

A szkizofrénia diagnózisa Bleulertől a DSM-V-ig

RÉTHELYI JÁNOS

Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

A szkizofrénia diagnózisa lényeges változásokon ment keresztül a betegség első leírásai óta, a rendszer alakulása a jelenlegi diagnosztikai revíziók idején is folyamatban van. A betegség diagnózisának változása részben a nagyfokú tünettani heterogenitásnak és az e mögött álló komplex, a mai napig is csak részben ismert etiológiának tudható be. Másfelől a diagnosztikai rendszerek fejlődése tükrözi az adott időszak terápiás nézőpontjait, lehetőségeit, terápiás eszköztárát is. Kraepelin és Bleuler eredeti leírásai zseniálisan ragadták meg a betegség különböző jellemzőit, ezek a munkák a mai napig befolyásolják a szkizofréniairól való gondolkodásunkat. A tünettani heterogenitás feloldásra két különböző megközelítés vonul végig a szkizofrénia diagnosztikájának történetében, az alcsoportokat létrehozó kategoriális rendszerezés, és a tünetek súlyosságát megragadó dimenzionális szemlélet. A DSM rendszer jelenleg is zajló revíziójában a dimenzionális megközelítés erősödése és az alcsoportok felszámolása figyelhető meg. A szkizofrénia diagnosztikus csoportjainak változására feltehetően nagy hatással lesznek azok a kutatások, melyek a betegség patofiziológiai folyamataival összefüggő biológiai mutatók, biomarkerek meghatározására irányulnak. Mindezeknek a folyamatoknak a célja a szkizofrénia rejtélyének jobb megértése, és áttételesen, az ebben a betegségben szenvedő páciensek sikeresebb gyógyítása.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2011; 13(4): 193-203; doi: 10.5706/nph201112002*)

Kulcsszavak: szkizofrénia, diagnózis, Kraepelin, Bleuler, kategoriális, dimenzionális, DSM-V, biomarker

A szkizofrénia súlyos, átható tünetekkel járó pszichiátriai betegség, amely általában késő kamaszkorban vagy fiatal felnőttkorban indul, és a lakosság 0.5-1.2%-át érinti világszerte. A sok tekintetben még ma is titokzatos mentális zavart változatos klinikai tünetek jellemzik úgy mint téveszmék, hallucinációk, érzelmi elsívárosodás, szociális visszahúzódás és dezorganizált, szétesett magtartás (van Os és Kapur, 2009). Az elmúlt években a kognitív funkciók zavarát, a magas arányú szomatikus komorbiditást és a csökkent közösségi részvételt is a betegség alapvető tüneteiként tartják számon. Epidemiológiai kutatások bizonyítják, hogy a betegséggel kapcsolatos tünetek és funkcióromlás számottevő népegészségügyi teherrel adódnak össze, mind az egyéni életminőség-csökkenés, mind a direkt és indirekt társadalmi költségek tekintetében (Gustavsson et al., 2011; Wittchen et al., 2011; Kalman és Kalman, 2011).

A szkizofrénia leírásának és kutatásának kezdetétől folyamatosan, egyidejűleg zajlott a betegség diagnózisának kialakulása és változása. A diagnosztikai rendszerek változása megmutatja számunkra, hogy az

adott korban a szkizofrénia melyik oldalát, mely tüneteit tekintették elsődrendűnek, milyen modell alapján gondolkodtak a betegségről. Ugyanakkor azt is fontos látni, hogy egy adott diagnosztikai rendszer, mint paradigma, gondolkodási keret, nagymértékben befolyásolja a betegségről, és az egyes páciensekről, egyénéről való gondolkodásunkat. Ennek a tanulmánynak az a célja, hogy áttekintsük Eugen Bleuler a *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien* című névadó könyvének 1911-es megjelenésétől kezdve a szkizofrénia diagnosztikájának elmúlt száz évét. A témáról kitérő átfogó tanulmányok jelentek meg magyar és angol nyelven, melyekben a kérdéskör más vonatkozásairól is lehetőség van tájékozódni (Tandon et al., 2009; Keller et al., 2011; Lindenmayer és Kahn, 2006).

A TÖRTÉNET KEZDETEI: KRAEPELIN ÉS BLEULER

A szkizofrénia tüneti képeinek leírását már ókori és középkori forrásokban is megtaláljuk, de a modern orvostudomány érdeklődésének középpontjába csak a 19. században került. A *démence précoce* kifejezés

eredetileg Moreltól származott, aki egy intellektuális hanyatlással járó fiatal páciens esetét jellemezte így. A szkizofréniára különböző megjelenési formáinak egységes nozológiába való összefoglalása Emil Kraepelinnek, a modern pozitívista pszichiátriai megalapítójának az érdeme, aki 1896-ban megjelent pszichiátriai rendszertanában (*Psychiatrie, ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*) a *dementia praecox* kifejezést alkalmazta a betegségcsoportra, megkülönböztetve ezzel az affektív tünetekkel záró *psychosis maniaco-depressiva*-tól. A diagnosztikus kategória közös és legfontosabb jellemzőjének a fiatal a felnőttkorra eső betegségkezdetet és a progresszív, mentális hanyatláshoz vezető lefolyást tartotta (Tandon et al., 2009; Tringer, 1999; Trixler és Tényi, 2009).

Eugen Bleuler már említett munkájában a közben szerzett klinikai tapasztalataival bővítette ki a betegség leírását. Felismerte, hogy a kórkép indulása későbbi életkorra is eshet, az intellektuális leépülés helyett a keresztmetszeti képre, ezen belül a különböző funkciók zavarára, hasadására, úgy mint az asszociációk zavarára, az affektusok zavarára, az ambivalenciára, és a gyakran megfigyelhető autisztikus vonásokra helyezte a hangsúlyt. A görög *schizein* (hasadni) és *phrenos* (eredeti jelentés rekesz, később lélek értelemben használták) szavakból alkotott kifejezéssel a szkizofréniában megfigyelhető hasadásra, diszkonnekcióra utalt, amelyet az akkori pszichopatológia megfigyeléseknek megfelelően Bleuler elsősorban a gondolkodás és érzelmek széteséseként értelmezett. Noha a szkizofréniát kifejezés sok szempontból félrevezető, Bleuler zseniálisan sejtette meg, hogy a szkizofréniát valamiféle szétválást, diszkonnekciót jelent, ahogy ezt a mai modern képalkotó, neuropszichológiai és molekuláris kutatások az agyi hálózatok és funkciók, vagy a szinaptikus működés diszkonnekciójának tekintetében megmutatják (Stephan et al., 2009; Stephan et al., 2006). A százéves évforduló kapcsán megjelent cikkek az emelik ki, hogy Bleuler korát meghaladva látta meg elsőként a szkizofréniát tüneteinél heterogenitását, melyeknek kontinuumában gondolkodott; leírása megragadja azt a paradoxont, hogy a szkizofréniát nagyon változatos betegség, ugyanakkor megfigyelhető a különböző eseteket összekötő alapvető közös jegyek (Peralta és Cuesta, 2011; Moskowicz és Heim, 2011). Míg Kraepelin rendszerére a deduktív logika, a betegségek osztályozása, a kórformák biológiailag meghatározott kategóriákba való sorolása jellemző, Bleuler induktív gondolkodásmódjában alulról építkezett, az egyes páciensek változatos tüneteit és pszichológiai eltéréseit próbálta egységes rendszerbe állítani.

A szkizofréniát modern diagnosztikai rendszerének kialakulásához még a pszichiátria és pszichopatológia aranykorának két emblematikus képviselője, Karl Jaspers és tanítványa, Kurt Schneider járultak hozzá nagymértékben. Schneider a realitás-torzulásban, kieső realitás-kontrollban látta a szkizofréniát alapvető, keresztmetszetileg megjelenő pszichopatológiáját, elsősorban (gondolatfelhangosodás, gondolatelvonás, gondolatbeültetés, kommentáló és párbeszédes hanghallások, befolyásoltatásos téveszmék, passzivitási ideációk, külső ágensek általi befolyásoltatás érzése) és másodrangú (egyéb percepciózavarok, ambivalencia, hangulati labilitás és érzelmi elsívárosodás) tünetekre osztotta a szkizofréniában megfigyelhető pszichopatológiai jegyeket. Az elsősorban schneideri tünetek egybeesnek a Jaspers rendszerében „megérthetetlen” pszichopatológiai jelenségekkel, a pszichózis ama területével, ahová az egészséges ember „nem tudja követni” páciensét (Keller et al., 2011).

A SZKIZOFRÉNIÁ DIAGNÓZISÁNAK FEJLŐDÉSE

Míg Kraepelin hatása a szkizofréniát felfogására és diagnosztikájára elsősorban a európai pszichiátriában volt tetten érhető, addig Bleuler öröksége az Egyesült Államokban hatott erősen. A diagnosztikus rendszerek fejlődése az 1960-as évekig távolodást jelentett az európai és amerikai iskolák között, majd az 1980-as évektől a rendszerek közeledése figyelhető meg. Az Egyesült Államokban kidolgozott klasszifikációs rendszer, a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) első két kiadása a szkizofréniát diagnosztizálásának tekintetében tágabban értelmezte a betegségcsoport határait, a kritériumok a Bleuler által leírt tüneteken alapultak, a betegségnek nem volt feltétele a munkahelyi vagy közösségi funkcióromlás és a rossz prognózis. Eközben Európában Schneider már említett munkássága nyomán egy sokkal szűkebb szkizofréniát-konceptió vált elfogadottá (Lindenmayer és Kahn, 2006).

A DSM-III megjelenésétől figyelhető meg a korábbi tágan értelmezett koncepció szűkülése, amennyiben a diagnosztikus kritériumok meghatározták a diagnózis felállításához szükséges tünetek számát, típusát és időtartamát, valamint a hosszabb távú prognózis is a kritériumok közé került. A kritériumokban a schneideri elsősorban patognomikus tünetek domináltak, valamint a diagnózis felállításának feltételévé vált a 6 hónapos időtartam, amely magába foglalja a prodrómális időszakot is. A DSM-IV és DSM-IV-TR verziók (American Psychiatric Association, 1994) tovább árnyalták a szkizofréniát leírását, amennyiben

a kritériumok között megjelentek a negatív tünetek is. A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. változata (BNO-10, International Classification of Disorders, ICD-10), amely a diagnosztika európai fejlődését tükrözi, már nagyfokú átfedést és konvergenciát mutat a DSM-IV-TR rendszerével. A két jelenlegi klasszifikáció hasonlóságait és különbségeit foglalja össze az 1. táblázat. A szkizofrénia diagnózisának felállításához és differenciáldiagnosztikájában nyújtana segítséget a diagnosztikus interjúk, a Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), a MINI 5.0 Neuropszichiátriai Interjú (Balázs et al., 1998) és a Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH).

A számos egyéb, jelenleg hivatalosan nem elfogadott diagnosztikus koncepcióból érdemes két további rendszert megismerni. A kategoriális gondolkodás-

módra és a longitudinális megfigyelésekre alapozta az endogén pszichózisokra vonatkozó klasszifikációját Karl Leonhard az 1950-es években (Petho et al., 2008). A pszichózisokat tüneteik, „egészleges képük”, a premorbid személyiség és a prognózis, tehát a hosszmetzeti lefolyás alapján periodikus, szisztémás és cikloid kórképekre osztotta. Az osztályozást heurisztikus értéke miatt ma is kutatják és alkalmazzák a napi gyakorlatban, Magyarországon is (Farkas et al., 2007; Tolna et al., 2001). A deficit szkizofrénia csoportjának leírása Carpenter és munkatársainak nevéhez fűződik, a koncepció szintén az alcsoportokat létrehozó kategoriális megközelítés tipikus példája (Carpenter et al., 1988). A deficit szkizofrénia diagnózisa a tartós, idiopátiás, primer negatív tünetek fennállása alapján mondható ki, melyeket nem egyéb tényezők magyaráznak, mint például a depresszió,

1. táblázat A szkizofrénia DSM-IV-TR és az BNO-10 szerinti diagnosztikus kritériumai, altípusai

Diagnosztikus rendszer	BNO-10	DSM-IV-TR
Tüneti kritériumok	gondolat-echo, -elvonás, gondolatsugárzás, kontrollal kapcsolatos téveszmék, deluzív percepció, kommentáló, párbeszédet folytató, vagy a test valamely részéből jövő hallucinációk, – egy tünet megléte elégséges, egyéb perzisztens hallucinációk, neologizmák, inkoherenca, katatón viselkedés, negatív tünetek (apátia, beszéd szegényessége, érzelmi válaszok szegényessége) – két tünet megléte szükséges	bizarr téveszme, kommentáló párbeszédet folytató akusztikus hallucinációk - egy tünet megléte elégséges, egyéb percepciózavar, egyéb delúziók, cönesztéziák, dezorganizált beszéd, dezorganizált vagy katatón viselkedés, negatív tünetek (affektív elsvárosodás, alógia, avoláció) – két tünet megléte szükséges
Tünetek időtartama	aktuális epizód hosszabb, mint egy hónap	aktuális epizód hosszabb, mint egy hónap (effektív kezelés mellett rövidebb idő is megengedett), hosszmetsetileg, prodromális tünetekkel együtt legalább 6 hónap
Lefolyás	nem szerepel	gyakran jár a premorbid funkciók, személyiség hanyatlásával
Affektív tünetek	pszichotikus epizód után jelentkeznek (posztszkizofrénias depresszió)	időtartamuk a pszichotikus tünetek időtartamához képest rövid
Funkcionalitás	nem szerepel	munkahelyi, közösségi, családi funkciózavar
Kizárási kritériumok	szkizoaffektív zavar, hangulatzavar, intoxikáció vagy megvonás, egyéb agyi betegség	szkizoaffektív zavar, affektív betegség, a pszichotikus tünetek szomatikus betegséggel vagy szerhasználattal függnek össze, pervazív fejlődési zavar
Altípusok	paranoid, hebefrén, katatón, szimplex, nem differenciált, reziduális, posztszkizofrénias depresszió	paranoid, dezorganizált, katatón, nem differenciált, reziduális

szorongás, gyógyszer mellékhatás, szerhasználat, vagy pszichoszociális depriváció. A beszűkült érzelmi tartomány, anhedónia, beszéd szegényessége, csökkent érdeklődés, célorientáltság érzésének hiánya és a csökkent szociális motiváció a klinikailag stabil, epizódok közötti időszakokban is megfigyelhetők. Epidemiológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a kategória validitása jó, és az első-epizód páciensek 15%-ára, a krónikus állapotban lévő szkizofrén páciensek 25-30%-ára érvényes a leírás. Noha a hivatalos „kánonba” ez az alcsoport sem került be, az elmúlt több mint 20 évben számos molekuláris, képalkotó, klinikai és klinikofarmakológiai kutatás irányult a deficit szkizofrénia egyedi jellegére (Galderisi és Maj, 2009; Kirkpatrick et al., 2001; Kirkpatrick és Galderisi, 2008).

A JÖVŐ KILÁTÁSAI I: A SZKIZOFRÉNIA DIAGNÓZISA A DSM-V SZERINT

A DSM-V előkészítése 1999-ben kezdődött, a korábbi kiadások átdolgozásához hasonlóan, ebben az esetben is az Amerikai Pszichiátriai Társaság (American Psychiatric Association, APA) koordinálta a szakmai munkát. A folyamat indulásakor a revízió deklarált célja az volt, hogy nagyobb mértékben érvényesüljön a pszichiátriai nozológiában a kategoriális filozófia mellett a dimenzionális, folytonos megközelítés, hogy csökkenjen a diagnosztikai rendszerben a „senki földje”, azaz a meghatározatlan, „máshová nem osztályozott” betegség-entitások aránya, valamint hogy minél több betegség-csoport alapuljon kimutatható biológiai-molekuláris mutatókon, biomarkereken (Miller és Holden, 2010). A szkizofrénia esetében a nagy számú és különböző metodikai megközelítéseken alapuló molekuláris kutatás miatt különösen reménykedhettünk a biomarkerek nozológiai rendszerben való megjelenésében. Ugyanakkor, aki közelebbről követi ezeket a kutatásokat (lásd a tanulmány következő részét), annak számára nyilvánvaló, hogy sem a genetikai, sem a képalkotó, sem egyéb módszereket alkalmazó vizsgálatok nem jutottak el arra a szintre, hogy a megfigyelésekből származó információk beépíthetők lennének a diagnosztikai rendszerbe.

Emiatt a DSM-V módosításait előkészítő bizottságok elsősorban követéses epidemiológiai és a kezelésre, prognózisra vonatkozó vizsgálatok eredményei alapján fogtak hozzá a diagnosztikai kategóriák és kritériumok átdolgozásához. A törekvés az volt, hogy csak az maradjon meg a diagnosztikai rendszerben, amelyet bizonyítékok támasztanak alá, az egyéb historikus jelentőségű „sallangok” kerüljenek ki. A DSM-V

előkészítése 20 bizottságban zajlott, a teljes munkát egy „szuperbizottság”, „Task Force” csoport foglalta össze. A bizottsági munkát 2004-2007 között nemzetközi konferenciák előzték meg. 2010. februárban vált elérhetővé a DSM-V munkaváltozata az APA honlapján, azóta a második körben lehetett hozzászólni a tervezett revíziókhöz, jelenleg is „field trial”-ok, terepvizsgálatok zajlanak az új diagnosztikus kategóriákkal kapcsolatban. Az előkészítő munka és a munkaváltozat részleteiről az APA internetes honlapján olvashatunk (American Psychiatric Association, 2011).

Az előkészítő munkát több bírálat érte, abban a tekintetben, hogy a döntéshozatal nem volt mindig transzparens, a döntések inkább a bizottságokon belüli erőviszonyokat és nézeteket tükrözik, mint a rendelkezésre álló tudományos adatok összességét. Noha a dimenzionális diagnosztikai megközelítésnek, a pszichiátriai betegségcsoportok „dekonstrukciójának” vannak előnyei – például a komorbiditás felmérése, dokumentálása könnyebb lesz –, sokan úgy látják, hogy a biomarkerek híján ez volt az egyetlen lehetséges változtatás, amely a bizottságok számára megmaradt. Emiatt pedig nem kellene egy újabb, mindent megváltoztató „új Bibliát” létrehozni – gondolták sokan (Miller és Holden, 2010). A DSM-V születésével kapcsolatos heves viták jelenleg is tartanak, ahogy erről a tanulmány írásának időszakában is olvashattunk a Medscape internetes orvosi portálon.

A pszichotikus betegségek csoportjában a két legfontosabb változást a kategoriális megközelítés felől a dimenzionális megközelítés felé történő elmozdulás, valamint a prodromális formák megjelenése jelentik. A szkizofrénia diagnózisa a DSM-IV-hez hasonlóan A-F kritériumok alapján állítható fel, melyekből az A, B és C kritériumok bizonyos tünetek meglétét és a szociális funkcióromlást jelentik, egy (aktív fázis) és hat hónapos (teljes időszak) időintervallumban. Az A kritériumban a szkizofrénia magtünetei felé tolódott a hangsúly (hallucinációk, téveszmék, dezorganizált beszéd, nagymértékben abnormalis pszichomotoros magatartás, negatív tünetek, mint a beszűkült hangulat vagy csökkent aktivitás), ezekből kettőnek kell teljesülnie, és az egyiknek legalább a hallucinációk, téveszmék, vagy dezorganizált beszéd tünetnek kell lennie. Ellentétben az előző verzióval nem elég egy tünet megléte, még akkor sem, ha az bizarr téveszme, vagy elsőrangú schneideri hallucináció. A D-F kritériumok továbbra is a differenciáldiagnosztikai lehetőségek kizárását jelentik. A munkaváltoztatban nem szerepelnek a kraepelini-bleuleri szkizofrénia-

altípusok (paranoid szkizofrénia, hebefrénia, katatón szkizofrénia), mivel ezeknek az altípusoknak a hosszú távú, prognosztikai validitására nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű, megbízható empirikus adat. Érdeemes végiggondolni, hogy ez például hogyan fogja befolyásolni a pácienseinkről való gondolkodást a mindennapokban. A katatónia külön betegségként nem szerepel az új változatban, „specifier”-ként, pontosító leírásként fűzhető több diagnosztikus csoporthoz, nemcsak a szkizofréniahoz, hanem a bipoláris zavarhoz, vagy egyéb organikus kórképekhez (American Psychiatric Association, 2011).

A dimenzionális megközelítést erősödését jelenti a DSM-V rendszerében, hogy a tünetek súlyosságának megítélésére is lehetőséget ad. A szkizofrénia esetében a hallucinációk, téveszmék, dezorganizáció, abnormális pszichomotorium, beszűkült érzelmi tartomány, avolíció, kognitív diszfunkció, depresszió és mánia tekintetében lehet az adott páciens aktuális állapotát (az elmúlt hónap legsúlyosabb állapotát) felmérni egy 0-tól 4-ig terjedő skálán. Kétségtelen, hogy ez a típusú részletes tünetbecslés – amely elismeri a pszichotikus betegségek nagyfokú tüneti heterogenitását – nagy mértékben növeli az egy esethez köthető információt. Másfelől a mindennapi gyakorlatban való alkalmazhatósága nagy mértékben függ az adott egészségügyi rendszer erőforrásaitól.

A pszichotikus betegségek prodromális tüneteire, a korai intervencióra irányuló intenzív kutatás alapján (Nelson et al., 2009; Phillips et al., 2002; McGorry et al., 2002; Szily és Keri, 2009) a DSM-V-ben javasolják egy új entitás, az „attenuated psychosis syndrome”, attenuált (enyhe?) pszichózis szindróma megjelenését. Ellentmondásos ez a döntés, mert pozitív hatása lehet a korai formák jobb felismerésére és potenciális ellátására. A korai intervenció hatékonyságára vonatkozóan ma már számos bizonyítékkal rendelkezünk (McGorry et al., 2009; Amminger et al., 2010). Felmerülnek ugyanakkor a korai intervenció kapcsán ezekben az esetekben a gyógyszeres kezelés potenciális negatív mellékhatásai és a stigmatizáció problémája. A jelenlegi kutatások azt mutatják, hogy a prodromával, „kockázati mentális állapottal” vagy pszichózis rizikó szindrómával „diagnosztizált” eseteknek „csak” a 12-45%-a konvertál szkizofrénia (Thompson et al., 2011).

Nem témája ennek a tanulmánynak, de érdemes megemlíteni, hogy más betegségcsoportokban, így a személyiségzavarokban, szorongásos zavarokban, szexuális zavarokban, a gyermekpszichiátriai betegségekben és a szerhasználatok kapcsán gyökeresebb változások figyelhetők meg a DSM-V-ben.

A JÖVŐ KILÁTÁSAI II: BIOMARKEREK ÉS IN VITRO BETEGSÉGMODELLEK ALKALMAZÁSA A SZKIZOFRÉNIÁN BELÜLI MOLEKULÁRIS BETEGSÉG-CSOPORTOK MEGHATÁROZÁSÁRA

Noha az előző részben láttuk, hogy a biológiai megalapozott mutatók, biomarkerek kutatása szkizofréniaiban nem jutott el arra a szintre, hogy cáfolhatatlan módon bekerültek volna a formálódó klaszifikációs rendszerbe, érdemes egy pillantást vetnünk erre a területre, hogy lássuk, hol várható szignifikáns előrelépés. (Az alábbi, máshol megjelent áttekintő tanulmányokat javasoljuk további tájékozódás céljából: Lakhan és Kramer, 2009; Singh és Rose, 2009.) A 2. táblázat foglalja össze a szkizofrénia potenciális biomarkereit a biológiai értelemben vett egyszerűbb szinttől, a genetikai markerektől, a bonyolultabb, molekuláris fenotípusok, endofenotípusok felé haladva. Az összefoglalás kitér a biomarkerek specificitására, szenzitivitására, további lehetséges alkalmazására. Elgondolkodtató, hogy a pszichiátriai betegségek kutatásai miatt vannak elmaradásban ezen a területen, például a daganatos, vagy kardiológiai betegségekhez képest, ahol már léteznek a klinikai gyakorlatban is használt biomarkerek. Vajon ennek oka a betegségek komplexitása, vagy a vizsgálati módszerek problémái, vagy az agyi szövetekhez való hozzáférhetőség nehézségei? Genetikai vizsgálatok esetén a kimutatott polimorfizmusok a fenotípusos varianciának csak kis részét magyarázzák meg (Vereczkei és Mirnics, 2011; Must et al., 2011). Strukturális MRI vizsgálatok eredményeinek számítógépes elemzése szignifikáns eltéréseket mutatott ki egészséges egyének és szkizofrén páciensek között, az elektrofiziológiai vizsgálatok területén is intenzív kutatás zajlik. Ugyanakkor a hasznosság tekintetében, ezek az eljárások jelenleg nem tesznek hozzá a klasszikus diagnosztikai folyamatokhoz.

Izgalmas irányt képviselnek a neuropszichiátriai betegségek, ezen belül a szkizofrénia kutatásában az őssejt-alapú *in vitro* betegségmodelleken alapuló kutatások. Ezen technikák fejlődése egy új utat nyitott meg mind a monogénes, mind a komplex etiológiájú betegségek vizsgálata előtt (Zhu et al., 2011; Marchetto et al., 2011; Marchetto et al., 2010). A páciensek fibroblasztjaiból származó indukált pluripotens őssejtek (induced pluripotent stem cell, iPSC) lehetőséget adnak arra, hogy tanulmányozhassuk a genetikai variációk és a környezeti faktorok hozzájárulását a betegség kialakulásához és a fenotípusos különbségekhez. Az iPSC-ből tenyésztett és differen-

2. táblázat Potenciális biomarkerek szkizofréniában (SNP – single nucleotide polymorphism, egynukleotidos polimorfizmus; CNV – copy number variation, génekópiaszám-variáció, MRI – magnetic resonance imaging)

Biomarker típusa	Név és rövidítés	Korlát	Lehetséges kutatási irány	Hivatkozások
Genetika – SNP	Klasszikus szkizofréniá kandidáns gének: NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, DISC1	Korlátozott replikálhatóság, kérdéses validitás	Alcsoportok elhatárolása a szkizofrénián belül	(Bakker et al., 2007; Burdick et al., 2007; Rethelyi et al., 2010)
	Teljes-genom asszociációs vizsgálatokból származó SNP-k (TCF4, MHC gének, MIR137, ZNF804A)	Replikálható eredmények, de a variancia 3-4%-át magyarázzák meg	Alcsoportok elkülönítése, farmakogenetika?	(Stefansson et al., 2009; Steinberg et al., 2011; Ripke et al., 2011; Walters et al., 2010)
Genetika – CNV	22q11.2DS (VCFS, DiGeorge-szindróma)	Alacsony előfordulási arány	Szűrés a rutin ellátásban az alacsony testnövésvésű, arc-diszmorfiás páciensek csoportján belül, genetikai tanácsadás	(Bassett et al., 2010; Bassett et al., 2008)
	Egyéb CNV-k: 1q21.1, NRXN1, 15q11.2, 16p11.2			(Stefansson et al., 2008; McCarthy et al., 2009)
Proteomikai marker vérből	Gyulladásos markerek: sTNFR1 és sTNFR2 (szolubilis tumor nekrosis faktor receptorok)	Replikálhatóság? Specifitás?	Terápiás válasz monitorozása?	(Coelho et al., 2008; Reis et al., 2008)
Limfocita epigenetikai marker	Telomér-hosszúság, telomeráz-aktivitás	Replikálhatóság? Specifitás?	Stádium monitorozása?	(Porton et al., 2008; Kao et al., 2008)
Likvorból származó biomarker	VGF-ből származó polipeptid, transztiretin (drog-naiv szkizofrén páciensek)	Replikálhatóság? Specifitás?	Prodromális tünetek differenciál-diagnosztikája	(Huang et al., 2007)
Kognitív funkciók	Számos kognitív funkció tekintetében lényeges diszfunkció	Nem specifikus szkizofréniára	Deficit-csoport elkülönítése, kognitív remediáció, gyógyszeres kezelés monitorozása	(Rethelyi et al., 2011)
Képpalkotó eljárások	Strukturális MRI: agyi térfogat csökkenése	Szenzitivitás?	Gyógyszeres terápia monitorozása?	(Cahn et al., 2006)
	Mágneses rezonancia spektroszkópia: csökkent glutamát-koncentráció prodromában		Prodromális tünetek differenciál-diagnosztikája	(Fusar-Poli et al., 2011)
Elektrofiziológia (EEG)	Klozapinra adott terápiás válasz	Replikálhatóság?	Farmakológiai terápia kiválasztása, monitorozása	(Leiser et al., 2011)
	Gamma-oszcillációk csökkenése	Eszközigény	Kutatási stádiumban	(Uhlhaas és Singer, 2010)

ciált neuronok páciensek vagy egészséges kontrollok genetikai variációt hordozzák magukban, a technika által összehasonlíthatjuk a két csoport celluláris fenotípusait, például a neuronális konnektivitást, a sejtek elektrofiziológiáját, vagy a génexpressziós mintázatokat. A genetikai variációk celluláris hatásainak vizsgálatában korábban nehézséget jelentett a vizsgálható agyszövet korlátozott elérhetősége, illetve az ilyen vizsgálatok *post mortem* jellege.

Idén három tudományos közlemény jelent meg, amelyekben szkizofrén betegekből származó fibroblasztok sikeres visszaprogramozásáról, valamint az iPSC-ből származó neuronok tanulmányozásáról számoltak be. Brennan és mtsai. (2011), Chiang és mtsai. (2011) és Pedrosa és mtsai. (2011) (Pedrosa et al., 2011; Brennan et al., 2011; Carpenter et al., 1988; Chiang et al., 2011) különböző technikákat alkalmaztak, és eltérő számú, illetve súlyosságú szkizofrén páciensből származó sejtekkel dolgoztak. A kézzelfogható eredmények vegyesek és talán kevesebb a vártnál. Az első kutatócsoport jutott a legtovább e tekintetben, noha a szkizofrén páciensekből és az egészséges kontrollokból származó őssejtek nem különböztek pluripotencia és a neuronok elektrofiziológiai tulajdonságaik tekintetében, eltérő konnektivitás volt kimutatható a két sejtenyészetben. Ezen túlmenően megváltozott expresszió volt megfigyelhető a NRG1, ZNF804A és TCF4 szkizofrénia kandidáns gének tekintetében. Ezen túlmenően csökkent vagy fokozott expressziós mintázat volt megfigyelhető a cAMP, WNT és NOTCH intracelluláris jelátviteli útvonalakhoz köthető gének esetében, valamint a SLOT/ROBO axon vezérlési útvonal génjeivel kapcsolatban. A szerzők felvetik annak lehetőségét, hogy a további vizsgálatok számának növekedésével kirajzolódhat, hogy mely páciensek, mely biológiai útvonal esetében mutatnak eltéréseket, és képet kaphatunk a szkizofrénia molekuláris „tájképéről”. Lehet, hogy 20 év múlva WNT-asszociált vagy NOTCH-asszociált szkizofrénriáról fogunk beszélni?

ZÁRÓ GONDOLATOK

Áttekintő közleményünkben arra törekedtünk, hogy bemutassuk a szkizofrénia diagnózisának történeti hátterét, a diagnózisalkotás problémáit és a jövőre vonatkozó lehetséges fejlődési irányokat. Fontos látnunk, hogy a pszichiátriában alkalmazott diagnózisok, más deskriptív kategóriákhoz hasonlóan, nem jelentenek tökéletes csoportokat, hanem emberek által alkotott konstruktumok, melyek bizonyos szempontok alapján próbálják leírni azon neurobiológiai és pszichológiai

folyamatokat, amelyek egy-egy pszichiátriai betegség mögött állnak. Ilyen módon egyik diagnosztikus rendszer sem tökéletes, validitásuk és reliabilitásuk eltérő lehet, és a diagnosztikus kritériumok szűkítése vagy bővítése gyakran ellenkező irányban befolyásolhatja ezeket az általános tulajdonságokat.

A betegellátásban és a kutatásban jelenleg alkalmazott diagnosztikus rendszerek, úgy mint a BNO-10 és a DSM-IV gyökerei a szkizofrénia-kutatás hőskorára vezethetők vissza, egyszersmind tükrözik az elmúlt 100 év tudásbeli és szemléletbeli fejlődését. A szkizofrénia diagnózisának „evolúciója” lenyomata annak, hogy az adott korban miként gondolkodtak a pszichiátriai betegségekről, milyen terápiás lehetőségek álltak rendelkezésre, és milyen problémákra, nehézségekre fókuszált a szakmai közvélemény. Ennek egyik példája, ahogy a DSM-II-ből a DSM-III-ba való átmenet az Egyesült Államokban időben egybeesik a modern pszichofarmakológiai eszköztár kialakulásával, és annak elismerésével, hogy a szkizofrénia kezelésének még a pszichofarmakonok megjelenése előtti pszichodinamikus megközelítése többnyire eredménytelen volt (Keller et al., 2011). Az új gyógyszeres lehetőségek pontosabb és szűkebb betegségkategóriák létrehozását tették szükségessé. Hasonló példa a kutatási eredmények diagnosztikában való megjelenésére, az anozognózia jelenségköre. Az elmúlt évtizedben intenzív kutatás övezte a szkizofrénia megfigyelhető csökkent vagy hiányzó betegségbelátást, amely alapvetően befolyásolja a gyógyszeres terápia sikerességét, továbbá a szkizofrén pácienseknél alkalmazott pszichoterápia egyik célpontja lehet (Pini et al., 2001). Az anozognózia leírása Amador és munkatársainak kutatásai után megjelent a DSM-IV-TR-ben, és felmerült a szkizofrénia egyik lehetséges jövőbeli altípusaként is (Amador, személyes közlés). Meglepő módon a DSM-V munkaverziójában említésszerűen sem szerepel - ez sok hozzászólást és kritikát generált a szakmai vitában.

Jelen pillanatban sem a DSM-V és a BNO-11 tervezett változásai, sem a biomarkerekre irányuló kutatások nem kecsegtetnek „revolúcióval”, nem várható a szkizofrénia diagnosztikájának földcsuszamlásszerű, hirtelen átalakulása, Thomas Kuhn-i értelemben vett paradigmaváltása (Kuhn, 1984). A biológiai kutatások eredményeivel kapcsolatban inkább az ismeretek lassú átszivárgása lesz jellemző. A módosított diagnosztikai rendszerek betegellátásban és kutatásban való használata hasonló lesz az elmúlt néhány évtized gyakorlatához. Ezek az inkrementális változások ugyanakkor nem adnak választ számos olyan problémára, melyek a pszichotikus betegségek

alapvető természetére irányulnak. Jim Van Os – a szkizofrénia gén-környezet interakcióinak világhírű holland kutatója – megkérdőjelezi a szkizofrénia diagnózisának fenntarthatóságát, helyette a „salience dysregulation syndrome”, kiemelkedőségi, kirívósági, vagy észrevehetőségi diszregulációs szindróma elnevezést javasolja, a metabolikus szindróma analógiájára (van Os, 2009a). Ahogy a metabolikus szindróma is több patofiziológiai folyamatot ír le, úgy a magyarra nehezen lefordítható „salience” is a pszichózisban megfigyelhető heterogén pszichopatológiai jelenségeket foglalhatná magába. Kritikájának legfontosabb érve, hogy a szkizofrénia diagnózisa nem állja ki a tudományos és a társadalmi fejlődés eredményeinek a próbáját. A szkizofrénia klasszikus diagnózisa a pozitív, negatív, kognitív és affektív tünetek egy bizonyos küszöbérték feletti konstellációja, de ebben a formában nem írja le a pszichotikus jelenségek teljes előfordulását egy populáción belül, elsősorban a szubklinikai eseteket. Ezen túlmenően megkérdőjelezhető a szkizofrénia etiológiai, tünettani, prognosztikai és kezelési validitása is, és nem eléggé hangsúlyozható módon, sokan önmagában a diagnózist is stigmatizálónak tekintik.

Van Os idézi a japán példát (van Os, 2009b), ahol a stigmatizáltság és a kulturális távolság okán, valamint a kraepelini örökséggel való szakítás céljából 2002-ben módosították a szkizofrénia diagnózisának japán megfelelőjét („Seishin Bunretsu Byo” – hasadt elméjűségi betegség) és helyette az integrációs zavar („Togo Shitcho Sho”) diagnózist vezették be a klinikai gyakorlatba. A diagnózis változtatásának történetéről és következményeiről Sato közleményében olvashatunk (Sato, 2006). Visszatérve a van Os által javasolt diagnosztikai rendszerre, ez dimenzionális (pozitív tünetek, dezorganizáció, negatív tünetek, depresszió, mánia és developmentális-kognitív deficit) és kategóriális változókra (affektív szindróma, developmentális szindróma, máshogy nem osztályozott, döntően pozitív tünetekkel járó szindróma) épülne. Mint láttuk, ez a kettős megközelítés részben megjelenik a DSM-V rendszerében is.

Várható, hogy a következő évtizedekben is intenzív kutatás fogja övezni a szkizofrénia diagnosztikájának kérdéskörét. Reménykedhetünk benne, hogy a DSM-VI-ban, - ha még egyáltalán ezt a rövidítést alkalmazzuk a későbbiekben is, - valódi biológia markerek szerepelnek majd, és egyszersmind a betegellátásban is jól alkalmazható kategóriák kapnak benne helyet. Persze némileg ironikus egy még el sem készült verzió, nevezetesen a DSM-V folytatásáról beszélni, de látnunk kell, hogy ezek a folyamatos, „végtelenített”

időnként követhetetlen változások, a diagnosztikával kapcsolatos kutatások pácienseink javára, valamint jobb, egyénre szabott ellátásuk érdekében történnek.

Köszönetnyilvánítás. A szerző kutatómunkáját az Országos Tudományos Kutatási Alap 83876 sz. posztdoktori pályázata (OTKA-PD 83876) támogatja. Köszönöm Dr. Gonda Xénia tanácsait és türelmét, mellyel a tanulmány elkészülését segítette.

Levelező szerző: Réthelyi János, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, 1083 Budapest, Balassa u. 6. e-mail: rethelyi.janos@med.semmelweis-univ.hu

IRODALOM

1. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. American Psychiatric Association Press, Washington, DC, 1994.
2. American Psychiatric Association (2011) DSM-5 Development. <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>
3. Amminger, G. P., Schafer, M. R., Papageorgiou, K., Klier, C. M., Cotton, S. M., Harrigan, S. M., Mackinnon, A., McGorry, P. D., Berger, G. E. (2010) Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67:146-54.
4. Bakker, S. C., Hoogendoorn, M. L., Hendriks, J., Verzijlbergen, K., Caron, S., Verduijn, W., Seltén, J. P., Pearson, P. L., Kahn, R. S., Sinke, R. J. (2007) The PIP5K2A and RGS4 genes are differentially associated with deficit and non-deficit schizophrenia. *Genes, Brain and Behavior*, 6:113-119.
5. Balázs, J., Bitter, I., Hideg, K., Vitrai, J. (1998) A M.I.N.I. és a M.I.N.I. PLUSZ kérdőív magyar nyelvű változatának kidolgozása. *Psychiatria Hungarica*, 13:160-168.
6. Bassett, A. S., Costain, G., Fung, W. L., Russell, K. J., Pierce, L., Kapadia, R., Carter, R. F., Chow, E. W., Forsythe, P. J. (2010) Clinically detectable copy number variations in a Canadian catchment population of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 44:1005-9.
7. Bassett, A. S., Marshall, C. R., Lionel, A. C., Chow, E. W., Scherer, S. W. (2008) Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet*, 17:4045-53.
8. Brennand, K. J., Simone, A., Jou, J., Gelboin-Burkhart, C., Tran, N., Sangar, S., Li, Y., Mu, Y., Chen, G., Yu, D., McCarthy, S., Sebat, J., Gage, F. H. (2011) Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature*, 473:221-5.
9. Burdick, K. E., Goldberg, T. E., Funke, B., Bates, J. A., Lencz, T., Kucherlapati, R., Malhotra, A. K. (2007) DTNBP1 genotype influences cognitive decline in schizophrenia. *Schizophr Res*, 89:169-172.
10. Cahn, W., van Haren, N. E., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Caspers, E., Laponder, D. A., Kahn, R. S. (2006) Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 189:381-2.
11. Carpenter, W. T., Jr., Heinrichs, D. W., Wagman, A. M. (1988) Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*, 145:578-83.
12. Chiang, C. H., Su, Y., Wen, Z., Yoritomo, N., Ross, C. A., Margolis, R. L., Song, H., Ming, G. L. (2011) Integration-free induced pluripotent stem cells derived from schizophrenia patients with a DISC1 mutation. *Mol Psychiatry*, 16:358-60.

13. Coelho, F. M., Reis, H. J., Nicolato, R., Romano-Silva, M. A., Teixeira, M. M., Bauer, M. E., Teixeira, A. L. (2008) Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*, 15:140-4.
14. Farkas, M., Petho, B., Tolna, J., Vizkelety, G., Czobor, P. (2007) [Changes of hallucination and delusion: the results of the 21-33 year follow-up of "Budapest 2000"]. *Psychiatr Hung*, 22:176-84.
15. Fusar-Poli, P., Stone, J. M., Broome, M. R., Valli, I., Mechelli, A., McLean, M. A., Lythgoe, D. J., O'Gorman, R. L., Barker, G. J., McGuire, P. K. (2011) Thalamic glutamate levels as a predictor of cortical response during executive functioning in subjects at high risk for psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 68:881-90.
16. Galderisi, S., Maj, M. (2009) Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects. *Eur Psychiatry*, 24:493-500.
17. Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D. H., Jennum, P., Jordanova, A., Jonsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., Lieb, R., Linde, M., Ljungcrantz, C., Maercker, A., Melin, B., Moscarelli, M., Musayev, A., Norwood, F., Preisig, M., Pugliatti, M., Rehm, J., Salvador-Carulla, L., Schlehofer, B., Simon, R., Steinhausen, H. C., Stovner, L. J., Vallat, J. M., den Bergh, P. V., van Os, J., Vos, P., Xu, W., Wittchen, H. U., Jonsson, B., Olesen, J. (2011) Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21:718-779.
18. Huang, J. T., Leweke, F. M., Tsang, T. M., Koethe, D., Kranaster, L., Gerth, C. W., Gross, S., Schreiber, D., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Holmes, E., Bahn, S. (2007) CSF metabolic and proteomic profiles in patients prodromal for psychosis. *PLoS One*, 2:e756.
19. Kalman, J., Kalman, S. (2011) The conceptual re-evaluation and therapeutic success in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:249-256.
20. Kao, H. T., Cawthon, R. M., Delisi, L. E., Bertisch, H. C., Ji, F., Gordon, D., Li, P., Benedict, M. M., Greenberg, W. M., Porton, B. (2008) Rapid telomere erosion in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 13:118-9.
21. Keller, W. R., Fischer, B. A., Carpenter, W. T., Jr. (2011) Revisiting the diagnosis of schizophrenia: where have we been and where are we going? *CNS Neurosci Ther*, 17:83-8.
22. Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., Ross, D. E., Carpenter, W. T., Jr. (2001) A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *ArchGenPsychiatry*, 58:165-171.
23. Kirkpatrick, B., Galderisi, S. (2008) Deficit schizophrenia: an update. *World Psychiatry*, 7:143-7.
24. Kuhn, T. A tudományos forradalnak szerkezete. Gondolat, Budapest, 1984.
25. Lakhani, S. E., Kramer, A. (2009) Schizophrenia genomics and proteomics: are we any closer to biomarker discovery? *Behav Brain Funct*, 5:2.
26. Leiser, S. C., Dunlop, J., Bowlby, M. R., Devilbiss, D. M. (2011) Aligning strategies for using EEG as a surrogate biomarker: a review of preclinical and clinical research. *Biochem Pharmacol*, 81:1408-21.
27. Lindenmayer, J. P., Kahn, A. *Pszichopatológia*. In: LIEBERMAN, J. A., STROUP, T. S., PERKINS, S. O. (Eds.), *A szkizofrénia tankönyve*. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC; 2006, pp.187-222.
28. Marchetto, M. C., Brennand, K. J., Boyer, L., Gage, F. H. (2011) Induced pluripotent stem cells (iPSC) and neurologic disease modeling: Progress and Promises. *Hum Mol Genet*.
29. Marchetto, M. C., Winner, B., Gage, F. H. (2010) Pluripotent stem cells in neurodegenerative and neurodevelopmental diseases. *Hum Mol Genet*, 19:R71-6.
30. McCarthy, S. E., Makarov, V., Kirov, G., Addington, A. M., McClellan, J., Yoon, S., Perkins, D. O., Dickel, D. E., Kusenda, M., Krastovshevsky, O., Krause, V., Kumar, R. A., Grozeva, D., Malhotra, D., Walsh, T., Zackai, E. H., Kaplan, P., Ganesh, J., Krantz, I. D., Spinner, N. B., Rocanova, P., Bhandari, A., Pavon, K., Lakshmi, B., Leotta, A., Kendall, J., Lee, Y. H., Vacic, V., Gary, S., Iakoucheva, L. M., Crow, T. J., Christian, S. L., Lieberman, J. A., Stroup, T. S., Lehtimäki, T., Puura, K., Haldeman-Englert, C., Pearl, J., Goodell, M., Willour, V. L., Derosse, P., Steele, J., Kassem, L., Wolff, J., Chitkara, N., McMahon, F. J., Malhotra, A. K., Potash, J. B., Schulze, T. G., Nothen, M. M., Cichon, S., Rietschel, M., Leibenluft, E., Kustanovich, V., Lajonchere, C. M., Sutcliffe, J. S., Skuse, D., Gill, M., Gallagher, L., Mendell, N. R., Craddock, N., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Shaikh, T. H., Susser, E., Delisi, L. E., Sullivan, P. F., Deutsch, C. K., Rapoport, J., Levy, D. L., King, M. C., Sebat, J. (2009) Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet*, 41:1223-7.
31. McGorry, P. D., Nelson, B., Amminger, G. P., Bechdolf, A., Francey, S. M., Berger, G., Riecher-Rössler, A., Klosterkötter, J., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Nordentoft, M., Hickie, I., McGuire, P., Berk, M., Chen, E. Y., Keshavan, M. S., Yung, A. R. (2009) Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry*, 70:1206-12.
32. McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., Cosgrave, E. M., Germano, D., Bravin, J., McDonald, T., Blair, A., Adlard, S., Jackson, H. (2002) Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59:921-8.
33. Miller, G., Holden, C. (2010) Psychiatry. Proposed revisions to psychiatry's canon unveiled. *Science*, 327:770-1.
34. Moskowitz, A., Heim, G. (2011) Eugen Bleuler's Dementia praecox or the group of schizophrenias (1911): a centenary appreciation and reconsideration. *Schizophr Bull*, 37:471-9.
35. Must, A., Janka, Z., Horvath, S. (2011) Schizophrenia, environment and epigenetics. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:211-217.
36. Nelson, B., Fornito, A., Harrison, B. J., Yucel, M., Sass, L. A., Yung, A. R., Thompson, A., Wood, S. J., Pantelis, C., McGorry, P. D. (2009) A disturbed sense of self in the psychosis prodrome: linking phenomenology and neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev*, 33:807-17.
37. Pedrosa, E., Sandler, V., Shah, A., Carroll, R., Chang, C., Rockowitz, S., Guo, X., Zheng, D., Lachman, H. M. (2011) Development of Patient-Specific Neurons in Schizophrenia Using Induced Pluripotent Stem Cells. *J Neurogenet*.
38. Peralta, V., Cuesta, M. J. (2011) Eugen bleuler and the schizophrenias: 100 years after. *Schizophr Bull*, 37:1118-20.
39. Petho, B., Tolna, J., Tusnady, G., Farkas, M., Vizkelety, G., Vargha, A., Czobor, P. (2008) The predictive validity of the Leonhardian classification of endogenous psychoses: a 21-33-year follow-up of a prospective study ("BUDAPEST 2000"). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258:324-34.
40. Phillips, L. J., Leicester, S. B., O'Dwyer, L. E., Francey, S. M., Koutsogiannis, J., Abdel-Baki, A., Kelly, D., Jones, S., Vay, C., Yung, A. R., McGorry, P. D. (2002) The PACE Clinic: identification and management of young people at "ultra" high risk of psychosis. *J Psychiatr Pract*, 8:255-69.
41. Pini, S., Cassano, G. B., Dell'Osso, L., Amador, X. F. (2001) Insight into illness in schizophrenia, schizoaffective disorder, and mood disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry*, 158:122-5.

42. Porton, B., Delisi, L. E., Bertisch, H. C., Ji, F., Gordon, D., Li, P., Benedict, M. M., Greenberg, W. M., Kao, H. T. (2008) Telomerase levels in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res*, 106:242-7.
43. Reis, H. J., Nicolato, R., Barbosa, I. G., Teixeira do Prado, P. H., Romano-Silva, M. A., Teixeira, A. L. (2008) Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, 439:157-9.
44. Réthelyi, J. M., Bakker, S. C., Polgar, P., Czobor, P., Strengman, E., Pasztor, P. I., Kahn, R. S., Bitter, I. (2010) Association study of NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, and PIP5K2A with schizophrenia and symptom severity in a Hungarian sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B:792-801.
45. Réthelyi, J. M., Czobor, P., Polgar, P., Mersich, B., Balint, S., Jekkel, E., Magyar, K., Meszaros, A., Fabian, A., Bitter, I. (2011) General and domain-specific neurocognitive impairments in deficit and non-deficit schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, in press.
46. Ripke, S., Sanders, A. R., Kendler, K. S., Levinson, D. F., Sklar, P., Holmans, P. A., Lin, D. Y., Duan, J., Ophoff, R. A., Andreassen, O. A., Scolnick, E., Cichon, S., St Clair, D., Corvin, A., Gurling, H., Werge, T., Rujescu, D., Blackwood, D. H., Pato, C. N., Malhotra, A. K., Purcell, S., Dudbridge, F., Neale, B. M., Rossin, L., Visscher, P. M., Posthuma, D., Ruderfer, D. M., Fanous, A., Stefansson, H., Steinberg, S., Mowry, B. J., Golimbet, V., De Hert, M., Jonsson, E. G., Bitter, I., Pietilainen, O. P., Collier, D. A., Tosato, S., Agartz, I., Albus, M., Alexander, M., Amdur, R. L., Amin, F., Bass, N., Bergen, S. E., Black, D. W., Borglum, A. D., Brown, M. A., Bruggeman, R., Buccola, N. G., Byerley, W. F., Cahn, W., Cantor, R. M., Carr, V. J., Catts, S. V., Choudhury, K., Cloninger, C. R., Cormican, P., Craddock, N., Danoy, P. A., Datta, S., de Haan, L., Demontis, D., Dikeos, D., Djurovic, S., Donnelly, P., Donohoe, G., Duong, L., Dwyer, S., Fink-Jensen, A., Freedman, R., Freimer, N. B., Friedl, M., Georgieva, L., Giegling, I., Gill, M., Glenthøj, B., Godard, S., Hamsheer, M., Hansen, M., Hansen, T., Hartmann, A. M., Henskens, F. A., Hougaard, D. M., Hultman, C. M., Ingason, A., Jablensky, A. V., Jakobsen, K. D., Jay, M., Jurgens, G., Kahn, R. S., Keller, M. C., Kenis, G., Kenny, E., Kim, Y., Kirov, G. K., Konnerth, H., Konte, B., Krabbendam, L., Krasucki, R., Lasseter, V. K., Laurent, C., Lawrence, J., Lencz, T., Lerer, F. B., Liang, K. Y., Lichtenstein, P., Lieberman, J. A., Linszen, D. H., Lonnqvist, J., Loughland, C. M., Maclean, A. W., Maher, B. S., Maier, W., Mallet, J., Malloy, P., Mattheisen, M., Mattingsdal, M., McGhee, K. A., McGrath, J. J., McIntosh, A., McLean, D. E., McQuillin, A., Melle, I., Michie, P. T., Milanova, V., Morris, D. W., Mors, O., Mortensen, P. B., Moskvina, V., Muglia, P., Myin-Germeys, I., Nertney, D. A., Nestadt, G., Nielsen, J., Nikolov, I., Nordentoft, M., Norton, N., Nothen, M. M., O'Dushlaine, C. T., Olincy, A., Olsen, L., O'Neill, F. A., Orntoft, T. F., Owen, M. J., Pantelis, C., Papadimitriou, G., Pato, M. T., Peltonen, L., Petursson, H., Pickard, B., Pimm, J., Pulver, A. E., Puri, V., Quedsted, D., Quinn, E. M., Rasmussen, H. B., Réthelyi, J. M., Ribble, R., Rietschel, M., Riley, B. P., Ruggeri, M., Schall, U., Schulze, T. G., Schwab, S. G., Scott, R. J., Shi, J., Sigurdsson, E., Silverman, J. M., Spencer, C. C., Stefansson, K., Strange, A., Strengman, E., Stroup, T. S., Suvisaari, J., Terenius, L., Thirumalai, S., Thygesen, J. H., Timm, S., Toncheva, D., van den Oord, E., van Os, J., van Winkel, R., Veldink, J., Walsh, D., Wang, A. G., Wiersma, D., Wildenauer, D. B., Williams, H. J., Williams, N. M., Wormley, B., Zammit, S., Sullivan, P. F., O'Donovan, M. C., Daly, M. J., Gejman, P. V. (2011) Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*, 43:969-976.
47. Sato, M. (2006) Renaming schizophrenia: a Japanese perspective. *World Psychiatry*, 5:53-5.
48. Singh, I., Rose, N. (2009) Biomarkers in psychiatry. *Nature*, 460:202-7.
49. Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietilainen, O. P., Mors, O., Mortensen, P. B., Sigurdsson, E., Gustafsson, O., Nyegaard, M., Tuulio-Henriksson, A., Ingason, A., Hansen, T., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., Paunio, T., Borglum, A. D., Hartmann, A., Fink-Jensen, A., Nordentoft, M., Hougaard, D., Norgaard-Pedersen, B., Bottcher, Y., Olesen, J., Breuer, R., Moller, H. J., Giegling, I., Rasmussen, H. B., Timm, S., Mattheisen, M., Bitter, I., Réthelyi, J. M., Magnusdottir, B. B., Sigmundsson, T., Olason, P., Masson, G., Gulcher, J. R., Haraldsson, M., Fossdal, R., Thorgeirsson, T. E., Thorsteinsdottir, U., Ruggeri, M., Tosato, S., Franke, B., Strengman, E., Kiemeneý, L. A., Melle, I., Djurovic, S., Abramova, L., Kaleda, V., Sanjuan, J., de Frutos, R., Bramon, E., Vassos, E., Fraser, G., Ettinger, U., Picchioni, M., Walker, N., Touloupoulou, T., Need, A. C., Ge, D., Yoon, J. L., Shianna, K. V., Freimer, N. B., Cantor, R. M., Murray, R., Kong, A., Golimbet, V., Carracedo, A., Arango, C., Costas, J., Jonsson, E. G., Terenius, L., Agartz, I., Petursson, H., Nothen, M. M., Rietschel, M., Matthews, P. M., Muglia, P., Peltonen, L., St Clair, D., Goldstein, D. B., Stefansson, K., Collier, D. A. (2009) Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460:744-7.
50. Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., Pietilainen, O. P., Ingason, A., Steinberg, S., Fossdal, R., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Buizer-Voskamp, J. E., Hansen, T., Jakobsen, K. D., Muglia, P., Francks, C., Matthews, P. M., Gylfason, A., Halldorsson, B. V., Gudbjartsson, D., Thorgeirsson, T. E., Sigurdsson, A., Jonasdottir, A., Bjornsson, A., Mattiasdottir, S., Blondal, T., Haraldsson, M., Magnusdottir, B. B., Giegling, I., Moller, H. J., Hartmann, A., Shianna, K. V., Ge, D., Need, A. C., Crombie, C., Fraser, G., Walker, N., Lonnqvist, J., Suvisaari, J., Tuulio-Henriksson, A., Paunio, T., Touloupoulou, T., Bramon, E., Di Forti, M., Murray, R., Ruggeri, M., Vassos, E., Tosato, S., Walsh, M., Li, T., Vasilescu, C., Muhleisen, T. W., Wang, A. G., Ullum, H., Djurovic, S., Melle, I., Olesen, J., Kiemeneý, L. A., Franke, B., Sabatti, C., Freimer, N. B., Gulcher, J. R., Thorsteinsdottir, U., Kong, A., Andreassen, O. A., Ophoff, R. A., Georgi, A., Rietschel, M., Werge, T., Petursson, H., Goldstein, D. B., Nothen, M. M., Peltonen, L., Collier, D. A., St Clair, D., Stefansson, K. (2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455:232-6.
51. Steinberg, S., de Jong, S., Andreassen, O. A., Werge, T., Borglum, A. D., Mors, O., Mortensen, P. B., Gustafsson, O., Costas, J., Pietilainen, O. P., Demontis, D., Papiol, S., Huttenlocher, J., Mattheisen, M., Breuer, R., Vassos, E., Giegling, I., Fraser, G., Walker, N., Tuulio-Henriksson, A., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., Paunio, T., Agartz, I., Melle, I., Djurovic, S., Strengman, E., Jurgens, G., Glenthøj, B., Terenius, L., Hougaard, D. M., Orntoft, T., Wiuf, C., Didriksen, M., Hollegaard, M. V., Nordentoft, M., van Winkel, R., Kenis, G., Abramova, L., Kaleda, V., Arrojo, M., Sanjuan, J., Arango, C., Sperling, S., Rossner, M., Ribolsi, M., Magni, V., Siracusano, A., Christiansen, C., Kiemeneý, L. A., Veldink, J., van den Berg, L., Ingason, A., Muglia, P., Murray, R., Nothen, M. M., Sigurdsson, E., Petursson, H., Thorsteinsdottir, U., Kong, A., Rubino, I. A., De Hert, M., Réthelyi, J. M., Bitter, I., Jonsson, E. G., Golimbet, V., Carracedo, A., Ehrenreich, H., Craddock, N., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Ruggeri, M., Tosato, S., Peltonen, L., Ophoff, R. A., Collier, D. A., St Clair, D., Rietschel, M., Cichon, S., Stefansson, H., Rujescu, D., Stefansson, K. (2011) Common Variants at VRK2 and TCF4 Confer Risk of Schizophrenia. *Hum Mol Genet*.
52. Stephan, K. E., Baldeweg, T., Friston, K. J. (2006) Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59:929-39.

53. Stephan, K. E., Friston, K. J., Frith, C. D. (2009) Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull*, 35:509-27.
54. Szily, E., Keri, S. (2009) Anomalous subjective experience and psychosis risk in young depressed patients. *Psychopathology*, 42:229-35.
55. Tandon, R., Nasrallah, H. A., Keshavan, M. S. (2009) Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*, 110:1-23.
56. Thompson, A., Nelson, B., Yung, A. (2011) Predictive validity of clinical variables in the "at risk" for psychosis population: international comparison with results from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Res*, 126:51-7.
57. Tolna, J., Peth, B., Farkas, M., Vízkeleti, G., Tusnady, G., Marosi, J. (2001) Validity and reliability of Leonhard's classification of endogenous psychoses: preliminary report on a prospective 25- to 30-year follow-up study. *J Neural Transm*, 108:629-36.
58. Tringer, L. A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1999.
59. Trixler, M., Tényi, T. Szkizofrénia, szkizotipás és paranoid kórképek. In: FÜREDI, J., NÉMETH, A., TARISKA, P. (Eds.), A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina, Budapest; 2009, pp.263-285.
60. Uhlhaas, P. J., Singer, W. (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11:100-13.
61. van Os, J. (2009a) A salience dysregulation syndrome. *Br J Psychiatry*, 194:101-3.
62. van Os, J. (2009b) 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? *Acta Psychiatr Scand*, 120:363-72.
63. van Os, J., Kapur, S. (2009) Schizophrenia. *Lancet*, 374:635-45.
64. Vereczkei, A., Mirmics, K. (2011) Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold? *Neuropsychopharm Hung*, 13:205-210.
65. Walters, J. T., Corvin, A., Owen, M. J., Williams, H., Dragovic, M., Quinn, E. M., Judge, R., Smith, D. J., Norton, N., Giegling, I., Hartmann, A. M., Moller, H. J., Muglia, P., Moskvina, V., Dwyer, S., O'Donoghue, T., Morar, B., Cooper, M., Chandler, D., Jablensky, A., Gill, M., Kaladjieva, L., Morris, D. W., O'Donovan, M. C., Rujescu, D., Donohoe, G. (2010) Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 67:692-700.
66. Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., Steinhausen, H. C. (2011) The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21:655-79.
67. Zhu, H., Lensch, M. W., Cahan, P., Daley, G. Q. (2011) Investigating monogenic and complex diseases with pluripotent stem cells. *Nat Rev Genet*, 12:266-75.

From Bleuler to DSM-V: Diagnosing schizophrenia

The diagnosis of schizophrenia has undergone substantial change during the last 100 years since its first descriptions by Kraepelin and Bleuler, this process is still continuing at present. The never ending changes of the diagnosis are partially attributable to the symptomatologic heterogeneity seen in schizophrenia and the complex etiology understood only to a small extent. On the other hand, the evolution of the diagnostic systems reflects the standpoints, priorities, and possibilities in the treatment of the disorder in the given period of time. The original accounts of Kraepelin and Bleuler grasped distinct features of schizophrenia, these works still influence our understanding and concepts about the disorder. To resolve the problem of phenotypic heterogeneity there have been two conceptual approaches appearing throughout the history of schizophrenia diagnostics. The categorical approach has defined subgroups within the disorder, whereas dimensional thinking puts emphasis on the severity of different symptom clusters. The present revision of the DSM is characterized by the strengthening of the dimensional approach. Ongoing and future research about pathophysiologically determined biomarkers will have a major impact on the diagnostic system of schizophrenia. The overall aim of these changes is to improve our understanding and indirectly the treatment possibilities of patients suffering from this complex disorder.

Keywords: schizophrenia, diagnosis, Kraepelin, Bleuler, categorical, dimensional, DSM-V, biomarker