

**Η προγνωστική σημασία
του «άνευ θεραπείας χρόνου»
και η αμφιλεγόμενη πρόωπη ανίχνευση
και θεραπεία των ψυχώσεων**

Κ. Γαμβρουλά,
Χ. Ανδρέου,
Α. Καράβατος

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

The prognostic value
of the "duration of untreated
psychosis" and the controversial
issue of early detection
and treatment of psychoses

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ηθική και δεοντολογία
Θεραπεία και πρόγνωση
Προληπτική Ψυχιατρική
«Χρόνος άνευ θεραπείας σε μια ψύχωση»

Υποβλήθηκε 18.2.2004
Εγκρίθηκε 3.3.2004

Η έγκαιρη έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης και, κατά συνέπεια, η αναγνώριση του ονομαζόμενου «πρώτου σχιζοφρενικού επεισοδίου» βρίσκονται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος, ήδη από την προηγούμενη δεκαετία.¹⁻³ Στόχος, η αποφυγή της χρονιότητας και των συνεπειών της. Σχετικά πρόσφατα, η προσοχή άρχισε να στρέφεται και στη λεγόμενη προψυχωτική περίοδο, καθώς εμπεριέχει ποικίλες πρόδρομες νευρωτικές, συναισθηματικές, βουλητικές, αλλά και σωματικές εκδηλώσεις, τις οποίες αρχικά μόνο ο ίδιος ο άρρωστος ασφαλώς αντιλαμβάνεται, αλλά στη συνέχεια και το οικογενειακό ή φιλικό περιβάλλον διαπιστώνει ως «περίεργες» εκδηλώσεις, που θα αναγνωριστούν ως «παθολογικές» αργότερα, κατά την αναδρομική διερεύνησή τους, με την ευκαιρία της πρώτης ψυχιατρικής εξέτασης.⁴ Η εξέταση αυτή πραγματοποιείται, συνήθως, σε άλλοτε άλλο χρόνο από την εκδήλωση σαφών ψυχωτικών συμπτωμάτων, χωρίς να συμπίπτει κατ' ανάγκη πάντοτε και με την πρώτη επαρκή θεραπευτική παρέμβαση. Στην ίδια γραμμή με τα ανωτέρω βρίσκεται και ένας άλλος, παράπλευρος, προβληματισμός, που αποσκοπεί στην ανίχνευση, σε συγγενείς πρώτου βαθμού, της λεγόμενης «σχιζοταξίας» -της προδιάθεσης δηλαδή για ανάπτυξη σχιζοφρενικής ψύχωσης- μέσω της ανεύρεσης εκπαιδευτικών «ευρημάτων» (κλινικών, νευροψυχολογικών, ψυχοφυσιολογικών, νευροαπεικονιστικών) πριν από την εκδήλωση των πρόδρομων εκδηλώσεων.⁵⁻⁷

Στο πλαίσιο της Προληπτικής Ψυχιατρικής απέκτησε, επίσης, σημασία και η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας που πιθανόν έχει ο *άνευ θεραπείας χρόνος σε μια ψύχωση (ΑΘΧΨ)* (duration of untreated psychosis, DUP), δηλαδή ο χρόνος που ορίζεται ως το διάστημα μεταξύ της έναρξης των πρώτων θετικών συμπτωμάτων (>4 σε ένα από τα items της PANSS⁸) και της πρώτης φαρμακευτικής αγωγής με αντιψυχωτικά.⁹ Ο προσδιορισμός αυτός δεν έχει τύχει γενικής εφαρμογής, γι' αυτό και δεν λείπουν τα σχετικά προβλήματα: περισσότερα για το πρώτο σημείο, αλλά όχι ανύπαρκτα και για το δεύτερο, όταν, συμπληρωματικά, τίθεται και ο όρος της «αποτελεσματικότητας».¹⁰ Πάντως, διαφέρει από το DU-Illness, όπου εμπεριέχεται και ο χρόνος από την εκδήλωση οποιουδήποτε πρώτου ψυχιατρικού συμπτώματος. Επιπρόσθετα, για λόγους μεγαλύτερης ακρίβειας, κάποιιοι προτιμούν να αναφέρονται στον «αρχικό, άνευ φαρμακοθεραπείας χρόνο».¹¹

Σε πολλούς σχιζοφρενείς, η αντιψυχωτική αγωγή αρχίζει εντός του πρώτου χρόνου από την εκδήλωση της ψύχωσης.¹² Το σύννηθες είναι εντός 1-2 ετών.¹³ Εντούτοις, δεν είναι λίγοι αυτοί που παραμένουν χωρίς θεραπεία για πάρα πολλά χρόνια: στο 1/3 των περιπτώσεων για περισσότερο διάστημα, ακόμα και μέχρι 20 χρόνια.¹⁴ Πριν από 3 χρόνια, ένα δελτίο τύπου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας πληροφορούσε ότι «στο ήμι-

συ, περίπου, των περιπτώσεων, οι ψυχικές διαταραχές που αρχίζουν κατά την εφηβεία μπορεί να παραμείνουν χωρίς θεραπεία σε όλη τους τη ζωή.¹⁵ Το φαινόμενο αυτό είναι ιδιαίτερα αισθητό στις χώρες του Τρίτου Κόσμου, όπως δείχνει σχετική έρευνα που διεξήχθη στην Ινδία.¹⁶

Η παρατεταμένη διάρκεια του χρόνου αυτού έχει ήδη αναγορευθεί σε «μείζον, αντιστρεπτό όμως, πρόβλημα δημόσιας υγείας»,¹⁷ αν και τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών είναι κατά πολύ αντιφατικά. Από την προηγούμενη δεκαετία υπάρχουν εργασίες που συσχετίζουν τη μεγάλη καθυστέρηση στην έναρξη θεραπείας με τη δυσμενή πορεία της ψύκωσης ή, ειδικότερα, με τη σοβαρότητα των αρνητικών συμπτωμάτων.^{18,19} Πιο πρόσφατα, οι Drake et al θεωρούν ότι η καθυστέρηση στη θεραπεία συνδέεται με χαμηλή εναισθησία και κοινωνική απομόνωση. Η επίδραση αυτή φαίνεται να είναι μεγαλύτερη κατά τους πρώτους μήνες της ψύκωσης.²⁰ Αντίθετα, οι Craig et al²¹ δεν επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση παρατεταμένου ΑΘΧΨ και κακής πρόγνωσης. Κατά τους Verdoux et al, τέτοιοι συσχετισμοί, όταν υπάρχουν, δεν φαίνεται να είναι αιτιολογικοί, καθώς η παράμετρος του «άνευ θεραπείας χρόνου μιας ψύκωσης» εξαρτάται από ποικίλα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα, όπως η οικογενειακή ιστορία και το επίπεδο εκπαίδευσης.²² Ανάλογη θέση υποστήριξαν και πιο πρόσφατα: η συσχέτιση του ΑΘΧΨ με την έκβαση είναι επίπλαστη, καθώς η κακή προνοσηρή λειτουργικότητα συνδέεται ανεξάρτητα και με τον ΑΘΧΨ και με την κακή έκβαση, χωρίς να διαπιστώνεται στη συνέχεια άμεση σύνδεσή της με τις δύο αυτές παραμέτρους.²³

Ανασκοπώντας πρόσφατες σχετικές εργασίες, οι McGorry et al αναφέρονται στους προβληματισμούς εκείνους που δεν βλέπουν στην καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας μιας ψύκωσης παρά μόνο ένα «επιφανόμενο», τονίζοντας ταυτόχρονα ότι η σμίκρυνση του χρόνου αυτού έχει κλινική αξία, στο βαθμό που γίνεται έγκαιρα και αφορά σε μια κρίσιμη περίοδο λίγων μηνών.²⁴ Να υπενθυμιστεί εδώ η σημασία που έχει δοθεί στη λεγόμενη «κριτική περίοδο», ως την πρώιμη φάση της ψύκωσης (που περιλαμβάνει τον ΑΘΧΨ), κατά την οποία μπορεί να προδικάζεται η μακρόχρονη έκβαση, ενώ διαπιστώνεται και η μέγιστη πλαστικότητα των βιολογικών, ψυχολογικών και ψυχοκοινωνικών επιδράσεων, παρέχοντας έτσι μια ευκαιρία για δευτερογενή πρόληψη.²⁵ Σε πρόσφατη εργασία, οι Black et al υποστηρίζουν την άποψη ότι οι άρρωστοι με παρατεταμένο ΑΘΧΨ δεν απαντούν εύκολα στις θεραπευτικές προσπάθειες,⁹ ενώ οι Angelopoulos et al επισημαίνουν ότι η άνευ θεραπείας παρατε-

ταμένη ψυχωτική ψυχοπαθολογία μπορεί να επιφέρει δευτερογενή προσαρμοστικά αποτελέσματα, που επιβάλλουν αλλαγές στο κεντρικό σεροτονινεργικό σύστημα.²⁶

Όμοια ή ανάλογα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν για να υποστηρίξουν την άποψη ότι, εκτός από τη νευροαναπτυξιακή, υπάρχει και μια προοδευτική νευροεκφυλιστική έκπτωση κατά τη σχιζοφρένεια.²⁷ Πάντως, ο «άνευ θεραπείας χρόνος» και το μέγεθος της γνωσιακής έκπτωσης ή οι δομικές εγκεφαλικές αλλαγές δεν φαίνεται να συσχετίζονται.²⁸⁻³⁰ Η λεγόμενη «τοξική υπόθεση» για τη σχιζοφρένεια δεν μπορεί να βρει εδώ στήριγμα, υποστηρίζουν οι Ho et al.³¹ Διατυπώνοντας τις μεθοδολογικές αντιρρήσεις τους, οι McGorry et al αποδέχονται ότι μπορεί να υπάρχουν «ελάχιστες αποδείξεις υπέρ της βιολογικής τοξικότητας του “άνευ θεραπείας χρόνου”, πλην όμως είναι φανερό η ψυχοκοινωνική τοξικότητά της».³² Ανταπαντώντας, η ομάδα της Andreasen θα υποστηρίξει ότι ο χρόνος αυτός είναι τελικά μια απλοϊκή ποσοτικοποίηση των δυσχερειών που καθυστερούν τη θεραπεία,³³ ενώ εντελώς πρόσφατα θα προσθέσει ότι, άσχετα από το αν δεν διαπιστώνεται συσχέτιση του ΑΘΧΨ με γνωσιακή έκπτωση και ελλείμματα στην εγκεφαλική μορφολογία, η έγκαιρη θεραπεία μειώνει την οδύνη του πάσχοντος.³⁴

Εντούτοις, ακόμη και αν διαπιστώνεται η συσχέτιση του χρόνου αυτού με τα αρνητικά συμπτώματα, οι Hann et al δεν προτείνουν την έναρξη μιας αντιψυχωτικής αγωγής αμέσως με την εμφάνιση των πλέον πρώιμων συμπτωμάτων της ψύκωσης «ώστε να προστατευθεί ο εγκέφαλος».³⁵ Δεν παραγνωρίζεται, βέβαια, ότι η καλή ή η κακή προνοσηρή *κοινωνική λειτουργικότητα* του αρρώστου προλέγει συνήθως και καλή ή κακή, αντίστοιχα, πρόγνωση.³⁶⁻³⁹

Αιτιακή σχέση ή επιφανόμενο, η συσχέτιση του «άνευ θεραπείας χρόνου» με την έκβαση μιας σχιζοφρενικής ψύκωσης, είτε στο βιολογικό είτε στο ψυχολογικό επίπεδο, θέτει ούτως ή άλλως το ερώτημα της πρώιμης –έγκαιρης καλύτερα– θεραπευτικής παρέμβασης. Η πρώιμη και παρατεταμένη φαρμακευτική παρέμβαση βελτιώνει την πορεία της σχιζοφρένειας υποστηρίζουν οι Wyatt et al,⁴⁰ ενώ οι Lehtinen et al⁴¹ παρουσίασαν αρρώστους με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο, που δέχθηκαν εντατική ψυχοκοινωνική θεραπεία και είχαν εξίσου καλά αποτελέσματα με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή. Υποστηρίζεται, όμως, ότι είναι προβληματική η ωφέλεια από μια εξαρχής φαρμακευτική παρέμβαση σε πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο και μικρό ΑΘΧΨ, χωρίς ένα συγκεκριμένο υποστηρικτικό πρόγραμμα.⁴²

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να τονιστεί εδώ ότι η μέριμνα για τον εντοπισμό των εφήβων με υψηλό κίνδυνο να εκδηλώσουν ψύχωση⁴³ δεν πρέπει να εκτοπίζει μια άλλη μέριμνα, εκείνη που υπολογίζει –όπως από τη δεκαετία του 1980, τουλάχιστον, εφιστάται η προσοχή μας⁴⁴– τους κινδύνους μιας άκαιρης ψυχιατρικής παρέμβασης, ιδίως όταν αυτή βασιστεί μόνο στις ιδιαίτερα ασταθείς και αμφιλεγόμενες κατά την εφηβεία πρόδρομες προψυχωτικές εκδηλώσεις. Γνωστά είναι άλλωστε τα βραχεία πρόσκαιρα, αυτο-ελεγχόμενα ψυχωσιόμορφα φαινόμενα, ιδιαίτερα μεταξύ των νέων.^{45,46}

Ούτως ή άλλως, παραμένουν πάντα αρκετά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων πρώιμης παρέμβασης –που δυνατόν να είναι και ψυχοθεραπευτικά– αλλά και σχετικά με τον προσδιορισμό του στόχου (ομάδες υψηλού κινδύνου ή γενικός πληθυσμός), όπως και με την επιλογή του καταλληλότερου τρόπου ανίχνευσης των «ύποπτων» υποκειμένων εντός του γενικού πληθυσμού.⁴⁷ Εκτός από

αυτά, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τέτοιου είδους «ανιχνεύσεις» και «παρεμβάσεις» θέτουν μείζονα προβλήματα ηθικής και δεοντολογίας. Δεν πρέπει να παραγνωρίζονται οι αρνητικές συνέπειες του χαρακτηρισμού κάποιων ατόμων ως «δυσνητικής ψυχωτικών», να θίγεται δηλαδή το δικαίωμα ενός αληθώς θετικού περιστατικού «να μη γνωρίζει» ή να κινδυνεύει να στιγματιστεί ένα ψευδώς θετικό περιστατικό,⁴⁸ χωρίς βέβαια να αγνοείται ότι υπάρχει πάντα και η περίπτωση να καθησυχάσουμε ένα ψευδώς αρνητικό περιστατικό.⁴⁹

Η ανάπτυξη μεθόδων αναζήτησης με αποδεκτή θετική αλλά και ελάχιστη ψευδώς θετική βαθμολογική αξία πρέπει να έχει προτεραιότητα έναντι της πρώιμης (έγκαιρης, καλύτερα) παρέμβασης, για τις προσδοκίες της οποίας άλλοι είναι αισιόδοξοι και άλλοι όχι. Στο πλαίσιο αυτό, οι Ho και Andreasen μας υπενθυμίζουν ότι η πρόοδος στην Προληπτική Ψυχιατρική περνάει μέσα από την εξισορρόπηση αισιοδοξίας και σκεπτικισμού.¹³

ABSTRACT

The prognostic value of the “duration of untreated psychosis” and the controversial issue of early detection and treatment of psychoses

K. GAMVRULA, C. ANDREOU, A. KARAVATOS

1st Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(4):320-324

The timely initiation of pharmacotherapy and, consequently, recognition of the “first episode of schizophrenia” are currently at the center of clinical and investigatory interest, with the goal of avoiding chronicity and its consequences. Relatively recently, there has been major focus on the manifestations in the pre-psychotic period. In this context, increasing importance has been attached to the investigation of the prognostic value of the “duration of untreated psychosis” (DUP), defined as the interval between the appearance of the first positive symptoms and the initiation of antipsychotic treatment. The protraction of DUP has been declared a “major public health issue”, although the relevant studies have produced contradictory results: correlation of DUP with an unfavorable outcome of psychosis is not a consistent finding. It has been suggested that, if and when they are observed, such correlations are not causative, but rather dependent on various demographic and clinical variables. The correlation of DUP with the outcome of psychosis, at the biological or psychological level, also poses the question of early –or, rather, timely– therapeutic intervention. This, however, should not exclude taking into account the risks of untimely psychiatric intervention, especially when such intervention rests only on the particularly unstable and controversial precursory pre-psychotic manifestations of puberty. It is evident that such intervention, which requires commensurate screening procedures for high-risk groups, or even at the level of the general population, poses major ethical issues.

Key words: “Duration of untreated psychosis”, Ethics, Preventive psychiatry, Therapy and prognosis

Βιβλιογραφία

1. CROW TJ, ERICKSON D, FLEMING JAE, IACONO WG. A randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986, 148:120–127
2. WYATT RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991, 17:325–351
3. LOEBEL AD, LIEBERMAN JA, ALVIR JM, MAYERHOFF DI, GEISLER SH, SZYMANSKI SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992, 149:1183–1188
4. YUNG AR, MCGORRY PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996, 22:353–370
5. MEEHL PE. Schizotaxia revisited. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46:935–944
6. FARAONE SV, GREEN AI, SEIDEMAN LJ, TSUANG MT. "Schizotaxia": clinical implications and new directions for research. *Schizophr Bull* 2001, 27:1–18
7. TSUANG MT, STONE WS, FARAONE SV. Towards the prevention of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000, 48:349–356
8. LARSEN TK, MCGLASHAN TH, MOE LC. First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophr Bull* 1996, 22:241–256
9. BLACK K, PETERS L, RUI Q, MILIKEN H, WHITEHORN D, KOPALA LC. Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program. *Schizophr Res* 2001, 47:215–222
10. NORMAN RMG, MALLA AK. Duration of untreated psychosis: examination of the concept and its importance. *Psychol Med* 2001, 31:381–400
11. MEAGHER D, QUINN J, MURPHY P, KINSELLA A, MULLENEY J, WADDINGTON JL. Relationship of the factor structure of psychopathology in schizophrenia to the timing of initial intervention with antipsychotics. *Schizophr Res* 2001, 50:95–103
12. HASS GL, GARRATT LS, SWEENEY JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *J Psychiatr Res* 1998, 32:151–159
13. HO BC, ANDREASEN NC. Long delays in seeking treatment for schizophrenia. *Lancet* 2001, 257:898–900
14. HASS GL, SWEENEY L. Premorbid and onset features of first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992, 18:373–386
15. Les troubles mentaux peuvent commencer des l' adolescence et rester sans traitement pendant la vie entiere. OMS, Communiqué de Presse 31
16. PADMAVATHI R, RAJKUMAR S, SRINIVASAN TN. Schizophrenic patients who were never treated. A study in an indian urban community. *Psychol Med* 1998, 28:1113–1117
17. MCGLASHAN TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 1999, 46:899–907
18. WADDINGTON JL, YOUSSEF HA, KINSELLA A. Sequential cross-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relations to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1995, 25:849–857
19. HASS GL, GARATT LS, SWEENEY JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *J Psychiatr Res* 1998, 32:3–4
20. DRAKE RJ, HALEY CJ, AKHTAR S, LEWIS SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000, 177:511–515
21. CRAIG TJ, BROMET EJ, FENNING S, TANENBERG-KARANT M, LAVELLE J, GALAMBOS N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission patients? *Am J Psychiatry* 2000, 157:60–66
22. VERDOUX H, BERGERY C, ASSENS F, ABALAN F, GONZALES B, PAULILAC P ET AL. Prediction of duration of psychosis before first admission. *Eur Psychiatry* 1998, 13:346–352
23. VERDOUX H, LIRAUD F, BERGEY C, ASSENS F, ABALAN F, VAN OS J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res* 2001, 49:231–241
24. MCGORRY PD, KRSTEV H, HARRIGAN S. Early detection and treatment delay: implications for outcome in early psychosis. *Curr Opin Psychiatry* 2000, 13:37–43
25. BIRCHWOOD M, TODD P, JACKSON C. Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 1998, 172(Suppl 33):53–59
26. ANGELOPOULOS EK, MARKIANOS M, DASKALOPOULOU EG, HATZIMANOLIS J, TZEMOS J. Changes in central serotonergic function as a correlate of duration of illness in paranoid schizophrenia. *Psychiatr Res* 2002, 110:9–17
27. SHEITMAN BB, LIEBERMAN JA. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998, 32:143–150
28. HOFF AL, SAKUMA M, RAZI K, HEYDEBRAND G, CSETMANSKY JG, DeLISI LE. Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1824–1828
29. NORMAN RMG, TOWNSEND L, MALLA AK. Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients. *Br J Psychiatry* 2001, 179:340–348
30. HEYDEBRAND GH, WEISER M, RABINOWITZ J, HOFF A, DeLISI L, CSERNANSKY GJ. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* (in press)
31. HO BC, ANDREASEN NC, FLAUM M, NOPOULOS P, MILLER D. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:808–815
32. MCGORRY PD, HARRIGAN SM, NORMAN R, MALA A. Untreated initial psychosis. *Am J Psychiatry* 2001, 7:1161–1162
33. HO BC, ANDREASEN NC, FLAUM M, NOPOULOS P. MIL Letter to the editor (Απάντηση στο προηγούμενο άρθρο). *Am J Psychiatry* 2001, 7:1162–1163
34. HO BC, ALICATA D, WARD J, MOSER DJ, O'LEARRY DS, ARNDT S ET AL. Untreated initial psychosis: Relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003, 160:142–148

35. HAAN L, VAN DER GAAG M, WOLTHAUS J. Duration of untreated psychosis and the long-term course of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000, 15:264–267
36. HAFNER H, MAURER K, LOFFLER W, VAN DER HEIDEN W, MUNK-JORGENSEN P, HAMBRECHT M. The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998, 33:380–386
37. ADDINGTON J, ADDINGTON D. Premorbid functioning, cognitive functioning symptoms and outcome in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1993, 18:18–23
38. BAILER J, BRAUER W, REY ER. Premorbid adjustment as a predictor of outcome in schizophrenia: results of prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1996, 93:368–377
39. HENRY AD, COSTER WJ. Predictors of functional outcome among adolescents and young adults with psychotic disorders. *Am J Occup Ther* 1996, 50:171–181
40. WYATT RJ, HENTER ID. The effects of early and sustained intervention on the long-term morbidity of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998, 32:169–177
41. LEHTINEN V, AALTONEN J, KOFFERT T, RAKKOLAINEN V, SYVALAHTI E. Two-year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? *Eur Psychiatry* 2000, 15:312–320
42. LINSZEN D, DINGEMANS P, LENIOR M. Early intervention and a five-year follow-up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophr Res* 2001, 51:55–61
43. YUNG AP, MCGORRY PD, MCFARLAN CA, PATTON G. The PACE clinic: development of a clinical service for young people at high risk of psychosis. *Australas Psychiat* 1995, 3:345–349
44. HUBERT G, GROSS G, SCHUTTLE R, LINZ M. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1980, 5:592–605
45. VAN OS J, RAVELLI A, BIJL R. Evidence for a psychosis continuum in the general population. *Schizophr Res* 1999, 36:57–58
46. VERDOUX H, VAN OS J, MURICE-TISON S, GAY B, SALAMON R, BOURGEOIS M. Is early adulthood a critical stage for psychosis proneness? A survey of delusional ideation in normal subjects. *Schizophr Res* 1998, 29:247–254
47. VERDOUX H. Has the time-come for early intervention in psychosis? *Acta Psychiatr Scand* 2001, 103:321–322
48. HANSEN MSS, BIJL RV, VOLLBERG W, VAN OS. Self-reported psychotic experiences in the general population: a valid screening tool for DSM-III-R psychotic disorders? *Acta Psychiatr Scand* 2003, 107:369–377
49. GOUGNARD A, SALMI LR, VERDOUX H. A decade of debate of early intervention in psychosis: a systematic review of screening criteria. *Schizophr Res* 2003, 60:91–93

Corresponding author:

A. Karavatos, 1st Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, "Papageorgiou" General Hospital, Ring Road of Thessaloniki, GR–546 03 Thessaloniki, Greece