FE-OSSO לעומת סכיזופרניה: ישות קלינית נפרדת?

שם המאמר: Clinical outcomes and diagnostic stability in first-episode other specified schizophrenia spectrum and other psychotic disorder: evidence for a distinct clinical entity

כתב עת: Schizophrenia (npj Schizophrenia, לשעבר Nature Partner Journal) | **פורסם:** "Article in Press" מקוון, התקבל 5 בספטמבר 2026 | **Impact Factor:** כ-5.2 (לפי הודעת העורך הרשמית מטעם Schizophrenia International Research Society; יתכנו עדכונים שנתיים — מומלץ לאמת מול JCR עדכני)

מחברים: Ariana Setiani (ראשונה) ... Young-Chul Chung (אחרון ומתכתב, אחראי למענק)

הערה: זהו מחקר אמפירי מקורי — מחקר עוקבה פרוספקטיבי נטורליסטי, חלק מקוהורט רב-מרכזי קוריאני (Korean Early Psychosis Study, KEPS). המאמר מתפרסם כ-"Article in Press" (גרסה מוקדמת בעלת DOI קבוע, לפני עריכה סופית).

רקע ומטרת המחקר

האבחנה "הפרעה פסיכוטית לא-מוגדרת-אחרת" (PNOS) ב-DSM-IV פוצלה ב-DSM-5 לשתי קטגוריות: "ספקטרום סכיזופרניה והפרעה פסיכוטית אחרת, מוגדרת-אחרת" (OSSO) ו"...לא-מוגדרת" (USSO). עד כה בוצע מחקר מועט על OSSO, בין היתר משום שנחשבה אבחנה זמנית. דוגמאות ל-OSSO ב-DSM-5 כוללות הזיות שמיעה מתמשכות, דלוזיות החופפות לאפיזודות מצב-רוח משמעותיות, ותסמונת פסיכוזה מוחלשת. ספרות קודמת (כולל מחקרי הקבוצה עצמה) הראתה ממצאים מעורבים לגבי חומרה קלינית ויציבות אבחנתית נמוכה יחסית (36% לאחר 4.5 שנים במטא-אנליזה אחת). מטרת המחקר: להשוות מאפיינים דמוגרפיים/קליניים, תפקוד קוגניטיבי, ותוצאים ל-2 שנים בין חולי OSSO באפיזודה ראשונה (FE-OSSO) לחולי סכיזופרניה באפיזודה ראשונה (FE-SZ) מותאמי-גיל-ומין, תוך בחינת יציבות אבחנתית וגורמים המנבאים המרה (conversion) לאבחנה אחרת.

שיטות

עיצוב: מחקר עוקבה פרוספקטיבי נטורליסטי, חלק מקוהורט ה-Korean Early Psychosis Study (KEPS) הרב-מרכזי. אוכלוסייה: 100 חולי FE-OSSO שעברו מעקב של שנתיים, הושוו ל-110 חולי FE-SZ מותאמי-גיל-ומין שנבחרו אקראית מתוך קוהורט כולל של 556 חולי פסיכוזה. "אפיזודה ראשונה" הוגדרה כמשך מחלה <2 שנים. ארבעה תת-סוגים של OSSO סווגו לפי מדריך קליני שפותח במיוחד לצורך זה (נספח למאמר): דלוזיה טהורה, דלוזיה עם הזיית-שמיעה מוחלשת, הזיית-שמיעה טהורה, והזיית-שמיעה עם דלוזיה מוחלשת. כלי מדידה: PANSS, CGI, SOFAS (תפקוד), CDSS (דיכאון בסכיזופרניה), BCSS (סכמות ליבה), Brooding Scale (רומינציה), ETISR-SF (טראומה מוקדמת), מינון שווה-ערך כלורפרומזין (CPZ), וסוללת מבחנים נוירוקוגניטיביים ממוחשבת (זיכרון מילולי, digit span, CPT שמיעתי, Wisconsin Card Sorting Test, שטף מילולי, DSST). תוצאים: תגובה טיפולית ב-2 חודשים; היענות תרופתית, נשירה, הישנות, והפוגה/החלמה חלקית-מלאה ב-1 ו-2 שנים (קריטריונים מוגדרים-מראש לפי PANSS ו-SOFAS); המרה אבחנתית במהלך שנתיים. ניתוח סטטיסטי: מבחני t בלתי-תלויים ומבחני חי-בריבוע להשוואת בסיס; רגרסיית Cox חד-משתנית (עקב מספר מועט של מקרי-המרה) לזיהוי מנבאים, עם צנזור חולים שנשרו או לא המירו אבחנה עד תום המעקב. 11 חולי FE-OSSO שנשרו הוערכו טלפונית (27–113 חודשים לאחר הבסיס), אך תוצאות דומות התקבלו גם לאחר הוצאתם מהניתוח. אישור אתי התקבל מוועדת הלסינקי של בית החולים האוניברסיטאי Jeonbuk הלאומי.

תוצאות: מאפייני בסיס

בבסיס, חולי FE-OSSO קיבלו מינון CPZ-שווה-ערך נמוך משמעותית מחולי FE-SZ (182.4 מול 305.4 מ"ג/יום, $p<0.001$), והציגו ציוני PANSS נמוכים משמעותית בכל התחומים (חיובי, שלילי, פסיכופתולוגיה כללית, וכולל; כולם $p<0.001$) וציון SOFAS גבוה יותר (תפקוד טוב יותר; $p=0.028$). חולי FE-OSSO הציגו ציון BCSS "חיובי-אחרים" נמוך יותר ($p=0.035$), אך ציוני Brooding Scale (רומינציה) גבוהים יותר — הן כוללים ($p=0.025$) והן רגשיים ($p=0.027$). לא נמצאו הבדלים ב-CDSS או ב-ETI-SR (טראומת ילדות). מבחינה קוגניטיבית, קבוצת FE-OSSO הציגה ביצועים טובים משמעותית כמעט בכל התחומים שנבדקו — זיכרון מילולי, digit span (קדימה ואחורה), CPT שמיעתי, WCST, שטף מילולי, ו-DSST (רוב $p<0.05$, חלקם $p<0.001$).

תוצאות: מעקב ותוצאים קליניים

תגובה טיפולית ב-2 חודשים הייתה דומה בין הקבוצות (77.9% ב-FE-OSSO מול 70.8% ב-FE-SZ, p=0.264). היענות תרופתית ("good compliance") הייתה דווקא **נמוכה יותר** ב-FE-OSSO בשנה הראשונה (76.8% מול 88.6%, p=0.045) ובשנה השנייה (82.1% מול 93.7%, p=0.042). שיעורי נשירה (33%–52.7%) והישנות (6.9%–21.8%) לא נבדלו משמעותית בין הקבוצות בשום נקודת-זמן. לעומת זאת, FE-OSSO הראתה שיעור גבוה משמעותית של הפוגה חלקית (6-חודשים) בשנה הראשונה (50.6% מול 31.5%, p=0.015) ושיעור נמוך יותר של אי-הפוגה (11.5% מול 26.0%, p=0.010); בשנה השנייה לא נמצא הבדל מובהק בהפוגה מלאה/חלקית. שיעור ההמרה האבחנתית ב-FE-OSSO עלה עם הזמן: 1.0% ב-2 חודשים, 4.6% בשנה, 8.97% בשנתיים — כלומר **יציבות אבחנתית של 91.1%** לאחר שנתיים, גבוהה משמעותית מהדיווח במטא-אנליזה קודמת (36% לאחר 4.5 שנים). ההמרות התרכזו בעיקר בתת-הסוגים "הזיית-שמיעה עם דלוזיה מוחלשת" ו"דלוזיה עם הזיית-שמיעה מוחלשת"; רוב ההמרות היו לכיוון אבחנת סכיזופרניה (מקרה אחד הומר להפרעה ביפולרית).

תוצאות: מנבאים להמרה אבחנתית

ברגרסיית Cox חד-משתנית, המנבאים המובהקים להמרה היו: ציון PANSS חיובי בסיסי גבוה יותר (HR=1.20, 95%CI 1.05–1.37, p=0.006), ציון PANSS כולל גבוה יותר (HR=1.05, 1.00–1.11, p=0.034), ציון BCSS "חיובי-עצמי" גבוה יותר (HR=1.14, 1.02–1.27, p=0.024), וענישה גופנית בילדות לפי ETI-SR (HR=1.68, 1.03–2.75, p=0.039). לא נמצאו מנבאים קוגניטיביים מובהקים. המחברים מציינים שלמעט ציון "חיובי-עצמי", שאר הממצאים מובנים קלינית, ומדגישים את חשיבות הקשר בין טראומת ילדות לסיכון להמרה — אך מזהירים שעקב מספר אירועים קטן, יש לפרש בזהירות.

מגבלות (כפי שהוגדרו במפורש על ידי המחברים)

המחברים עצמם מציינים: (1) חלק מחולי FE-OSSO הוערכו טלפונית בלבד — אך תוצאות הישארו דומות גם לאחר הוצאתם מהניתוח; (2) לא בוצעה הערכת מהימנות בין-בודקים (inter-rater reliability) פורמלית בין אתרים או בין בודקים — מגבלה רלוונטית במיוחד לסיווג תת-הסוגים של OSSO, שבוצע רטרוספקטיבית באמצעות המדריך הקליני החדש; (3) מספר קטן-עד-בינוני של אירועי המרה אבחנתית מגביל את העוצמה הסטטיסטית לזיהוי מנבאים אמינים — נדרשים מחקרים גדולים יותר. חוזקת המחקר המרכזית, לפי המחברים: זהו המחקר הפרוספקטיבי-נטורליסטי הראשון הבוחן טווח רחב של מאפיינים קליניים (תסמינים, קוגניציה, תוצאים) ב-FE-OSSO, תוך הבחנה מ-USSO וסיווג לארבעה תת-סוגים מובחנים. המחקר מומן על ידי מענקי ממשלת קוריאה (KHIDI ו-NRF); המחברים מצהירים על העדר ניגודי עניינים.

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

המסר המרכזי: חולי FE-OSSO מציגים חומרת תסמינים נמוכה יותר, תפקוד קוגניטיבי גבוה יותר, רומינציה רבה יותר, ויציבות אבחנתית גבוהה באופן ניכר (91.1% לאחר שנתיים) בהשוואה לחולי FE-SZ — אך גם היענות תרופתית נמוכה יותר ושיעור גבוה של הפוגה חלקית (ולא מלאה) בשנה הראשונה. הממצאים תומכים בכך ש-OSSO מהווה ישות קלינית נפרדת ולא רק "קטגוריית איסוף" זמנית, וכי מחלוקת-ההדרגה הקלינית של McGorry (Clinical Staging Model) עבור פסיכוזה-אפיזודה-ראשונה (שלב 2) עשויה להתחלק לתתי-שלבים 2a (FE-OSSO) ו-2b (FE-SZ).

משמעויות קליניות / למחקר המשך: ברמה הקלינית — יש לשקול הערכה שגרתית של רומינציה בהערכה הראשונית של חשודים ב-FE-OSSO, ולהתאים התערבויות ממוקדות-היענות-תרופתית לאוכלוסייה זו (הנוטה פחות ליטול תרופות למרות חומרה נמוכה יותר); מתוקף שיעור ההפוגה-החלקית (ולא המלאה) הגבוה, גישות טיפוליות מותאמות-אישית ומבוססות-מדידה (measurement-based) עשויות לסייע למעבר מהפוגה חלקית למלאה. השלב הבא בהתערבות מוקדמת (early intervention) צריך להתמקד במניעת התקדמות מ-OSSO לסכיזופרניה מלאה, ולא רק במניעת מעבר ממצב-סיכון-קליני לפסיכוזה גלויה — תוך זיהוי תת-הסוגים (במיוחד אלו הכוללים הזיות-שמיעה עם דלוזיה מוחלשת) הנמצאים בסיכון הגבוה ביותר להמרה. ברמת המחקר — נדרשים מחקרים גדולים יותר לאישוש מנבאי ההמרה (בייחוד תפקיד הטראומה בילדות) ולבחינת האם אסטרטגיות טיפול המותאמות-ספציפית ל-OSSO יכולות לשפר את שיעורי ההפוגה המלאה.

דיסקליימר

סיכום זה הופק באמצעות כלי בינה מלאכותית (Claude, Anthropic) על בסיס טקסט המאמר שהועלה, ומיועד לשימוש פנימי-חינוכי (הכשרת מתמחים) בלבד. הסיכום עשוי להכיל אי-דיוקים, השמטות או פרשנות שגויה של הממצאים המקוריים — בפרט לאור ריבוי הטבלאות המפורטות

(טבלאות 1–4) והיותו גרסת "Article in Press" שטרם עברה עריכה סופית — ואינו תחליף לקריאת המאמר המלא (כולל הנספחים, ובהם מדריך הסיווג הקליני ל-OSSO). נתון ה-Impact Factor אותר באמצעות חיפוש רשת חיצוני ולא מתוך המאמר עצמו — יש לאמת נתון זה מול המקור העדכני ביותר (JCR) טרם הצגתו הלאה. אין להסתמך על מסמך זה כמקור בלעדי להחלטות קליניות, אקדמיות או פרסומיות.