

towanego na wczesne wykrywanie i interwencję. Tym niemniej, potrzeba kompleksowej opieki jest nadal znaczna. Na podstawie swoich badań i długoletniego doświadczenia Alanen [8] zaproponował koncepcję leczenia dostosowanego do potrzeb, które obejmuje pięć głównych elementów: (a) elastyczne oraz indywidualnie zaplanowane i przeprowadzane działania terapeutyczne; (b) postawę psychoterapeutyczną podczas badania diagnostycznego i leczenia; (c) różne podejścia terapeutyczne powinny się wzajemnie uzupełniać, a nie zastępować; (d) w leczeniu powinno się osiągnąć i utrzymywać proces ciągłej interakcji; oraz (e) trzeba przeprowadzać badanie katamnesticzne poszczególnych pacjentów i skuteczności ich leczenia. Ponadto, w leczeniu dostosowanym do potrzeb podkreśla się, że potrzeby poszczególnych pacjentów mogą się zmieniać. System leczenia powinien być wrażliwy na te zmiany i dążyć do kompleksowego zaspokajania obecnych potrzeb. Oznacza to również, że potrzeba opieki może utrzymywać się dłużej, wykraczając poza tak zwany okres krytyczny.

Ważna jest też kwestia specjalnych klinik wczesnego wykrywania i interwencji. Większość pacjentów ze stanami prodromalnymi leczy się u lekarzy pierwszego kontaktu i/lub w rejonowych poradniach zdrowia psychicznego, w zależności od lokalnego systemu opieki zdrowotnej. Oznacza to, że wszystkie zespoły kontaktujące się z pacjentami, którzy mają problemy psychiczne, powinny być świadome możliwości psychozy i starać się o przeprowadzanie badań przesiewowych i diagnostycznych pacjentów również pod tym kątem. Specjalistyczne kliniki mają do czynienia tylko z (niewielkim) odsetkiem pacjen-

tów zagrożonych psychozą, lecz mają do odegrania ważną rolę w zakresie edukowania społeczeństwa oraz kształcenia innych zespołów.

PIŚMIENNICTWO

1. Bleuler E. *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. New York: International University Press, 1911/1950.
2. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J et al. Basic symptoms and ultra-high risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull* (in press).
3. Bechdolf A, Wagner M, Veith V et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy in the early initial prodromal state of psychosis. *Schizophr Res* 2006; 81 (Suppl.): 22–3.
4. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085–97.
5. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–23.
6. Jones PB, Barnes TR, Davies L et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079–87.
7. Friis S, Vaglum P, Haahr U et al. Effect of an early detection programme on duration of untreated psychosis: part of the Scandinavian TIPS study. *Br J Psychiatry* 2005; 187 (Suppl. 48): s 29–s 32.
8. Alanen YO. *Schizophrenia. Its origins and need-adapted treatment*. Exeter: Karnac Books, 1997.

Zrozumienie patofizjologii kluczem do powiązania stadiów klinicznych z ukierunkowaną farmakoterapią

Understanding pathophysiology is crucial in linking clinical staging to targeted therapeutics

OLIVER D. HOWES^{1,2}, PHILIP K. MCGUIRE¹, SHITIJ KAPUR¹

¹Institute of Psychiatry, King's College London, Camberwell, UK

²PET Psychiatry Unit, MRC Clinical Sciences Centre, Hammersmith Hospital, London, UK

McGorry i wsp. w Melbourne, wraz z doborową grupą innych zespołów z całego świata walczyli przyczynili się do zmiany paradygmatu w podejściu do schizofrenii w ciągu ostatnich mniej więcej piętnastu lat. W chorobę spostrzeżoną jako nieubłagane pogarszającą się tchnęli nową nadzieję, uzyskując nowe dane i dając nowy optymizm terapeutyczny. Środowisko naukowe i klinicyści zareagowali na ich koncepcję. Szybki przegląd bazy danych PubMed pokazuje, że od roku 1993, kiedy to ukazały się pierwsze artykuły z hasłem „wczesna interwencja w schizofrenii” w tytule, opublikowano co najmniej 480 prac na ten temat, podczas gdy do roku 1992 były 22 takie publikacje. Na całym świecie w opiece psychiatrycznej dokonano rekonfiguracji, zainwestowano w powstanie zespołów wczesnej interwencji dla psychoz, nastąpiła też eksplozja badań nau-

kowych w tym obszarze. Oczywiście, w tym samym okresie miały miejsce inne zdarzenia, które przyczyniły się do optymizmu klinicznego i badawczego – na przykład, osiągnięcia badań neurobiologicznych, czy wprowadzenie nowych środków terapeutycznych – lecz niewiele innych czynników miało tak bezpośredni wpływ na sferę kliniczną i badawczą. McGorry i wsp. w swoim artykule opublikowanym w tym numerze pokazują, że nadal pełnią nadają ton ewolucji myślenia w badaniach naukowych i praktyce klinicznej w tej dziedzinie.

Na refleksję zasługuje kwestia, jak coś, co jeszcze niedawno było nie do pomyślenia – profilaktyka schizofrenii – stało się wyobrażalne, chociaż jeszcze nieosiągalne. Obecnie możemy dążyć najwyżej do profilaktyki wtórnej, czyli interwencji skierowanej do osób już mających objawy

i wykazujących upośledzenie funkcjonalne, w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa, że ich stan się pogorszy. W swoim artykule McGorry i wsp. zapożyczają z medycyny ogólnej pojęcie stadiów klinicznych, które wprowadzają w odniesieniu do psychozy, proponując trzy stadia: ultra-wysokiego ryzyka (przypuszczalne stadium prodromalne), pierwszego epizodu oraz powrotu do zdrowia. Zasadniczą przeszkodą w zastosowaniu kliniczno-patologicznego modelu stadiów do psychoz jest nasze ograniczone rozumienie ich podłoża patofizjologicznego. W prognozowaniu wyników zdrowotnych obecnie opieramy się na czynnikach czysto klinicznych, na przykład przewidując, u którego pacjenta z grupy ultra-wysokiego ryzyka rozwinie się psychoza, albo który pacjent z pierwszym epizodem psychozy dobrze zareaguje na leczenie. Podejściu temu nadal brakuje jednak wystarczającej czułości i specyficzności, a w większości przypadków także niezależnej walidacji. Co ważniejsze, nie wskazuje ono na żadne interwencje ukierunkowane na określony cel, specyficzne dla danego stadium.

Ponieważ przy różnicowaniu stadium ultra-wysokiego ryzyka i pierwszego epizodu posługujemy się kryteriami objawowymi, w tych dwóch stadiach musimy stosować odrębne interwencje, jeśli jedne chcemy nazywać „profilaktyką wtórną”, a drugie „wczesnym leczeniem”. Ponieważ McGorry i wsp. dokonują zapożyczenia z reszty medycyny, posłużymy się przykładem z reszty medycyny, aby zilustrować, o co nam chodzi. Zrozumienie patofizjologii prowadzącej do ataku serca umożliwiło klinicytom identyfikację biomarkerów ryzyka, które można połączyć tak, aby jak najtrafniej ukierunkowały interwencję. Aby zapobiec chorobie wieńcowej lekarze identyfikują pacjentów z podwyższonym poziomem cholesterolu i leczą ich odpowiednią dietą lub statynami, lub też, jeśli pacjent ma w dodatku nadciśnienie, dają mu beta-bloker. Pacjentem takim nie proponuje się jednak od razu mini-angioplastyki. Chodzi o to, że metody leczenia stosowane w profilaktyce wtórnej ukierunkowane są na procesy odmienne od tych, którymi zajmujemy się w leczeniu samej choroby. W psychozie nie jesteśmy jeszcze w tej sytuacji. Metody leczenia stosowane wobec pacjentów z pierwszym epizodem oraz oceniane u osób z objawami prodromalnymi (czyli leki przeciwpsychotyczne, terapia behawioralno-poznawcza i koordynacja przypadku) używane są także w przypadkach stwierdzonej psychozy. Co więcej, nie wiemy, jaka forma interwencji zadziała u jakiego pacjenta, ani też co dać tym, którzy źle zareagują na leczenie. Zrozumienie patofizjologii czynników ryzyka, prodromalnych objawów choroby, pierwszego epizodu, oraz czynników determinujących powrót do zdrowia i reakcję na leczenie jest podstawowym pierwszym krokiem na drodze ku wyodrębnianiu tego rodzaju stadiów klinicznych, jakiego dokonuje się w medycynie ogólnej.

Tym niemniej, są jakieś podstawy do optymizmu i nadziei, że będzie można określić patofizjologię tych stadiów. Zastosowanie standaryzowanych kryteriów do charakteryzowania osób, które prawdopodobnie są w prodromalnej fazie choroby psychotycznej [1, 2] umożliwiło perspektywne badanie rozwoju psychozy, natomiast dzięki rozwojowi służb placówek wczesnej interwencji wzrosła liczba kontaktów z pacjentami we wczesnych fazach psychozy. Pozwoliło to na prowadzenie badań w obszarze nierozstrzyg-

niętego problemu klinicznego – czy podejmować leczenie ludzi z objawami prodromalnymi – oraz ukierunkowało prace nad metodami profilaktyki wtórnej. Równocześnie umożliwiło to znaczny postęp w rozumieniu neurobiologicznego podłoża psychozy.

Badania z użyciem neuroobrazowania strukturalnego i funkcjonalnego wykazały, że liczne odchylenia od normy stwierdzone w przewlekłych zaburzeniach psychotycznych są wyraźnie widoczne nie tylko podczas pierwszego epizodu psychozy, ale także u osób z objawami prodromalnymi (przegląd badań na ten temat: [3, 4]). Nieprawidłowości te polegają na zmniejszeniu objętości istoty szarej w płatach czołowych, zakręcie obręczy i płatach skroniowych [5–9], zmianach aktywacji w tych okolicach podczas wykonywania zadań angażujących funkcje wykonawcze i pamięć operacyjną [10–11] oraz zmianach w istocie białej szlaków łączących te okolice [12]. Badania z użyciem obrazowania molekularnego i spektroskopii rezonansu magnetycznego u ludzi z objawami prodromalnymi wykazały również podwyższenie presynaptycznej funkcji dopaminowej, oraz zmiany w poziomie glutamianu oraz w receptorach serotoniny [13–16]. Ponadto, podłużne badania metodą neuroobrazowania wskazują, że niektóre z nieprawidłowości strukturalnych wyraźnie widocznych w fazie prodromalnej pogłębiają się wraz z przejściem w stadium psychozy [5]. Zmniejszanie się objętości istoty szarej wydaje się postępować po pierwszym epizodzie i może być związane z zejściem klinicznym w okresie odległym [17–19].

Badania te wprawdzie stanowią obiecujące kroki w kierunku identyfikacji czynników neurobiologicznych, na których można by oprzeć model stadiów klinicznych, lecz zanim dane z badań naukowych znajdą zastosowanie kliniczne, trzeba będzie spełnić szereg warunków. Po pierwsze, uzyskane w badaniach dane prognostyczne muszą być replikowane w niezależnych badaniach. Jeśli chodzi o nieprawidłowości strukturalne, badania takie już rozpoczęto, lecz trzeba je jeszcze podjąć w odniesieniu do zmian funkcjonalnych. Po drugie, należy określić specyfikę nie tylko dla psychozy, ale także dla wyniku funkcjonalnego i stadium choroby. Biomarkery spełniające te warunki mogą wyznaczyć jasne cele przy opracowywaniu nowych metod terapii, specyficznych dla poszczególnych stadiów [20].

Na postęp w naszej dziedzinie składa się wiele kierunków. Główne dotychczasowe osiągnięcia były wynikiem wnikliwych postępów klinicznych lub nowych leków z przemyślu farmaceutycznego. I chociaż powinniśmy być szczerze wdzięczni, że tak się stało, żaden z tych czynników nie ma bezpośredniego związku z patofizjologicznym mechanizmem choroby. W rezultacie schizofrenia jako choroba jest przedmiotem ciągłej re-konceptualizacji i redefiniowania. Gdyby zatem model stadiów klinicznych dało się zakotwiczyć na rozwijającym się podłożu patofizjologicznym, powstałaby możliwość nowej konceptualizacji, która mogłaby okazać się trwalsza niż jej wcześniejsze odpowiedniki.

PIŚMIENNICTWO

1. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence

- of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 863–5.
2. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Zeal J Psychiatry* 2005; 39: 964–71.
 3. Fusar-Poli P, Perez J, Broome B et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 465–84.
 4. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC et al. Molecular imaging studies of the striatal dopaminergic system in psychosis and predictions for the prodromal phase of psychosis. *Br J Psychiatry* 2007; 191(Suppl. 51): s 13–8.
 5. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361: 281–8.
 6. Borgwardt SJ, Riecher-Rossler A, Dazzan P et al. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1148–56.
 7. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J et al. Structural brain abnormalities in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Br J Psychiatry* 2007; 191(Suppl. 51): s69–s75.
 8. Lappin J, Dazzan P, Morgan K et al. Duration of prodromal phase and severity of volumetric abnormalities in first episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 123–7.
 9. Meisenzahl E, Koutsouleris N, Gaser C et al. Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* (in press).
 10. Broome M, Matthiasson P, Fusar-Poli P et al. Neural correlates of executive function and working memory in the 'at-risk mental state'. *Br J Psychiatry* (in press).
 11. Morey RA, Inan S, Mitchell TV et al. Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 254–62.
 12. Walterfang M, McGuire P, Yung A et al. White matter volume changes in people who develop psychosis. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 1–6.
 13. Howes OD, Montgomery A, Asselin MC et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (in press).
 14. Hurlmann R, Matusch A, Kuhn KU et al. 5-HT2A receptor density is decreased in the at-risk mental state. *Psychopharmacology* 2008; 195: 579–90.
 15. Wood SJ, Berger G, Velakoulis D et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull* 2003; 29: 831–43.
 16. Stone JM, McLean MA, Lythgoe DJ et al. Brain glutamate and grey matter volume in the early phase of psychosis. *Schizophr Res* 2008; 98: 115–6.
 17. Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y et al. Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 773–83.
 18. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2057–66.
 19. Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ et al. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52: 37–46.
 20. McGuire P, Howes O, Stone J et al. Functional neuroimaging as a tool for drug development in schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 91–8.

Wdrażanie wczesnej interwencji w psychozie w świecie rzeczywistym: zasoby, modele finansowania i praktyka oparta na dowodach naukowych

*Real-world implementation of early intervention in psychosis:
resources, funding models and evidence-based practice*

ERIC Y.H. CHEN, GLORIA H.Y. WONG, MAY M.L. LAM, CINDY P.Y. CHIU, CHRISTY L.M. HUI

Department of Psychiatry, University of Hong Kong, Hong Kong

Wielokrotnie zwracano uwagę, że praktyka kliniczna często oparta jest nie na dowodach naukowych, lecz na tym, co zdarzyło się w przeszłości. Po raz pierwszy w historii psychiatrii gromadzi się obecnie dowody naukowe jako racjonalną podstawę dla wczesnej interwencji. Skuteczne wdrożenie owej wczesnej interwencji jest jednak nadal w sposób nieunikniony zdeterminowane przez wiele czynników kontekstualnych, niezwiązanych z poziomem naszej wiedzy. Poza spostrzeganiem i dynamiką grupową, jak podkreślają w swym artykule McGorry i wsp., dostępność zasobów i lokalne modele finansowania należą do czynników, od których zależy świadczenie opieki zdrowotnej dla osób z wczesną psychozą w świecie rzeczywistym.

Tam, gdzie zasoby w opiece psychiatrycznej są niewielkie, prowadzenie systematycznych badań przesiewowych i interwencji profilaktycznych skierowanych do osób z gru-

py ultra-wysokiego ryzyka pozostaje trudne. W niektórych rejonach przyjęto strategię koncentrowania świadczeń na „stadium 2”, czyli na wczesnym wykrywaniu i leczeniu pierwszego epizodu psychozy. W Hong Kongu ograniczone publiczne środki finansowe przeznaczają się na optymalizację leczenia przez pierwsze 2 lata możliwej do zdiagnozowania choroby psychicznej [1]. Chociaż podejście to oznacza, że być może niektórym stadiom psychozy poświęca się za mało uwagi, gromadzone dane dotyczące relacji koszt-efektywność w programach wczesnej interwencji dadzą bardziej konkretne podstawy teoretyczne do dalszego postępowania.

Pełnione przez świadczeniodawców role „inicjatorów zmian”, „późnej większości” czy „maruderów” mogą być w dużej mierze zdeterminowane przez lokalne modele finansowania opieki zdrowotnej lub metody płatności. Badania