

## K O M E N T A R Z E – C O M M E N T A R I E S

**W poszukiwaniu „biologicznego testu” rozpoznania „schizofrenii”:  
czy gonimy za błędnym ognikiem?***Looking for a “biological test” to diagnose “schizophrenia”: are we chasing red herrings?*

SHITIJ KAPUR

King's College London, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, London, SE5 8AF, UK

Rozwój zdarzeń w pozostałych dziedzinach medycyny pokazuje, że zdolność do planowania leczenia i przewidywania rokowania na podstawie diagnozy zwykle wzrasta, kiedy ma się do dyspozycji mocny test biologiczny. Leczenie ogólnej „niewydolności serca” przynosiło słabe wyniki, kiedy to samo postępowanie lecznicze stosowano do wszystkich postaci niewydolności, natomiast precyzyjne rozpoznanie dysfunkcji zastawki, zapalenia mięśnia sercowego i niedokrwiennej choroby serca doprowadziło do bardziej precyzyjnych metod leczenia, lepszych wyników i większej zdolności ich prognozowania. Taką nadzieję mieli zwolennicy psychiatrii biologicznej, zaś Lawrie i in. starannie i systematycznie analizują, w jakim stopniu udało się to zrealizować w odniesieniu do schizofrenii.

W swoim artykule autorzy dokonują przeglądu danych dotyczących czynników ryzyka, klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych, genetyki, markerów obecnych we krwi, oraz „markerów” w badaniach obrazowych, z uwzględnieniem ich czułości, specyficzności i wartości prognostycznej. W artykule osiągnięto dwa ważne cele. Po pierwsze, dokonano wnikliwej syntezy tego typu dowodów naukowych, przedstawiając je w kategoriach czułości, specyficzności i współczynników prawdopodobieństwa. Ponadto, zwracając uwagę na brak użytecznych klinicznych testów biologicznych przypominano nam o drodze, jaka nas czeka. Wprawdzie pochwalam wysiłek autorów, lecz mam wątpliwości, czy poszukiwanie biologicznego „testu” jest obecnie w ogóle wykonalne w psychiatrii tak, jak w reszcie medycyny.

Stosowanym w innych dziedzinach medycyny sposobem oceny „testów” jest porównanie ich ze „złotym standardem”. Ostateczną diagnozę patologiczną często zastępuje się prostym badaniem krwi. Zamiast skomplikowanego, inwazyjnego angiogramu korzysta się ze zwykłego elektrokardiogramu. Zatem w medycynie wszelkie wskaźniki czułości, specyficzności, współczynniki prawdopodobieństwa itd. oparte są na pomiarzeniu nowego testu do określonego „złotego standardu”. Żaden test nie przebije „złotego standardu”. Ale co byłby dziś „złotym standardem” przy diagnozo-

waniu schizofrenii? Musiałoby to być DSM (lub ICD) [1]. Nie ma innej możliwości. Zważywszy na to, że nasze obecne, przewidywalne etykiety z DSM/ICD są empirycznymi i pragmatycznymi zestawami objawów klinicznych, poszukiwanie biologicznego wskaźnika, który umożliwiłby prognozowanie tego niejednorodnego zbioru objawów, wydaje się wątpliwe.

Drugim dużym problemem jest obecnie „sztuczność” współczesnych danych z perspektywy klinicznej. Istniejące dane dotyczące genetycznych, obrazowych i biologicznych markerów schizofrenii pochodzą z badania osób jednoznacznie i całkowicie spełniających klasyczne kryteria DSM, zwykle porównywanych z absolutnie zdrowymi, można powiedzieć, że „hiper-normalnymi” zdrowymi ochotnikami [2]. Co za problem odróżnić takie dwie osoby? Klasyczną schizofrenię z łatwością odróżni od pełnej normalności nawet niewyszkolony obserwator. W klinice prawdziwe wyzwanie jest inne: jak odróżnić niemal psychotyczną osobę o depresyjnym wyglądzie od zachowującej się psychotycznie jednostki niemal w depresji, oraz zdecydowanie zaklasyfikować pierwszą jako „dużą depresję”, a drugą jako „schizofrenię” (jeśli którakolwiek z tych kategorii ma jakieś głębsze znaczenie – zob. omawiany wyżej problem złotego standardu). Taką próbę podjęto dotychczas w bardzo niewielu badaniach. Wobec tego, wszelkie wartości prognostyczne oparte na istniejących danych z badań, w których oddzielano klasyczną chorobę od pełnej normalności, są sztucznie zawyżone.

Jesteśmy więc w sytuacji typu „paragraf 22”. Dopóki nie będziemy mieli złotego standardu, odkrycie sensownych testów biologicznych nie jest prawdopodobne. A dopóki nie będziemy lepiej rozumieli podłoża biologicznego, nie możemy zdefiniować choroby tak, aby nowa definicja była bardziej trafna. Jakie jest wyjście?

Rozwiązanie polega na poszukiwaniu biologicznie zdefiniowanych „podtypów”. Zastąpienie powszechnie uznanej i stosunkowo wystandaryzowanej metody klinicznego diagnozowania schizofrenii (metody, do której doszliśmy po 100 latach) przez jakiś opracowany *ad hoc* test biologiczny o ograniczonej wartości klinicznej

nie miałyby specjalnego sensu i nie budziłyby nadziei. Wywołałyby za dużo zamieszania i przyniosłyby niewiele korzyści. Zatem DSM-5 i ICD-11 kontynuują tradycję swoich poprzedników [1]. W międzyczasie w psychiatrii biologicznej powinno się poszukiwać testów biologicznych, które mogą albo polepszyć wybór leczenia, albo umożliwić prognozowanie rokowania różnicowego. Wymaga to zmiany podejścia w badaniach, jakie prowadzimy. Nie chodzi już o znajdowanie różnic biologicznych w porównaniu z super-normalną grupą kontrolną. Należy położyć nacisk na prognozowanie w obrębie diagnozy zdefiniowanej fenomenologicznie. Mogę sobie zatem wyobrazić, że przyjmuję nowego pacjenta, rozpoznaję u niego schizofrenię według kryteriów DSM-6/ICD-12, a następnie mówię mu: „Ma pan schizofrenię podtypu „hipofrontalnego”, co oznacza, że nie będzie pan dobrze reagował na standardowe leki przeciwpsychotyczne, zamiast tego zacznijmy od kłozapiny”; albo że przyjmuję innego młodego człowieka i mówię: „ma pan schizofrenię z „zachowanymi funkcjami wykonawczymi”; stwierdziliśmy, że przy tym podtypie choroby można

odstawić leki przeciwpsychotyczne po dwóch latach, pod warunkiem, że będzie pan aktywnie uczestniczył w terapii poznawczo-behawioralnej”.

To, jaką rybę się złapie, zależy w dużej mierze od tego, gdzie się łowi. Zamiast koncentrować się na różnicowaniu między schizofrenią a normą (grupą kontrolną osób zdrowych) przy użyciu testów biologicznych – co jest najeżone różnymi taksonomicznymi (podejście wymiarowe vs kategoryjne) i praktycznymi trudnościami – przyjmijmy zbiorowe określenie diagnozy i pod hasłem „schizofrenia” opracowujmy „podtypy”. I oceniamy ten proces empirycznie – niech wygra ten test, który najbardziej poprawia lub najlepiej prognozuje w prawdziwym życiu wyniki leczenia pacjentów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kupfer DJ, Regier DA, Kuhl EA. On the road to DSM-V and ICD-11. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258 (Suppl. 5): 2–6.
2. Kruesi MJP, Lenane MC, Hibbs ED et al. Normal controls and biological reference values in child psychiatry: defining normal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29:449–52.

## Diagnostyczne markery schizofrenii: czy naprawdę wiemy, czego szukamy?

*Diagnostic markers for schizophrenia: do we actually know what we're looking for?*

STEPHEN J. WOOD<sup>1,2</sup>, ALISON R. YOUNG<sup>3</sup>

1. School of Psychology, University of Birmingham, Edgbaston, UK
2. Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, University of Melbourne and Melbourne Health, Australia
3. Orygen Youth Health Research Centre, University of Melbourne, Australia

Lawrie i in. przedstawili wnikliwy przegląd danych naukowych dotyczących diagnostycznych markerów schizofrenii, omawiając epidemiologiczne czynniki ryzyka, fizyczne objawy przedmiotowe, cechy neuropoznawcze i neuroobrazowe oraz biomarkery oparte na genach i białkach. Za tą masą danych kryją się jednak cztery niezadane pytania, zaś odpowiedź na te pytania ma zasadnicze znaczenie dla powodzenia wszelkich prób udoskonalenia diagnozy.

*Czym jest choroba, którą staramy się zdiagnozować?* Badacze obecnie powszechnie uznają, że schizofrenia w rzeczywistości nie jest zaburzeniem jednolitym, lecz prawdopodobnie grupą zaburzeń o wspólnych właściwościach syndromologicznych. Krótka analiza zaburzeń neuropsychiatrycznych wykazuje, że mogą być one objawowo nieodróżnialne od schizofrenii. Na przykład, psychoza jako jedyny objaw początkowy może występować w chorobie Niemann-Picka typu C [1], tak samo jak w leukodystrofii me-

tachromatycznej [2]. Jednak podłoże genetyczne tych chorób jest zupełnie inne, a zaliczając je do kategorii „zaburzeń psychotycznych” tylko zwiększylibyśmy szum informacyjny w poszukiwaniu markerów diagnostycznych. Chociaż to banał, ale i święta prawda, że kluczowe znaczenie ma klarowna definicja tego, co staramy się zdiagnozować.

*Czy należy rozpatrywać osobno różne wymiary schizofrenii?* Jak zauważają Lawrie i in., obecny złoty standard diagnozy „schizofrenii” „zaśniedział”. Alternatywnym podejściem do diagnozowania „schizofrenii” jest „dekonstrukcja” tego syndromu [3,4]. Inaczej mówiąc, analizowanie różnych wymiarów tej „choroby” i badanie czynników ryzyka, markerów, przebiegu, wyników i sposobu leczenia dla każdej z nich. Na przykład, na poziomie podstawowym można by oddzielnie badać pozytywne objawy psychotyczne i objawy negatywne. Być może jest to podział nazbyt uproszczony. Objawy pozytywne są prawdo-

podobnie niejednorodne pod względem pochodzenia czy wyników leczenia i można je podzielić na trzy (dziwaczne doznania, ideacja prześladowcza i myślenie magiczne) [5], cztery (poprzednie trzy, ale także percepcyjne odchylenia od normy), a nawet pięć czynników (w zasadzie poprzednie cztery, lecz z podziałem ideacji magicznej na przekonania paranormalne i wielkościowe). Te objawy pozytywne prawdopodobnie mają odmienne związki z innymi wymiarami psychopatologicznymi, inną etiologię, a wobec tego inne czynniki ryzyka, markery i przebieg. Niedawne badania, w których stwierdzono, że objawy negatywne i dezorganizacja pojęciowa współwystępują w społeczności, świadczą o słuszności takiego podejścia. Jest to kontynuacja wcześniejszych prac, gdzie już dawno wysunięto przypuszczenie, że istnieje „zespół neurorozwojowy” czy „syndrom jądrowy”, dla którego charakterystyczny jest wczesny początek zachorowania, płeć męska i obniżenie funkcjonowania intelektualnego [6], oraz że w przypadku tego zespołu rokowanie jest prawdopodobnie mniej pomyślne, tzn. szanse na powrót do wcześniejszego poziomu funkcjonowania są mniejsze niż w „schizofrenii” bez tych cech. Kirkpatrick i wsp. nazywali ten syndrom zespołem deficytu, w przypadku znacznego stopnia awolucji (7). Opierając się na takim właśnie sposobie myślenia i danych z badań naukowych Grupa Robocza Psychoz działająca w ramach Komitetu DSM-5 planuje przebadanie zestawu wymiarów, obejmującego omamy (halucynacje), urojenia, dezorganizację, ograniczony afekt, awolucję, zaburzenia poznawcze, lęk, depresję i manię [8]. Te wymiary mogłyby zatem stać się przedmiotem badań naukowych i prac nad metodami leczenia [ ] Zupełnie możliwe, że osoby, u których obecnie zdiagnozowano „schizofrenię” trzeba będzie leczyć w różny sposób, w zależności od tego, który z wymiarów u nich dominuje. Jest to prawdopodobnie bardziej precyzyjny wskaźnik patologii leżącej u podłoża choroby niż prosta diagnoza „schizofrenii”. Podejście całościowe, czyli podawanie wszystkim leków przeciwpsychotycznych i stosowanie, powiedzmy, terapii poznawczo-behawioralnej, może być nieodpowiednie dla każdego. Na przykład, niektóre osoby z widoczną „schizofrenią”, lecz bez zaburzeń neurorozwojowych, mogą wrócić do zdrowia bez leków przeciwpsychotycznych [9].

*Na jakim etapie choroby staramy się ją zdiagnozować?* Schizofrenia nie ma jednakowego obrazu we wszystkich stadiach choroby. Lawrie i in. przedstawiają dobry przegląd prób wczesnej diagnozy, chociaż w wielu badaniach, które cytują, schizofrenia nie jest rozpoznaniem „docelowym”. Na przykład, w wielu klinicznych badaniach grup wysokiego ryzyka (między innymi w naszym) interesującym badaczy wynikiem końcowym jest przejście w „psychozę” [10].

Wreszcie, decydujące znaczenie dla środowiska psychiatrów ma na ogół pytanie: *co wynika z rozpoznania schizofrenii?* Czy taka diagnoza wpływa na leczenie lub rokowanie? Pacjent, który ma pozytywne objawy psychotyczne bez wyraźnej bezpośredniej przyczyny (jak napady padaczkowe czy używanie substancji psychoaktywnych w ostatnim okresie) początkowo prawdopodobnie będzie leczony małymi dawkami leków przeciwpsychotycznych i być może metodami psychologicznymi, np. terapii poznawczo-behawioralnej. Niezależnie od tego, czy ten pacjent ma rozpoznanie schizofrenii, czy nie, taki początkowy schemat leczenia prawdopodobnie będzie jednakowy. Podobnie, diagnoza schizofrenii (przynajmniej ustalona po krótkim tylko okresie choroby) nie daje wiele informacji o rokowaniu. Powrót do zdrowia bywa równie częsty, jak zmiana rozpoznania.

Cel, jaki postawili sobie Lawrie i wsp. jest chwalebny – możliwość bardziej precyzyjnego rozpoznania schizofrenii przy użyciu arsenału klinicznego, począwszy od badań krwi i neuroobrazowania, a skończywszy na zbieraniu dobrego wywiadu chorobowego i badaniu fizykalnym. Takie podejście jest jednak skazane na niepowodzenie, dopóki najpierw nie ustalimy, jaki charakter ma ta choroba, w jakim stopniu zmieniają się markery diagnostyczne w jej przebiegu, oraz jakie znaczenie ma diagnoza schizofrenii dla leczenia i rokowania.

**Podziękowania.** S.J. Wood otrzymał grant na rozwój kariery klinicznej (*Clinical Career Development Award*) przyznany przez *National Health and Medical Research Council* (NHMRC). A.R. Young otrzymała podoktorskie stypendium badawcze (*Senior Research Fellowship*) również od NHMRC.

## PIŚMIENNICTWO

1. Walterfang M, Fietz M, Fahey M et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:158–70.
2. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy: insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 1992;49:401–6.
3. Van Os J, Tamminga CA. Deconstructing psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:861–2.
4. Allardyce J, Gaebel W, Zielasek J et al. Deconstructing Psychosis conference February 2006: the validity of schizophrenia and alternative approaches to the classification of psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:863–7.
5. Yung AR, Nelson B, Baker K et al. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43:118–28.
6. Murray RM, O’Callaghan E, Castle DJ et al. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:319–32.

7. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:165–71.
8. Carpenter WT. Conceptualizing schizophrenia through attenuated symptoms in the population. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1013–6.
9. Francey S, Nelson B, Thompson A et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis: a reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res* 2010;119:1–10.
10. Yung AR, Thompson A, Nelson B et al. The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophr Res* 2010;120:1–6.

## Czy jest jakaś schizofrenia do zdiagnozowania?

*Is there a schizophrenia to diagnose?*

MICHAEL J. OWEN

MRC Centre in Neuropsychiatric Genetics and Genomics,  
Neuroscience and Mental Health Research Institute, University of Cardiff, UK

Lawrie i in. przedstawili użyteczny przegląd literatury dotyczącej procesu diagnostycznego i potencjalnego zastosowania różnych parametrów biologicznych w różnych kontekstach: diagnozy, diagnozy różnicowej, wczesnej diagnozy oraz prognozowania odpowiedzi na leczenie. Autorzy doszli do wniosku, że szereg wskaźników ma potencjał umożliwiający zwiększenie rygorystyczności procesu diagnozy klinicznej w psychiatrii oraz precyzji diagnostycznej. Chociaż w dużej mierze zgadzam się z tym, co piszą i podzielam ich obawy o demedycyzację psychiatrii, niepokoi mnie jedno: nie jestem przekonany, że możemy mieć pewność, iż schizofrenia jest trafną jednostką diagnostyczną.

Ponieważ nadal głównie nie znamy patogenetycznego podłoża schizofrenii i innych ciężkich zaburzeń psychicznych, z konieczności musimy opierać się na przeważnie opisowym i syndromologicznym procesie diagnostycznym, posługując się kategoriami chorobowymi wysoce niejednorodnymi i częściowo nakładającymi się na siebie. W odpowiedzi na to Lawrie i in. proponują nam poszukiwanie biologicznych walidatorów schizofrenii, za pomocą których będzie można ją odróżnić od innych zaburzeń. Ale opiera się to na założeniu, że pierwotna dychotomiczna konceptualizacja psychoz funkcjonalnych przez Kraepelina była słuszna. A gdyby tak u ich podłoża leżały odmienne struktury? Być może jest wiele schizofrenii, albo może lepiej byłoby myśleć o psychozach funkcjonalnych w kategoriach wymiarów [1–3].

W ciągu ostatnich trzech lat zastosowanie nowatorskich badań genomu w takich zaburzeniach, jak schizofrenia, choroba dwubiegunowa, autyzm i zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) przyniosło szereg ważnych, nowych odkryć. Do najważniejszych należy rosnąca liczba danych świadczących o tym, że schizofrenia i choroba dwubiegunowa mają wspólne allele ryzyka [4], a także iż specyficzne submikroskopowe delecje i duplikacje segmentów

DNA, znane jako warianty liczby kopii (CNV), niosą ze sobą ryzyko wystąpienia schizofrenii i innych zaburzeń neurorozwojowych, takich jak autyzm, padaczka i niepełnosprawność intelektualna [4,5]. Dane te nie tylko podważają podstawy etiologiczne obecnych kategorii diagnostycznych, ale także, w połączeniu z wynikami badań wskazującymi na częstą współchorobowość (nierzadko maskowaną przez stosowanie w pracach badawczych sztywnych kategorii diagnostycznych), nasuwają przypuszczenie, że powinniśmy spostrzegać psychozy funkcjonalne jako przynależne do grupy powiązanych i częściowo pokrywających się zespołów, które częściowo wynikają z wpływu kombinacji czynników genetycznych i środowiskowych na rozwój mózgu i mają związek ze specyficznymi oraz ogólnymi zaburzeniami poznawczymi. Dane te sugerują również, że wielu biologicznych i psychologicznych korelatów choroby nie da się klarownie nałożyć na mapę kategorii diagnostycznych, a zatem ich użyteczność diagnostyczna będzie wątpliwa, przynajmniej dopóki posługujemy się obecnymi kryteriami. Co więcej, dane te wyraźnie wskazują, że proste, kategoriale podejście do diagnozy może nie uchwycić istniejącej złożoności i że inne modele mogłyby być bardziej przydatne w badaniach i praktyce klinicznej [3].

Moim zdaniem, w poszukiwaniu mechanistycznego podłoża zaburzeń psychicznych w najbliższej i dalszej przyszłości trzeba się skupić na dwóch odrębnych dziedzinach. Po pierwsze, powinniśmy dążyć do lepszego zrozumienia głównych zespołów/wymiarów psychopatologicznych, takich, jak psychoza, objawy negatywne, zaburzenia nastroju i zaburzenia poznawcze, które w różnych konfiguracjach pojawiają się w naszych kategoriach diagnostycznych [3]. Wymaga to przeprowadzenia szczegółowych badań poznawczych i neuropoznawczych. Uzyskamy dzięki temu lepsze i bardziej obiektywne miary psychopatologii, umożliwiające prowadzenie bardziej skutecznych te-

rapii celowanych oraz pomiar odpowiedzi na leczenie, a także lepsze zrozumienie, jak mogły powstać te syndromy. Po drugie, trzeba scharakteryzować owe zespoły/wymiary na poziomie funkcji komórkowych i neuronalnych, koncentrując się na układach biologicznych, na które wskazują genetyczne badania i inne biologiczne. W tych pracach trzeba będzie uwzględnić modele komórkowe i zwierzęce, a także badanie endofenotypów związanych z podstawowymi funkcjami neuronalnymi i układowymi.

Połączenie tych dwóch podejść: zstępującego (*top-down*) i wstępującego (*bottom-up*) mogłoby nam ostatecznie umożliwić wykrycie związków między podłożem biologicznym, czynnikami środowiskowymi a obserwowalną psychopatologią. Uważam, przynajmniej jeśli chodzi o badania naukowe, że powinniśmy się mniej troszczyć o to, do jakich konkretnych grup diagnostycznych przydzielamy swoich pacjentów, zaś bardziej o to, jak zdefiniować fenotypy, aby pasowały do konkretnych hipotez, jakie sprawdzamy. W praktyce klinicznej być może również powinniśmy przyznać, że leczymy nie tyle rozpoznania, ile raczej syndromy

takie, jak psychoza, depresja i niestabilność nastroju, i powinniśmy się skoncentrować raczej na sposobie ich pomiaru niż na udoskonalaniu sposobu przydzielania pacjentów do kategorii, które według wszelkiego prawdopodobieństwa nie reprezentują rzeczywistych jednostek chorobowych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005;186:364–6.
1. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007;6:84–91.
2. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196:92–5.
3. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:667–73.
4. Williams NM, Zaharieva I, Martin A et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401–8.

---

## Biomarkery w schizofrenii: musimy przebudować Titanica

*Biomarkers in schizophrenia: we need to rebuild the Titanic*

MATCHERI S. KESHEVAN, ROSCOE BRADY

Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center,  
Massachusetts Mental Health Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Lawrie i in. podjęli niezwykle wysiłek bilansując wartość wielu współczesnych wskaźników klinicznych i neurobiologicznych, które potencjalnie mogą służyć nie tylko jako obiektywne markery diagnostyczne i prognostyczne, ale i nadać dobry kierunek przyszłym badaniom klinicznym, terapeutycznym i patofizjologicznym nad schizofrenią. Autorzy twierdzą, że zastąpienie naszych obecnych kryteriów diagnostycznych dla tej choroby innym zestawem subiektywnych kryteriów byłoby porównywalne do przestawienia leżaków na Titanicu. Zgadzamy się z tym w całej pełni i uważamy, że należy się zająć ratowaniem samego Titanica.

Główna trudność przy opracowywaniu biomarkerów, które miałyby wartość diagnostyczną, wynika z ograniczeń obecnych podejść diagnostycznych i klasyfikacyjnych. Chociaż wraz z kolejnymi wersjami DSM w obecnych systemach diagnostycznych wyraźnie wzrosła rzetelność diagnoz, ich trafność w przypadku takich zaburzeń, jak schizofrenia, pozostaje wątpliwa.

Po pierwsze, poważnym ograniczeniem *trafności teoretycznej* konstruktu „schizofrenia” jest znaczna niejednorodność (heterogeniczność) tego zaburzenia, co odnosi się do obrazu w badaniach przekrojowych, właściwości neurobiologicznych, a także wchodzących w grę czynników etiologicznych [1]. W literaturze poświęconej schizofrenii autorzy powszechnie powołują się na heterogeniczność dla wyjaśnienia rozbieżności w wynikach badań. Heterogeniczność należy uważać za problem, jakim trzeba się zająć, a nie za wyjaśnienie czy rozwiązanie. Z tego, najważniejszego, powodu potrzebne jest nowe spojrzenie na dawno ugruntowaną i niezadowolającą konceptualizację tej jednostki chorobowej [2].

*Trafność prognostyczna* schizofrenii jako konstrukt jest ograniczona ze względu na dużą zmienność przebiegu tej choroby w czasie [3–5], a także zmienność odpowiedzi na różne sposoby leczenia [6]. Co więcej, ograniczeniem *trafności różnicowej* schizofrenii jest nieostra granica między tą chorobą

a innymi ciężkimi zaburzeniami, np. chorobą dwubiegową. Częściowe nakładanie się tych zaburzeń, widoczne w neurobiologii, genetyce, symptomatologii oraz odpowiedzi na leczenie, stanowi główny argument przeciwko istniejącemu od stu lat pogładowi Kraepelina, według którego są to odrębne choroby [7]. Najważniejszą kwestią sporną jest podstawowe pojęcie zaburzenia schizoafektywnego jako jednostki, która łączy w sobie cechy obu chorób. Zaburzenia psychiczne na ogół nie spełniają uświęconego tradycją nakazu, że konstelacje objawów (syndromy) powinny charakteryzować się specyficzną patologią, która powinna prowadzić do specyficznej etiologii. W tym kontekście Robins i Guze [8] proponują cztery zasady trafnej diagnozy psychiatrycznej: wymaga ona odrębnej specyfikacji fenomenologii, przebiegu, występowania rodzinnego oraz biologii. Zaburzenie schizoafektywne nie spełnia tych kryteriów, ponieważ w każdym z tych obszarów częściowo pokrywa się ze schizofrenią i chorobą dwubiegową [6, 9]. Granica między schizofrenią a kontinuum „zdrowia” jest również nieostra, co prowadzi do syndromów pośrednich: zaburzeń schizotypowych oraz krótkotrwałych epizodów psychotycznych.

Coraz częściej spotyka się pogląd, że problem patofizjologicznej niejednorodności schizofrenii można rozwiązać przez wyodrębnienie niezależnych rodzin fenotypów pośrednich, które trawersują wszystkie obszary: strukturalny, funkcjonalny, neurochemiczny i molekularny, oraz nakładają się na mapę wymiarów psychopatologicznych, lecz nie mają nic wspólnego z kategoryzacją diagnostyczną [10]. Możliwe, że wraz z przybliżaniem się do tych celów obecna jednostka nozologiczna schizofrenii ulegnie dekonstrukcji i odbudowaniu w postaci odrębnych jednostek składowych, które częściowo pokrywają się fenotypowo, lecz są etiopatologicznie odrębne. Tego rodzaju biomarkery, jakie omawiają w swoim przeglądzie Lawrie i in., mogą mieć większą wartość dla identyfikacji i „diagnozowania” takich jednostek, być może w niezbyt odległej przyszłości.

Lawrie i in. oprócz diagnozy proponują inne kluczowe scenariusze, gdzie w praktyce klinicznej poruszamy się po omacku, a mianowicie wczesną diagnozę i prognozowanie odpowiedzi na leczenie. W tych właśnie zakresach zrozumienie patofizjologii schizofrenii może wcześniej wpłynąć na świat kliniczny. Zdolność do zidentyfikowania kohorty, w której prawdopodobnie rozwiną się te zaburzenia, może pozwolić na podjęcie skutecznych takich interwencji terapeutycznych metodami nie-farmakologicznymi, jak terapia poznawczo-behawioralna lub usprawnianie poznawcze, oraz takich interwencji farmakologicznych, jak podawanie kwasów tłuszczowych omega-3 i atypowych leków przeciwpsychotycznych

w małych dawkach. Można sobie wyobrazić w stonkowo nieodległej przyszłości przesiewowe badania biomarkerów, które umożliwią prognozowanie odpowiedzi na leczenie oraz skutków ubocznych, niezależnie od diagnozy.

Podsumowując, Lawrie i in. przedstawiają w swoim artykule przydatne, ilościowe oszacowanie rozumienia schizofrenii przy obecnym stanie wiedzy oraz tego, jak owo rozumienie wpływa na opiekę kliniczną. Na niektóre z bardziej prognostycznych zagadnień poruszonych przez autorów, dotyczące wczesnej diagnozy i przewidywania odpowiedzi na leczenie, olbrzymi wpływ może mieć nasza zdolność do rozumienia tej choroby w kategoriach biologicznych. Zgadza się z wnioskiem autorów, że diagnoza na podstawie biomarkerów nie jest obecnie wykonalna. Chcielibyśmy dodać, że z różnych wymienionych wyżej przyczyn ta szczególna kwestia może nie mieścić się w obszarze, w którym nasze biologiczne rozumienie schizofrenii ma najbardziej bezpośredni wpływ na świat kliniczny. Może się to jednak zmienić, gdy przypominający Titanica konstrukt schizofrenii zastąpią jednostki składowe, definiowane we wszystkich wymiarach: fenotypowym, genomowym, środowiskowym i endofenotypowym [11].

## PIŚMIENNICTWO

1. Tsuang MT, Faraone SV. The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;17:161-75.
2. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN et al. Schizophrenia, «just the facts»: what we know in 2008. Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89-107.
3. Deister A, Mameros A. Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders: a comparison of four diagnostic systems. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242:184-90.
4. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
5. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. Subtype stability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985;142:827-32.
6. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «just the facts»: what we know in 2008. Part 1: overview. *Schizophr Res* 2008;100:4-19.
7. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007;6:84-91.
8. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
9. Heckers S. Is schizoaffective disorder a useful diagnosis? *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11:332-7.
10. Insel TR, Cuthbert BN. Endophenotypes: bridging genomic complexity and disorder heterogeneity. *Biol Psychiatry* 2009;66: 988-9.
11. Keshavan M, Tandon R, Nasrallah HA. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res* (in press).

## Obiektywne testy schizofrenii: perspektywa na przyszłość

*Objective tests for schizophrenia: window to the future*

TYRONE D. CANNON

Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior,  
University of California, Los Angeles, CA, USA

Lawrie i in. dokonali przeglądu wyników badań fenomenologicznych, epidemiologicznych, proteomicznych, genomowych i neuroobrazowych pacjentów ze schizofrenią lub osób zagrożonych tą chorobą, zadając pytanie, czy dane te stanowią obiektywną podstawę do predykcji, diagnozy i/lub rokowania. Dzięki znacznym postępom, jakie miały miejsce w tej dziedzinie w ciągu ostatnich 20 lat, ustalono „ponad wszelką wątpliwość” związek schizofrenii z wieloma czynnikami ryzyka i markerami. Równocześnie jednak przełożenie wyników badań w tych dziedzinach na obiektywne algorytmy umożliwiające predykcję/diagnozę/prognozowanie nadal będzie raczej obiecanką niż rzeczywistością w przewidywalnej przyszłości. Ta dość ponura perspektywa wydaje się uzasadniona z kilku względów.

Po pierwsze, nie znamy obecnie żadnego konkretnego czynnika ryzyka, który wystarczałby do spowodowania tej choroby, oraz nadal nie wiadomo, jakie zespoły czynników ryzyka są przyczyną wystarczającą. Inaczej mówiąc, ile czynników, albo w jakich kombinacjach, wystarczy? Biorąc pod uwagę wielorakość przyczyn schizofrenii i innych zaburzeń psychicznych wydaje się, że takich kombinacji pewnie będzie kilka, wobec czego staje się wysoce nieprawdopodobne, że kiedykolwiek będziemy dysponowali jakąś prostą heurystyką, czy jednym testem diagnostycznym do użytku w praktyce klinicznej. Może się jednak okazać, że wielozmiennowe algorytmy będą kiedyś osiągalne. Wydaje się prawdopodobne, że w skład najbardziej oszczędnych algorytmów wejdą raczej markery patofizjologii (np. sygnalizacja glutamatergiczna i/lub dopaminergiczna), niż etiologiczne czynniki ryzyka, ponieważ prawdopodobnie istnieje wiele kombinacji przyczynowych czy dróg wiodących do takich wspólnych ścieżek końcowych.

Po drugie, dążeniu do odkrycia takich wielozmiennowych algorytmów klasyfikacyjnych ogromnie po-

mogłoby, gdyby we wszystkich badaniach zaczęto analizować uzyskane dane w kategoriach klasyfikacji/predykcji (tzn. czułości i specyficzności, pozytywnej i negatywnej mocy prognostycznej, itd.), poza tradycyjnym porównywaniem średnich grupowych. W chwili obecnej w bardzo niewielu pracach badawczych w ogóle bierze się pod uwagę zagadnienie klasyfikacji, mimo ogólnego zainteresowania badaniem „biomarkerów” i dostępności wielu eleganckich metod matematycznych i statystycznych (takich jak np. maszynowe uczenie się). W tym sensie Lawrie i in. wykonali pracę godną uznania i bardzo na czasie, będącą być może pierwszą „salwą” otwierającą wezwania o taką całkowitą przemianę.

Po trzecie, aby jakikolwiek algorytm predyktywny/diagnostyczny/prognostyczny był skuteczny, musimy zdefiniować warunki, w jakich zgodnie z oczekiwaniami powinien on najlepiej funkcjonować. Wydaje się, że swoim przeglądzie Lawrie i in. za papierek lakmusowy przyjęli różnicowanie między schizofrenią a chorobą dwubiegunową, dla większości markerów jeszcze nieosiągalne. Jeśli jednak chodzi o podłożę genomowe tych dwóch zespołów, mogą one mieć więcej cech wspólnych niż odmiennych, a w takim przypadku niekoniecznie należy się spodziewać ich różnicowania na poziomie biomarkerów. Na sam koniec, w przyszłych próbach klasyfikacji powinno się opracowywać modele uzyskanych syndromów zarówno w obrębie kategorii proponowanych przez nasze obecne systemy klasyfikacji diagnostycznej, jak i poza nimi.

Niewątpliwie jest jeszcze wiele innych interesujących kwestii w dyskusji nad obiektywnymi testami schizofrenii. W tym artykule przedstawiono tylko kilka propozycji dotyczących nowo powstałej dziedziny, z którą wiążą się nadzieje i marzenia milionów pacjentów i ich rodzin.

## Postępowanie kliniczne i rozumienie schizofrenii powinno opierać się na wynikach badań i teoriach patofizjologicznych

*Clinical handling and understanding of schizophrenia should be based on pathophysiological findings and theories*

WERNER STRIK

University Hospital of Psychiatry, University of Bern, Szwajcaria

Przedmiotem artykułu Lawrieego i in. są rzetelne narzędzia diagnostyczne, wczesna diagnoza i prognozowanie odpowiedzi na leczenie farmakologiczne w schizofrenii – autorzy przedstawiają bardzo przydatny przegląd istniejących dowodów naukowych na ten temat.

Uzyskanie rzetelnej i wczesnej diagnozy schizofrenii za pomocą metod klinicznych i biologicznych jest ważne, lecz niewystarczające, ponieważ sama diagnoza, a zwłaszcza wczesna diagnoza stawia przed klinicystą wiele pytań otwartych co do rokowania i właściwego leczenia danego pacjenta. Ponadto, ograniczenie prognozy leczenia do odpowiedzi na leczenie farmakologiczne może być uproszczeniem. Na koniec, psychiatrzy prowadzący praktykę kliniczną niemal codziennie proszeni są przez pacjentów, ich rodziny i przyjaciół, o wyjaśnienie, czym jest schizofrenia. A zatem, chociaż klinicysta nie jest badaczem ani filozofem, będzie bardzo zainteresowany tym, co ma odpowiedzieć na takie pytanie dotyczące etiopatofizjologii tej kondycji człowieka. W dalszym ciągu krótko omówię te kwestie.

Diagnoza schizofrenii jest politetyczna. Możliwe, że dwóch pacjentów z tym samym rozpoznaniem nie ma nawet jednego wspólnego objawu. Co więcej, pacjenci mogą się ogromnie różnić pod względem przebiegu choroby, upośledzenia funkcjonowania społecznego i leczenia. Wiedza o tej niejednorodności jest ciągle bardzo ograniczona, lecz ma zasadnicze znaczenie dla klinicysty i wobec tego zasługuje na szczególną uwagę, nawet jeśli badania empiryczne są jeszcze nieliczne i niejednoznaczne. Na przykład, stwierdzono kilka klinicznych i biologicznych podobieństw między katatonią z zaburzeniami ruchowymi a zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, które wskazują na wspólne mechanizmy patofizjologiczne [1]. W krótkotrwałych, remitujących psychozach znaleziono oznaki wyraźnej patofizjologii [2,3]. Te nowe dane patofizjologiczne mają znaczenie dla definicji kategorii diagnostycznych i dlatego są interesujące klinicznie.

W ciągu ostatnich dziesięciu lat opracowano i poddano walidacji empirycznej ważne techniki nie-farmaceutyczne, związane z hipotezami patofizjologicznymi. Na przykład, na podstawie hipotez wynikających z danych uzyskanych w badaniach neuropsychologicznych opracowano standaryzowane baterie diagnostyczne [4]

oraz szczegółowe interwencje neuropoznawcze [5,6]. Mamy również przykład skutecznej terapii odwołującej się do mechanizmu patofizjologicznego odkrytego w badaniach biologicznych: dowody wskazujące na rolę elementów składowych lewopółkulowego układu językowego w powstawaniu słuchowych omamów werbalnych doprowadziły do opracowania nowej metody ich leczenia, czyli przezczaszkowej stymulacji magnetycznej okolic skroniowych lewej półkuli, pod kontrolą fMRI [7-9].

Geneza schizofrenii nadal pozostaje kwestią otwartą. Praktycznie niekończący się katalog wyników badań z różnych dziedzin, od nauk humanistycznych do psychologii empirycznej, fizjologii systemowej i biologii molekularnej, nie spełnia potrzeb klinicystów, którzy chcieliby przedstawić swoim pacjentom użyteczny model ich choroby. Ludzie tracą zaufanie do naszej dyscypliny, jeśli jeden psychiatra wyjaśnia, że przyczyną zaburzenia jest dysregulacja neuroprzebieżników, drugi – że deficyt genetyczny, kolejny – że jest to konsekwencja przeładowania informacyjnego, a jeszcze inny – że to wytwór środowiska społecznego. Istnieje pilna potrzeba poszukiwania i przedyskutowania unifikujących teorii patofizjologii schizofrenii, które mogą umożliwić połączenie wyników badań na różnych poziomach metodologicznych i pomóc nam zrozumieć niejednorodność tego zaburzenia. Sytuacja nie jest tak rozpaczliwa, jak się wydaje, ponieważ uzyskano ostatnio godne uwagi dane. Na przykład, kilka prac wskazuje, że część naszych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii cierpi na strukturalne i funkcjonalne zaburzenia modułów lewopółkulowego układu językowego, obejmującego pierwotną korę słuchową, górną tylną część płata skroniowego i pęczek łukowaty [10-12]. Dla rozumienia schizofrenii jako jednostki chorobowej ma to podwójne znaczenie. Po pierwsze, niektóre objawy, jak chaotyczność i niespójność wypowiedzi (*incoherence*), alogia i omamy słuchowe powiązane są z subtelnymi zmianami strukturalnymi kory mózgowej oraz z przewlekłą lub epizodyczną dysregulacją funkcjonalną tworzenia wypowiedzi i percepcji mowy. Prosta, lecz istotną implikacją dla terapii i postępowania klinicznego w przypadku tych pacjentów jest potrzeba dostosowania standardowych terapii poznawczych i polegających na rozmowie [kolokwialnych] do możliwości werbalnych tych pa-



cientów. Wyniki tych badań mają też drugie znaczenie, a mianowicie prowadzą do odwrotnego wniosku, że nie wszyscy pacjenci ze schizofrenią mają deficyty funkcji językowych. Istnieją prawdopodobnie inne mechanizmy patofizjologiczne, które mogą spowodować takie zjawiska, jak urojenia zagrożenia egzystencjalnego czy zjawiska ruchowe w katatonii [13,14].

Podsumowując, oprócz istotnych kwestii, które omawiają Lawrie i in., podkreślamy, jak duże znaczenie kliniczne mają niektóre wyniki i hipotezy badań patofizjologicznych dla opracowania trafnych taksonomii, interwencji nie-farmakologicznych oraz wszechstronnych modeli dla grupy schizofrenii.

## PIŚMIENNICTWO

1. Heckers S, Tandon R, Bustillo J. Catatonia in the DSM – shall we move or not? *Schizophr Bull* 2010;36:205-7.
2. Strik WK, Fallgatter AJ, Stoerber G et al. Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:471-6.
3. Marneros A, Roettig S, Roettig D et al. The longitudinal polymorphism of bipolar I disorders and its theoretical implications. *J Affect Disord* 2008;107:117-26.
4. Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS et al. Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Am J Psychiatry* 2008;165:221-8.
5. Roder V, Müller D, Brenner HD et al. Integrated Psychological Therapy (IPT) for the treatment of neurocognition, social cognition and social competency in schizophrenia patients. Göttingen: Hogrefe & Huber, 2010.
6. Mueller DR, Roder V, Heuberger A. Efficacy of social cognitive remediation in schizophrenia patients: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2009;35 (Suppl.): 346-7.
7. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 416-21.
8. Strik W, Dierks T, Hubl D et al. Hallucinations, thought disorders, and the language domain in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci* 2008;39:91-4.
9. Strik W, Dierks T. Neurophysiological mechanisms of psychotic symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258 (Suppl.): 66-70.
10. Dierks T, Linden DE, Jandl M et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999;22:615-21.
11. Hubl D, Koenig T, Strik W et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:658-68.
12. Horn H, Federspiel A, Wirth M et al. Structural and metabolic changes in language areas linked to formal thought disorder. *Br J Psychiatry* 2009;194:130-8.
13. Strik W, Wopfner A, Horn H et al. The Bern psychopathology scale for the assessment of system-specific psychotic symptoms. *Neuropsychobiology* 2010;61:197-209.
14. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010; 36:472-85.

---

## Rozpaczliwe poszukiwanie biomarkerów w schizofrenii. Dlaczego się nie udaje?

*A desperate search for biomarkers in schizophrenia. What is going wrong?*

PETER FALKAI

Department of Psychiatry, University of Göttingen, Niemcy

W swoim znakomitym artykule przeglądowym Lawrie i in. poszukują biomarkerów właściwych do diagnozowania schizofrenii oraz prognozowania przejścia w psychozę, a także odpowiedzi na leczenie. W konkluzji autorzy powiadają, że obecnie diagnoza schizofrenii stawiana na podstawie kryteriów klinicznych jest rzetelna, a zastąpienie jej innym zestawem subiektywnych kryteriów byłoby „porównywalne z przestawieniem leżaków na Titanicu”. Mimo znacznego nakładu pracy autorom nie udało się wydestylować biomarkerów z literatury. Jakie jest tło tej sytuacji i co można zrobić, żeby ją zmienić?

Jeśli chodzi o biomarkery, wydaje się, że zazdrościmy całej reszcie medycyny. W kardiologii na przykład mamy mnóstwo markerów takich, jak EKG czy parametry krwi, które pomagają w ustaleniu pewnej diagnozy. Nawet kiedy popatrzymy na neurologię,

dyscyplinę, która ewidentnie zajmuje się tym samym organem, co my, łatwo zdefiniować fenotypy takich chorób, jak udar, padaczka czy stwardnienie rozsiane. Zaburzenia te mają wyraźne substraty morfologiczne, a często także dobrze rozpoznane czynniki etiologiczne. Schizofrenia jest zaburzeniem sieciowym, w którym stwierdzamy miejscowe odchylenia od normy i zespół dyskoneksji, lecz nie jesteśmy w stanie odkryć wspólnego podłoża neuropatologicznego ani zestawu określonych genów ryzyka. Fenotyp behawioralny obejmuje praktycznie wszystkie aspekty ludzkiego zachowania. Musimy zatem zmniejszyć złożoność badanego fenotypu. Nasze zadanie polega na zaprojektowaniu prostych eksperymentów, które mają odpowiedzieć na kilka pytań, lub nawet na jedno pytanie. Musimy skoncentrować się raczej na jednej „ścieżce neurofunkcjonalnej”, żeby w interpretacji

naszych danych nie opierać się na „hipotezach sieci neuronalnej”.

Możemy posługiwać się zaawansowanymi narzędziami badawczymi, a mianowicie genetyką molekularną i obrazowaniem mózgu, lecz różnice, które da się wykryć w schizofrenii, są niewielkie i niejednorodne. A my ciągle poszukujemy statycznej lezji wyjaśniającej przynajmniej częściowo psychopatologię schizofrenii. W niedawnym badaniu randomizowanym udało się jednak wykazać, że zmniejszenie objętości hipokampa, będące jedną z charakterystycznych strukturalnych cech schizofrenii, jest odwracalne – po trzech miesiącach ćwiczeń aerobowych [1]. Wobec tego, nasza koncepcja zakładająca, że w schizofrenii istnieje statyczna lezja neurorozwojowa i/lub zwyrodnieniowy proces mózgowy, może być błędna. Musimy zdawać sobie sprawę, że każdy szkodliwie działający na mózg czynnik, taki, jak powikłania położnicze, nadużywanie kanabisu czy przewlekłe objawy psychotyczne, doprowadzi do uruchomienia aktywności regeneracyjnej mózgu. Zasadnicze znaczenie ma zatem zdefiniowanie stadium choroby u każdego badanego pacjenta.

Co ciekawe, zbieżne dane badawcze świadczą o heterogenicznych wynikach leczenia w schizofrenii. W około 20 do 30% przypadków wyniki leczenia pacjentów ze schizofrenią są bardzo dobre, w około 20% niezłe, a w pozostałych 50% przypadków niekorzystne [2]. Mimo tych danych, nie ma badań, w których próbowano by zdefiniować podłoże neurobiologiczne tych różnych wyników leczenia w dłuższym okresie. Do-

brym początkiem byłoby interpretowanie danych neurobiologicznych w kontekście wyników długotrwałego leczenia pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Podsumowując, Lawrie i in. w swoim artykule wskazują na mnóstwo danych neurobiologicznych z badań nad schizofrenią – dane te nie są obecnie przydatne do zidentyfikowania biomarkerów umożliwiających postawienie diagnozy, prognozowanie przebiegu w psychozę czy odpowiedzi na leczenie. Podkreśla to, że trzeba ograniczyć złożoność obserwowanych przez nas fenotypów i opracować projekty badawcze skupione na węższej problematyce. Co więcej, aby osiągnąć lepsze zrozumienie neurobiologicznego podłoża schizofrenii musimy skupić uwagę na różnych stadiach schizofrenii, wyodrębniając przypadki prodromalne, pierwszego epizodu i z wieloma epizodami choroby. I wreszcie, stratyfikacja danych badawczych na podstawie wyników długotrwałego leczenia pacjentów włączonych do badania mogłaby nam pomóc w opracowaniu pogłębionej interpretacji neurobiologicznych danych dotyczących schizofrenii.

## PIŚMIENNICTWO

1. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:133-43.
2. Häfner H, an der Heiden W. Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell 2003:101-39.