



Endofenotypy w schizofrenii

Endophenotypes in schizophrenia

ANETA TYLEC¹, KATARZYNA KUCHARSKA-PIETURA², MARTA STRYJECKA-ZIMMER¹

Z: 1. Katedry i Zakładu Biochemii i Biologii Molekularnej Akademii Medycznej w Lublinie

2. Diana Princess of Wales Hospital, Scartho Rd, Grimsby, UK

STRESZCZENIE

Cel. W pracy wyjaśniono pojęcie endofenotypu w psychiatrii na przykładzie schizofrenii.

Poglądy. W badaniach genetycznych zaburzeń psychicznych pojawiła się koncepcja endofenotypów (pośrednich fenotypów). Jest to podejście „pośrednie” diagnozy, której można użyć w stosunku do osób nie spełniających pełnych, klinicznych kryteriów diagnostycznych danej jednostki chorobowej. Osoby te mogą być nosicielami danego genu i manifestować go w postaci endofenotypu. Koncepcja endofenotypów uwzględnia podstawy biologicznej klasyfikacji zaburzeń psychicznych. W badaniach molekularno-genetycznych w schizofrenii analizowane są następujące endofenotypy: neurofizjologiczne, neurokognitywne, neuropsychologiczne, neuroanatomiczne, biochemiczne, behawioralne. Największą popularność wśród badaczy uzyskały parametry neurofizjologiczne i neuropsychologiczne.

Wnioski. Wyniki dotychczasowych prac potwierdzają celowość uwzględniania endofenotypów w badaniach genetycznych. Identyfikacja bardziej homogenicznych fenotypów choroby pozwoli opracować nowe modele patogenezы schizofrenii i przyczyni się do dalszego postępu w zrozumieniu molekularnego podłoża zaburzeń psychicznych. Zastosowanie praktyczne badań nad endofenotypami pomoże zmniejszyć różnorodność podgrup pacjentów, ze względu na podobną patofizjologię, objawy i funkcjonalne deficyty, a przez to ułatwić badania nad poszukiwaniem skuteczniejszych strategii leczenia.

SUMMARY

Objective. The paper presents the concept of endophenotype in psychiatry as exemplified by schizophrenia.

Review. In genetic research on mental disorders a concept of endophenotypes or “indirect phenotypes” has been introduced. This “indirect” diagnostic approach can be used in cases not fulfilling all the clinical diagnostic criteria for a specific mental disorder. Such persons might be carriers of a relevant gene manifested in the form of an endophenotype. In the concept of endophenotypes foundations of a biological classification of mental disorders are taken into account. In molecular and genetic studies on schizophrenia the following endophenotypes are analyzed: neurophysiologic, neurocognitive, neuropsychological, neuroanatomical, biochemical, and behavioral. The most popular among researchers are neurophysiologic and neuropsychological parameters known as phenotypic markers of schizophrenia.

Conclusions. Research findings obtained so far corroborate the usefulness of endophenotypes in further genetic research. Identification of more homogeneous phenotypes of mental illness will allow to develop new etiological models of schizophrenia contributing to our better understanding of molecular underpinnings of mental disorders. Furthermore, implementation of endophenotype research findings in clinical practice might help to reduce variability of patient subgroups on the grounds of similarities in their pathophysiological features, symptoms and functional deficits. This might facilitate further research into novel, more effective treatment approaches.

Słowa kluczowe: endofenotypy / schizofrenia

Key words: endophenotypes / schizophrenia

W chorobach dziedziczonych zgodnie z prawami Mendla genotyp zwykle wskazuje fenotyp [1]. Zaburzenia psychiczne, w tym schizofrenia cechują się wieloczynnikowym modelem dziedziczenia. Na fenotyp wpływają: genotyp oraz czynniki środowiskowe i epigenetyczne [2].

W badaniach genetycznych zaburzeń psychicznych pojawiła się koncepcja endofenotypów [3]. Jest to podejście „pośrednie” diagnozy, której można użyć w stosunku do osób, które nie spełniają pełnych, klinicznych kryteriów diagnostycznych danej jednostki chorobowej, ale mogą być nosicielami genu i manifestować go w postaci endofenotypu. Osoby te przy innym podejściu byłyby źródłem wyników fałszywie dodatnich [4]. Gottesman i Gould (2003) zaproponowali włączenie pojęcia endofenotypu do analizy genetycznej w psychiatrii. Według nich endofenotyp to kliniczny marker choroby, łatwiejszy do analizy w porównaniu do zespołów psychopatologicznych. Wyróż-

nili markery: neurobiologiczne, neuropsychologiczne i temperamentalne [5]. Analiza endofenotypów służy do pomiaru różnic fenotypowych, które mogą ułatwić identyfikację genów podatności dla złożonych, dziedzicznych cech [6]. Nie każda cecha biologiczna jest endofenotypem. Charakterystyka fenotypów pośrednich musi przebiegać według ogólnych zasad [7]. Aby dany marker zaliczyć do endofenotypów zaburzeń psychicznych, musi spełniać następujące kryteria:

1. musi być związany z zaburzeniem psychicznym w populacji,
2. musi być dziedziczny,
3. musi być niezależny od czasu trwania choroby i nasilenia objawów,
4. musi być współdziedziczony z chorobą w rodzinie,
5. musi występować u zdrowych osób z rodziny chorego w większym nasileniu niż w populacji ogólnej [5].

Schizofrenia jest wysoce dziedzicznym zaburzeniem psychicznym [6]. Udział czynników genetycznych określa się na 80–85% [8], choć w ponad 50% przypadków zachorowań na schizofrenię nie można wykazać obciążenia genetycznego [9]. Gottesman i Shields (1972) jako pierwsi opisali genetyczną teorię schizofrenii [10]. Koncepcja endofenotypów uwzględnia podstawy biologicznej klasyfikacji zaburzeń psychicznych [11]. W badaniach molekularno-genetycznych w schizofrenii analizowanych jest wiele endofenotypów: neurofizjologiczne, neurokognitywne, neuropsychologiczne, neuroanatomiczne, biochemiczne, behawioralne [12]. Endofenotypy obecne są w tzw. spektrum schizofrenii – u pacjentów ze schizofrenią, ze schizotypową osobowością i osób bez objawów schizofrenii [13].

ENDOFENOTYP NEUROFIZJOLOGICZNY W SCHIZOFRENI

W schizofrenii obecne są zaburzenia procesów percepcji bodźców i przetwarzania informacji, pod postacią: nieprawidłowej selekcji bodźców dopływających z otoczenia oraz zaburzeń procesów bramkowania sensoryczno-motorycznego. Bramkowanie sensoryczno-motoryczne to trudności z oddzieleniem bodźców istotnych od tzw. bodźców tła (szumu informacyjnego), które bada się poprzez:

- ocenę procesu hamowania poprzedzającym bodźcem (*propulse inhibition*, PPI) – pacjenci ze schizofrenią wykazują istotne skrócenie czasu reakcji w porównaniu z osobami zdrowymi [14].
- analizę składowej P50 słuchowych potencjałów wywołanych. U chorych na schizofrenię i znacznego odsetka krewnych pierwszego stopnia skrócony jest czas latencji i osłabienie tłumienia P50 w odpowiedzi na drugi bodziec i powtarzające się bodźce. Jest to dowodem zwiększonej wrażliwości neuronów i wyjściowej, obniżonej selekcji informacji w schizofrenii [15, 16]. Wykazano związek defektu reakcji w zakresie P50 z osłabieniem nikotynowego receptora cholinergicznego $\alpha 7$ [17].
- ocenę zaburzenia przetwarzania informacji w zakresie składowej P300 słuchowych potencjałów wywołanych. Anomalie fali P300 korelują z genetycznym ryzykiem zachorowania na schizofrenię [15, 18].
- u chorych na schizofrenię i u zdrowych krewnych pierwszego stopnia tych chorych zaobserwowano obniżenie wzrokowych potencjałów wywołanych (składowe P1) [19].

Zaburzenia przetwarzania bodźców wzrokowych badane są metodą maskowania wzrokowego (*visual masking*). Obserwuje się upośledzenie tzw. reakcji maskowania przy użyciu bodźca wzrokowego poprzedzającego lub występującego w bardzo krótkim czasie po prezentowanym bodźcu wzrokowym (*visual backward masking*). Wskaznikiem predyspozycji zachorowania na schizofrenię są deficyty procesów wzrokowo-czuciowych występujące u chorych na schizofrenię z pierwszym epizodem, u których nie rozpoczęto farmakoterapii; u chorych w okresie prodromalnym i u części zdrowych krewnych tych chorych [20, 21].

Jednym z najważniejszych markerów neurofizjologicznych schizofrenii są zaburzenia ruchów gałek ocznych [22].

Występują one u około 40–80% chorych na schizofrenię, u około 25–40% krewnych pierwszego stopnia chorych na schizofrenię i u mniej niż 10% osób zdrowych [23]. Rybakowski i wsp. (2001) zaobserwowali nasilenie zaburzeń ruchów gałek ocznych w postaci: fiksacji na punkcie i ruchu płynnego w grupie chorych na schizofrenię [24]. Hong i wsp. (2008) wykazali zaburzenia przyspieszenia i prędkości wodzenia gałek ocznych w warunkach stabilizacji dołka środkowego siatkówki, u pacjentów chorych na schizofrenię i ich zdrowych krewnych [25].

ENDOFENOTYP NEUROKOGNITYWNY W SCHIZOFRENI

Zaburzenia neurokognitywne dotyczą funkcji kognitywnych oraz ogólnego intelektualnego funkcjonowania krewnych chorych na schizofrenię [26, 27]. Deficyty neurokognitywne zaliczane są do najważniejszych predyktorów rozwoju schizofrenii. Obecne są przed pierwszym epizodem schizofrenii, ale także wśród zdrowych krewnych pacjentów ze schizofrenią. Wydają się występować stale w trakcie trwania procesu i nie zależą od działania leków czy objawów procesu chorobowego [28].

W badaniach polskich autorów porównywano sprawność pamięci operacyjnej (Testem Sortowania Kart Wisconsin – ang. *Wisconsin Card Sorting Test*, testem Stroopa, Testem Łączenia Punktów – ang. *Trail Making Test*) oraz zaburzenia ruchów gałek ocznych. Wykazano, że chorzy na schizofrenię i zdrowi rodzice tych chorych uzyskują istotnie gorsze wyniki w porównaniu z osobami zdrowymi w teście Stroopa B i WCST w zakresie liczby poprawnie ułożonych kategorii oraz poziomu odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną i w testach ruchów gałek ocznych [29]. Wykazano zależności między:

- wykonywaniem testu WCST a polimorfizmami genów układu dopaminergicznego: receptorów *DRD₁*, *DRD₂*, *DRD₃*, *DRD₄* [30]; O-metylotransferazy katecholowej (*COMT*), transportera dopaminy (*DAT*) oraz transportera norepinefryny (*NET*) [31];
- wykonywaniem testu WCST a polimorfizmem genów układu glutaminergicznego: kinazy tyrozynowej (*FYN*) [32];
- wykonywaniem testu WCST i testu N-back TMT a polimorfizmem genu neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (*BDNF*) [33].

Badacze amerykańscy wykazali związek polimorfizmu *COMT* z większą liczbą błędów perseweracyjnych w teście WCST u chorych na schizofrenię [34]. Bilder i wsp. (2002) stwierdzili korelację powyższego polimorfizmu z szybkością przetwarzania informacji i sprawnością uwagi u chorych z przewlekłym procesem schizofrenicznym [35]. W innym badaniu wykazano związek zaburzeń poznawczych z *DISC-1* (*disrupted in schizophrenia*) [36] oraz z genem modulującym czynność receptora glutaminergicznego (*GRM3*) [37]. *BDNF* może determinować sprawność procesów poznawczych związanych z czynnością kory przedczołowej, co w schizofrenii ma znaczenie dla wczesnych faz przetwarzania informacji [38]. Zauważono, że osoby ze schizotypowymi zaburzeniami osobowości wykazują podobne wyniki badań jak osoby chore na schizofrenię, a test CPT

w porównaniu do WCST może stanowić bardziej charakterystyczny endofenotyp [39].

Genetycznym markerem zachorowania na schizofrenię mogą być zaburzenia w wykonywaniu testów okoruchowych (test fiksacji i ruchu płynnego) i neuropsychologicznych (testu TMT A i B, Stroopa A i B, WCST) u rodziców pacjentów chorych na schizofrenię [40]. Deficyty poznawcze wykazują wysoki stopień korelacji z deficytami neurofizjologicznymi [41]. W badaniu populacji afrykańskiej stwierdzono rodzinną podatność zachorowania na schizofrenię na podstawie badania deficytów w rozpoznawaniu twarzy w zakresie negatywnych emocji [42].

W literaturze przedmiotu badań znajdujemy informacje o deficytach identyfikacji węchowej u pacjentów chorych na schizofrenię zarówno w pierwszym epizodzie, jak i w przewlekłym stadium procesu [43]. Wykazano, że zaburzenia identyfikacji węchowej są silnym, przedchorobowym predyktorem przejścia w schizofrenię osób z grup wysokiego ryzyka zachorowania na psychozę [44].

ENDOFENOTYP NEUROANATOMICZNY (STRUKTURALNY) W SCHIZOFRENII

Przy użyciu technik obrazowych wskazuje się na obecność endofenotypu strukturalnego na poziomie neuronów, komórek glijowych, ich połączeń i interakcji w obrębie hipokampa, grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i grzbietowej okolicy wzgórza [45]. Badania przy użyciu tomografii komputerowej wykazały powiększenie komór bocznych zarówno u osób chorych, jak i ich zdrowych krewnych. Zmiany w zakresie morfologii różnych obszarów mózgu zawierają się między stanem chorobowym a granicami normy [46]. Genetyczna podatność zachorowania na schizofrenię wiąże się ze zmniejszeniem grubości kory przedczołowej. Wystąpienie psychozy wiąże się z obecnością zmian w części skroniowej i ciemieniowej kory mózgowej [47, 48]. Przy użyciu metody sMRI (*structural Magnetic Resonance Imaging*) zauważono wzrost objętości istoty białej, a zmniejszenie istoty szarej w obrębie oczodołowo-czołowej kory mózgowej zarówno u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią, jak i u zdrowych członków ich rodzin [49]. Zipparo i wsp. (2008) wykazali atrofię substancji szarej w obrębie całego mózgu, ale najbardziej nasiloną była ona w płatach czołowych [50].

ENDOFENOTYP BIOCHEMICZNY W SCHIZOFRENII

Wyniki testu z niacyną u osób chorych na schizofrenię wskazują na zmniejszoną wrażliwość na niacynę, co przejawia się osłabioną reakcją *flushing* (nagłe zaczerwienienie, uczucie gorąca, mrowienie i swędzenie pojawiające się głównie na twarzy, ramionach i klatce piersiowej) [51].

Nilsson i wsp. (2006) zaobserwowali, że pacjenci ze schizofrenią wykazują również niższą aktywność elektrodermalną (EDA, *electrodermal activity*) po słuchowej stymulacji [52].

Najnowsze badania wskazują na obniżenie aktywności endogennych enzymów antyoksydacyjnych u chorych na

schizofrenię. Wiąże się to ze wzrostem ryzyka występowania stresu oksydacyjnego, peroksydacji lipidów i uszkodzenia błon komórkowych. Zauważono zależność między zmianą aktywności enzymów antyoksydacyjnych i stężeniem produktów peroksydacji lipidów a psychopatologią schizofrenii. Zmiany biochemiczne zachodzą w mózgu i tkankach obwodowych (osocze, elementy morfotyczne krwi, wątroba) i mogą one być wykładnikiem procesu schizofrenicznego [53]. Prabakaran i wsp. (2007) badali tkankę wątrobową i krwinki czerwone u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią w porównaniu z grupą kontrolną. Znaleźli zmienione białka powiązane ze stresem oksydacyjnym: sześć w obrębie wątroby i cztery w erytrocytach [54].

ENDOFENOTYP BEHAVIORALNY W SCHIZOFRENII

Badania rodzin, bliźniąt i dzieci adaptowanych wykazały, że pewne choroby psychiczne i tzw. spectrum schizofreniczne (zaburzenia schizoafektywne, schizotypowe zaburzeń osobowości, osobowość paranoidalna i schizoidalna) są genetycznie powiązane ze schizofrenią [55]. Pojęcie „kontinuum schizofrenicznego” jest koncepcją łączącą schizofrenię i towarzyszące jej zaburzenia, szczególnie schizotypowe zaburzenia osobowości (SPD, schizotypal personality disorder). Istnieje progresja cech schizotypowych do schizofrenii [56]. Względne ryzyko wystąpienia SPD wśród krewnych pierwszego stopnia osób chorych na schizofrenię jest pięć razy wyższe niż w grupie kontrolnej [57]. Ryzyko wystąpienia SPD jest wyższe dla rodziców osób chorych na schizofrenię niż dla ich rodzeństwa [58].

PODSUMOWANIE

Zaburzenia psychiczne, w tym schizofrenia należą do chorób o złożonej etiologii i obejmują heterogenną grupę pacjentów. Wielu badaczy zastanawia się, w jaki sposób można wyodrębnić fenotypy, których etiologia byłaby bardziej homogenna. Dlatego badaniom poddawane są endofenotypy. W badaniach asocjacyjnych zawężenie klinicznego fenotypu może ułatwić poszukiwania genów związanych z etiologią schizofrenii. W literaturze przedmiotu badań jest brak klasycznego, biologicznego markera w schizofrenii, choć największą popularność w badaniach genetycznych zyskały parametry neurofizjologiczne i neuropsychologiczne. Nie znaleziono również markera przejścia stanu prepsychotycznego w psychozę. Kompleksowa analiza wszystkich możliwych czynników: rodzinnych, społecznych, klinicznych i biologicznych może być pomocna w identyfikacji osób, u których w przyszłości wystąpi zaburzenie psychotyczne [47].

Zastosowanie praktyczne badań nad endofenotypami pomoże zmniejszyć różnorodność podgrup pacjentów, ze względu na podobną patofizjologię, objawy i funkcjonalne deficyty; potwierdzić obecność stanu prepsychotycznego [59]. Wczesna interwencja w psychozach, a szczególnie w schizofrenii, przez wielu klinicystów uważana jest za ważny cel terapii. Dzięki niej można zapobiec zmianom neurobiologicznym, zminimalizować współchorobowość

i zapobiegać nawrotom choroby. Inne korzyści z interwencji w okresie prodromalnym to możliwość dokładniejszych badań nad początkiem psychozy i poszukiwaniem nowych, skuteczniejszych strategii leczenia [60].

PIŚMIENNICTWO

- Gottesman I. Psychopathology through a life span-genetic prism. *Am Psychol.* 2001; 56: 867–878.
- Petronis A, Gottesman I, Crow T, DeLisi L, Klar A, Macciardi F, McInnis M, McMahon F, Paterson A, Skuse D, Sutherland G. Psychiatric epigenetics: a new focus for the new century. *Mol Psychiatry.* 2000; 5: 342–346.
- Opgen-Rhein C, Neuhaus A, Urbanek C, Dettling M. New strategies in schizophrenia: impact of endophenotypes. *Psychiatr prax.* 2004; 31; 2: 194–9.
- Andreasen N. Fascynujący mózg. Walka z chorobami psychicznymi w epoce genomu. Lublin: Czelej; 2003.
- Gottesman I, Gould T. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 636–645.
- Cannon T, Keller M. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol.* 2006; 2: 267–90.
- Prathikanti S, Weinberger D. Psychiatric genetics – the new era: genetic research and some clinical implications. *British Medical Bulletin.* 2005; 73: 107–122.
- Shih R, Belmonte P, Zandi P. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry.* 2004; 16 (4): 260–83.
- Gottesman I. Schizophrenia genesis: the origins of madness. W: H. Freeman and Co., New York 1991.
- Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1973; 122: 15–30.
- Zobel A, Maier W. Endophenotype – a new concept for biological characterization of psychiatric disorders. *Nervenarzt.* 2004; 75 (3): 205–14.
- Pulver A, Pearson G, McGrath J, Lasseter V, Swarts K, Papanimitriou G. Schizophrenia, in *The Genetic Basis of Common Diseases.* W: King RA, Rotter JI, Motulsky AG. New York: Oxford University Press; 2002.
- Braff D, Light G. The use of neurophysiological endophenotypes to understand the genetic basis of schizophrenia. *Diallogues Clin Neurosci.* 2005; 7 (2): 125–35.
- Watanabe A, Toyota T, Owada Y, Hayashi T, Iwawama Y, Matsumata M, Ishitsuka Y, Nakava A, Maekawa M, Ohnishi T, Arai R, Sakurai K, Yamada K, Kondo H, Hashimoto K, Osumi N, Yoshikawa T. *Fabp7* maps to a quantitative trait locus for a schizophrenia endophenotype. *PLoS Biol.* 2007; 5 (11): 2469–2483.
- Turetsky B, Calkin M, Light G, Olincy A, Radant A, Swerdlow N. Neurophysiological Endophenotypes of Schizophrenia: The Viability of Selected Candidate Measures Schizophrenia Bulletin. 2007; 33, 1: 69–94.
- Martin L, Hall M, Ross R, Zerbe G, Freedman R, Olincy A. Physiology of Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1900–1906.
- Freedman R, Leonard S, Gault J, Hopkins J, Cloninger C, Kaufmann C, Tsuang M, Farone S, Malaspina D, Svraic D, Sanders A, Gejman P. Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7). *Am J Med Genet.* 2001; 8, 105 (1): 20–2.
- Bramon E, Dempster E, Frangou S, McDonald C, Schoenberg P, MacCabe J, Walshe M, Sham P, Collier D, Murray R. Is there an association between the COMT gene and P300 endophenotypes? *Eur Psychiatry.* 2006; 21(1): 70–3.
- Yeap S, Kelly S, Sehatpour P, Magno E, Javitt D, Garavan H, Thakore J, Foxe J. Early Visual Sensory Deficits as Endophenotypes for Schizophrenia High-Density Electrical Mapping in Clinically Unaffected First-Degree Relatives. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63: 1180–1188.
- Butler P, Zemon V, Schechter I, Saperstein A, Hoptman M, Lim K, Revheim N, Silipo G, Javitt D. Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62: 495–504.
- Schechter I, Butler P, Zemon V, Revheim N, Saperstein A, Jalbrzikowski M, Pasternak R, Silipo G, Javitt D. Impairments in generation of early-stage transient visual evoked potentials to magno- and parvocellular-selective stimuli in schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116: 2204–2215.
- Rybakowski J, Borkowska A, Czernski P, Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J. The study of cytosolic phospholipase A2 gene polymorphism in schizophrenia using eye movement disturbances as an endophenotypic marker. *Neuropsychobiology.* 2003; 47 (3): 115–9.
- Holzman PS. Eye movements and the search for the essence of schizophrenia. *Brain Res Rev.* 2000; 31 (2–3): 350–6.
- Rybakowski J, Borkowska A, Czernski P, Hauser J. Dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphism is associated with the intensity of eye movement disturbances in schizophrenic patients and healthy subjects. *Mol Psychiatry.* 2001; 6 (6): 718–24.
- Hong L, Turano K, O'Neill H, Hao L, Wonodi I, McMahon R, Elliot A, Thaker G. Refining the predictive pursuit endophenotype in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008; 1, 63 (5): 458–64.
- Toulopoulou T, Quraishi S, McDonald C, Murray RM. The Maudsley Family Study: premorbid and current general intellectual function levels in familial bipolar I disorder and schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006; 28 (2): 243–259.
- Gur R, Calkins M, Gur R, Horan W, Nuechterlein K, Seidman L, Stone W. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull.* 2007; 33 (1): 49–68.
- Toulopoulou T, Picchioni M, Rijdsdijk F, Hua-Hall M, Ettinger U, Sham P, Murray R. Substantial Genetic Overlap Between Neurocognition and Schizophrenia Genetic Modeling in Twin Samples Timothea. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64 (12): 1348–1355.
- Rybakowski J, Borkowska A. Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2002; 1, 54 (1–2): 105–10.
- Rybakowski J, Borkowska A, Czernski P, Kapelski P, Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J. An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *J Neural Transm.* 2005; 112 (11): 1575–82.
- Rybakowski J, Borkowska A, Czernski P, Dmitrzak-Węglarz M, Skibinska M, Kapelski P, Hauser J. Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET). *Psychiatry Res.* 2006; 30, 143 (1): 13–9.
- Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Hauser J. Polymorphisms of the Fyn kinase gene and a performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2007; 17 (3): 201–4.
- Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Leszczynska-Rodziewicz A, Czernski PM, Hauser J. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006; 60 (1): 70–6.
- Egan M, Goldberg T, Kolachana B, Callicott J, Mazzanti C, Straub R, Goldman D, Wienberger D. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci.* 2001; 5, 98 (12): 6917–22.
- Bilder R, Volavka J, Czobor P, Malhotra A, Kennedy J, Ni X, Goldman R, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer J, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper T, Lieberman J. Neuro-

- cognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002; 1, 52 (7): 701–7.
36. Callicott J, Straub R, Pezawas L, Egan M, Mattay V, Hariri A, Verchinski B, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B, Goldberg T, Weinberger D. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*. 2005; 14, 102 (24): 8627–32.
 37. Goldberg T, Straub R, Callicott J, Hariri A, Mattay V, Bigelow L, Coppola R, Egan M, Weinberger D. The G72/G30 gene complex and cognitive abnormalities in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31 (9): 2022–32.
 38. Egan M, Kojima M, Callicott J, Goldberg T, Kolachana B, Bertolino A, Zaitsev E, Golb B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger D. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 24, 112 (2): 257–69.
 39. Bedwell J, Kamath V, Baksh E. Comparison of three computer-administered cognitive tasks as putative endophenotypes of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006; 88: 36–46.
 40. Rybakowski J, Borkowska A. Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2002; 1, 54 (1–2): 105–10.
 41. Rybakowski J, Hauser J. *Genetyka molekularna w schizofrenii*. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP; 2002.
 42. Leppänen J, Niehaus D, Koen L, Du Toit E, Schoeman R, Emsley R. Deficits in facial affect recognition in unaffected siblings of Xhosa schizophrenia patients: Evidence for a neurocognitive endophenotype. *Schizophrenia Res*. 2007; 99 (1–3): 270–273.
 43. Brewer W, Wood S, Pantelis C, Berger G, Copolov D, McGorry P. Olfactory sensitivity through the course of psychosis: Relationships to olfactory identification, symptomatology and the schizophrenia odour. *Psych Res*. 2007; 15, 149 (1–3): 97–104.
 44. Brewer W, Wood S, McGorry P, Francey S, Phillips L, Yung A, Anderson V, Copolov D, Singh B, Velakoulis D, Pantelis C. Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003; 160 (10): 1790–4.
 45. Harrison P, Weinberger D. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psych*. 2005; 10 (1): 40–68.
 46. Callicott J. An expanded role for functional neuroimaging in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*. 2003; 13 (2): 256–260.
 47. Szulc A, Czernikiewicz A. Pre-psychotic states – contemporary diagnostic and therapeutic issues. Part II. The biological markers of the risk of schizophrenia. *Therapy of pre-psychotic states*. *Psychiatr Pol*. 2007; 41 (1): 17–27.
 48. Marcelisa M, Suckling J, Woodruff P, Hofman P, Bullmore E, van Os J. Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry *Psychiatry Research Neuroimaging*. 2003; 122: 153–167.
 49. Fan Y, Gur R, Gur R, Wu X, Shen D, Calkins M, Davatzikos C. Unaffected family members and schizophrenia patients share brain structure patterns: a high-dimensional pattern classification study. *Biol Psychiatry*. 2008; 63 (1): 118–24.
 50. Zipparo L, Whitford T, Redoblado Hodge M, Lucas S, Farrow T, Brennan J, Gomes L, Williams L, Harris A. Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2–3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32 (2): 531–8.
 51. Smesny S, Klemm S, Stockebrand M, Grunwald S, Grunwald S, Gerhard U, Rosburg T, Sauer H, Blanz B. Endophenotype properties of niacin sensitivity as marker of impaired prostaglandin signalling in Schizophrenia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2007; 77: 79–85.
 52. Nilsson B, Hultman C, Wiesel F. Niacin skin-flush response and electrodermal activity in patients with schizophrenia and healthy controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006; 74 (5): 339–46.
 53. Tylec A, Jarzab A, Stryjecka-Zimmer M, Wójcicka A. Stres oksydacyjny w schizofrenii. *Pol Merk Lek*. 2007; 23 (133): 74–77.
 54. Prabakaran S, Wengenroth M, Lockstone H, Lilley K, Leweke F, Bahn S. 2-D DIGE Analysis of Liver and Red Blood Cells Provides Further Evidence for Oxidative Stress in schizophrenia. *J Proteome Res*. 2007; 6 (1): 141–149.
 55. Sham P. Genetic epidemiology. *Br Med Bull*. 1996; 52 (3): 408–33.
 56. Squires-Wheeler E, Skodol A, Bassett A, Erlenmeyer-Kimling L. DSM-III-R schizotypal personality traits in offspring of schizophrenic disorder, affective disorder, and normal control parents. *J Psychiatr Res*. 1989; 23 (3–4): 229–39.
 57. Parnas J, Cannon T, Jacobsen B, Schulsinger H, Mednick S. Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers. Results from the Copenhagen High-Risk Study. *Arch Gen Psych*. 1993; 50 (9): 707–14.
 58. Kendler K, McGuire M, Gruenberg A, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50 (10): 781–8.
 59. Thaker G. Schizophrenia endophenotypes as treatment targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11 (9): 1189–206.
 60. Czernikiewicz A, Szulc A. Pre-psychotic states – contemporary diagnostic and therapeutic issues. Part I. Clinical identification of pre-psychotic states. *Psychiatr Pol*. 2007; 41 (1): 5–15.

Wpłynęło: 20.03.2008 Zrecenzowano: 28.05.2008 Przyjęto: 07.07.2008

Adres: lek. med. Aneta Tylec, Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin, tel. służbowy (0 81) 740-56-45, mail: anetatylec@hotmail.com