. A neutropenia leggyakoribb oka a gyógyszerhatásra károsodott sejt képzés, a gyógyszerek és más toxikus ágensek a csontvelő működést károsíthatják. A clozapin ritkán más vérképzőszervi elváltozást is okozhat.

#### **4.1.6. A szuicid magatartás vizsgálata**

Az irodalmi adatok és a több évtizedes klinikai tapasztalatok a clozapin kiváló szuicidiumot csökkentő hatásáról szólnak. A clozapinnak e fontos tulajdonságát a



kezelés rizikójával összevetve többen javasolják első választandó szernek magas szuicid rizikójú szkizofrén betegek esetében. Emiatt volt fontos a vizsgálatban a szuicidium előfordulásának megfigyelése.

A vizsgált periódusban clozapinnal kezelt 782 szkizofrén vagy szkizoaffektív betegeknél előfordult szuicid magatartást néztem. A szuicidium adatai a gyógyszereszedésre, vagyis az osztályos kezelés idejére, illetve a rendszeresen gondozásra járó betegek esetében a fenntartó terápia idejére vonatkoznak.

#### **4.1.7. A vizsgálatban alkalmazott statisztikai módszerek**

A folytonos változók értékelésénél a varianciák összehasonlítására F-próbát alkalmaztam, a szignifikancia megállapítására  $p=0,05$ -re vonatkozó adatokat néztem.

A statisztikai számításokat a Microsoft Office Excel 2003 segítségével végeztem el.

## **4.2. Módszerek a II. számú vizsgálatban**

### **4.2.1. A vizsgálatban szereplő betegek adatai**

Szkizofrénia spektrum betegség (BNO-10: F20.X, F23.X) tüneteivel hospitalizált 85 beteg adatait elemeztem retrospektíven 3 éves periódust áttekintve két centrumban. Kizárási kritérium volt a 35 évnél idősebb életkor és korábbi pszichiátriai hospitalizáció. Két alcsoportot hasonlítottam össze: az egyik alcsoport kábítószer nem használó betegek csoportja  $Cnbs_0$  ( $n=43$ ) míg a  $Cnbs_1$  ( $n=42$ ) alcsoportba a kannabiszt legalább 1 éven keresztül napi rendszerességgel, 0,5-1g napi dózisban használó, tartós pszichotikus betegség tüneteit mutató betegek kerültek. A diagnózisok a DSM-IV nozológiai rendszer alapján kerültek megállapításra. Az aktuális kannabisz használatot vizelet multi-drog teszttel vizsgáltuk.

A vizsgálat során a következő szocio-demográfiai és anamnesztikus adatokat néztem: életkor, nem, családi anamnézis, szülők halála, szuicid magatartás, dohányzás, alkoholfogyasztás, iskolai végzettség, munkavégzés, életmóddal kapcsolatos adatok, mint családi állapot, szociális körülmények (hajléktalan, egyedül él, szülőkkel él együtt, intézetben él).

### **4.2.2. A betegek állapotának és pszichotikus tüneteinek vizsgálata**

Mivel a vizsgált két alcsoport pszichotikus tüneteinek összehasonlítása az irodalomban ellentmondásos eredményeket mutat, fontosak az újabb vizsgálatok a

kannabisz-indukálta pszichotikus betegség jellegzetességeinek megállapításához. Egyes vizsgálatok nem mutattak különbséget a két csoport között, mások azt igazolták, hogy a kannabiszt használók esetén kevesebb volt a pozitív tünet és még kevesebb negatív tünet jelentkezett, de az aktuálisan kannabiszt használóknál gyakoribb az inkoherencia és a vizuális hallucinációk jelenléte.

Vizsgálatomban az akut pszichotikus állapotban tapasztalt 8 főtünetet néztem, mint hallucináció, inkoherencia, paranoid téveszmék, bizarr viselkedés, derealizáció, agresszió, pszichomotorium zavara, negativisztikus viselkedés. Ezen tünetek alapján hasonlítottam össze a két alcsoportot. A betegek állapotát a felvételtkor és elbocsátáskor rögzített Clinical Global Impression Scale (CGI-S) és Clinical Global Improvement Scale (CGI-I) tüneti becslő skálák alapján hasonlítottam össze a vizsgálatban.

#### **4.2.3. Az akut és fenntartó terápia összehasonlítása**

A hospitalizációra került betegeknél mind az akut állapot farmakoterápiáját, mind a fenntartó antipszichotikus kezelés jellegzetességeit vizsgáltam. Külön néztem a hosszúhatású (depot) készítmények alkalmazását, ami a compliance megítélése miatt fontos. A per os és a rövidtávon, parenterálisan alkalmazott antipszichotikumok dózisait napi dózisban, a hosszúhatású antipszichotikum dózisait 6 hónapra kiszámolva hasonlítottam össze. A dózisokat chlorpromazin ekvivalenssel számítva ábrázoltam a megfelelő összehasonlíthatóság miatt. A hospitalizáció idejét a kórházi felvétel és elbocsátás között eltelt idő határozta meg.

#### **4.2.4. A vizsgálatban alkalmazott statisztikai módszerek**

A kategorikus változókat khi-négyzet próbával hasonlítottam össze, az esélyhányadost bináris logisztikus regresszióval számítottam ki. A folytonos változók esetében t-tesztet és ANOVA teszteket alkalmaztam. Az eredményeket 0.05 alatti p-érték esetén szignifikánsnak, 0.05 és 0.08 között trendszerűnek fogadtam el. Minden statisztikai számítást az SPSS 13.0 for Windows software segítségével végeztem el.

Mindkét vizsgálat retrospektív, beavatkozással nem járó kutatásnak minősül. Ennek alapján a vizsgálatok bejelentése és Intézeti Kutatásetikai Bizottság által tudomásul vétele írásban megtörtént.

## 5. Eredmények

### 5.1. Az I. számú vizsgálat eredményei

#### 5.1.1. A fenntartó terápia gyógyszereszedésre vonatkozó eredményei

A fenntartó terápia kezdetétől számított 1 éves időpontban vizsgáltam az alkalmazott antipszichotikum napi dózisát, valamint a szérumban a gyógyszer szintjét. A clozapin csoportba tartozó betegek naponta egyszer szedték a gyógyszert (esti időpontban) 50-200mg/nap dózisban. A szérumban a gyógyszer szintje 24 és 78,5 ng/ml értékek között alakult. A haloperidol csoportban a betegek naponta egy illetve két alkalommal szedték a gyógyszert 1,5-4,5 mg/nap dózisban. A szérumban a gyógyszer szintje 2,1 és 3,2 ng/ml értékek között helyezkedett el (5. táblázat).

Az átlagos szérumban a gyógyszer szintje mindkét csoportban alacsonyabb értékeknek számítanak az irodalmi adatokat figyelembevéve, azonban megfelelnek az alkalmazott fenntartó terápiás dózisoknak. A fenntartó terápia dózisának beállítása egyéni mérlegelés kérdése és általában az akut periódusban alkalmazott dózis fele.

A fenntartó antipszichotikus terápia dózisa megegyezett a relapszust követően a betegnél elért stabil állapotban alkalmazott dózissal. A vizsgálat időszakban a fenntartó kezelés dózisa nem változott az adott betegnél.

Megállapítható a gyógyszer dózisának megfelelő szérumszint alapján, hogy a vizsgálatban szereplő betegek rendszeresen szedték az alkalmazott antipszichotikumot mindkét csoportban.

**5. táblázat:** A fenntartó gyógyszereszedésre vonatkozó adatok a két terápiás csoportban

A clozapin napi dózisa:	50-200 mg (átlag: 71.5±14.12 mg)
Szérumban a clozapin szintje:	24-78.5 ng/ml (átlag: 32.5±10.87 ng/ml)
A haloperidol napi dózisa:	1.5-4.5 mg (átlag: 2.1±0.86 mg)
Szérumban a haloperidol szintje:	2.1-3.2 ng/ml (átlag: 2.3±0.68 ng/ml)

### 5.1.2. A fenntartó terápia hatékonysága a terápia megszakításáig eltelt idő alapján

Az antipszichotikum szedésének bármely okból bekövetkező megszakításáig eltelt kezelési idő az együttműködés indikátorának tekinthető. A gyógyszer rendszeres, hosszútávú szedése csökkenti a relapszusok számát, a kórházi kezeléseket valamint a halálozást, különös tekintettel az öngyilkosságra.

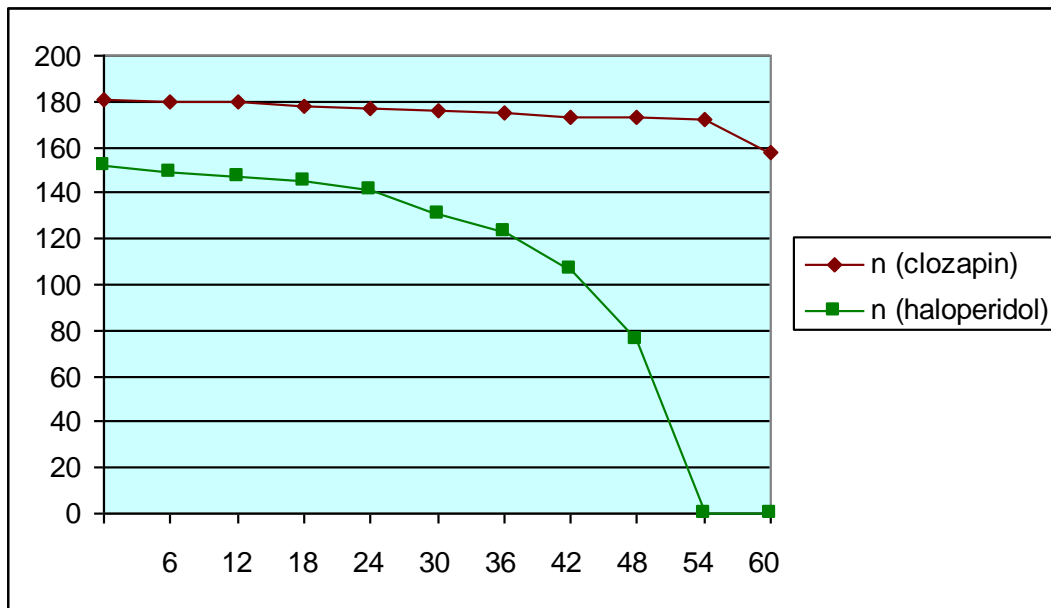
A fenntartó terápia kezdetétől számított 1 éves időponttól, mint kiindulóponttól eltelt kezelési idő alapján a clozapin hatékonyabbnak bizonyult a haloperidollal szemben. A minimum terápiás idő a clozapint szedők esetén 3 hónap, a haloperidolt szedőknél 1 hónap volt, a maximum terápiás idő a clozapin csoportban 204 hónap, a haloperidol csoportban 54 hónap volt. A terápian maradás ideje szignifikánsan hosszabb volt a clozapin terápiában részesülő betegcsoportban (6. táblázat).

**6. táblázat:** A terápian maradás idejének adatai a két fenntartó terápiában részesülő betegcsoportban

clozapin (n=181)		
átlag:	x:	144,3757
szórás	s:	42,92891
haloperidol (n=152)		
átlag	x:	38,48684
szórás	s:	10,67459
F=	16,17326	(p=0,05)

A vizsgálat időszak alatt 6 hónap elteltével 3 haloperidolt és 1 clozapint szedő beteg szakította meg a terápiát. 54 hónap után, amikor már valamennyi haloperidol terápiában részesülő beteg megszakította az együttműködést és abbahagyta a gyógyszereszedést, a 181-ből még 172 clozapint szedő beteg volt fenntartó terápiában. 60 hónappal (5 évvel) a kiindulást követően 158 beteg, azaz a betegek 87%-a volt clozapin fenntartó terápiában (1. ábra).

**1 ábra:** A terápián maradt betegek száma a két betegcsoportban az eltelt idő (hónapok) függvényében



### 5.1.3. A fenntartó terápia hatásossága a CGIS pszichometriai skála alapján

A vizsgálatban a fenntartó terápia kezdetétől számított 1 éves időpontban meghatározott CGIS átlagos értéke kisebb a clozapin csoportban. Ez azt jelenti, hogy ebbe a csoportba tartozó betegek globálisan jobb pszichés állapotot mutattak (7. táblázat). Ennek alapján a clozapin fenntartó terápiás hatásossága jobb mint a kontroll csoportban alkalmazott haloperidolé.

**7. táblázat:** A CGIS értékek adatai a két fenntartó terápiában részesülő betegcsoportban

clozapin (n=181)		
átlag	x:	1,966851
szórás	s:	0,912266
haloperidol (n=152)		
átlag	x:	2,421053
szórás	s:	0,945721

A klinikai állapot alapján meghatározott CGIS alapján a betegek 3 alcsoportját lehetett elkülöníteni mindkét betegcsoportban. Az első alcsoportba tartozók tünetmentesek voltak, a második alcsoportban néhány enyhe vagy mérsékelt tünet volt észlelhető. A harmadik alcsoportba tartozó páciensek mellett, hogy a fenntartó terápiával együttműködtek, kifejezett pszichés tüneteket mutattak.

A clozapin terápiás csoportba tartozó betegeknél a CGIS alapján meghatározott tüneti alcsoportok diagnosztikus csoportokra lebontva a 8. táblázatban szerepelnek.

**8. táblázat:** Terápiás hatás a fenntartó clozapin terápiában részesülő betegeknél (N=181)

	CGIS					
	tünetmentes		néhány tünet		kifejezett tünetek	
	N	%	N	%	N	%
Paranoid szkizofrénia (N=112)	92	82.1	11	10.0	9	7.9
Kataton szkizofrénia (N=2)	2	100.0	0	-	0	-
Dezorganizált (hebefrén) (N=16)	9	56.3	6	37.5	1	6.2
Reziduális szkizofrénia (N=15)	9	60.0	5	33.3	1	6.7
Szkizoaffektív pszichózis (N=36)	21	58.3	11	30.6	4	11.1

CGIS alapján tünetmentes: 0-2, néhány tünet: 3-4, kifejezett tünetek: 5-7

Kiemelendő a diagnózisok alapján 2 csoportja a betegeknél, ahol kifejezetten hatékonynak bizonyult a clozapin terápia: paranoid és kataton szkizofrén betegek esetében. A paranoid szkizofréniasok 82,1 %-a vált tünetmentessé. Az is megállapítható volt az adatok elemzése alapján, hogy a relapszusban súlyosabb tüneteket mutató betegek jobban reagálnak a kezelésre. A másik 3 diagnosztikus csoport 6,2%, 6,7% és 11,1 %-a mutatott több maradványtünetet. A kontroll csoportot adó 152 fenntartó haloperidol terápiában részesülő betegnél tapasztalt terápiás hatás adatait az 9. táblázat foglalja össze, szintén azonos diagnosztikus betegcsoportokra lebontva, mint a clozapin kezeléseknél. A tünetmentességet összehasonlítva összességében és betegcsoportokra lebontva is hatékonyabb volt a clozapin kezelés.

**9. táblázat:** Terápiás hatás a fenntartó haloperidol terápiában részesülő betegeknél (N=152)

	CGIS					
	tünetmentes		néhány tünet		kifejezett tünetek	
	N	%	N	%	N	%
Paranoid szkizofrénia (N=109)	55	50.5	47	43.2	7	6.3
Kataton szkizofrénia (N=2)	1	50.0	1	50.0	0	-
Dezorganizált (hebefrén) (N=12)	4	33.3	6	50.0	2	16.7
Reziduális szkizofrénia (N=16)	5	31.2	9	56.3	2	12.5
Szkizoaffektív pszichózis (N=13)	2	15.4	8	61.5	3	23.2

CGIS alapján tünetmentes: 0-2, néhány tünet: 3-4, kifejezett tünetek: 5-7

**5.1.4. A fenntartó kezelés mellett jelentkező mellékhatások**

A fenntartó terápia ideje alatt tapasztalt mellékhatásprofil (10. táblázat) kedvezőbb a clozapint szedő csoportban. Az álmoság, aluszékonyság, delírium és hypotenzió előfordulása közel azonos a két csoportban. Különbség van a szájszárazság tekintetében: a clozapin terápia mellett mindösszesen 1,1 %-ban jelentkezett, míg a haloperidolt szedő csoportban 26,9%-ban. Nagy különbség volt az extrapyramidális tüneteket tekintve is, mivel a clozapint szedők között nem fordult elő parkinsonos tünet, sem tardiv dyskinesia. A súlynövekedés és szaliváció a clozapint szedő betegek csoportjában nagyobb arányban fordult elő. A 181 fenntartó clozapin terápiában részesülő betegnél granulocytopenia vagy agranulocytosis nem volt.

**10. táblázat:** A fenntartó terápiák mellett jelentkező mellékhatások

	Haloperidol (N=152)		Clozapine (N=181)	
	N	%	N	%
Álmoság	21	13.8	24	13.3
Hypotenzió	15	9.9	18	9.9
Áluszékonyság	7	4.6	9	5.0
Szaliváció	2	1.3	36	20.0
Szájszárazság	41	26.9	2	1.1
Delírium	3	2.9	4	2.2
Extrapyramidális tünetek	108	71.1	0	-
Tardiv dyskinesia	14	9.2	0	-
Súlynövekedés	2	1.3	18	9.9
Agranulocytosis, granulocytopenia	0	-	0	-
Egyéb	14	9.2	7	3.9
Súlyos mellékhatás	2	1.3	0	-

### **5.1.5. A clozapin vérképzőszervet érintő szövődményeinek előfordulása**

A 782 clozapint szedő szkizofrén vagy szkizoaffektív beteg közül mindösszesen két agranulocytosisos eset fordult elő a kezelések 9. illetve 6. hetében.

Mindkét esetben a vérképpenőrzések rendszeresen történtek, a szövődmény lázas állapot miatti laborvizsgálat kapcsán derült ki. Speciális haematológiai kezelést követően a vérképstatusok gyorsan rendeződtek. E két súlyos szövődmény sem volt tehát halálos kimenetelű.

7 esetben észleltünk granulocytopeniát. Ezek a kezelés felfüggesztését követően maradéktalanul gyógyultak, speciális haematológiai kezelésre nem volt szükség.

Agranulocytosis kialakulása esetén haematológiai osztályon való hospitalizálás javasolt.

### **5.1.6. Szuicid magatartás előfordulása**

A 782 clozapint terápiában részesülő betegnél a gyógyszereszedés időszakát tekintve 23 esetben fordult elő öngyilkossági kísérlet, ami 2,9 %-os előfordulást jelent. Befejezett öngyilkosság egy esetben sem volt. Tekintettel arra, hogy szkizofrén betegek esetén az öngyilkossági kísérlet előfordulása 20-40%, a vizsgált terápián lévő betegeknél a clozapin 90%-ban csökkentette az öngyilkos magatartást. Különösen nagy a jelentősége ennek a hatásnak azon betegek esetén, akik hosszútávú fenntartó terápiában részesültek.

Az öngyilkos magatartás jelentős csökkentése fontosabb tényező, mint az agranulocytosis ritka előfordulása.



## 5.2. A II. számú vizsgálat eredményei

### 5.2.1. A szocio-demográfiai és anamnesztikus adatok elemzése

A vizsgálat során azt találtam, hogy a két alcsoportban (Cnbs<sub>0</sub> és Cnbs<sub>1</sub>) szignifikáns különbség mutatkozott a kor és a nem tekintetében. A kannabiszt-használók átlag életkora szignifikánsan alacsonyabb volt ( $p=0.0001$ ) (2. ábra) és több volt közöttük a férfi, mint a Cnbs<sub>0</sub> csoportban (OR=2.28,  $p=0.007$ ) (4/a és 4/b ábrák).

A férfiaknál a korábbi öngyilkossági kísérlet ötszörös volt a kannabiszt nem használó csoportban (OR=5.25,  $p=0.016$ ) (3. ábra).

A kannabiszt-használók magasabb képzettségűek voltak ( $p=0.001$ ) és jobb volt a szociális helyzetük ( $p=0.002$ ).

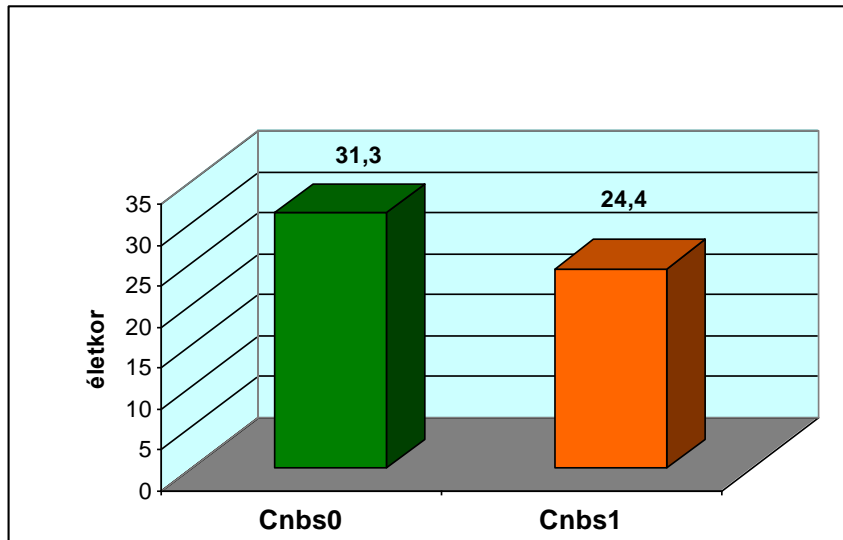
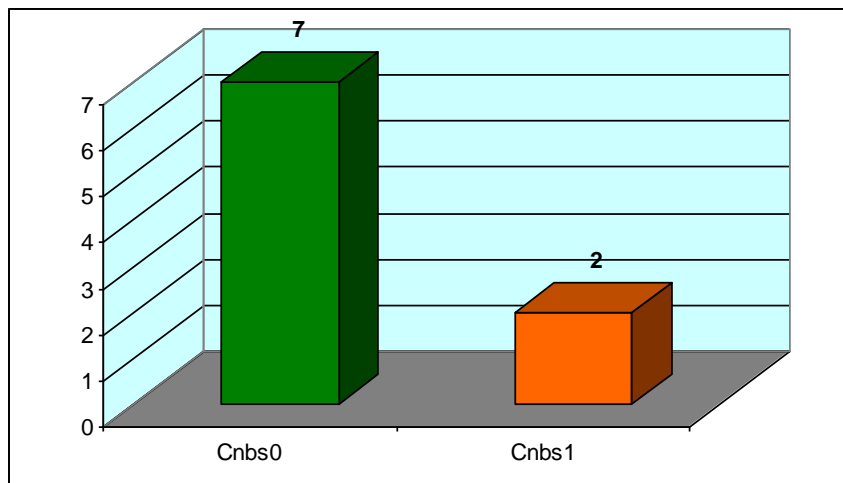
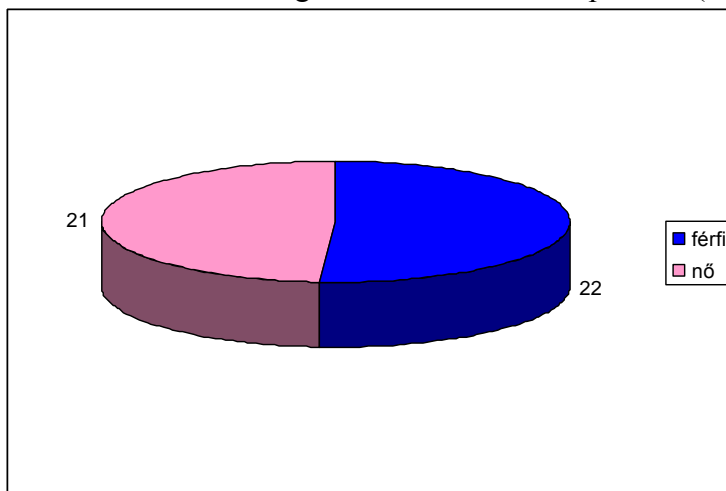
A naponta legalább 10 szál cigarettát elszívó dohányosok többen voltak a Cnbs<sub>0</sub> alcsoportban (OR=1.36,  $p=0.047$ ) A kannabiszt-használók magasabb iskolai végzettségűek voltak ( $p=0.001$ ) (5. ábra) és jobb volt a foglalkoztatási helyzetük ( $p=0.002$ ) (6. ábra) (11. táblázat).

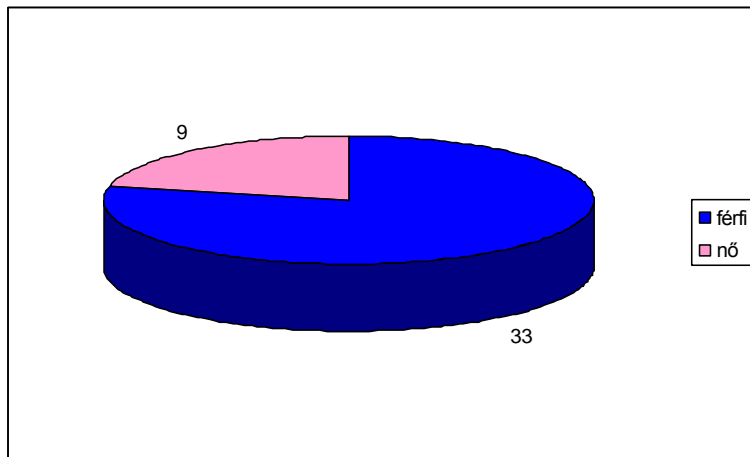
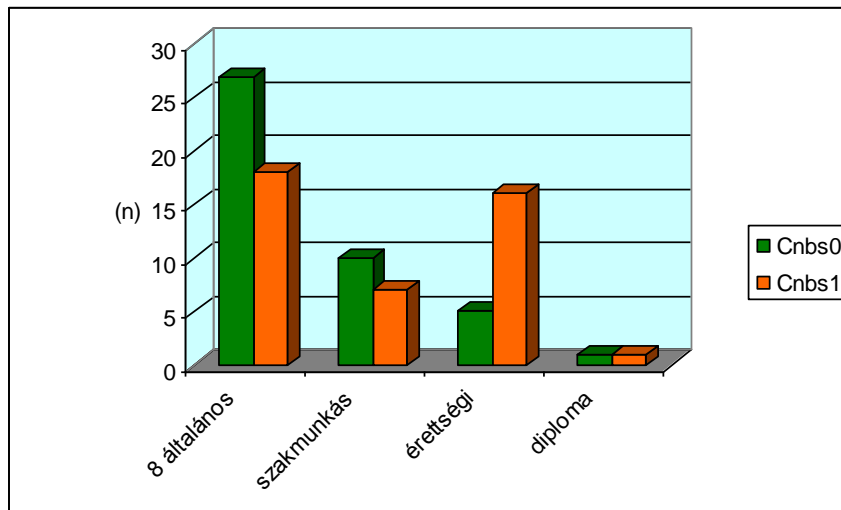
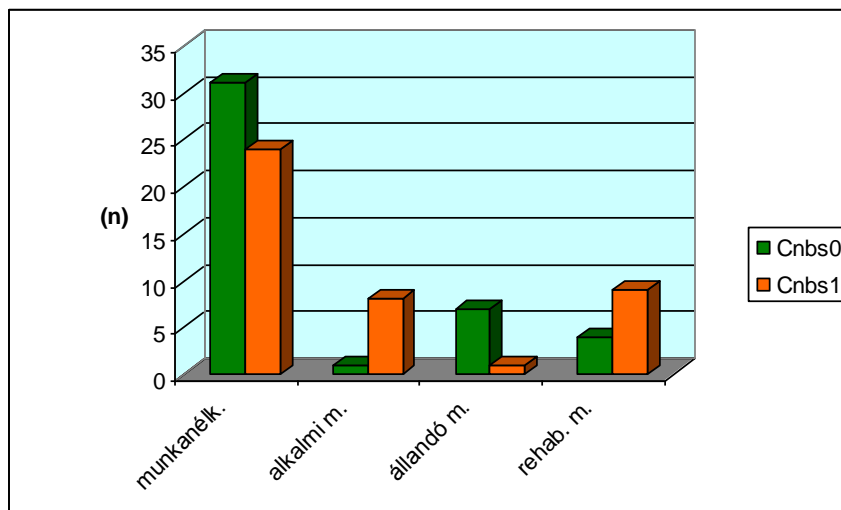
A pozitív családi anamnézis, az alkoholfogyasztás és a szociális körülmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két alcsoport között.

**11. táblázat:** A vizsgálati populáció szocio-demográfiai és anamnesztikus adatai

	<b>Cnbs<sub>0</sub></b> (n=43)	<b>Cnbs<sub>1</sub></b> (n=42)	<b>p-érték</b> (OR.; 95% CI.)
<b>Életkor (közép±SD.)</b>	31.3±3	24.45±4.4	<b>0.0001</b>
<b>Nem (n)</b>			
Férfi	22 (51%)	33 (78%)	<b>0.007</b> (2.28; 1.18-4.38)
Nő	21 (48%)	9 (21%)	
<b>Pozitív pszichiátriai cs.a. (n)</b>	10 (23%)	7 (17%)	Ns
<b>Szülők halála (n)</b>	10 (23%)	4 (0.9%)	ns
<b>Szucid kísérlet (n)</b>	11 (26%)	6 (14%)	ns
<i>    férfiak</i>	7 (0.9%)	2 (0.03%)	<b>0.016</b> (5.25; 1.20-22.97)
<b>Dohányzás (n)</b>	23 (53%)	19 (45%)	<b>0.047</b> (1.36; 0.98-1.89)
<b>Alkohol (n)</b>	12 (28%)	13 (31%)	nsz
<b>Képzettség (n)</b>			
8 általános	27	18	<b>0.001</b>
Szaktmunkás	10	7	
Érettségi	5	16	
Diploma	1	1	
<b>Munkavégzés (n)</b>			
Nincs	31	24	<b>0.002</b>
Alkalmi	1	8	
Állandó	7	1	
Rehabilitációs	4	9	
<b>Szociális körülmények (n)</b>			
Hajléktalan	6	1	nsz
Egyedül él	3	10	
Házaspárkapcsolat	8	0	
Szülőkkel él	25	29	
Intézetben	1	2	

cs.a: családi anamnézis, OR: esélyhányados, CI: konfidencia intervallum

**2. ábra:** Az átlag életkor a két alcsoportban ( $p=0,0001$ )**3. ábra:** Korábbi szuicid magatartás előfordulása férfibetegeknél a két alcsoportban (OR=5.25,  $p=0.016$ )**4/a ábra:** A nemek megoszlása a Cnbs0 alcsoportban ( $n=43$ )

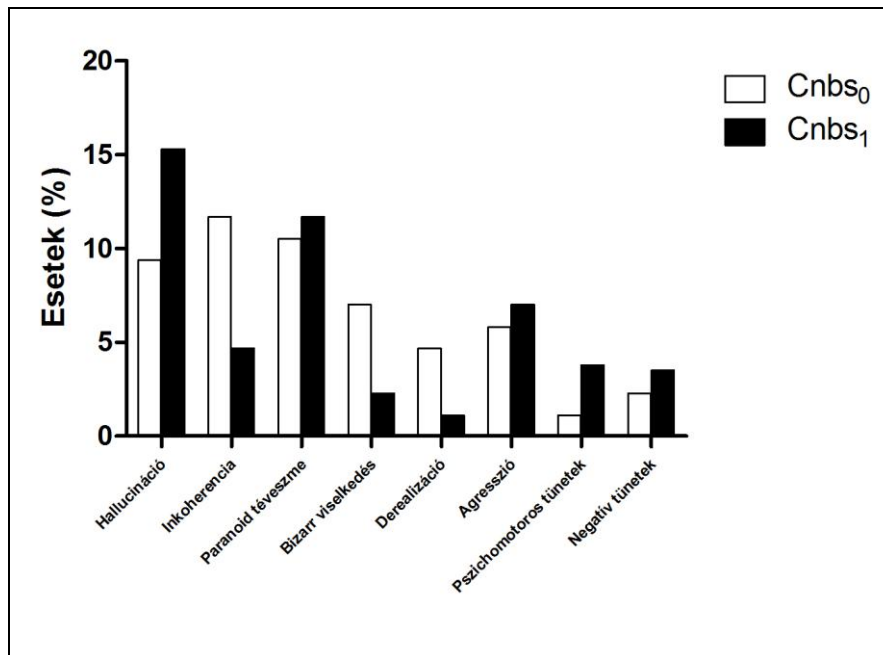
**4/b ábra:** A nemek megoszlása a Cnbs1 alcsoportban (n=42)**5. ábra:** Iskolai végzettség megoszlása a két alcsoportban**6. ábra:** Foglalkoztatottság megoszlása a két alcsoportban

### 5.2.2. Az akut pszichés állapot összehasonlítása

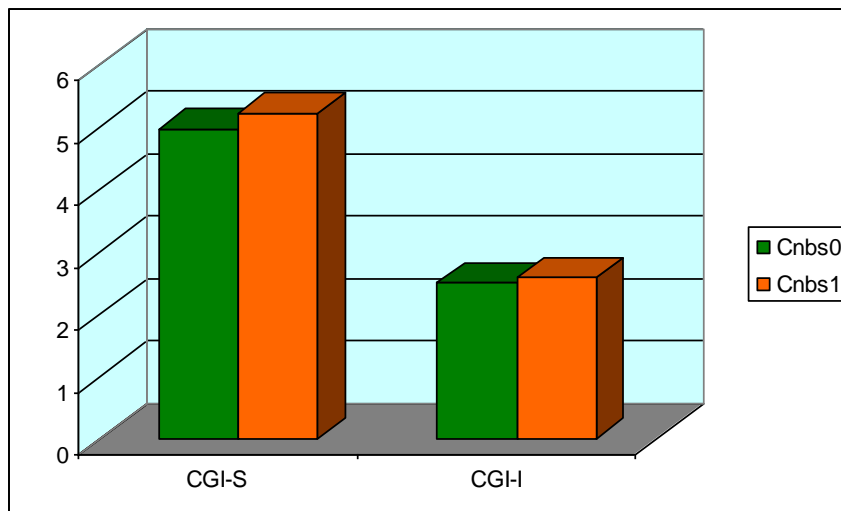
A pszichotikus tünetek prevalenciája nem különbözött szignifikánsan a két alcsoportban. A leggyakoribb tünet a drogot nem használó alcsoportban az inkoherencia volt, míg a drogot használók között a hallucináció. Meglepő módon az agresszió prevalenciája mindkét alcsoportban hasonló mértékű volt. (7. ábra).

A CGI-S és a CGI-I értékek között nem volt szignifikáns különbség a két alcsoportban (9. ábra).

**7. ábra:** A tünetek megjelenése a a Cnbs<sub>1</sub> és Cnbs<sub>0</sub> alcsoportban



**8. ábra:** A CGI-S és a CGI-I értékek a két alcsoportban.



### 5.2.3. A farmakoterápiák összehasonlításának eredményei

A kannabiszt használó és a szerhasználattól mentes szkizofrén alcsoport akut és fenntartó terápiájának összehasonlításakor a következő eredményeket kaptam:

A droghasználók alcsoportjában az aripiprazol és a ziprasidon nem szerepelt az akut terápiában. Annak az esélye, hogy a Cnbs<sub>1</sub> alcsoportban a betegek az akut terápia során olanzapint és fenntartó terápiaként aripiprazolt kapjanak, kétszerese volt a másik alcsoporténak (OR=2.66,  $p=0.048$ ; OR=3.67,  $p=0.052$ ) (12. táblázat). A típusos és atípusos antipszichotikumok használatának aránya azonos volt mindkét alcsoportban ( $p=0.78$ ).

**12. táblázat:** A különböző antipszichotikumok indikációinak esélye a Cnbs<sub>1</sub> alcsoportban

	OR a terápiára a Cnbs <sub>1</sub> alcsoportban	95%CI.	<i>p-érték</i>
<b>Akut terápia</b>			
olanzapin	2.66	0.75-9.37	<b>0.048</b>
aripiprazol	0.47	0.37-0.59	<b>0.023</b>
<b>Fenntartó terápia</b>			
aripiprazol	3.67	0.59-22.86	<b>0.052</b>
<b>Hosszúhatású AP</b>			
HPDC	1.68	0.94-3.01	<b>0.042</b>
	0.47	0.37-0.59	<b>0.023</b>

Kizárólag a szignifikánsnak mutató esélyhányadosok szerepelnek a táblázatban

A Cnbs<sub>0</sub> alcsoportban az akut terápia során használt antipszichotikum napi dózisa magasabb volt, mint a másik alcsoportban, kivéve az olanzapint és a cisordinolt. Bár nem volt szignifikáns de erős trend mutatkozott ( $p=0.053$ ) magasabb dózisu quetiapine használatban, ugyancsak a Cnbs<sub>0</sub> alcsoportban. Hasonlóképpen, bár nem volt szignifikáns különbség a clonazepam dózisában a két alcsoportnál, a férfiak magasabb dózisokat kaptak a Cnbs<sub>1</sub> alcsoportban ( $p=0.053$ ) összehasonlítva a Cnbs<sub>0</sub> alcsoportban tartozó férfiak adataival (13. táblázat, 9. ábra).

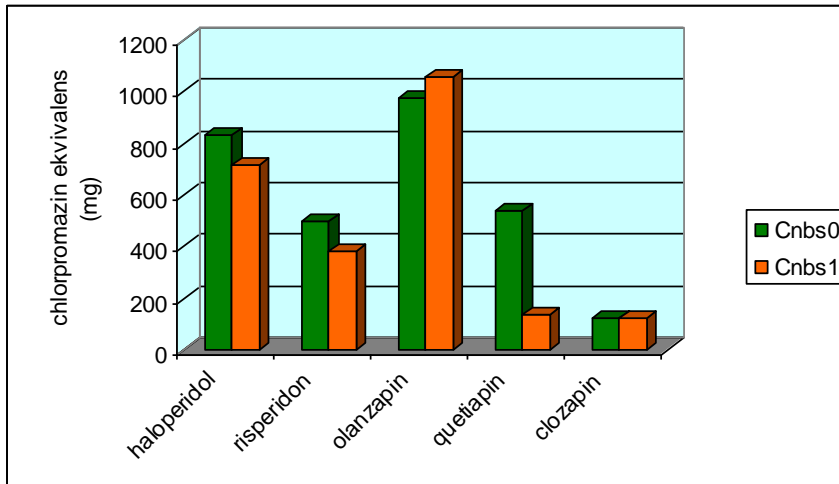
A fenntartó terápiákat tekintve a kannabiszt-használó alcsoport magasabb dózisu clozapin terápiában részesült, de a többi antipszichotikumot és a clonazepamot tekintve ennél az alcsoportnál alacsonyabb dózisu terápia volt szükséges. Az olanzapin dózisa szignifikánsan magasabb volt a Cnbs<sub>0</sub> alcsoportban ( $p=0.040$ ), az alprazolam átlag dózisa a Cnbs<sub>1</sub> alcsoportban volt magasabb, de nem volt szignifikáns csak egy erős trend mutatkozott ( $p=0.076$ ) (13. táblázat, 10. ábra).

**13. táblázat:** Akut és fenntartó terápiák a Cnbs<sub>1</sub> és Cnbs<sub>0</sub> alcsoportban

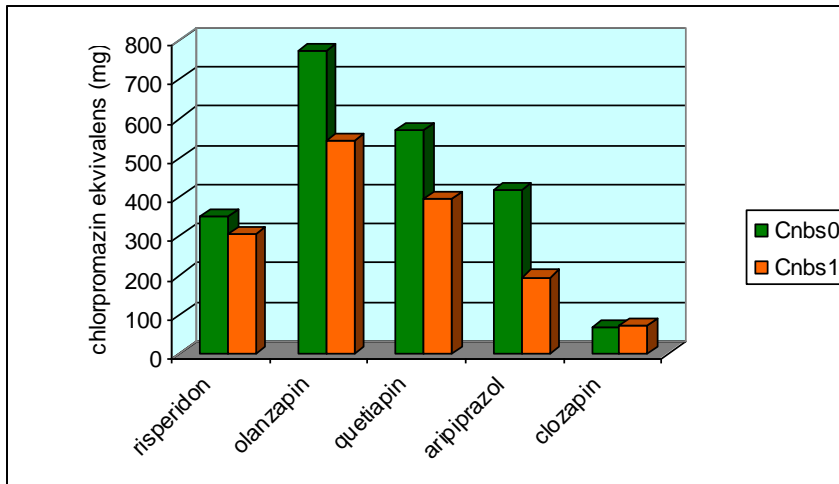
	<b>Cnbs<sub>0</sub></b>	<b>Cnbs<sub>1</sub></b>	<b>p-érték</b>
<b>Akut terápia</b>			
<b>(mg/nap)</b>			
haloperidol	16.63±11.18 (n=8)	14.27±7.82 (n=13)	nsz
risperidon	5.50±4.03 (n=10)	4.22±1.85 (n=9)	nsz
olanzapin	24.38±15.45 (n=8)	26.50±33.23 (n=2)	nsz
<b>quetiapine</b>	<b>600.0±316.22 (n=8)</b>	<b>153.33±214.55 (n=3)</b>	<b>0.053</b>
aripirazol	30.0±0.00 (n=5)	-	-
clozapin	300.0±100 (n=3)	300±0.0 (n=1)	nsz
ziprasidon	160.0±0 (n=2)	-	-
alprazolam	2.34±1.28 (n=7)	1.81±0.89 (n=4)	nsz
<b>clonazepam</b>	3.33±1.83 (n=18)	4.25±2.01 (n=16)	nsz
<i>férfiaknál</i>	<b>2.94±1.89 (n=8)</b>	<b>4.69±1.88 (n=13)</b>	<b>0.053</b>
diazepam	40.0±0.0 (n=2)	33.33±5.77 (n=3)	nsz
<b>Fenntartó terápia</b>			
<b>(mg/nap)</b>			
aripirazol	30.0±15.35 (n=6)	15.0±0 (n=1)	nsz
clozapin	162.50±194.45 (n=2)	175.0±139.19 (n=3)	nsz
<b>olanzapin</b>	<b>19.29±1.89 (n=7)</b>	<b>13.61±6.96 (n=10)</b>	<b>0.040</b>
quetiapin	633±239.79 (n=9)	440.0±341.23 (n=5)	nsz
risperidon	3.88±1.35 (n=8)	3.38±1.19 (n=13)	nsz
<b>alprazolam</b>	<b>1.30±0.51 (n=11)</b>	<b>1.90±0.742 (n=5)</b>	<b>0.076</b>
clonazepam	3.36±1.95 (n=11)	2.80±2.15 (n=10)	nsz
<b>Hosszúhatású AP (n)</b>			
<b>risperidon</b>	15 (34%)	8 (19%)	nsz
(mg/6 hónap)	<b>578.57±56.69 (n=7)</b>	<b>430.00±178.88 (n=5)</b>	<b>0.063</b>
<i>in women</i>	<b>600±0.0 (n=2)</b>	<b>250±70.71 (n=2)</b>	<b>0.020</b>
zuclopenthixol	1733.33±611.01 (n=3)	2400.0±0.0 (n=2)	nsz
(mg/6 hónap)	160.0±0.0 (n=1)	180.0±84.85 (n=2)	nsz
flupenthixol	160.0±0.0 (n=1)	180.0±84.85 (n=2)	nsz
(mg/6 hónap)	480±164.31 (n=5)	-	-
HPDC	480±164.31 (n=5)	-	-
(mg/6 hónap)			
<b>Hospitalizáció ideje</b>	<b>35.72±26.96</b>	<b>23.02±19.28</b>	<b>0.026</b>
<b>(nap)</b>			
<b>CGI-S</b>	4.98±0.55	5.22±0.51	nsz
<b>CGI-I</b>	2.51±0.79	2.59±0.57	nsz

CGI-S: Clinical Global Impression Scale, CGI-I: Clinical Global Improvement Scale, HPDC: haloperidol-decanoate.

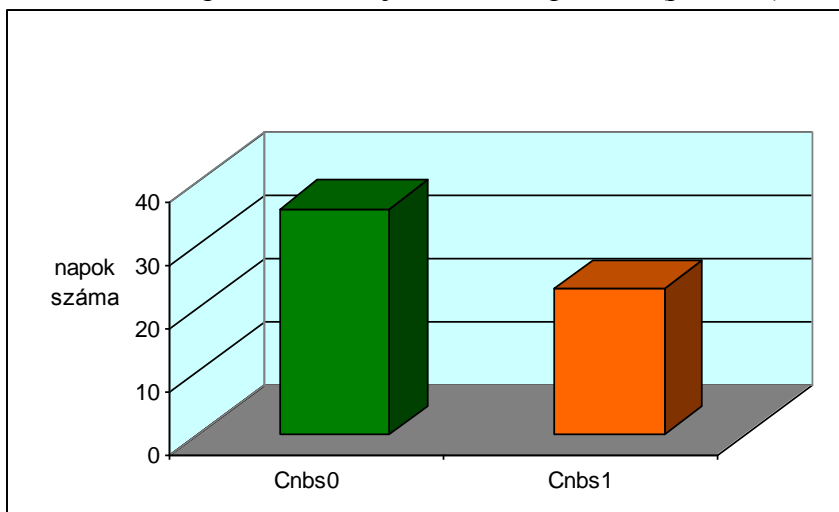
**9. ábra:** Az akut terápia során alkalmazott antipszichotikumok dózisa a két alcsoportban



**10. ábra:** A fenntartó terápia során alkalmazott antipszichotikumok dózisa a két alcsoportban



**11. ábra:** A hospitalizáció ideje a két alcsoportban (p=0,026)





Hosszúhatású (depot) antipszichotikumokat nagyobb eséllyel kaptak a betegek a Cnbs<sub>1</sub> alcsoportban (OR=1.68,  $p=0.042$ ), annak ellenére, hogy haloperidol-decanoate depot egyáltalán nem került beállításra ebben az alcsoportban. A típusos és atípusos antipszichotikumok használatában nem volt szignifikáns különbség a két alcsoport között ( $p=0.67$ ). A risperidon átlagos dózisa (6 hónapra számolva) nem szignifikánsan, de erős trendet mutatóan ( $p=0.063$ ) magasabb volt a kannabiszt nem használó alcsoportban, de ugyanakkor a női pácienseknél ebben az alcsoportban szignifikánsan magasabb volt összehasonlítva Cnbs<sub>1</sub> alcsoport női betegeivel ( $p=0.020$ ) (12. táblázat). A hospitalizáció ideje szignifikánsan hosszabb volt a Cnbs<sub>0</sub> alcsoportban ( $p=0.026$ ) (11. ábra).

## 6. Megbeszélés

### 6.1. I. számú vizsgálat

A pszichózisok (ezen belül elsősorban a szkizofrénia) legelsőként alkalmazott hatékony terápiás megközelítése elsősorban a megfigyeléseken és tapasztalatokon alapult és nem a tudományos ismereteken, neurobiológiai háttér mechanizmusokon. Az első antipszichotikum, a chlorpromazin, hatékonynak bizonyult és ezt követően kísérletes eljárásokban igazolták a hatásmechanizmust. A clozapin a második generációs (atípusos) antipszichotikumok prototípusa, az első gyógyszerünk kevés extrapyramidális mellékhatással és a tardív dyskínia, illetve hyperprolaktinaemia ritka előfordulásával. A clozapin az antipszichotikus hatását elsősorban azokban az esetekben bizonyította, ahol a konvencionális (első generációs) szerek nem működtek. Az InterSept vizsgálat eredményei alapján első választandó szer lehet. A kezelés hatására a kognitív interperszonális funkciók szinte teljes restitúciója következik be, és pozitív és negatív tüneteket egyaránt jól befolyásolja.

A clozapin második generációs antipszichotikum, dibenzoazepin, és bár a pontos hatásmechanizmus nem tisztázott, az antipszichotikus hatását és az elmaradó extrapyramidális mellékhatásokat jól dokumentálták a különböző vizsgálatok (94, 82). A vizsgálatok során konzekvensen és a betegek kezelésének szempontjából problematikusnak jelentkező mellékhatás a granulocytopenia és agranulocytosis (82, 104). A clozapin alkalmazása mellett az életet veszélyeztető szövödmények aránya 0.5-2% az irodalomban (105), a mi anyagunkban 0,2% (93, 104). Felmerül

farmakogenetikai háttér azokban az esetekben, ahol a fatális szövődmények jelentkeztek.

A szkizofrénia kezelése összetett feladat, az antipszichotikus gyógyszeres kezelés mellett a pszichoterápia, a szocioterápia valamint a pszichiátriai rehabilitáció különleges jelentőségű. A betegek többségénél e terápiákat együttesen alkalmazzuk (104). Az első atípusos antipszichotikummal, a clozapinnal ez a komplex kezelés hasonlóan sikeres lehet (83). A clozapinra jól reagáló szkizofrén betegek kezelésének folytatása hosszutávú fenntartó terápiaként kiemelt jelentőségű. A társuló jó életminőség alapvető fontosságú.

Összegezve, ha a clozapinra jól reagáló szkizofrén betegnél hosszutávú fenntartó clozapin kezelést alkalmazunk, az esetek többségében várható, hogy a betegség tünetei nem térnek vissza. Eseteink alapján kimondható, hogy a szkizofrénia esetenként gyógyítható betegség lehet.

A terápia bevezetésekor sűrűbb haematológiai követés szükséges, főleg az első három hónapban. Az agranulocytózis kialakulásakor kolóniastimuláló szerek adása javasolt, amelyek néhány nap alatt eredményesek, lázas neutropenia esetén antibiotikum, szteroid adása is szükséges lehet. Ezen súlyosabb állapotok kialakulása esetén haematológiai osztályon való hospitalizálás javasolt.

Az általam vizsgált periódusban jelentkezett vérképzőszervi szövődmények nem dóziszfüggők voltak és a kezelés első 2 hónapjában jelentkeztek. Ez a megfigyelés összhangban van a nemzetközi tapasztalatokkal, miszerint az agranulocytózisos esetek 77%-a a kezelés első 18 hetében fordul elő. A rendszeres vérképkontrollon kívül fontos a gondos tájékoztatás, miszerint infekció gyanúja esetén a beteg azonnal jelentkezzen orvosnál és függetlenül az előző vérképkontroll idejétől, labor ellenőrzés szükséges. Mindezek alapján a clozapin vérképzőszervi mellékhatásai megfelelő terápia mellett visszafordítható és gyógyítható, a fatális kimenetel megelőzhető.

## **6.2. II. számú vizsgálat**

Napjainkban egyre nagyobb figyelem fordul a rendszeres kábítószer-használat -elősorban a kannabisz- következményeként kialakuló szkizofrénia-spektrum betegség tüneteit mutató tartós pszichotikus zavarok vizsgálatára. Az anamnesztikus, szocio-demográfiai és az akut állapotot jellemző tünetek adatainak vizsgálata mellett kiemelkedő fontosságú mind az akut állapot farmakoterápiájának, mind a fenntartó

antipszichotikus kezelés jellegzetességeinek vizsgálata. Az irodalomban viszonylag kevés adat található erről, atípusos antipszichotikum illetve ezen belül clozapin fenntartó hatását vizsgálták a hosszútávú kannabisz használatra vonatkozóan.

Fontos kérdés a klinikus számára, hogy az atípusos antipszichotikumok a kannabisz-használat mellett kialakult szkizofréniás megbetegedés esetén is hatékonyan alkalmazhatók illetve a dózist, az esetleges depot gyógyszerforma alkalmazását illetően van-e különbség a kannabiszt használó és nem használó szkizofrén populáció között.

A II. számú vizsgálatban kannabiszt krónikusan használó és nem használó szkizofrén betegek széleskörű összehasonlítását végeztem retrospektív klinikai adatok alapján. A vizsgálati eredmények arra mutattak rá, hogy bár azonos tünet-együttesről van szó, szignifikáns különbségek mutatkoznak a két alcsoport között, figyelembe véve az életkort, nemet, szuicid anamnézist, dohányzási szokásokat, hospitalizáció idejét és a farmakoterápiát illetően. Ezek a változók jó alapjai lehetnek, hogy a klinikusok megfelelő helyre tudják elhelyezni a kannabisz-használatához kapcsolódó szkizofréniás betegséget.

Egyik legfontosabb különbség a kannabisz indukálta és ettől független szkizofréniás megbetegedés között az életkor a betegség indulásakor.

A kannabiszt-használók korábbi életkorban jelentkező első pszichotikus epizódja számos vizsgálatnak következtetése (72, 73, 76). Jelen vizsgálat is egybevág ezekkel az eredményekkel, bár a vizsgálatban szereplő betegeknél az első pszichiátriai hospitalizáció, és nem az első pszichotikus epizód volt a beválasztási kritérium. Ez azért történt így, mert a fő pontja a vizsgálatnak az volt, hogy olyan krónikus kannabisz használókat vizsgáljunk, akiknél kialakult a szkizofréniás megbetegedés és nem átmeneti pszichotikus epizódról van szó. Prospektív vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy azon betegek közel felénél, akiknél rendszeres kannabisz-használat mellett pszichotikus állapot jelentkezett, valamikor az élet során, a kannabisz-használatot követően, szkizofrénia spektrum betegség alakul ki (55). Az első tünetek jelentkezése fiatal életkorban széles körben tárgyalt, de még mindig nem tisztázott kérdés. Mivel a kannabisz-használat döntően serdülő korban jellemző, lehetséges, hogy a kannabisz egy korábbi életkorban aktiválja a szkizofréniát vulnérabilis személyeknél (67).

A nemi különbségeket szintén számos közleményben tárgyalták. Bár a két nem egyenlő arányban reprezentált a szkizofrén populációban, korábbi

betegségkezdetet figyeltek meg férfiaknál (106, 107, 53). Ezzel egybevégeően a mi vizsgálatunkban is több volt a férfi kannabisz-használó. Az öngyilkosság magasabb rizikója a férfibetegek között ismert jelenség és az irodalomban a szerhasználó szkizofréniások öngyilkossági rátája magasabb (75, 108). A mi vizsgálatunkban a kannabiszt használóknál alacsonyabb volt az öngyilkossági kísérletek száma férfiak esetén. Bár a kannabisz-használók átlagéletkora alacsonyabb, úgy tűnik a prevalencia azonos lehet.

Ami a farmakoterápiát illeti, a két alcsoport között számos eltérés mutatkozott. A hospitalizációk ideje rövidebb volt kannabisz-használóknál, ezt korábbi vizsgálatokban is közölték. A kannabisz indukálta pszichózis gyorsabban javult (109, 110, 111). A jobb terápiás válasz magyarázhatja ezt a megfigyelést, az alacsonyabb antipszichotikum dózisok szintén erre utalnak. A clozapinnal foglalkozó irodalom igazolja a szernek hatásosságát úgy klinikailag, mint a CB1 receptorral kapcsolatos vizsgálatokban is (112, 113). A nem és életkorban mutató különbségeket igazolták azokban a speciális vizsgálatokban, ahol a szubkrónikus clozapin terápia csökkentette a CB1 receptor sűrűségét nőstény patkányok agyában, ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség hím és fiatal egyedekben (111). Jelen vizsgálatban a clozapin nem volt széleskörben használva a kannabisz-használó szkizofréniás betegeknél, de ehhez a farmakológiai csoporthoz (dibenzodiazepinek) tartozó atípusos antipszichotikumok, nevezetesen a quetiapin és az olanzapin szignifikánsan alacsonyabb dózisban voltak alkalmazva, úgy akut, mint fenntartó terápiaként a szerhasználó alcsoportban.

A vizsgálatomban szereplő gyógykezelések esetében a terápia fő iránya a pszichotikus tünetek megszüntetése volt és nem a kannabiszdependencia hosszútávú kezelése. A későbbi kannabiszhasználat megléte vagy változása nem képezte a vizsgálat tárgyát. Jelen vizsgálatból kiderül, hogy az aripiprazolt gyakrabban választották fenntartó kezelésnek a kannabisz indukálta szkizofréniában, mint a másik alcsoportban, ez egybevége egy nemrég közölt vizsgálat, ahol a fenntartó aripiprazol kezelés indukálta a cannabinoideceptor 1 gént (114). A hosszúhatású injekciós terápiákat vizsgálva megállapítható, hogy a kannabiszhasználó betegek csoportja alacsonyabb dózisú hosszúhatású risperidont igényelt.

A kezeléssel való együttműködés hiányával magyarázható az, hogy kannabiszhasználóknál gyakrabban került alkalmazásra hosszúhatású injekciós terápia, ezt egy prospektív vizsgálat is demonstrálta (115). Ezek az adatok arra

utalnak, hogy a kannabiszhasználóknál dibenzodiazepine-érzékeny pszichózisról van szó rosszabb compliance-szel, mint a nem droghasználó szkizofrén betegek esetében. Ebből arra következtethetünk, hogy droghasználat nélkül kialakult szkizofréniában az endocannabinoid rendszer zavara teljesen különbözik attól, mint egy külső kannabinoid bevitel által okozott zavar. Mindazonáltal anxiolitikumot nagyobb dózisban használtak a  $Cnbs_1$  betegek, de erre nem találtam adatot az irodalomban.

A pozitív és negatív tünetek előfordulása azonos volt mindkét populációban, hasonlóan az irodalomban található adatokhoz (55, 74). Figyelemreméltó, hogy az agresszió prevalenciája, ami egyébként szorosan összefügg az egyéb drogabúzusokkal, szintén hasonló volt a kannabiszt használók és nem használók csoportjában (75). Megjegyzem, hogy a kognitív tünetek elemzése nem képezte a vizsgálatom tárgyát, bár az eredmények azt sugallják, hogy a kannabinoidok befolyásolják a tanulást, rövidtávú memóriát, munkamemóriát, a végrehajtott funkciókat, az absztrakcióképességet, döntésképeséget és a figyelmet (116, 117, 118, 119, 68, 120, 121, 64). Fontos jellegzetesség volt még, hogy a dohányzás kevésbé volt jellemző a kannabiszhasználókra, mint a másik csoportra. Az addiktív mechanizmust a szkizofréniában intenzíven vizsgálják, mivel magas a dohányzás prevalenciája is. Lehetséges magyarázat az öngyógyító mechanizmus hipotézise, ami azt sugallja, hogy azoknál a szkizofréneknél, ahol egy szabályozási zavarról van szó, az addiktív magatartás lehet a betegség fő tünete (49, 122). Ezzel ellentétes eredményeket hozott egy prospektív vizsgálat, ahol az öngyógyító hipotézist nem igazolták: a kannabiszhasználat szkizofrén betegek körében előrevetítette a pszichotikus tünetek gyakoribbá válását, míg a pszichotikus tünetek súlyosbodása nem eredményezett több kannabiszhasználatot (123).

A családi anamnézis vizsgálata során nem volt különbség a két alcsoport között. Bár a legújabb genetikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a CNR1 génnek szerepe lehet a dezorganizált (hebefrén típusú) szkizofénia kialakulásában és az antipszichotikumra adott jó válaszban (farmakogenetika), az eredmények a családi anamnézisre vonatkozóan meglehetősen változóak (124, 125, 126, 67). Néhány vizsgálatban kimutattak pszichopatológiai változásokat kannabiszt használó pszichotikus betegek rokonaiban, míg mások ezt az eredményt nem igazolták (127, 128, 110, 45). Egy nemrég publikált vizsgálatban csak néhány neurológiai tünetet irtak le az első pszichotikus tünetekkel jelentkező rendszeres kannabiszhasználóknál,

utalva egy tejesen más jelátviteli útvonal jelenlétére a pszichotikus tünetek kiváltásában (129).

## 7. Következtetések

### 7.1. I. számú vizsgálat

Az eddigi tudományos tapasztalatok, az irodalmi adatok valamint a nemzetközi és hazai szakmai ajánlások alapján előnyben kell részesíteni a második generációs antipszichotikumok alkalmazását a szkizofréniás megbetegedés gyógyszeres kezelésében. A clozapin a második generációs (atípusos) antipszichotikumok prototípusa, melyet jelenleg a terápia rezisztens esetek kezelésére javasolnak. Számos vizsgálat (InterSept) és a klinikai tapasztalatok alapján a clozapint elsőként választandó szernek kellene nyilvánítani szuicidumra veszélyeztetett betegeknél.

Az I. számú vizsgálat eredményei alapján a következő megállapításokra jutottam:

1. A fenntartó terápiás képességet vizsgálva a terápia megszakításáig eltelt idő alapján a clozapin hatékonyabbnak bizonyult a haloperidollal szemben. A terápián maradás ideje szignifikánsan hosszabb volt a clozapin terápiában részesülő betegcsoportban. 5 évvel a kiindulást követően a betegek 87%-a volt clozapin fenntartó terápiában.
2. A fenntartó terápiában részesülő betegeknél a Klinikai Összbenyomást Becslőskála alapján a clozapin hatásosabbnak bizonyult a kontroll antipszichotikumnál
3. A fenntartó clozapin kezelésben részesülő szkizofrén betegek közül a paranoid és kataton szkizofrén betegek esetében kifejezetten hatékonynak bizonyult a clozapin terápia. A súlyosabb tüneteket mutató betegek jobban reagáltak a kezelésre.
4. a fenntartó terápiában részesülő betegcsoportban az átlagos szérumban clozapin szint  $32,5 \pm 10,87$  ng/ml volt, ami alacsonyabb értéknek számít az irodalmi adatokat figyelembevéve. Ezen értékek azzal magyarázhatóak, hogy a fenntartó dózisok 50 és 200 mg között mozogtak. A vizsgálat eredményei alapján ezek a dózisok jól beállított fenntartó terápiának bizonyultak.

5. a vérképzőszervi szövődmények nem dóziszfüggők és a kezelés első 2 hónapjában jelentkeznek. E mellékhatások megfelelő terápiával gyógyíthatók. A clozapin alkalmazása mellett az életet veszélyeztető szövődmények aránya 0,2% volt, mely jobb eredménynek bizonyult a 0,5-2%-os irodalmi adatnál
6. a clozapin terápiában részesülő betegnél a gyógyszerszedés időszakát tekintve öngyilkossági kísérlet 2,9 %-ban fordult elő. Tekintettel arra, hogy szkizofrén betegek esetén az öngyilkossági kísérlet előfordulása 20-40%, a vizsgált terápián lévő betegeknél a clozapin 90%-ban csökkentette az öngyilkos magatartást. Az öngyilkos magatartás jelentős csökkentése fontosabb tényező, mint az agranulocytosis ritka előfordulása, mivel szkizofrén betegeinknél a szuicídium a vezető halálok.

A vizsgálat alátámasztja, hogy a clozapin a korszerű elvárásoknak megfelelően javítja a szkizofrén páciensek életminőségét, szuicid magatartást megelőző hatása kiemelkedő. Megfelelő gyakoriságú kontrollokkal – mely a betegeknél hosszútávon javasolt – a ritka vérképzőszervi mellékhatás felfedezhető és a súlyos következmények illetve a fatális kimenetel megelőzhető.

## **7.2. II. számú vizsgálat**

Napjainkban egyre nagyobb figyelem fordul a rendszeres kábítószer-használat -elsősorban a kannabisz- következményeként kialakuló szkizofrénia-spektrum betegség tüneteit mutató tartós pszichotikus zavarok vizsgálatára. Az anamnesztikus, szocio-demográfiai és az akut állapotot jellemző tünetek adatainak vizsgálata mellett kiemelkedő fontosságú mind az akut állapot farmakoterápiájának, mind a fenntartó antipszichotikus kezelés jellegzetességeinek vizsgálata. Az irodalomban viszonylag kevés adat található a farmakoterápiák összehasonlításáról.

Az II. számú vizsgálat eredményei alapján a következő megállapításokra jutottam:

1. A kannabiszt használó szkizofrén betegeket korábbi betegségindulás jellemzi és a férfiak veszélyeztetettebbek abban a tekintetben, hogy rendszeres kannabiszhasználatot követően szkizofrénias tünetek alakulnak ki
2. A kannabiszt nem használó csoportban a férfiak esetén észlelt ötszörös korábbi öngyilkossági ráta jelentős különbségre mutat rá, mivel a szuicid viselkedés a szkizofrénia kifejezetten jellemző marker

3. Az akut pszichotikus állapotban észlelhető pozitív és negatív tünetek valamint az agresszió előfordulásánál a szignifikáns különbségek hiánya arra utal, hogy a rendszeres kannabiszhasználat mellett kialakult tartós pszichotikus zavart szkizofrénia spektrum betegségnek kell tekintenünk
4. A hospitalizációk rövidebb ideje és az alacsonyabb antipszichotikum dózisok alapján a szerhasználó szkizofrén csoportot az atípusos antipszichotikumokra adott jobb terápiás válasz jellemzi
5. A szerhasználó alcsoportban gyakoribb hosszúhatású gyógyszerforma alkalmazása arra utal, hogy e betegeket rosszabb compliance jellemzi

Az eredmények arra utalnak, hogy a rendszeres kannabisz-használat előidézte szkizofrénia spektrum betegség a szkizofrénia betegségeen belüli eltérő jellegzetességeket mutató entitás. A kannabisz-használat indukálta szkizofrénias betegségekre való vulnerabilitást és az egyéb addiktív megbetegedéseket különböző patogenetikai faktorok, eltérő molekuláris háttér és farmakológiai válasz jellemzi.

Vizsgálataim alátámasztják, hogy a korszerű második generációs antipszichotikumok a szkizofrénias betegség speciális eseteiben is jól alkalmazhatók.



## 8. Összefoglalás

A szkizofrénia típusosan fiatal életkorban kezdődő és élethossziglan tartó, az életvezetést jelentősen befolyásoló heterogén betegségcsoport. A gyógykezelés alapja a megfelelő időben elkezdett, megfelelő dózisban alkalmazott akut és fenntartó, hosszútávon alkalmazott antipszichotikum farmakoterápia. A második generációs antipszichotikumok prototípusa a clozapin évtizedek óta van forgalomban. Számos tanulmány, a klinikai tapasztalatok és különösen az InterSept vizsgálat alapján a clozapint elsőként választandó szernek kellene nyilvánítani azon szkizofrén és szkizoaffektív betegek kezelésében, akik öngyilkossági szempontból veszélyeztetettebbek. Az értekezésben szereplő I. számú vizsgálat célja volt a clozapin fenntartó kezelésének hatékonyságát felmérni egy centrumban több mint 20 éves periódus alatt gyógykezelt szkizofrén betegek adatait feldolgozva.

A vizsgálatból kiderült, hogy a clozapin alkalmas a szkizofrén betegek hosszantartó fenntartó kezelésére a terápiás hatékonysága, a mellékhatások előfordulása és a szuicid magatartást csökkentő hatásai alapján. A clozapin ritkán előforduló vérképzőszervi mellékhatásai megfelelő terápia mellett visszafordíthatók és gyógyíthatók.

Egyre több irodalmi adat utal arra, hogy a rendszeres kannabisz használat késői következménye lehet tartós pszichotikus tünetek, illetve szkizofrénia spektrum betegség kialakulása. Az értekezésben szereplő II. számú vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsam a klinikai jellegzetességeket kannabiszt használó és nem használó első alkalommal hospitalizált betegeknél. 85 beteg adatait elemeztem retrospektíven 3 éves periódust áttekintve. A vizsgálat során azt találtam, hogy a kannabisz-használók átlag életkora szignifikánsan alacsonyabb volt és több volt közöttük a férfi. A férfiaknál a korábbi öngyilkossági kísérlet ötszörös volt a kannabiszt nem használó csoportban. A szerhasználó szkizofrén csoportot az atípusos antipszichotikumokra adott jobb terápiás válasz jellemezte, a hospitalizációk ideje rövidebb volt, és alacsonyabb antipszichotikum dózisok voltak szükségesek.

Az eredmények arra utalnak, hogy a rendszeres kannabisz-használat előidézte szkizofrénia spektrum betegség a szkizofrénia betegségen belüli eltérő jellegzetességeket mutató entitás. Fontos differenciálni az addiktív kórképektől a patomechanizmus, a kórlefolyás és a terápiás konzekvenciák szempontjából is.

Vizsgálataim alátámasztják, hogy a korszerű második generációs antipszichotikumok a szkizofrénias betegség speciális eseteiben is jól alkalmazhatók.

## 9. Summary

Schizophrenia is a heterogeneous disease group with typically at early age onset and with significant effect of quality of life. The correct treatment of schizophrenia means adequate doses of acute and long-term maintenance therapy, started at the right time. Clozapin is regarded as the prototype of second-generation antipsychotic agents. The clinical experiences, several studies and in particular the InterSept trial suggest that clozapine should be declared the first-line treatment of schizophrenia and schizoaffective disorders, especially for patients who are vulnerable in point of suicide. The first study in my thesis describes experiences with clozapine administered as maintenance therapy in one center during more than 20-year period and discusses the risk/benefit ratio of this treatment. The results revealed that therapeutic efficacy of clozapin is satisfactory, relapse rate was low with lowering effect on suicidal behavior and treatment was characterized by favorable safety profile and good patient compliance. A rare side effect is agranulocytosis or granulocytopenia, which is reversible and curable with appropriate therapy.

A growing number of literature data suggest that regular cannabis use may cause psychotic symptoms or even schizophrenia spectrum disorder. The aim of my study in this thesis was to compare retrospectively the clinical characteristics between schizophrenic disorder with and without chronic cannabis use in a first-hospitalized population. Data from 85 patients were analyzed reviewing a 3-year period. The results show that the average age of cannabis users was significantly lower and more men were presented among them. Suicidal attempt was more than five fold higher in men in group of schizophrenic patients without cannabis use. The hospitalization time was shorter of cannabis users and lower doses of antipsychotics were necessary. These results revealed: certain clinical aspects were different of cannabis related schizophrenia spectrum disorder compared to schizophrenia. It is important to differentiate the schizophrenia spectrum disorders from addictive disorders based upon pathomechanism, clinical course and therapeutic consequence.

My results confirmed that second-generation antipsychotics are the correct therapy in special cases of schizophrenia disorder too.

**10. Irodalomjegyzék**

1. Magyar I: *Psychiatria*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1993: 205-206.
2. Füredi J és mtsai: *A Pszichiátria Magyar Kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2001: 345-346.
3. Hafner H, van der Heiden W. (1997) Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiat*, 42: 139–151.
4. Hafner H, Maurer K, Loffler W, Fatkenheuer B, an der Heiden W, Riecher-Rossler A, Behrens S, Gattaz WF. (1994) The epidemiology of early schizophrenia: influence of age and gender on onset and early course. *Brit J Psychiat*, Suppl 164 (suppl 23): 29–38.
5. Castle D, Wessely S, Der G, Murray RM. (1991) The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell. *Brit J Psychiat*, 159: 790–794.
6. Harrison P, Weinberger DR. (2005) Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatr*, 10: 26-54.
7. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Joannidis JPA, Kawoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, Bertram L. (2008) Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: The SzGene database. *Nature genetics*, Vol 40, Issue 7: 827-837.
8. Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J, Lundin P, Maner S, Massa H, Wolker M, Chi MY, Navin N, Lucito R, Healy J, Hicks J, Je K, Reiner A, Giljam TC, Trask B, Patterson N, Zetterberg A, Wigler M. (2004) Large-scale copy number polymorphism in the human genom. *Science*, Vol 305, Issue 5683: 525-528.
9. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Pupper GM, Nord AS, Kusenda M, Malhotra B, Bhandari A, Stray SM, Rippey CF, Rocanova P, Makarov V, Lakshmi B, Findling RL, Sikich LR, Stromberg T, Merriman B, Gogtay N, Butler P, Eckstrand K, Noory L, Gochman P, Long R, Chen ZG, Davis S, Baker C, Eichler EE, Meltzer PS, Nelson SF, Singleton AB, Lee MK, Rapoport JL, King MC, Sebat J. (2008) Rare

structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, Vol 320, Issue 58-75: 539-543.

10. Stefansson H, Ruiescu D, Cichon H et al. (2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, Vol 455, Issue 7210: 232-U61.
11. Sutrala SR, Norton N, Williams NM, Bucklan PR. (2008) Gene copy number variation in schizophrenia. *Am J Med Genet B*, Vol 147B, Issue 5: 606-611.
12. McNeil TF. Obstetric factors and perinatal injuries, in *Handbook of Schizophrenia*, vol 3: Nosology, Epidemiology and Genetics of Schizophrenia. Edited by Tsuang MT, Simpson JC. Elsevier, New York, 1988: 319–344.
13. McNeil TF. (1995) Perinatal risk factors and schizophrenia: selective review and methodological concerns. *Epidemiol Rev*, 17: 107–112.
14. Geddes JR, Lawrie SM. (1995) Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Brit J Psychiat*, 167: 786–793.
15. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O’Callaghan E, Stober G, Willinger U, Murray RM. (1999) Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia Bull*, 25: 413–423.
16. Cannon TD. (1997) On the nature and mechanisms of obstetric influences in schizophrenia: a review and synthesis of epidemiologic studies. *Int Rev Psychiatry*, 9: 387–397.
17. Cannon M, Jones PB, Murray RM. (2002) Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiat*, 159: 1080–1092.
18. Byrne M, Browne R, Mulryan N, Scully A, Morris M, Kinsella A, Takei N, McNeil T, Walsh D, O’Callaghan E. (2000) Labour and delivery complications and schizophrenia: case-control study using contemporaneous labour ward records. *Brit J Psychiat*, 176: 531–536.
19. Kendell RE, McInnery K, Juszczak E, Bain M. (2000) Obstetric complications and schizophrenia: two case-control studies based on structured obstetric records. *Brit J Psychiat*, 176: 516–522.

20. Westergaard T, Mortensen PB, Pedersen CB, Wohlfahrt J, Melbye M. (1999) Exposure to prenatal and childhood infections and the risk of schizophrenia: suggestions from a study of sibship characteristics and influenza prevalence. *Arch Gen Psychiat*, 56: 993–998.
21. Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O’Callaghan E, Stober G, Willinger MU, Wright P, Murray RM. (1997) Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiat*, 154: 1220–1227.
22. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. (1997) Seasonality of birth in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res*, 28: 1-38.
23. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. (1999) Neurotransmitter interactions in schizophrenia – therapeutic implications. *Biol Psychiat*, 46: 1388-1395.
24. Grace AA. (2000) Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Rev*, 31: 330-341.
25. Lawrie SM, Whalley HC, Job DE, Johnston EC. (2003) Structural and functional abnormalities of the amygdala in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci*, 985: 445-460.
26. Bonelli RM, Wenning GK. (2006) Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des*, 12: 2701-2720.
27. Parsa MA, Szigethy E, Voci JN, Meltzer HY. (1997) Risperidone in treatment of choreoathetosis of Huntington’s disease. *J Clin Psychopharm*, Vol 17, Issue 2: 134-135.
28. Duff K, Beglinger LJ, O’Rourke ME, Nopoulos P, Paulson HL, Paulsen JS. (2008) Risperidone and the treatment of psychiatric, motor, and cognitive symptoms in Huntington's disease. *Ann Clin Psychiatry*, 20:1-3.
29. Chou KL, Borek LL, Friedman JH. (2007) The management of psychosis in movement disorder patients. *Expert Opin Pharmacother*, 8: 935-943.
30. Naarding P, Kremer HPH, Zitman FG. (2001) Huntington’s disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiat*, 16: 439-445.

31. Sajatovic M, Verbanac P, Ramirez LF, Meltzer HY. (1991) Clozapine treatment of psychiatric symptoms resistant to neuroleptic treatment in patients with Huntington's chorea. *Neurology*, 41:156.
32. van Vugt JP, Siesling S, Vergeer M, van der Velde EA, Roos RA. (1997) Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63:35-39.
33. Bonuccelli U, Ceravolo R, Maremmani C, Nuti A, Rossi G, Muratorio A. (1994) Clozapine in Huntington's chorea. *Neurology*, 44:821-823.
34. Makkos Z, Gaszner P. (2002) Huntington kór kezelése clozapinnal. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, IV/2: 112-114.
35. Selemon LD, Lidow MS, Goldman-Rakic PS. (1999) Increased volume and glial density in primate prefrontal cortex associated with chronic antipsychotic drug exposure. *Biol Psychiat*, 46: 161-172
36. Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. (1998) Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiat*, 55: 215-224
37. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholzer JC, Roth BL, Stockmeier CA. (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiat*, 44: 1085-1098.
38. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Makkos Z, Meltzer HY, Overholzer JC, Stockmeier C. (2002) Layer-Specific Reductions in GFAP-Reactive Astroglia In The Dorsolateral Prefrontal Cortex In Schizophrenia. *Schizophr Res*, 57 (2-3): 127-138.
39. Dohrenwend BP, Egri G. (1981) Recent stressful life events and episodes of schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 7: 12–23.
40. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Begg MD, Goetz R, Bresnahan MA, Harkavy-Friedman J, Gorman JM, Malaspina D, Susser ES. (2002) Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiat* 159: 1528–1533.
41. Lewis G, David A, Andreasson S, Allebeck P. (1992) Schizophrenia and city life. *Lancet*, 340: 137–140.

42. Bhugra D, Leff J, Mallett R, Der G, Corridan B, Rudge S. (1997) Incidence and outcome of schizophrenia in whites, African-Caribbeans and Asians in London. *Psychol Med*, 27: 791–798.
43. Zammit S, Allebeck P, Andreason S, Lundberg I, Lewis G. (2002) Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*, 325: 1199-1201.
44. Linszen, D. H, Dingemans PM, Lenior ME. (1994) Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiat*, 51: 273-279.
45. Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P. (2002) Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psy Clin N*, 252: 86-92.
46. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. (1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2: 1483-1486.
47. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, 325: 1212-1213.
48. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. (2002) Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*, 156: 319-327.
49. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. (2005) The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bull*, 31: 608-612.
50. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370: 319-328.
51. Green B, Young R, Kavanagh D. (2005) Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry*, 187: 306-313.
52. Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. (2004) Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiat*, 161: 501-506.
53. Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. (2006) Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Brit J Psychiat*, 188: 237-242.

54. Gonzalez-Pinto A, Vega P, Ibanez B, Mosquera F, Barbeito S, Gutierrez M, Ruiz de Azua S, Ruiz I, Vieta E. (2008). Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J Clin Psychiat*, 69: 1210-1216.
55. Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. (2008) Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 65: 1269-1274.
56. Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, Khan S, Walsh J, Thompson J, Schobel S, Harkavy-Friedman J, Goetz R, Colibazzi T, Cressman V, Malaspina D. (2008). Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*, 106: 286-293.
57. Kristensen K, Cadenhead KS. (2007) Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiat Res*, 151: 151-154.
58. Miller P, Lawrie SM, Hodges A, Clafferty R, Cosway R, Johnstone EC. (2001) Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc Psych Psych Epid*, 36: 338-342.
59. Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovasznay B, Schwartz JE. (1998) Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med* 28: 1411-1419.
60. Silver H, Abboud E. (1994) Drug abuse in schizophrenia: comparison of patients who began drug abuse before their first admission with those who began abusing drugs after their first admission. *Schizophr Res*, 13: 57-63.
61. Buhler B, Hambrecht M, Loffler W, an der Heiden W, Hafner H. (2002) Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res*, 54: 243-251.
62. Mauri MC, Volonteri LS, De Gaspari IF, Colasanti A, Brambilla MA, Cerruti L. (2006) Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2: 4.
63. Boydell J, van Os J, Caspi A, Kennedy N, Giouroukou E, Fearon P, Farrell M, Murray RM. (2006) Trends in cannabis use prior to first presentation



with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med*, 36: 1441-1446.

64. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. (2009) Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psy Clin N* 259: 413-431.
65. Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. (1994) Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res* 28: 239-265.
66. Robbe D, Alonso G, Duchamp F, Bockaert J, Manzoni OJ. (2001) Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens. *J Neurosci*, 21: 109-116.
67. Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Nunez L, Ellenbroek BA, Rodriguez de Fonseca F. (2009) Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 206: 531-549.
68. Leweke M, Kampmann C, Radwan M, Dietrich DE, Johannes S, Emrich HM, Munte TF. (1998) The effects of tetrahydrocannabinol on the recognition of emotionally charged words: an analysis using event-related brain potentials. *Neuropsychobiology*, 37: 104-111.
69. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. (2003) Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis*, 2: 5.
70. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkötter J, Piomelli D. (2004) Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacol*, 29: 2108-2114.
71. Pertwee RG. (2005) The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *Aaps J*, 7: E625-654.
72. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. (2005) Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Brit J Psychiat*, 187: 510-515.

73. Sugranyes G, Flamarique I, Parellada E, Baeza I, Goti J, Fernandez-Egea E, Bernardo M. (2009) Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia. *Eur Psychiat*, 24:282-286.
74. Boydell J, Dean K, Dutta R, Giouroukou E, Fearon P, Murray R. (2007) A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophr Res*, 93:203-210.
75. Soyka M, Albus M, Immler B, Kathmann N, Hippus H. (2001) Psychopathology in dual diagnosis and non-addicted schizophrenics-are there differences? *Eur Arch Psy Clin N*, 251:232-238.
76. Compton MT, Kelley ME, Ramsay CE, Pringle M, Goulding SM, Esterberg ML, Stewart T, Walker EF. (2009) Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am J Psychiat*, 166:1251-1257.
77. Potvin S, Stip E, Lipp O, Elie R, Mancini-Marie A, Demers MF, Roy MA, Bouchard RH, Gendron A. (2006) Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr Med Res Opin*, 22:1277-1285.
78. Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. (2000) Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol*, 20:94-98.
79. Bitter I. *Pszichiátria*. Springer Hungarica, Budapest, 1994: 102-103.
80. McGlashan TH. (1988) A selective review of recent north-american long term follow up studies of schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 14: 515-542.
81. Meltzer HY, Okayli G. (1995) Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiat*, 152: 183-190.
82. Bunney B.S. (1992) Clozapine: a hypothesised mechanism for its unique clinical profile. *Brit J Psychiat*, 160 (Suppl 17): 17-21.
83. Meltzer H.Y. (2001) Treatment of suicidality in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci*, 932: 44-58.

84. Gaszner P, Makkos Z. (1999) Clozapine treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 1: 28-30.
85. Meltzer HY, Bastani B, Ramirez L, Matsubara S. (1989) Clozapine: new research of efficacy and mechanism of action. *Eur Arch Psy Neurol Sci*, 238(5-6): 332-339.
86. Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY. (1994) Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiat*, 55 Suppl B: 82-87.
87. Lieberman JA, Kane JM, Johns AA. (1989) Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiat*, 50(9): 329-338.
88. Claas F. (1989) Drug-induced agranulocytosis: review of possible mechanisms and prospect for clozapine studies. *Psychopharmacology*, 99: 5113-5117.
89. Meltzer HY. (1992) Dimensions of outcome with clozapine. *Brit J Psychiat* 160 (Supp. 17): 46-53.
90. Krupp P, Barnes T. (1992) Clozapine associated agranulocytosis: risk and etiology. *Brit J Psychiat* 160 (Supp. 17): 38-40.
91. Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippus H. (1992) Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side effects. *Brit J Psychiat* 160 (Supp. 17): 54-59.
92. Grohman E, Schmidt LG, Spiess-Kiefer C, Rütger E. (1989) Agranulocytosis and significant leucopenia with neuroleptic drugs: results from the AMÜP program. *Psychopharmacology*, 99: 109-112.
93. Makkos Z, Tar A, Gaszner P. (2000) Clozapin terápia mellett jelentkező agranulocytosis. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, II/1: 33-36.
94. Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R. (1994) Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiat Scand (Suppl)*, 384: 95-101.
95. Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Lieberman J, O'Sullivan D. (1996) Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Brit J Psychiat*, 269(4): 483-488.
96. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Maggs JL, Park BK. (1997) Neutrophil cytotoxicity of the chemically reactive metabolite(s) of

- clozapine: possible role in agranulocytosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 283(3): 1375-1382.
97. Krupp P, Barnes P. (1989) Leponex-associated granulocytopenia: a review of the situation. *Psychopharmacology*, 99: 118-121.
  98. Pető Z. (2000) Farmakoterápia a pszichiátriai rehabilitációban. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, II/4: 195-205.
  99. McGurk SR, Moriarty PJ, Harvey PD, Parrella M, White L, Davis KL. (2000) The longitudinal relationship of clinical symptoms cognitive functioning, and adaptive life in geriatric schizophrenia. *Schizophr Res*, 42: 47-55.
  100. Makkos Z, Makkos L, Magyar R. (2002) Clozapin a pszichiátriai rehabilitációban, 20 év távlatában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, IV/2: 109-111.
  101. Meltzer HY, Alphs L, Green I, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S. (2003) Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia (InterSePT). *Arch Gen Psychiat*, 60: 71-80.
  102. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Schwarz S, Davis JM. (2009) A Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiat*, 166: 152-163.
  103. Kosza I. Rehabilitáció. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1996: 89
  104. Gaszner P, Makkos Z, Kosza P. (2002) Agranulocytosis during clozapine therapy, *Progr. Neuro- Psychopharmac. Biol Psychiat*, 26: 603-607.
  105. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application*. Cambridge University Press, 2nd ed., 2000: 410
  106. Leung A, Chue P. (2000) Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiat Scand Suppl*, 401: 3-38.
  107. Mueser KT, McGurk SR. (2004) Schizophrenia. *Lancet*, 363: 2063-2072.
  108. Auquier P, Lancon C, Rouillon F, Lader M. (2007) Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16:1308-1312.

109. Chaudry HR, Moss HB, Bashir A, Suliman T. (1991) Cannabis psychosis following bhang ingestion. *Br J Addict*, 86: 1075-1081.
110. Basu D, Malhotra A, Bhagat A, Varma VK. (1999) Cannabis psychosis and acute schizophrenia. a case-control study from India. *Eur Addict Res*, 5: 71-73.
111. Wiley JL, Kendler SH, Burston JJ, Howard DR, Selley DE, Sim-Selley LJ. (2008) Antipsychotic-induced alterations in CB1 receptor-mediated G-protein signaling and in vivo pharmacology in rats. *Neuropharmacology*, 55: 1183-1190.
112. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. (2000) The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 26: 441-449.
113. Sundram S, Copolov D, Dean B. (2005) Clozapine decreases [3H] CP 55940 binding to the cannabinoid 1 receptor in the rat nucleus accumbens. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 371: 428-433.
114. Cheng MC, Liao DL, Hsiung CA, Chen CY, Liao YC, Chen CH. (2008) Chronic treatment with aripiprazole induces differential gene expression in the rat frontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11: 207-216.
115. Miller R, Ream G, McCormack J, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Robinson D. (2009) A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 113: 138-144.
116. Miller LL, McFarland D, Cornett TL, Brightwell D. (1977) Marijuana and memory impairment: effect on free recall and recognition memory. *Pharmacol Biochem Behav*, 7: 99-103.
117. Hooker WD, Jones RT. (1987) Increased susceptibility to memory intrusions and the Stroop interference effect during acute marijuana intoxication. *Psychopharmacology (Berl)*, 91: 20-24.
118. Marks DF, MacAvoy MG. (1989) Divided attention performance in cannabis users and non-users following alcohol and cannabis separately and in combination. *Psychopharmacology (Berl)*, 99: 397-401.
119. Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. (1990) Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological,

- subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav*, 37: 561-565.
120. Hart CL, van Gorp W, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. (2001) Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacol*, 25: 757-765.
  121. Ranganathan M, D'Souza DC. (2006) The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, 188: 425-444.
  122. Schiffman J, Nakamura B, Earleywine M, LaBrie J. (2005) Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiat Res*, 134: 37-42.
  123. Degenhardt L, Tennant C, Gilmour S, Schofield D, Nash L, Hall W, McKay D. (2007) The temporal dynamics of relationships between cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. *Psychol Med*, 37: 927-934.
  124. Ujike H. (2002) Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Curr Psychiatry Rep*, 4: 177-184.
  125. Chavarria-Siles I, Contreras-Rojas J, Hare E, Walss-Bass C, Quezada P, Dassori A, Contreras S, Medina R, Ramirez M, Salazar R, Raventos H, Escamilla MA. (2008) Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *Am J Med Genet B*, 147: 279-284.
  126. Hamdani N, Tabeze JP, Ramoz N, Ades J, Hamon M, Sarfati Y, Boni C, Gorwood P. (2008) The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18: 34-40.
  127. Mathers DC, Ghodse AH. (1992) Cannabis and psychotic illness. *Brit J Psychiat*, 161: 648-653.
  128. McGuire PK, Jones P, Harvey I, Williams M, McGuffin P, Murray RM. (1995) Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res*, 15: 277-281.
  129. Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigon ML, Ferrin M, Marin E, Rubio JL, Gutierrez B, Pintor A, Cervilla J. (2009) Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophr Res*, 107: 158-164.

## 11. Saját publikációk jegyzéke

### A disszertáció témájához kapcsolódó publikációk

Gaszner P, **Makkos Z.** (1999) A schizophrenia kezelése clozapinnal. Neuropsychopharmacologia Hungarica, I/2: 28-30.

**Makkos Z,** Tar A, Gaszner P. (2000) Clozapin terápia mellett jelentkező agranulocytosis. Neuropsychopharmacologia Hungarica, II/1: 33-36.

**Makkos Z,** Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Dilley G, Overholser JC, Meltzer HY, Halaris A, Stockmeier C. (2001) GFAP-immunoreaktiv glia in the prefrontal cortex in schizoprenia and major depression. Neuropsychopharmacologia Hungarica, III/2: 85-86.

Gaszner P, **Makkos Z,** Kosza P. (2001) About the side effects of clozapine therapy. Neuropsychopharmacologia Hungarica, III/3: 101-106.

Kosza P, **Makkos Z.** (2001) Clozapin terápia mellett jelentkező granulocytopenia. Neuropsychopharmacologia Hungarica, III/4: 180-182.

Gaszner P, **Makkos Z,** Kosza P. (2002) Agranulocytosis during clozapine therapy. Prog Neuro-Psychoph, 26: 603-607. (If: 1,433)

Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, **Makkos Z,** Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier C. (2002) Layer-Specific Reductions in GFAP-Reactive Astroglia In The Dorsolateral Prefrontal Cortex In Schizophrenia. Schizophr Res, Oct 1;57 (2-3): 127-138. (If: 3,203)

**Makkos Z,** Makkos L, Magyar R. (2002) Clozapin a pszichiátriai rehabilitációban, 20 év távlatában. Neuropsychopharmacologia Hungarica, IV/2: 109-111.

**Makkos Z,** Gaszner P. (2002) Huntington kór kezelése clozapinnal. Neuropsychopharmacologia Hungarica, IV/2: 112-114.

**Makkos Z**, Gaszner P. (2002) Fenntartó clozapine terápia. Esettanulmány.  
Neuropsychopharmacologia Hungarica, IV/4: 213-215.

**Makkos Z**, Gaszner P. (2003) Clozapine maintenance therapy in schizophrenia.  
Neuropsychopharmacologia Hungarica, V/1: 22-27.

Gaszner P, **Makkos Z**. (2004) Clozapine maintenance therapy in schizophrenia. Prog  
Neuro-Psychoph, 28: 465-469. (If: 1,827)

**Makkos Z**, Fejes L, Inczedy-Farkas G, Kassai-Farkas A, Faludi G, Lazary J. (2011)  
Psychopharmacological comparison of schizophrenia spectrum disorder with and  
without cannabis dependency. Prog Neuro-Psychoph, Jan 15;35(1): 212-7 (If: 2,823)

A disszertáció témájától független publikációk

Gaszner G, **Makkos Z**, Gaszner P. (2005) Farmakovigilancia mint a kutatási terület.  
Neuropsychopharmacologia Hungarica, VII/4: 194-198.

Gaszner G, **Makkos Z**, Gaszner P. (2006) Farmakovigilancia a klinikai  
pszichofarmakológiában. Neuropsychopharmacologia Hungarica VIII/1. Suppl: 10-  
14

**Makkos Z**, Csonka A. (2006) Olanzapin kezelés mellett jelentkező akathisia.  
Neuropsychopharmacologia Hungarica, VIII/4: 215-217.

Inczédy-Farkas G, Benkovits J, Balogh N, Álmos P, Scholtz B, Zahuczky G,  
Török Zs, Nagy K, Réthelyi J, **Makkos Z**, Kassai-Farkas Á, Égerházy A, Tüzkő J,  
Janka Z, Bitter I, Németh Gy, Nagy L, Molnár MJ. (2010) A Magyar schizophrenia  
biobank a schizophrenia-kutatás és a személyre szabott orvoslás szolgálatában.  
Orvosi Hetilap, 151/35: 1403-1408



Idézhető absztrakt

Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, **Makkos Z**, Dilley G, Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier C. (2001) Layer-Specific Astroglia Patology In The Dorsolateral Prefrontal Cortex In Schizophrenia. Schizophr Res, Vol 49, Issue 1-2: SP.LSS. SI Suppl. S: 63-63.

**Makkos Z**. (2004) Long-term therapy of schizophrenia. Case reports. International Journal of Neuropsychopharmacology, Vol 7: S253-S253. Suppl 1.

**Makkos Z**, Rajkowska G. (2006) Treatment of the withdrawal syndromes. Experiences with clonazepam. International Journal of Neuropsychopharmacology, Vol 9: S172-S172. Suppl 1.

**Makkos Z**. (2008) Substance-induced schizophreniform psychosis. International Journal of Neuropsychopharmacology, Vol 11: 92-92. Suppl 1.

## 12. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek Prof. Dr. Faludi Gábor egyetemi tanárnak, hogy értékes és nélkülözhetetlen tanácsokkal látott el, munkámat minden tekintetben segítette és támogatta, észrevételeivel tevékenységemet inspirálta. Külön szeretném megköszönni Prof. Dr. Gaszner Péternek, tanítómesteremnek, hogy pályám kezdetén szakmai fejlődésemet elősegítette, sokrétű tudásával felkeltette érdeklődésemet a tudományos gondolkodás és tevékenységek iránt és szakmai pályámat folyamatosan támogatta, segítette.

Köszönöm Prof. Dr. Füredi Jánosnak, hogy figyelemmel kísérte tevékenységemet, tanácsaival szakmai és tudományos fejlődésemet segítette.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Csibri Évának és Prof. Dr. Rajna Péternek, hogy tanítottak, mint tudományos diákköröst, munkásságuk, emberi hozzáállásuk alapvetően befolyásolta szakmai pályaválasztásomat.

Köszönöm Dr. Angelos Halaris és Dr. Grazyna Rajkowska CINP mentoraim támogatását, segítségükkel külföldi kutatómunkám során sok hasznos tapasztalatot szereztem.

Köszönettel tartozom Dr. Lazáry Juditnak a kutatómunkában és a statisztikai elemzésekben nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért.

Köszönöm Dr. Sárosi Andrea, Prof. Dr. Rihmer Zoltán és Dr. Gonda Xénia segítségét a kutatómunkámban.

Köszönöm korábbi munkatársaim Dr. Tar Aranka, Dr. Kosza Piroska és Dr. Nyilas Zsuzsanna segítségét, tartalmas beszélgetéseink szakmai és kutatómunkám háttérét biztosították.

Szeretnék köszönetet mondani jelenlegi munkatársaimnak, Dr. Kassai-Farkas Ákos osztályvezető főorvosnak, aki szakmai és tudományos fejlődésemet sokrétűen segítette, valamint Dr. Fejes Lillának és Dr. Inczedy-Farkas Gabriellának a kutatómunkában nyújtott segítségért.

Végezetül szeretném megköszönni feleségem és gyermekeim megértését, érzelmi támogatását, szüleim segítségét, akik lehetővé tették, hogy a tudományos kutatómunka nehézségei áthidalhatóak legyenek.