

Etapy przebiegu schizofrenii – koncepcja stagingu

Stages of the clinical course of schizophrenia – staging concept

Paweł Wójciak, Agnieszka Remlinger-Molenda, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Summary

Clinical staging is a tool useful in medical sciences. It assumes the presence of three key elements. Firstly, pathologic indices are progressing in subsequent stages. Secondly, the patients in the individual stages present similar pathological changes. Thirdly, treatment should be most effective in the earlier stages. Such model is particularly well established in the treatment of malignancies. Staging is useful here to define prognosis, to evaluate the results of treatment, facilitate the exchange and comparison of information among treatment centres. There is much data describing a similar model for mental illnesses including schizophrenia. There are two theories supporting the staging model for schizophrenia: the neurodevelopmental hypothesis and allostatic load concept. Both theories make a theoretical premise for creating the staging model for schizophrenia. We can describe at least three stages in the development of a schizophrenic illness: the prodrome, the first episode and chronic phase. Each stage is reflected by anatomical and functional changes in the brain. Therefore, a clinical staging model can describe a development of schizophrenia over time, to help selecting adequate treatments that are particularly relevant to a given stage and to show the relations between known biological markers and psychosocial risk factors and the stage of the illness.

Słowa kluczowe: schizofrenia, staging, fazy

Key words: schizophrenia, staging, phases

Koncepcja stagingu w medycynie

W wielu dziedzinach medycyny od lat funkcjonuje podział przebiegu choroby na poszczególne etapy (ang. stages) ogólnie określane jako staging. Dotyczy schorzeń, dla których opisano poszczególne etapy rozwoju nie tylko w kontekście zachodzących zmian anatomopatologicznych i fizjologicznych, ale także specyficznych dla danej

fazy metod terapeutycznych [1]. W związku z tym model stajingu zakłada rozwojowy charakter schorzenia, który spełniać musi trzy następujące warunki:

- a) w kolejnych fazach nasilenie objawów musi być większe,
- b) przejście do kolejnej fazy musi wiązać się z typowym obrazem klinicznym,
- c) leczenie w początkowych fazach choroby wykazuje większą skuteczność [2].

Koncepcja stajingu zakłada wykorzystanie tego modelu w celach diagnostycznych i poznawczych, tak więc konstrukcja poszczególnych faz musi opierać się na ściśle udokumentowanych przesłankach anatomicznych, fizjologicznych, biochemicznych oraz klinicznych. Na podstawie powyższego modelu proponowana terapia będzie wdrożona wcześniej, będzie bezpieczniejsza, bardziej efektywna oraz wynikająca z określonych biologicznych podstaw. Również ocena skuteczności leczenia będzie bardziej precyzyjna w kontekście zarówno klinicznym, jak i obciążenia ekonomicznego [3].

W najbardziej klasycznym ujęciu pojęcie stajingu odnosi się do chorób nowotworowych. Prekursorem badań w tym zakresie był amerykański patolog Albert Broders. W 1920 roku zaproponował numerację stadiów nowotworu z niezależnym znaczeniem prognostycznym dla każdej z faz. System ten uzyskał powszechną akceptację [4], a z czasem rozwinął się w obecnie obowiązującą klasyfikację TNM (tumor node metastasis), gdzie T oznacza wielkość pierwotnego guza, N – zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, M zaś obecność lub brak odległych przerzutów [1]. System ten pozwala na zastosowanie standardowych metod diagnostycznych i terapeutycznych, wystandardyzowaną ocenę efektów leczenia oraz wymianę informacji między różnymi ośrodkami. Innym przykładem wykorzystania stajingu do kompleksowej oceny oraz leczenia jest choroba niedokrwienna serca. Wdrożenie procedur stajingu pozwala na indywidualną ocenę ryzyka rozwoju choroby (czynniki genetyczne, styl życia), postępu schorzenia (np. nadciśnienie, zespół metaboliczny) oraz nasilenia jawnych objawów klinicznych (np. dusznicy bolesnej) [5]. W konsekwencji zastosowane leczenie może mieć charakter dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta oraz fazy schorzenia, począwszy od działań prewencyjnych (dieta, ćwiczenia fizyczne), przez farmakologiczne, aż do metod chirurgicznych włącznie (stenty, pomostowanie itp.) [5]. Skuteczność diagnostyczna oraz terapeutyczna stajingu dodatkowo poszerzona o możliwość międzyośrodkowej wymiany informacji oraz doświadczeń doprowadziła do upowszechnienia się tej metody w wielu często odległych obszarach medycyny, między innymi w leczeniu otyłości [6], stwardnienia zanikowego bocznego [7] lub choroby Chagasa (trypanosomoza amerykańska) [8].

Staging w zaburzeniach psychicznych

Kliniczna przydatność stajingu zachęciła przedstawicieli innych dziedzin medycyny, w tym psychiatrów, do prób przeniesienia tego modelu na grunt ich działalności. W psychiatrii ustalenie ścisłych kryteriów diagnostycznych dla poszczególnych faz choroby, zgodnie z zasadą stajingu, pozwoli odróżnić wczesne symptomy choroby od wariantów rozwojowych lub prawidłowych zachowań charakterystycznych dla

danego etapu życia człowieka [9]. Współczesne klasyfikacje, głównie w zakresie zaburzeń psychiatrycznych i nastroju, mające już prawie stuletnią tradycję, cechują się niską wartością diagnostyczną do momentu pełnego rozwoju choroby. Brak ścisłych kryteriów diagnostycznych dla wczesnej fazy choroby prowadzi do stosowania wysokich dawek leków lub poszerzania wskazań dla ich stosowania bez jednoznacznych dowodów klinicznych [9]. Prowadzi to do działań niezgodnych z wytycznymi wielu grup eksperckich określających standardy leczenia schizofrenii, które zalecają wprowadzenie możliwie ostrożnej terapii neuroleptycznej w momencie spełnienia ściśle określonych kryteriów diagnostycznych choroby [10]. Wprowadzenie stagingu pozwoli także na odejście od nekającego współczesną psychiatrię determinizmu na rzecz nowoczesnego podejścia uwzględniającego uwarunkowania genetyczne i środowiskowe oraz ich wpływ na początek i przebieg schorzeń. Nie mniej istotny wydaje się fakt znaczącego rozpowszechnienia zaburzeń psychicznych oraz to, że większość poznanych schorzeń psychicznych rozpoczyna się przed ukończeniem 25. roku życia, często ewoluując z wczesnych zaburzeń rozwojowych do pełnego zespołu chorobowego [11].

Konkretne propozycje użycia modelu stagingu w psychiatrii zaproponowali w 1993 roku Fava i Kellner [12], postulując jego użyteczność dla opisu schizofrenii, zaburzeń depresyjnych nawracających oraz zaburzeń lękowych. W ostatnich latach pojawiły się liczne, dobrze udokumentowane propozycje stagingu dla choroby afektywnej dwubiegunowej oraz choroby afektywnej jednobiegunowej. W Polsce wyczerpujący przegląd piśmiennictwa dla tych propozycji znaleźć można w pracach poglądowych Ferensztajn i Rybakowskiego [13] oraz Ferensztajn i wsp. [14]. Także schizofrenia doczekała się prób opisu jej przebiegu zgodnie z zasadami stagingu.

Schizofrenia jako zaburzenia neurorozwojowe

Aby stworzyć podobny model dla schizofrenii, należało wykazać obecność w tej chorobie ograniczonych etapów znajdujących odzwierciedlenie w zmianach anatomicznych i fizjologicznych mózgu z towarzyszącymi im charakterystycznymi objawami klinicznymi [1]. W tym kontekście model stagingu uzupełnia się bardzo dobrze z neurorozwojową koncepcją schizofrenii. Zgodnie z tą koncepcją etiologiczne i patologiczne czynniki choroby występują na długo przed wystąpieniem jej objawów klinicznych [15]. Uwarunkowania genetyczne i czynniki środowiskowe pojawiające się już w okresie życia płodowego, najczęściej pod koniec pierwszego i na początku drugiego trymestru ciąży, prowadzą do zmian w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu w okresie wczesnej młodości oraz dorosłości [16]. Prawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego może być zaburzony przez wiele czynników środowiskowych, takich jak niedokrwienie okołoporodowe, krwawienia dokomorowe [16], cukrzyca, krwawienia w okresie ciąży, konflikt serologiczny, niska masa urodzeniowa, poród przedwczesny [17] oraz infekcje wirusowe [18]. Hare i wsp. [19] oraz Machon i wsp. [20] opisali statystycznie częstsze występowanie schizofrenii u dzieci urodzonych późną zimą i wczesną wiosną jako konsekwencji zakażeń wirusem grypy u ich matek. Obecnie, poza wirusem grypy, postuluje się także udział wirusa różyczki, wirusów

z grupy Herpes i cytomegalowirusów [16], reowirusów [18], a także innych drobno-ustrojów, np. pierwotniaka *Toxoplasma gondii* [21]. Wirusy działają bezpośrednio na rozwijający się płód [22] poprzez aktywację układu cytokin, głównie tzw. prozapalnych (m.in. IL-1, IL-2, TNF-alfa) w organizmie matki lub płodu [23], a także poprzez wpływ na ekspresję genów w mózgu rozwijającego się płodu [16]. Wymienia się także szereg innych czynników o charakterze środowiskowym mogących zaburzać rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Zalicza się do nich między innymi urazy głowy w dzieciństwie. Nieprawidłowości w rozwoju mózgu mogą także mieć charakter wtórny, wynikający z genetycznie uwarunkowanych zaburzeń funkcji poznawczych, u osób obciążonych ryzykiem rozwoju schizofrenii [17]. Traktowanie zaburzeń poznawczych jako pierwotnych w przebiegu schizofrenii stanowi powrót do klasycznej koncepcji Kraepelina kładącej nacisk na wyjściowe zaburzenie tych właśnie funkcji u chorych. Według Kahna u chorych na schizofrenię pogorszenie funkcji poznawczych i osłabienie inteligencji poprzedzają o kilka lat wystąpienie psychozy [24]. Do innych mechanizmów środowiskowych zaliczyć należy stosowanie w wieku młodzieńczym kanabinoli powodujących według niektórych badań 4-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania na schizofrenię [17]. Do innych czynników środowiskowych zwiększających ryzyko rozwoju schizofrenii zalicza się także migrację [25] oraz urbanizację [26]. Mechanizm ich wpływu na rozwój ośrodkowego układu nerwowego wymaga dalszych badań, wydaje się jednak, że kluczową rolę odgrywają tutaj czynniki toksyczne (zanieczyszczenie środowiska), dieta, infekcje oraz stres [17].

Dowody neurobiologiczne dla koncepcji stagingu w świetle neurorozwojowej teorii schizofrenii

Już pierwsze badania obrazowe struktury ośrodkowego układu nerwowego w schizofrenii wskazywały na poszerzenie komór bocznych, komory trzeciej oraz szczeliny i bruzdy mózgu. W badaniu Johnstone i wsp. [16] stwierdzono zaniki korowe, zmniejszenie objętości ciała migdałowatego, wzgórza oraz hipokampa. Wyniki uzyskiwane w późniejszych badaniach obrazowych oraz czynnościowych potwierdzały obecność istotnych różnic w strukturze i funkcji mózgu między osobami chorymi na schizofrenię oraz grupą kontrolną. Badacze z grupy McGorry'ego obserwowali między innymi zmniejszenie objętości istoty szarej w korze czołowej w początkowym okresie choroby, z tendencją do nasilania zmian w okresach późniejszych. Nie obserwowano poszerzenia komór bocznych w fazie początkowej, pojawiało się ono w późniejszych fazach; podobne rezultaty uzyskano dla hipokampa, zakrętu skroniowego górnego oraz kory wyspy [2]. Zmiany te nasilały się znacząco w późnych fazach choroby. Podobne wyniki uzyskano oceniając objętość istoty białej. Różnice między grupą kontrolną a osobami chorymi pojawiały się już na początku choroby, dotyczyły głównie prawego górnego płata skroniowego oraz ciała modzelowatego (zakręt przedni), zmiany postępowały w trakcie trwania procesu chorobowego, w odniesieniu np. do ciała modzelowatego w fazie późnej dotyczyły już kolana przedniego, tylnego oraz cieśni [2]. Badania z wykorzystaniem czynnościowego rezonansu magnetycznego wykazały spadek aktywności wielu regionów kory (głównie w korze przedczołowej)

między osobami z grupy kontrolnej a chorymi na schizofrenię, proporcjonalny do poszczególnych faz choroby [2]. Podkreślić jednak należy, iż ukazują się także prace, w których autorzy nie obserwowali większych zmian w strukturze mózgu lub były one trudne do jednoznacznego zakwalifikowania [27, 28].

W badaniach przy użyciu spektroskopii MR-SMR wykazano istnienie różnic w stężeniu N-acetyloasparginianu (NAA) i różnych fosfomonoestrów w korze skroniowej i przedczołowej. Stężenia tych substancji mogą odzwierciedlać masę neuronów i gleju. Stężenia NAA są obniżone w okolicy skroniowej już podczas pierwszego epizodu. Badania chorych w pierwszym epizodzie schizofrenii wskazują na obniżenie stężeń fosfomonoestrów w korze przedczołowej, sugerując wzrost metabolizmu fosfolipidów, prawdopodobnie w wyniku zaburzeń w obrębie błon komórkowych, powstałych w odpowiedzi na proces patologiczny, taki jak wyraźna redukcja połączeń synaptycznych. W badaniach pacjentów w różnych stadiach choroby stwierdzono wyższe stężenie glutaminy niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej, korelowało ono pozytywnie z czasem trwania choroby [13].

Poza odchyleniami w badaniach neuroobrazowych i czynnościowych mózgu w przebiegu schizofrenii mogą pojawiać się także tak zwane miękkie objawy neurologiczne (neurological soft signs – NSS), odróżniające osoby zdrowe od chorych oraz osoby chore w poszczególnych fazach procesu schizofrenicznego [29]. Miękkie objawy neurologiczne oznaczają nieznaczne, obiektywnie mierzalne nieprawidłowości neurologiczne o określonej lokalizacji w mózgu, odzwierciedlające zaburzenia połączeń podkorowo-korowych lub korowo-korowych [26]. Do najbardziej znamienych należą między innymi obustronne wygaszanie, integracja wzrokowo-słuchowa, błędy w teście palec–nos, odruchy (gładzinowy, żuchwowy, pyszczkowy i inne). Ponieważ NSS mają związek z poszerzeniem komór mózgu i zmniejszeniem niektórych jego obszarów, ich nasilenie oraz obecność mogą korelować z poszczególnymi fazami schizofrenii zgodnie z założeniami teorii neurorozwojowej i stagingu [29].

Uzupełnieniem neurorozwojowej teorii schizofrenii może być koncepcja allostazy, która tłumaczy kaskadę procesów patofizjologicznych prowadzących w konsekwencji do rozwoju schorzenia, zwłaszcza w aspekcie stopniowego rozwoju dysfunkcji oraz poszczególnych etapów tego procesu. Koncepcja allostazy zakłada utrzymanie stałości środowiska wewnętrznego poprzez zmianę funkcjonowania określonych układów organizmu, tzw. mediatorów allostazy. W odpowiedzi na przedłużające się działanie czynników patogenetycznych kumulacja efektów allostazy skutkuje rozwojem wieloukładowych niekorzystnych zmian w organizmie, tzw. obciążenia allostatycznego (allostatic load – AL) [30]. Do mediatorów allostazy zaliczamy między innymi hormony, neuroprzebieżniki, neurotrofiny, mediatory stresu oksydacyjnego oraz wykładniki procesów zapalnych [31]. Do czynników wyzwalających kaskadę procesów allostazy zaliczyć należy także zmiany w strukturze i funkcji komórek nerwowych w schizofrenii, takie jak zaburzenia metabolizmu fosfolipidów błonowych [32], zaburzenia funkcji receptorów dla mediatorów układu odpornościowego [33], zaburzenia struktury i funkcji dendrytycznej oraz aksonalnej komórek [34]. W tym ujęciu teoria allostazy wpisuje się i uzupełnia z koncepcją stagingu. Obciążenie allostatyczne przebiega w kilku etapach. W odpowiedzi na czynniki stresowe uruchamiane są tak

zwane pierwotne mediatory (glikokortykoidy i katecholaminy). Powodują one szereg procesów zachodzących na poziomie komórkowym (odpowiedź zapalna, stres oksydacyjny, aktywacja neurotrofin i cytokin). W kolejnym etapie pojawiają się efekty na poziomie tkanek i narządów (zmiana masy ciała, wahania ciśnienia, zmiany w zakresie poziomu cholesterolu, glikozylowanej hemoglobiny, białka C-reaktywnego, insuliny, fibrynogenu itp.). Końcowym etapem, a zarazem efektem obciążenia allostacyjnego, jest zespół chorobowy (np. schizofrenia) [31].

Zgodnie z teorią neurorozwojową czynniki zaburzające rozwój mózgu zwiększają podatność na rozwój psychozy. W fazie przedchorobowej stres powodujący obciążenie allostacyjne wraz z biologiczną predyspozycją staje się czynnikiem spustowym początku psychozy. Ponadto zjawiska obciążenia allostacyjnego pojawiające się w przebiegu klinicznie jawnej psychozy pogarszają jej przebieg i rokowanie, prowadzą także do współwystępowania schorzeń psychicznych i somatycznych oraz postępu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym [31].

Koncepcje stajingu w schizofrenii

Badania nad przebiegiem schizofrenii z uwzględnieniem fazy przedchorobowej i zwiastunowej oraz koniecznością adekwatnej i szybkiej interwencji już na tym etapie mają stosunkowo krótką historię – w bazie PubMed pierwszy artykuł zatytułowany „Wczesna interwencja w schizofrenii” pojawił się w 1993 roku [35]. Dopiero rozwój nowoczesnych metod neuroobrazowania, badań funkcjonalnych oraz genetycznych pozwolił na szersze niż tylko kliniczne spojrzenie na schizofrenię jako chorobę neurorozwojową ze wszystkimi tego konsekwencjami.

W ujęciu klasycznym schizofrenia jest chorobą przebiegającą w trzech etapach, wśród których wyróżniamy fazę prodromalną, pierwszy epizod oraz fazę przewlekłą [36]. Badania neuroobrazowe oraz neuropsychologiczne oceniające funkcje poznawcze wskazują na obecność fazy przedprodromalnej z dyskretnymi często zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w rozwoju społecznym i emocjonalnym [37]. Za kluczową w zakresie badań neuroobrazowych uznaje się pracę Pantelisa i wsp. [38], w której opisali oni uwidocznione za pomocą rezonansu magnetycznego zmiany neuroanatomiczne w strukturach mózgu osób chorych na schizofrenię w poszczególnych fazach choroby. Wykazali między innymi charakterystyczny dla fazy prodromalnej ubytek substancji szarej mózgu w okolicy skroniowej i czołowej [38]. Marshall i wsp. [39] zwrócili uwagę, że zmiany te zachodzą najszybciej w pierwszych miesiącach, a nawet tygodniach psychozy. Badania aktywności mózgu przy wykorzystaniu czynnościowego rezonansu magnetycznego wykonali Broome i wsp. [40]. Porównano grupę osób z ryzykiem rozwoju psychozy, osób z pierwszym epizodem choroby oraz grupę kontrolną. Osoby z grupy ryzyka cechowały się gorszą aktywnością lewej dolnej kory ciemieniowej w stosunku do grupy kontrolnej, ale wyższą niż w grupie osób z jawną klinicznie psychozą. Wskazuje to na kaskadowy charakter narastania zmian w mózgu osób predysponowanych do rozwoju psychozy. Autorzy tych badań, zgodnie z koncepcją stajingu, wprowadzili pojęcie tak zwanej grupy wysokiego ryzyka (ultra high risk – UHR). Zaliczają do niej osoby z rodzinnym

obciążeniem psychozą, subklinicznymi objawami psychotycznymi oraz deficytami funkcjonowania. Bardziej precyzyjną definicję UHR przedstawili Young i wsp. [41]. Do grupy tej proponują zaliczyć osoby w wieku 14–29 lat, u których zaobserwowano co najmniej jeden z poniższych czynników:

- a) w ciągu ostatnich 12 miesięcy zwiewne objawy psychotyczne,
- b) krótkotrwały ostry epizod psychotyczny trwający nie dłużej niż 7 dni, ze spontaniczną remisją,
- c) cechy osobowości schizotypowej,
- d) osoby, u których zaobserwowano pogarszające się funkcjonowanie społeczne, rodzinne lub zawodowe w ciągu ostatniego roku.

Słuszność wyodrębnienia tak opisanej grupy ryzyka potwierdziły badania, w których wykazano, że u 40% z tych osób w ciągu 12 miesięcy dochodzi do rozwoju pełnoobjawowej psychozy. Podsumowując przebieg procesów zachodzących w mózgu osób z predyspozycją do psychozy schizofrenicznej (UHR), Moller [42] wyróżnił trzy fazy zmian: proces neurorozwojowy w fazie przedchorobowej związany z czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, okres intensywnych zmian we wczesnym wieku dojrzałym związanych z procesami apoptozy i przebudowy dorosłego mózgu oraz fazę zmian pojawiającą się wraz z pierwszym epizodem psychozy.

Omawiając sugerowane zmiany w strukturze i funkcji mózgu w poszczególnych fazach rozwoju schizofrenii, należy jednak podkreślić, iż część tych zmian może wynikać nie z samego procesu chorobowego, lecz być uwarunkowana innymi czynnikami, takimi jak stres, substancje psychoaktywne, uboga dieta, palenie tytoniu, czynniki społeczne i ekonomiczne, a także leki inne niż neuroleptyki [38].

Opierając się na teoretycznych podstawach stagingu, wielu badaczy proponowało autorskie koncepcje opisu schizofrenii. Wydaje się, że za istotne uznać powinno się te, które wykorzystują obiektywne dane badawcze, zgodnie z zasadami klinimetrii (dziedziny wiedzy medycznej, której celem jest opracowanie i stosowanie metod umożliwiających pomiar zjawisk klinicznych występujących u chorego) [12, 43]. Pierwsza propozycja stagingu dla psychiatrii wykorzystująca metody klinimetrii pochodzi z 1993 roku. Fava i Kellner [44] zaproponowali pięć etapów opisujących rozwój i przebieg schizofrenii:

- Etap 1 – faza prodromalna traktowana jako zaburzenia afektywne oraz objawy negatywne z upośledzeniem funkcjonowania,
- Etap 2 – ostry epizod psychotyczny,
- Etap 3 – faza rezydualna,
- Etap 4 – przedchroniczny (między 6. a 24. miesiącem trwania choroby),
- Etap 5 – chroniczny (powyżej 24. miesiąca trwania choroby).

Agius [1] zaproponował model czterofazowy: okres dużego ryzyka rozwoju, pierwszy epizod, okres krytyczny i faza przewlekła. W formie bardziej rozbudowanej ujął to McFarlane [45]:

- Faza 1 – przedchorobowa (premorbid state), subtelne wykładniki zaburzeń myślenia i funkcjonowania,

- Faza 2 – zwiastunowa (prodrome stage), subtelne objawy psychiatryczne niespełniające kryteriów rozpoznania schizofrenii,
- Faza 3 – pierwszy pełnoobjawowy epizod psychozy, 75% szans na nawrót, 25% szans na pełną remisję,
- Faza 4 – przewlekła choroba, liczne nawroty, znaczne zaburzenia funkcjonowania.

Najbardziej rozbudowany schemat postępowania w schizofrenii na podstawie zasad stagingu zaproponowali McGorry i wsp. W modelu tym autorzy wyodrębnili osiem faz rozwoju choroby. Dla każdej fazy zdefiniowali charakterystykę obrazu klinicznego, rodzaj stosowanej interwencji oraz specyficzne markery biologiczne. W tabeli 1 podsumowano najważniejsze założenia koncepcji stagingu w schizofrenii w ujęciu McGorry'ego [9].

Model McGorry'ego charakteryzuje się najbardziej kompleksowym i pełnym podejściem zarówno diagnostycznym, jak i terapeutycznym. Podstawą kwalifikacji do poszczególnych faz jest nie tylko obraz kliniczny schorzenia, ale także markery biologiczne. Tak zwane endofenotypy to behawioralne i neurofizjologiczne wskaźniki sugerujące ryzyko rozwoju schizofrenii [46]. Jak wskazują ostatnie badania, ich rola diagnostyczna jest coraz bardziej istotna, ponieważ 73% psychoz poprzedzone jest w okresie od roku do dwóch lat niespecyficznymi objawami, tylko 18% przebiega z ostrym początkiem i prodromami trwającymi około czterech tygodni [40]. Dodatkowo McGorry wskazuje na kontekst społeczny rozwoju choroby, identyfikując między innymi źródła informacji na temat pacjenta. Co zaś najważniejsze, wskazuje na zgodne z zasadą stagingu określone schematy postępowania adekwatne do fazy i stopnia nasilenia choroby.

Implikacje terapeutyczne stagingu w schizofrenii

Celem koncepcji stagingu jest poprawa sprawności diagnostycznej w schizofrenii, jak również poszerzenie i ujednoczenie strategii terapeutycznych. Na podstawie modelu McGorry'ego sugeruje się etapy terapii opisane poniżej.

W etapie 1 (faza prodromalna) celem jest zapobieżenie rozwojowi pełnoobjawowej psychozy [1] oraz zahamowanie procesów apoptozy i uszkodzeń związanych ze stresem oksydacyjnym. Zaleca się stosowanie terapii rodzinnej, terapii behawioralno-poznawczej, substancji neuroprotektynnych (np. kwasów omega-3) oraz zapobieganie uzależnieniom [9]. W etapie 2 (pierwszy epizod psychozy i pierwsze trzy lata choroby) interwencja ma na celu redukcję ostrych objawów choroby, zahamowanie deficytów poznawczych oraz powrót do aktywności rodzinnej i zawodowej. Wraz z leczeniem neuroleptycznym zaleca się monitorowanie funkcji poznawczych, leczenie depresji popsychotycznej, terapię rodzinną i poznawczą oraz psychoedukację. Ostatecznym celem terapii jest uzyskanie pełnej remisji objawów i zapobieżenie nawrotowi psychozy [47]. W etapie 3 (przewlekła psychoza) terapia powinna zapobiegać kolejnym zaostrzeniom choroby z wykorzystaniem klozapiny, leków o przedłużonym działaniu oraz nowych leków neuroleptycznych wraz z psychoedukacją i socjoterapią w celu podtrzymania funkcjonowania społecznego, rodzinnego i zawodowego chorego [1].

Tabela 1. Etapy przebiegu schizofrenii (staging) według McGorry'ego i wsp. [9]

Faza	0	1a	1b	2	3a	3b	3c	4
Objawy	Bez objawów. Ryzyko rozwoju psychozy	Lagodne lub niespecyficzne objawy, łagodne deficyty neuropoznawcze, zaburzenia nastroju	Podprogowe lub umiarkowane objawy, umiarkowane deficyty neuropoznawcze, skala GAF 70	Pierwszy epizod psychozy lub znaczne zaburzenia nastroju (mania lub przewlekła depresja), skala GAF 30-50	Niepełna remisja objawów	Nawrót objawów psychoicznych lub zaburzeń nastroju, objawy rezydualne, postępujące deficyty neuropoznawcze	Wielokrotne nawroty objawów	Przebieg przewlekły, bez remisji, znaczna niepełnosprawność
Markery	Ruch wodzenia, test niacynowy, deficyty węchowe, wskaźniki funkcji osi PPN, oboczna rywalizacja, hamowanie przedsygnalowe, fala niezgodności, potencjał wywołany P50	Jak w 0	Test niacynowy, poziom kwasu foliowego, markery stresu oksydacyjnego, wskaźniki funkcji osi PPN, rezonans magnetyczny, spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego	Jak w 1b	Jak w 1b	Jak w 1b	Jak w 1b	Jak w 1b
Leczenie	Psychoedukacja, trening funkcji poznawczych i społecznych	Terapia rodzinna, doradztwo, prewencja uzależnień	Terapia rodzinna, terapia behawioralno-poznawcza, prewencja uzależnień, substancje neuroprotektoryjne (np. kwasy omega-3)	Terapia rodzinna, terapia uzależnień, neuroleptyki atypowe, leki przeciwdepresyjne i normotymiczne, rehabilitacja	Jak dla fazy 2 z niezbędnymi dodatkowymi oddziaływaniami farmakologicznymi i psychospołecznymi	Jak dla fazy 3a z naciskiem na zapobieganie nawrotom	Jak dla fazy 3b z naciskiem na stabilizację objawów	Jak dla fazy 3c z dodaniem klozapiny i wsparciem społecznym

Na szczególną uwagę zasługują propozycje interwencji we wczesnej fazie procesu chorobowego. Badania wykazują, że działania podjęte już w fazie prodromalnej, nawet jeśli nie zahamują rozwoju objawów psychiatrycznych, to znacząco poprawiają późniejsze funkcjonowanie chorego [48]. Badanie, w którym grupę pacjentów o profilu UHR objęto wczesną interwencją farmakoterapeutyczną oraz psychoterapeutyczną, wykazało zmniejszoną częstość rozwoju psychozy, tj. 9,7% w porównaniu z 35% z grupy kontrolnej [49]. Interesujące wyniki uzyskano także w badaniu, podczas którego porównano częstość rozwoju pełnobjawowej psychozy w grupie UHR podzielonej na podgrupę z terapią behawioralno-poznawczą oraz podgrupę kontrolną (6% vs. 26%) [50]. Jako potencjalną możliwość wczesnej farmakoterapii wskazuje się na wielonienasycone kwasy tłuszczowe (essential fatty acid – EFA). W badaniu z 2010 roku grupa pacjentów spełniająca kryteria fazy Ib według McGorry’ego podzielona została na podgrupę przyjmującą EFA oraz podgrupę z placebo. W ciągu 52 tygodni badania u 27,5% pacjentów z grupy placebo doszło do rozwoju fazy II w porównaniu z 5% z grupy przyjmującej wielonienasycone kwasy tłuszczowe [51]. Powyższe metody wydają się skuteczne tylko w odniesieniu do fazy Ib, ich skuteczność terapeutyczna w fazie II i dalszych jest zdecydowanie mniejsza [2].

Obiecujące wyniki powyższych obserwacji skłaniają do propozycji stworzenia strategii tak zwanej profilaktyki celowanej (indicated prevention) mającej na celu wśród osób zagrożonych psychozą wczesne rozpoznawanie oraz szybką eliminację tak zwanych „warning signs”, czyli sygnałów ostrzegawczych [52].

Podsumowanie

Zastosowanie metody stajingu w psychiatrii budzi nadzieję na poprawę opieki oraz lepsze rezultaty stosowanego leczenia u osób cierpiących na poważne schorzenia psychiczne. Nie można jednak pominąć pewnych wątpliwości, które wiążą się z powyższym podejściem diagnostyczno-terapeutycznym. Niewątpliwym ograniczeniem metody stajingu jest fakt, iż ocena wielu objawów jest retrospektywna, część zaś objawów (na przykład zaburzenia nastroju, kłopoty z koncentracją, zaburzenia snu, objawy nerwicowe) ma charakter niespecyficzny. Podobnie ocena skuteczności leczenia może wzbudzać kontrowersje. Obserwowane objawy mogą mieć charakter rezydualny, ale także stanowić rozwinięcie lub ekspresję przedchorobowych cech osobowości. Poza wpływem osobowości pacjenta na kształtowanie objawów oraz przebieg samej choroby także czynniki psychologiczne (na przykład traumatyczne urazy psychiczne) oraz socjoekonomiczne (na przykład wsparcie środowiskowe) mają większe znaczenie w schorzeniach psychicznych niż w klasycznych schorzeniach somatycznych, dla których model stajingu funkcjonuje od lat [53].

Pojawiają się także dylematy etyczno-moralne związane z niewątpliwą stygmatyzacją oraz zakresem informowania pacjenta o hipotetycznej często możliwości rozwinięcia się choroby psychicznej. Niezbędna wydaje się też świadoma zgoda pacjenta na włączenie procedur terapeutycznych przed kliniczną manifestacją choroby, a także bardzo ścisła współpraca pod kątem oceny uzyskiwanych korzystnych rezultatów oraz ewentualnych działań ubocznych lub niepożądanych.

Powyższe wątpliwości skłaniają niektórych autorów [53] do propozycji stworzenia indywidualnych klasyfikacji metodą stagingu dla każdego pacjenta, z uwzględnieniem jednostkowego przebiegu schorzenia oraz pełnego kontekstu psychospołecznego.

Niezależnie od powyższych wątpliwości oraz możliwości praktycznego zastosowania stagingu w psychiatrii jest to metoda, która – nawiązując do holistycznego spojrzenia na chorego i jego cierpienie – daje nadzieję na pełniejsze wykorzystanie posiadanego przez współczesną psychiatrię arsenału diagnostyczno-terapeutycznego.

Piśmiennictwo

1. Agius M, Goh C, Ulhaq S, McGorry P. *The staging model in schizophrenia, and its clinical implications*. Psychiatr. Danub. 2010; 22(2): 211–220.
2. Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis CH. *Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychiatric disorders: from the AT-risk mental state to chronic schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2011; 70: 619–625.
3. McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung A, Pantelis C, Jackson HJ. *Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health*. Med. J. 2007; 187(7): 40.
4. Wright JR Jr, Albert C. *Broders paradigm shifts involving the prognostication and definition of cancer*. Arch. Pathol. Lab. Med. 2012; 136: 1437–1446.
5. Hickie IB, Scott J, McGorry PD. *Clinical staging for mental disorders: a new development in diagnostic practice in mental health*. Med. J. 2013; 198(9): 461–462.
6. Sharma AM, Kushner RF. *A proposed clinical staging system for obesity*. Int. J. Obes. 2009; 33: 289–295.
7. Bolendra R, Jones A, Jivraj N, Steen N, Young CA, Shaw PJ. i wsp. *Use of clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis for phase 3 clinical trials*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2015; 86(1): 45–49.
8. Jackson Y, Getaz L, Wolff H, Holst M, Mauris A, Tardin A. i wsp. *Prevalence, clinical staging and risk for blood-borne transmission of Chagas disease among Latin American migrants in Geneva, Switzerland*. PLoS Negl. Trop Dis. 2010; 4(2): e592.
9. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. *Clinical staging: a heuristic and practical strategy for New research and better health and social outcomes for psychotic and related disorders*. Can. J. Psychiatry 2010; 55(8): 486–497.
10. Jarema M, Rabe-Jabłońska J. *Schizofrenia*. W: Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk: Via Medica; 2011. s. 9–10.
11. Kessler RC, Berglund P, Demler O. *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62: 593–602.
12. Fava GA, Tomba E, Sonino N. *Clinimetrics: the science of clinical measurements*. Int. J. Clin. Pract. 2012; 66: 11–15.
13. Ferencztajn E, Rybakowski J. *Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*. Psychiatr. Pol. 2012; 46(4): 613–626.
14. Ferencztajn E, Remlinger-Molenda A, Rybakowski J. *Etapy przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej*. Psychiatr. Pol. 2014; 48(6): 1127–1141.

15. Rabe-Jabłońska J. *Czy schizofrenia jest chorobą neurodegeneracyjną czy neurorozwojową?* Psychiatr. Psychol. Klin. 2005; 5(1): 117–125.
16. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreef L. *Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia.* Lancet 1976; 2(7992): 924–926.
17. Hauser J. *Interakcja czynników genetycznych i środowiskowych w schizofrenii.* Psychiatria 2007; 4(4): 153–159.
18. Lewis DA. *Retroviruses and the pathogenesis of schizophrenia.* Proc. Natl. Sci. U.S.A. 2001; 94: 4293–4294.
19. Hare EH, Price JS, Slater E. *Schizophrenia and season of birth.* Br. J. Psychiatry 1972; 120: 125–126.
20. Machon RA, Mednick SA, Schulsinger F. *The interaction of seasonality, place of birth, genetic risk and subsequent schizophrenia in a high risk sample.* Br. J. Psychiatry 1983; 143: 383–388.
21. Brown AS. *Prenatal infection as risk factor for schizophrenia.* Schizophr. Bull. 2006; 32: 200–202.
22. Nakai Y, Mizuguchi M. *Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy.* Acta Neuropathol. 2003; 105: 233–239.
23. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S. *Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia.* Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61: 774–780.
24. Kahn RS. *Dlaczego Kraepelin miał rację: schizofrenia jako zaburzenie poznawcze.* Neuropsychiatr. Neuropsychol. 2014; 9(2): 41–47.
25. Cantor-Graae E, Pedersen CB. *Risk of schizophrenia in second generation immigrants: a Danish population – based cohort study.* Psychol. Med. 2007; 4: 485–494.
26. Pedersen C, Mortensen P. *Are the cause(s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals?* Am. J. Epidemiology 2006; 163: 971–978.
27. Sim K, DeWitt I, Ditman T, Zalasak M, Greenhouse I, Goff D. i wsp. *Hippocampal and parahippocampal volumes in schizophrenia: a structural MRI study.* Schizophr. Bull. 2006; 32(2): 332–340.
28. Zipsursky B, Reilly TJ, Murray RM. *The myth of schizophrenia as a progressive brain disease.* Schizophr. Bull. 2013; 39(6): 1363–1372.
29. Kałużyńska O, Rabe-Jabłońska J. *Miękkie objawy neurologiczne jako kandydat na endofenotyp schizofrenii.* Psychiatr. Pol. 2014; 48(1): 5–18.
30. Ferensztajn E, Rybakowski J. *Koncepcja allostaty a neurobiologia choroby afektywnej dwubiegunowej.* Neuropsychiatr. Neuropsychol. 2012; 7(2): 65–75.
31. Misiak B, Frydecka D, Zawadzki M, Kreff M, Kiejna A. *Refining and integrating schizophrenia pathophysiology – relevance of the allostatic load concept.* Neurosci. Biobehav. Rev. 2014; 45: 183–201.
32. Pawełczyk T, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. *Zaburzenia metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w schizofrenii: możliwe implikacje etiopatogenetyczne.* Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2007; 4: 195–205.
33. Wójciak P. *Zmiany aktywności układu odpornościowego w depresji i w schizofrenii.* Now. Lek. 2006; 75(6): 587–598.
34. Carrel D, Du Y, Komlos D, Hadzimiralis NM, Kwan M, Wang B. i wsp. *NOS1AP regulates dendrite patterning of hippocampal neurons through carboxypeptidase E-mediated pathway.* J. Neurosci. 2009; 29(25): 8248–8258.

35. Howes O, McGuire P, Kapur S. *Understanding pathophysiology is crucial in linking clinical staging to targeted therapeutics*. World Psychiatry 2008; 7(3): 162–163.
36. Singh SP, Cooper JE, Fisher HL, Tarrant CJ, Lloyd T, Banjo J. i wsp. *Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS)*. Schizophr. Res. 2005; 80: 117–130.
37. Cannon M, Tarrant J, Huttunen M, Jones P. *Childhood development and later schizophrenia; evidence from genetic high-risk and birth cohort studies*. W: Murray RM, Jones PB, Susser E, van Os J, Cannon M. red. *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. s. 124–147.
38. Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G. i wsp. *Structural brain imaging evidence for multiple pathological process at different stages of brain development in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2005; 31: 672–696.
39. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. *Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62: 975–983.
40. Broome MR, Matthiasson P, Fusar-Poli P, Woolley JB, Johns LC, Tabraham P. i wsp. *Neural correlates of movement generation in the AT-risk mental state*. Acta Psychiatr. Scand. 2010; 122(4): 25–301.
41. Yung A, Franz CP, McGorry PD. *Prediction of psychosis: setting the stage*. Br. J. Psychiatry 2007; 191(supl. 51): 1–8.
42. Moller HJ. *Schizophrenia: from a neurodevelopmental to a neuroprogressive brain disease*. The second dual Congress on Psychiatry and the Neuroscience. Book of abstracts. Athens 2006; 11.
43. Družbicki M, Paczeński-Just A, Kwolek A. *Metody klinimetryczne stosowane w rehabilitacji neurologicznej*. Przegl. Med. Uniw. Rzesz. 2007; 3: 268–274.
44. Fava GA, Kellner R. *Staging: a neglected dimension in psychiatric classification*. Acta Psychiatr. Scand. 1993; 87: 225–230.
45. McFarlane WR. *Prevention of and early intervention for psychosis*. Audio-Digest Psychiatry 2009; 38(24).
46. Klosterkötter J. *The clinical staging and the endophenotype approach as an integrative future perspective for psychiatry*. World Psychiatry 2008; 7: 159–160.
47. Agius M, Shah S, Ramkisson R, Murphy S, Zaman R. *Three year outcomes of an Early Intervention for Psychosis Service as compared with treatment as usual for first psychotic episodes in a standard Community Mental Health Team-Final Results*. Psychiatr. Danub. 2007; 19: 130–138.
48. McGorry PD, Phillips LJ, Yung AR. *Recognition and treatment of the pre-psychotic phase of the psychotic disorders: frontier or fantasy?* W: Miller T, Mednick S, McGlashan T. *Early intervention in psychiatric disorders*. Amsterdam: Kluwer; 2001. s. 101–122.
49. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. *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 2002; 59: 921–928.
50. Morrison AP, French P, Walford L. *Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial*. Br. J. Psychiatry 2004; 185: 291–297.
51. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton S, Harrigan SM. *Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial*. Arch. Gen. Psychiatry 2010; 67: 146–154.

-
52. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. *The close-in or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder*. Schizophr. Bull. 2003; 29(4): 771–790.
 53. Cosci F, Fava G. *Staging of mental disorders: systematic review*. Psychother. Psychosom. 2013; 82: 20–34.

Adres: Paweł Wójciak
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 20.04.2015
Zrecenzowano: 18.05.2015
Otrzymano po poprawie: 30.06.2015
Przyjęto do druku: 2.07.2015