

Patogeneza schizofrenii

Pathogenesis of schizophrenia

JANUSZ RYBAKOWSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE. Autor przedstawia współczesne poglądy i wyniki badań dotyczących etiopatogenezy schizofrenii. Analizowane są wyniki badań z zakresu genetyki molekularnej, neurotransmisji, rozwoju i budowy mózgu. Na tym tle przedstawiono też koncepcję predyspozycji i stresu wyjaśniającą wzajemne relacje biologicznych i środowiskowych czynników patogenetycznych (red.).

SUMMARY. The author presents current views and research findings concerning the etiopathogenesis of schizophrenia. Results of studies in molecular genetics, neurotransmission, brain development and structure are analyzed. On this background the vulnerability-stress conception is outlined, explaining interrelations between biological and environmental pathogenetic factors (Ed.).

Słowa kluczowe: schizofrenia / patogeneza

Key words: schizophrenia / pathogenesis

CZYNNIKI GENETYCZNE

Rola czynników genetycznych w etiopatogenezie schizofrenii znana była od dłuższego czasu. Wskazywały na to wyniki badań rodzin, badań bliźniąt oraz badania dzieci adoptowanych [Mendlewicz 1982]. Uczynienie dalszego kroku w eksploracji genetycznej predyspozycji do schizofrenii stało się możliwe dzięki wprowadzonym ostatnio metodom genetyki molekularnej. Najczęściej stosowane są tutaj dwie metody:

- (1) przeszukiwania całego genomu (*positional cloning*) celem znalezienia miejsca (genu) związanego z daną chorobą, poprzez użycie odpowiednich markerów DNA oraz

- (2) metoda genu kandydata (*candidate gene*) polegająca na ocenie związku między określonym genem a daną chorobą.

Wyniki dotychczasowych badań metodą *positional cloning* wskazują, że geny podatności na schizofrenię mogą znajdować się w niektórych regionach chromosomu 6, chromosomu 8 i chromosomu 22. Wykazano, że sprzężenie genetyczne między predyspozycją do schizofrenii a krótkim ramieniem chromosomu 6 może dotyczyć miejsc związanych z układem HLA genów zgodności tkankowej [Wang i wsp. 1995, *Schizophrenia Collaborative Linkage Group for Chromosome 3, 6, and 8*, 1996]. Wskazuje to na możliwość udziału procesu (auto)immunologicznego w patogenezie schizofrenii. W dwóch wielośrodkowych badaniach obejmujących znaczną liczbę osób wykazano również związek predyspozycji do schizofrenii z miejscami znajdującymi się na krótkim ramieniu chromosomu 8 [Kendler

¹ Zmodyfikowana wersja wykładu wygłoszonego 17 listopada 1997, w Warszawie, na II Konferencji Szkoleniowej Ordynatorów: *Zaburzenia schizofreniczne*.

i wsp. 1996, *Schizophrenia Collaborative Linkage Group for Chromosome 3, 6, and 8*, 1996]. Przypuszcza się, że geny znajdujące się w tych miejscach mogą kodować rozwój połączeń neuronalnych w o.u.n. W międzynarodowym badaniu wielośrodkowym obejmującym ogółem 296 par osób pochodzących z rodzin chorujących na schizofrenię wykazano również istotny związek podatności na chorobę z miejscem (lub miejscami) znajdującymi się na długim ramieniu chromosomu 22 [*Schizophrenia Collaborative Linkage Group, Chromosome 22*, 1996].

Metoda „gen-kandydat” polega na proponowaniu określonego genu, np. w przypadku schizofrenii genu dla określonego receptora dopaminergicznego, jako genu, który może mieć znaczenie w patogenezie choroby i badaniu związku między zmianą w zakresie tego genu a występowaniem danej choroby. Ostatnio coraz bardziej popularne stało się porównywanie częstości występowania określonych alleli danego genu w grupie osób chorych i zdrowych. Jak dotychczas, koncepcja „pierwotnego” zaburzenia układu dopaminergicznego w schizofrenii nie uzyskała bezpośredniego potwierdzenia w badaniach genetycznych. Nie wykazano bowiem związku między występowaniem schizofrenii a zmianami w zakresie genu dla receptora dopaminowego D₂, znajdującego się na chromosomie 11 [Kalsi i wsp. 1995]. Niektóre dane wskazują natomiast na możliwą rolę niektórych receptorów serotoninowych. Wykazano bowiem związek między częstością niektórych alleli genu 5HT₂ znajdującego się na 13 chromosomie a schizofrenią, w wielośrodkowym badaniu europejskim obejmującym dużą liczbę badanych (571 chorych na schizofrenię i 639 osób kontrolnych) [Williams i wsp. 1996]. Podobne wyniki otrzymali badacze japońscy [Yoneda i wsp. 1996]. Ostatnio, jako jeden z możliwych genów predyspozycji do schizofrenii, znajdujących się we wspomnianym powyżej regionie chromosomu 22, proponuje się gen dla enzymu katechol-O-metylo-transferazy, odpowiedzialnego za rozkład noradrenaliny i dopa-

miny. U chorych na schizofrenię stwierdzono bowiem zwiększoną częstość allelu genu determinującego wyższą aktywność tego enzymu [Kunugi i wsp. 1997].

Obok dopaminy i serotoniny, neuroprzebiegiem mogącym mieć znaczenie w patogenezie schizofrenii, któremu ostatnio poświęca się dużą uwagę, jest aminokwas pobudzający – kwas glutaminowy. Wykazano, że pełni on istotną rolę w regulacji przekazywania dopaminergicznego w strukturach podkorowych [Carlsson 1995]. Dotychczas brak jest jednak powiązania teorii glutaminergicznej schizofrenii z badaniami genetycznymi.

Kolejna biochemiczna koncepcja patogenezy schizofrenii, która znalazła swe implikacje w badaniach genetycznych, to hipoteza „błonowa” schizofrenii, sformułowana przez Horrobina i wsp. [1994]. Hipoteza ta zakłada istnienie w schizofrenii zaburzeń w zakresie metabolizmu fosfolipidów błony komórkowej, głównie tworzenia prostaglandyn z kwasu arachidonowego pod wpływem fosfolipazy A₂. U części chorych na schizofrenię występuje nieprawidłowa reakcja na podanie kwasu nikotynowego, w tzw. teście niacynowym [Rybakowski i Weterle 1991]. Chorzy tacy, zwłaszcza wykazujący patologiczny wynik testu niacynowego, wykazują odchylenia w zakresie stężeń kwasu arachidonowego w erytrocytach [Glen i wsp. 1996] oraz mają podwyższoną aktywność fosfolipazy A₂ w płytkach krwi [Gattaz i wsp. 1995]. Badania genu dla fosfolipazy A₂ jako „genu kandydata” nie przyniosły, jak dotychczas, jednoznacznych wyników. Hudson i wsp. [1996] wykazali istotne różnice w częstości alleli genu dla fosfolipazy A₂ między chorymi na schizofrenię a osobami zdrowymi. Nie udało się jednak tego potwierdzić autorom szkockim [Price i wsp. 1997].

Należy również wspomnieć hipotezę, którą wysunął Crow [1995], zakładającą, że predyspozycja genetyczna do powstania schizofrenii wiąże się ze zmianą w zakresie genu (genów) dotyczących rozwoju najbar-

dziej ludzkiej cechy, jaką jest mowa i towarzyszącej temu rozwojowi lateralizacji mózgowej. Autor wskazuje na liczne dowody powiązań między schizofrenią a zaburzeniami lateralizacji mózgowej, zarówno strukturalnymi jak i czynnościowymi [Crow i wsp. 1992]. Powołuje się również na wyniki badań WHO wskazujące na podobne rozpowszechnienie schizofrenii w społeczeństwach żyjących na różnych kontynentach [Jablensky i wsp. 1992]. Wg Crowa, mutacja genu musiała nastąpić więc nie mniej niż 125 tys. lat temu, gdy gatunek ludzki rozprzestrzenił się z Afryki na różne kontynenty i przetrwała do dnia dzisiejszego mimo istotnie mniejszej zdolności reprodukcyjnej chorych na schizofrenię. Sugestie autora, że geny odpowiedzialne za rozwój mowy i lateralizacji znajdują się na chromosomach płciowych nie była dotychczas weryfikowana w badaniach genetycznych.

Dynamiczny rozwój genetyki molekularnej pozwala oczekiwać dalszych ustaleń co do czynników genetycznych schizofrenii. Obok wymienionych wyżej metod obiecujące wydają się być badania nad związkiem schizofrenii z innymi chorobami psychicznymi i somatycznymi, badania nad antycypacją choroby (występowanie w kolejnych pokoleniach u coraz młodszych osób) oraz badania, w których łączy się markery genetyczne z markerami neurofizjologicznymi schizofrenii [Karayiorgou i Gogos 1997].

HIPOTEZA DOPAMINOWA I SEROTONINOWA

Hipoteza dopaminowa

Najbardziej popularna koncepcja biochemiczna schizofrenii postuluje istnienie w tej chorobie nadczynności przekąźnictwa dopaminergicznego. Koncepcja ta jest w swym założeniu „farmakogenna”, ponieważ główne dowody pochodzą z obserwowanych efektów klinicznych leków działających agonistycznie lub antagonistycznie na ośrodkowe przekąźnictwo dopaminergiczne. Eksperymentalne badania farmakologiczne wyka-

zały, że działanie przeciwpsychotyczne leków neuroleptycznych związane jest głównie z blokowaniem receptora dopaminowego typu D_2 w układzie limbicznym [Seeman 1980]. Nie ma natomiast, jak dotychczas, bezpośredniego dowodu z badań genetycznych (patrz wyżej) czy biochemicznych wskazującego na „pierwotną” nadczynność układu dopaminergicznego u chorych na schizofrenię. Również badania gęstości receptorów D_2 w prążkowie u nieleczonych chorych na schizofrenię wykonane *in vivo* metodą emisyjnej tomografii pozytronowej (PET) lub emisyjnej tomografii pojedynczego fotonu (SPECT) nie wykazują ich zmian w porównaniu z osobami zdrowymi [Farde i wsp. 1990, Pilowsky i wsp. 1994].

Modyfikacja hipotezy dopaminowej schizofrenii wiązała się z rozwojem koncepcji objawów pozytywnych (wytwórczych) i negatywnych (deficytowych) w tej chorobie. Istotą tej koncepcji było m. in. założenie, że te dwie grupy objawów chorobowych posiadają odrębną patogenezę i poddają się odmiennym metodom oddziaływania terapeutycznego, w tym również farmakologicznego [Crow 1985]. W badaniach klinicznych wykazano np., że po zastosowaniu leków dopaminergicznych (np. amfetaminy) następuje krótkotrwała poprawa w zakresie objawów deficytowych schizofrenii [Van Kammen i Boronow 1988]. Spowodowało to zwrócenie uwagi na możliwość znaczenia niedoboru dopaminy dla objawów deficytowych schizofrenii, prawdopodobnie związanych ze szlakiem dopaminergicznym kory przedczołowej. Mechanizm pobudzenia struktur dopaminergicznych kory przedczołowej (prawdopodobnie poprzez presynaptyczne autoreceptory dopaminergiczne, jest prawdopodobnie odpowiedzialny za korzystne działanie na objawy deficytowe leków będący selektywnymi antagonistami receptora dopaminowego D_2 , takich jak sulpiryd [Lecrubier i Douillet 1983]. Pobudzenie struktur dopaminergicznych kory przedczołowej można również uzyskać poprzez wpływ na układ serotoninergiczny

(blokowanie receptorów 5HT₂, co ma miejsce w przypadku nowych leków neuroleptycznych, takich jak klozapina czy risperidon.

Hipoteza serotoninowa

Punktem wyjścia dla tej hipotezy był serotoninowy mechanizm działania środków halucynogennych. Sformułowano ją ponad 40 lat temu [Wooley i Shaw 1954]. Koncepcja ta zakładała niedoczynność serotoninową w schizofrenii, gdyż początkowe doświadczenia wskazywały na antagonistyczne działanie dietyloamidu kwasu lizergowego (LSD) na układ serotoninergiczny. Dopiero po 30 latach stwierdzono, że środki halucynogenne typu LSD działają pobudzająco na receptory serotoninowe typu 5HT₂ [Glennon i wsp. 1984]. W myśl zmodyfikowanej wersji hipotezy serotoninowej postulowano więc, że w organizmie osoby chorej na schizofrenię następuje nadmierne wytwarzanie substancji o działaniu podobnym do LSD (np. dimetylotryptaminy). Badania biochemiczne wykonane u chorych na schizofrenię nie potwierdziły jednak nadmiernej produkcji takich substancji [Gillin i wsp. 1976].

Ostatnie lata dostarczyły natomiast licznych dowodów na rolę mechanizmów serotoninergicznych związanych głównie z receptorem serotoninowym typu 5HT₂ w etiopatogenezie schizofrenii. Obok wspomnianych powyżej wyników badań genetycznych, również badania biochemiczne przeprowadzone u chorych na schizofrenię wykazały istotne zmiany w zakresie komórkowego układu fosfatydyloinozytoli, będącego drugim przekąźnikiem dla receptorów serotoninowych 5HT₂. W badaniach wykonanych przez autorów izraelskich [Zilberman-Kaufman i wsp. 1992] oraz w badaniach własnych [Rybakowski i Lehman 1997] stwierdzono istotnie podwyższoną aktywność kluczowego enzymu tego cyklu, monofosfatazy inozytoli w erytrocytach chorych na schizofrenię. Zwiększoną aktywność układu fosfatydyloinozytoli w płytkach krwi chorych na schizofrenię wykazali

również badacze czescy [Ripova i wsp. 1995]. Ostatnie badania wskazują również, że receptor serotoninowy 5HT₂ może mieć znaczenie w rozwoju mózgu i że osoby chore na schizofrenię mogą mieć zmienioną dystrybucję tych receptorów w korze czołowej [Dean i wsp. 1996].

Wprowadzenie do terapii schizofrenii nowych leków neuroleptycznych, takich jak klozapina czy risperidon i określenie ich profilu farmakologicznego świadczy, że szersze spektrum działania na objawy schizofrenii można uzyskać (obok wpływu na układ dopaminergiczny) poprzez dodatkową modyfikację przekąźnictwa serotoninowego, zwłaszcza receptora 5HT₂. Koncepcje patogenetyczne dotyczące udziału przekąźnictwa glutaminergicznego, metabolizmu fosfolipidów czy procesów autoimmunologicznych nie przyczyniły się, jak dotychczas, do istotnego postępu w zakresie farmakologicznej terapii schizofrenii.

USZKODZENIE MÓZGU W OKRESIE PRZED-, OKOŁO- I POPORODOWYM

Ostatnia dekada przyniosła szereg nowych danych na temat możliwych mechanizmów uszkadzających o.u.n. u chorych na schizofrenię w okresie pre-, peri- i postnatalnym.

Wśród czynników uszkadzających o.u.n. w okresie przedporodowym, prawdopodobnie największe znaczenie posiadają zakażenia wirusowe. W badaniach przeprowadzonych w Finlandii [Mednick i wsp. 1988], Anglii [O'Callaghan i wsp. 1991, Sham i wsp. 1992] i Japonii [Kunugi i wsp. 1992] wykazano większą częstość zachorowań na schizofrenię wśród dzieci matek eksponowanych na wirusa grypy w drugim trymestrze ciąży.

Predyspozycja do wystąpienia reakcji autoimmunologicznej na zakażenie wirusowe w okresie ciąży może sprzyjać łatwiejszemu uszkodzeniu mózgu u chorych na schizofrenię. Na predyspozycję taką wskazuje częstsze występowanie chorób autoimmunizacyjnych w rodzinach chorych na schizofrenię [Wright i wsp. 1996] oraz wspomniane

już sprzężenie predyspozycji do schizofrenii z miejscem kodującym układ zgodności tkankowej HLA na chromosomie 6 [Wang i wsp. 1995].

U chorych na schizofrenię częściej niż u osób zdrowych występują powikłania położnicze, w tym również urazy okołoporodowe [O'Callaghan i wsp. 1990]. Wynikiem tego jest uszkodzenie mózgu wynikające m.in. z niedokrwienia, dotyczące zwłaszcza struktury hipokampa. Wydaje się, że tego typu powikłania występują częściej u osób płci męskiej i mogą mieć związek z wcześniejszym początkiem schizofrenii u mężczyzn, jak również z większym nasileniem u nich zmian mikroorganicznych stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych, takich jak powiększenie komór mózgowych czy zmniejszenie objętości struktur układu limbicznego [Kirov i wsp. 1996].

Obok możliwości doznania uszkodzeń mózgu w okresie pre- i perinatalnym przez osoby, u których w późniejszym okresie dochodzi do rozwoju schizofrenii, jako istotny okres w tym względzie uważa się drugą dekadę życia, kiedy to następuje istotna reorganizacja połączeń neuronalnych w ośrodkowym układzie nerwowym, również przy udziale procesu apoptozy. Proces ten jest prawdopodobnie uwarunkowany czynnikami genetycznymi. Już 15 lat temu Feinberg [1982/83] postulował, że zjawisko to u chorych na schizofrenię zachodzi w sposób nieprawidłowy i nadmierny. Koncepcja ta potwierdzona została ostatnio badaniami neurofizjologicznymi u chorych na schizofrenię wskazującymi na większy ubytek neuronów i większą ich dezorganizację w tym okresie w porównaniu z osobami zdrowymi [Keshevan i wsp. 1994].

SCHIZOFRENIA JAKO ZABURZENIE ROZWOJU MÓZGU

Hipoteza, że schizofrenia jest chorobą związaną z zaburzeniem rozwoju mózgu (*neurodevelopmental disorder*), powstałym w wyniku współdziałania predyspozycji gene-

tycznej oraz uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) występujących w okresie przed pojawieniem się objawów choroby ma już ponad 10 lat. Koncepcję tę sformułowali psychiatrzy angielscy: Murray i Lewis [1987] oraz amerykański psychiatra Weinberger [1987]. Wyniki różnorodnych badań ostatniej dekady przyniosły liczne dowody na potwierdzenie tej hipotezy i jest ona obecnie szeroko akceptowana, jako główna koncepcja etiopatogenetyczna schizofrenii.

Oznaki zaburzeń rozwoju mózgu u chorych na schizofrenię objawiają się na wiele sposobów. Osoby, które później zachorują na schizofrenię zwykle prezentują w okresie dzieciństwa opóźnienia w rozwoju mowy i zaburzenia sprawności ruchowej [Walker i wsp. 1994]. Jones i wsp. [1994] badali prospektywnie przez 43 lata osoby urodzone w jednym tygodniu 1946 r. Osoby, u których wystąpiła schizofrenia charakteryzowały się w wieku 4–6 lat zabawą w samotności, a w późniejszym okresie trudnościami rozwojowymi i deficytami poznawczymi różnego stopnia.

Chorzy na schizofrenię często mają drobne anomalie fizyczne, których szczególnym przejawem są zmiany w zakresie dermatoglifów [Bracha i wsp. 1991]. Tworzenie dermatoglifów odbywa się w drugim tryestrze ciąży, w okresie, kiedy komórki nerwowe migrują do kory mózgowej, a zakażenie wirusowe wywołuje największe konsekwencje patogenezy co do przyszłego rozwoju choroby.

Zmiany stwierdzone w mózgach chorych na schizofrenię za pomocą metod neuroobrazowych (tomografia komputerowa, tomografia rezonansu magnetycznego, tomografia emisji pojedynczego fotonu, tomografia emisji pozytronowej) i neuropatologicznych wskazują na ich pochodzenie wynikające z zaburzenia rozwoju mózgu, a nie z wystąpienia wtórnych zmian degeneracyjnych. Metaanaliza 39 prac badających objętość komór mózgowych u chorych na schizofrenię wykazała jej globalne zwiększenie w porównaniu z osobami zdrowymi [Van Horn i McManus 1992]. Na „rozwojowe”

pochodzenie tych zmian wskazuje fakt, że stwierdzono je również u osób z pierwszym epizodem choroby [Delisi i wsp. 1992, Weinberger 1995]. U chorych na schizofrenię stwierdza się niewielkie, choć istotne, zmniejszenie całkowitej objętości mózgu [Bruton i wsp. 1990]. Wykazano również zmniejszenie objętości struktur hipokampa [Bogerts i wsp. 1990] oraz zmniejszenie objętości ciała modzelowatego [Woodruff i wsp. 1995]. W żadnym z badań neuropatologicznych nie stwierdzono w mózgach chorych na schizofrenię rozrostu tkanki glejowej towarzyszącego zwykle zmianom o charakterze degeneracyjnym [Bogerts 1993]. Przeprowadzone u chorych na schizofrenię badania neuroobrazowe *in vivo* (np. w trakcie wykonywania testu psychologicznego) wskazują ponadto na zaburzenie połączeń struktur korowych ze strukturami układu limbicznego oraz jądrami podstawy [Buchsbaum i wsp. 1992]. Jest prawdopodobne, że nadczynność dopaminergiczna w układzie limbicznym wytwarza się jako kompensacyjny mechanizm w stosunku do tego zaburzenia.

NEUROANATOMIA SCHIZOFRENII

Zmiany o.u.n. stwierdzane u chorych na schizofrenię dotyczą przednich struktur kory mózgowej, struktur układu limbicznego, jąder podkorowych oraz ciała modzelowatego. W obrębie płatów czołowych i skroniowych stwierdza się zmniejszenie liczby neuronów i zaburzone uporządkowanie połączeń interneuronalnych [Akbarian i wsp. 1993, Benes i wsp. 1991]. Zaburzenia strukturalne kory mózgowej w schizofrenii dotyczą prawdopodobnie w największym stopniu okolic tzw. pól kojarzeniowych (asocjacyjnych), integrujących czynność wielu części kory (tzw. kora wielomodalna) i odpowiedzialnych za najbardziej złożone czynności psychiczne [Pearlson i wsp. 1996]. Struktury kory wielomodalnej pojawiają się najpóźniej zarówno w rozwoju filogenetycznym jak i ontogenetycznym, są więc najbardziej podatne na zaburzenia rozwojowe.

Należą do nich: kora przedczołowa grzbietowo-boczna (*dorsolateral prefrontal cortex*), zakręt skroniowy górny (*superior temporal gyrus*) oraz płacik potyliczny dolny (*inferior parietal lobule*). Wszystkie te struktury mają liczne połączenia neuronalne zarówno między sobą, jak i z układem limbicznym oraz jądrami podstawy mózgu.

Dysfunkcja kory przedczołowej w schizofrenii jest prawdopodobnie odpowiedzialna za upośledzone wykonywanie przez chorych złożonych zadań psychologicznych, a w szczególności za nieprawidłowe funkcjonowanie procesów pamięci operacyjnej, co niektórzy uważają za najistotniejszy defekt neuropsychologiczny w tej chorobie [Goldman-Rakic 1991]. Upośledzenie pamięci operacyjnej, fluencji słownej i innych procesów związanych z korą przedczołową ujawniają wyniki badań neuropsychologicznych [Borkowska 1996, Heaton i wsp. 1994]. Nasilenie zaburzeń strukturalnych i czynnościowych kory przedczołowej stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych wykazuje związek z objawami negatywnymi (deficytowymi) schizofrenii [Andreassen 1989, Berman i Weinberger 1990].

Okolice zakrętu skroniowego górnego są odpowiedzialne za procesy integracji sensorycznej dotyczącej mowy [Benson i Geschwind 1985]. Zaburzenia morfologiczne i czynnościowe w obrębie tej okolicy stwierdzane w badaniach neuroobrazowych u chorych na schizofrenię wykazują związek z występowaniem i nasileniem objawów psychotycznych, zwłaszcza omamów słuchowych [Shenton i wsp. 1992].

W ostatnich latach zwrócono również uwagę na możliwość zmian anatomicznych i funkcjonalnych kory wielomodalnej tylnej (płacik potyliczny dolny) u chorych na schizofrenię. Dysfunkcja tej struktury może się wiązać ze szczególnie objawami klinicznymi stwierdzanymi u tych chorych, takimi jak np. omamy czuciowe, brak wglądu chorobowego, jak również zaburzeniami procesu uwagi czy zaburzeniami ruchów gałek ocznych [Pearlson i wsp. 1996].

KONCEPCJA PREDYSPOZYCJA-STRES

Paradygmat patogenetyczny „predyspozycja-stres” (*vulnerability-stress*) zakładający, że inicjacja i późniejsze nawroty choroby psychicznej powstają w wyniku działania psychologicznych czynników stresowych na ukształtowaną predyspozycję do choroby został w odniesieniu do schizofrenii sformułowany w latach osiemdziesiątych [Nuechterlein i Dawson 1984]. W świetle obecnych poglądów predyspozycja (*vulnerability*) do schizofrenii wynika z dwóch głównych czynników etiopatogenetycznych, takich jak podłoże genetyczne oraz uszkodzenie mózgu we wczesnym okresie życia. W wyniku działania oraz wzajemnej interakcji tych czynników dochodzi do zaburzenia rozwoju i lateralizacji mózgu oraz nieprawidłowości w zakresie połączeń neuronalnych w strukturach korowych i przekąźnictwie między korą mózgową a układem limbicznym i jądrami podstawy. Konsekwencją zaburzeń rozwoju mózgu są deficyty w zakresie funkcjonowania społecznego i czynności poznawczych o różnym nasileniu występujące w okresie dziecięcym i adolescencyjnym. Dochodzi również do wytworzenia się nadmiernej wrażliwości na niektóre sytuacje stresowe. Powyższy model predyspozycja-stres może mieć obecnie zastosowanie przede wszystkim do konceptualizacji powstania objawów psychotycznych (wytwórczych) schizofrenii.

Pierwszy epizod schizofrenii poprzedzony jest zwykle kilkuletnim okresem prodromalnym (zwiastunowym), kiedy to występują niespecyficzne zaburzenia behawioralne, afektywne i poznawcze. Działające w tym okresie czynniki stresowe mogą przyczynić się do wyzwolenia epizodu psychotycznego. Czynnikiem takim może być np. sytuacja lub wydarzenie życiowe, mechanizmy radzenia sobie z którymi nie zostały przez chorego dostatecznie rozwinięte, istnieje również możliwość stresogennego działania samych objawów chorobowych. Na możliwość in-

terakcji stresowych czynników rodzinnych i predyspozycji genetycznej w okresie przedchorobowym wskazują dane autorów fińskich dotyczące długotrwałych obserwacji dzieci i ryzyka zachorowania na schizofrenię [Tienari i wsp. 1989]. Próby przeciwdziałania patogennej roli czynników stresowych (również związanych z samą chorobą) za pomocą procedur psychoterapeutycznych podejmuje się obecnie w ramach kompleksowych programów wczesnej interwencji w schizofrenii.

Wiele udokumentowanych danych dotyczy znaczenia czynników stresowych przy wyzwalaniu nawrotów schizofrenii. Już ponad 20 lat temu Vaughn i Leff [1976] wykazali, że wysoki stopień ujawnianych emocji w rodzinie (*expressed emotions*) istotnie usposabiał chorych na schizofrenię do występowania częstszych nawrotów choroby. Późniejsze badania potwierdziły patogenną rolę stresu wynikającego ze zbyt krytycznego i nadmiernej ingerującego w życie chorego nastawienia rodziny, stanowiąc kanwę dla opracowania odpowiednich procedur edukacyjno-psychoterapeutycznych [Kavanagh 1992].

Mechanizm patogennej interakcji między czynnikami stresowymi a biologicznym podłożem schizofrenii doprowadzającej do powstania lub zaostżenia objawów psychotycznych polega prawdopodobnie na potencjalizacji dysfunkcji (nadczynności) dopaminergicznej w o.u.n. Badania zmian biochemicznych poprzedzających nawrót schizofrenii wykazały wzrost aktywności mózgowych układów katecholaminergicznych-noradrenergicznych i dopaminergicznych [Kirkpatrick i wsp. 1992, Van Kammen i wsp. 1990]. Cechy wzmożonej aktywności katecholaminergicznej stwierdzono również u chorych nadmiernie reagujących na stres związany z *expressed emotions* [Tarrier 1989]. Przeciwdziałanie nadczynności dopaminergicznej stanowi podstawowy farmakologiczny mechanizm działania wszystkich leków neuroleptycznych.

Zwierzęcy model etiopatogenezy schizofrenii nawiązujący do zaburzenia rozwoju

mózgu, a jednocześnie do koncepcji predyspozycja–stres został opracowany przez Lipską i wsp. [1993]. W modelu tym, u nowonarodzonych szczurów wykonuje się niewielkie uszkodzenie struktury układu limbicznego (okolice brzuszego hipokampa). Szczury takie nie wykazują istotnych zaburzeń zachowania aż do okresu dorosłości, kiedy to zaczyna występować u nich nadmierna wrażliwość na stres i stan nadczynności dopaminergicznej. Zaburzenia są bardziej nasilone u szczepów szczurów o większej genetycznie wrażliwości na sytuacje stresowe. Podanie leków neuroleptycznych powoduje złagodzenie lub całkowite ustąpienie tych zaburzeń. Powyższy model uwzględni podstawowe elementy etiopatogenezy objawów wytwórczych schizofrenii, takie jak predyspozycja genetyczna, uszkodzenie mózgu we wczesnym okresie życia powodujące zaburzenie rozwoju mózgu i początek choroby w okresie wczesnej dorosłości, jak również rolę nadczynności dopaminergicznej i czynników stresowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Akbarian S., Bunney W.E., Potkin S.G., Wigal S.B., Hagman J.O., Sandman C.A., Jones E.G.: Altered distribution of nicotinamide-adenosine dinucleotide phosphate diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993, 50, 169–177.
2. Andreasen N.C.: Neural mechanisms of negative symptoms. *Br. J. Psychiatry* 1989, 155, suppl. 7, 93–98.
3. Benes F.M., McSparren J., Bird E.D., San Giovanni J.P., Vincent S.L.: Deficit in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 996–1001.
4. Berman K.F., Weinberger D.R.: The prefrontal cortex in schizophrenia and other neuropsychiatric diseases: In vivo physiological correlates of cognitive deficits. *Prog. Brain Res.* 1990, 85, 521–537.
5. Bogerts B., Ashtari M., Degreef G., Alvir J.M.J., Bilder R.M., Lieberman J.A.: Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 1990, 35, 1–13.
6. Bogerts B.: Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1993, 19, 431–445.
7. Borkowska A.: Lateralizacja dysfunkcji psychicznych w schizofrenii w świetle wybranych badań neuropsychologicznych. Praca doktorska, AM, Bydgoszcz 1996.
8. Bracha H.S., Torrey E.F., Bigelow L.B., Lohr J.B., Linington B.B.: Subtle signs of prenatal maldevelopment of the hand ectoderm in schizophrenia: a preliminary monozygotyczny twin study. *Biol. Psychiatry* 1991, 30, 719–725.
9. Bruton C.J., Crow T.J., Frith C.D., Johnstone E.C., Owens D.G.C., Roberts G.W.: Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. *Psychol. Med.* 1990, 20, 285–304.
10. Buchsbaum M.S., Haier R.J., Potkin S.G., Nuechterlein K., Bracha H.S., Katz M., Lohr J., Wu J., Lottenberg S., Jerabek P.A.: Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 935–942.
11. Carlsson A.: The dopamine theory revisited. W: Hirsch S.R., Weinberger D.R., (red.): *Schizophrenia*. Blackwell Science, Oxford 1995.
12. Crow T.J.: Two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr. Bull.* 1985, 11, 471–486.
13. Crow T.J., Brown R., Bruton C.J., Frith C.D., Johnstone E.C., Owens D.G.C.: Loss of Sylvian fissure asymmetry in schizophrenia: Findings in the Runwell 2 series of brains. *Schizophr. Res.* 1992, 6, 152–153.
14. Crow T.J.: Constraints on concepts of pathogenesis: language and the speciation process as the key to the etiology of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995, 52, 1011–1014.
15. Dean B., Hayes W.: Decreased frontal cortical serotonin_{2A} receptors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1996, 21, 133–139.
16. DeLisi L.E., Stritzke P., Riordan H.: The timing of brain morphological changes in schi-

- zophrenia and their relationship to clinical outcome. *Biol. Psychiatry* 1992, 31, 241–254.
17. Farde L., Wiesel F.A., Stone-Elander S., Halldin C., Nordstrom A.L., Hall H., Sedvall G.: D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients, a positron emission tomography study with [¹¹C] raclopride. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 213–219.
 18. Feinberg I.: Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiatr. Res.* 1982/83, 17, 319–334.
 19. Gattaz W.F., Schmitt A., Maras A.: Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1995, 16, 1–6.
 20. Gilin J.C., Kaplan J., Stillman R., Wyatt R.J.: The psychedelic models of schizophrenia: the case of N,N-dimethyltryptamine. *Am. J. Psychiatry* 1976, 133, 203–208.
 21. Glen A.I.M., Cooper S.J., Rybakowski J., Vaddadi K., Brayshaw N., Horrobin D.F.: Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1996, 55, 9–15.
 22. Glennon R.A., Titler M., McKenney J.D.: Evidence of 5-HT₂ involvement in the mechanisms of action of hallucinogenic agents. *Life Sci.* 1984, 35, 2505–2511.
 23. Goldman-Rakic P.: Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. The relevance of working memory. W: Carol B., Barret J.E. (red.): *Psychopathology and the brain*. Raven Press, New York, 1–23.
 24. Heaton R., Paulsen J.S., McAdams L.A., Kuck J., Zisook S., Braff D., Harris J., Jeste D.V.: Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity and dementia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51, 469–475.
 25. Horrobin D.F., Glen A.I.M., Vaddadi K.: The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1994, 13, 195–207.
 26. Hudson C.J., Kennedy J.L., Gotowiec A., Lin A., King N., Gojtan K., Macciardi F., Skorecki K., Meltzer H.Y., Warsh J.J., Horrobin D.F.: Genetic variant near cytosolic phospholipase A2 associated with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1996, 21, 111–116.
 27. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G.: Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten country study. *Psychol. Med.* 1992, suppl. 20, 1–97.
 28. Jones P.B., Rotgers B., Murray R.M., Marmot M.: Child developmental risk factors for schizophrenia. *Lancet* 1994, 344, 1398–1402.
 29. Kalsi G., Mankoo B.S., Curtis D., Brynjolfsson J., Read T., Sharma T., Murphy P., Petursson H., Gurling H.M.: Exclusion of linkage of schizophrenia to the gene for the dopamine D2 receptor (DRD2) and chromosome 11q translocation sites. *Psychol. Med.* 1995, 25, 531–537.
 30. Karayiorgou M., Gogos J.A.: Dissecting the genetic complexity of schizophrenia. *Molec. Psychiatry* 1997, 2, 211–223.
 31. Kavanagh D.J.: Recent developments in expressed emotion and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, 601–620.
 32. Kendler K.S., MacLean C.J., O'Neill F.A., Burke J., Murphy B., Duke F., Shinkwin R., Easter S.M., Webb B.T., Zhang J., Walsh D., Straub R.E.: Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish study of high density schizophrenia families. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 1534–1540.
 33. Keshavan M.S., Reynolds C.F., Montrose D., Haas G.L., Sweeney J., Miewald J.: Sleep abnormalities in psychosis; gender and age effects. *Schizophr. Res.* 1994, 11, 192.
 34. Kirkpatrick B., Carpenter W.T., Maeda K., Buchanan R.W., Breier A., Tamminga C.A.: Plasma prolactin as a predictor of relapse in drug-free schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1992, 32, 1049–1054.
 35. Kirov G., Jones P., Harvey I., Lewis S.W., Toone B., Sham P., Murray R.M.: Do obstetric complications cause gender differences in schizophrenia? *Schizophr. Res.* 1996, 20, 117–123.
 36. Kunugi H., Vallada H.P., Sham P.C., Hoda F., Arranz M.J., Li T., Nanko S., Murray R.M., McGuffin P., Owen M., Gill M., Collier D.A.: Catechol-O-methyltransferase polymorphism and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiat. Gen.* 1997, 7, 97–101.
 37. Kunugi H., Nanko S., Takei N.: Influenza and schizophrenia in Japan. *Br. J. Psychiatry* 1992, 161, 274–275.
 38. Lecrubier Y., Douillet P.: Neuroleptics and the bipolar dopaminergic hypothesis of schizophrenia. W: Ackenheil M., Matussek N.

- (red.): Special aspects of psychopharmacology. Expansion Scientifique Francaise, Paris 1983, 375–382.
39. Lipska B.K., Jaskiw G.E., Weinberger D.R.: Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993, 9, 67–75.
 40. Mednick S.A., Machon R.A., Huttunen M.O., Bonnett D.: Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988, 45, 189–192.
 41. Mendlewicz J.: Applications of genetic techniques to psychiatric research. W: Frazer A., Winokur A.: (red.): Biological bases of psychiatric disorders. Spectrum Publications, New York 1977.
 42. Murray R.M., Lewis S.W.: Is schizophrenia a neuro-developmental disorder? *Br. Med. J.* 1987, 295, 681–682.
 43. Nuechterlein K.H., Dawson M.E.: A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr. Bull.* 1984, 10, 300–312.
 44. O'Callaghan E., Larkin C., Waddington J.L.: Obstetric complications in schizophrenia and the validity of maternal recall. *Psychol. Med.* 1990, 89–94.
 45. O'Callaghan E., Sham P., Takei N., Glover G., Murray R.M.: Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemics. *Lancet* 1991, 337, 1248–1250.
 46. Pearlson G.D., Petty R.G., Ross C.A., Tien A.Y.: Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex. *Neuropsychopharmacol.* 1996, 14, 1–17.
 47. Pilowsky L.S., Costa D.C., Ell P.J., Verhoeff N.P., Murray R.M., Kerwin R.W.: D2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients: an 123I-IBZM single photon emission computerised tomography study. *Br. J. Psychiatry* 1994, 164, 16–26.
 48. Price S.A., Fox H., St Clair D., Shaw D.J.: Lack of association between schizophrenia and polymorphism close to the cytosolic phospholipase A2 gene. *Psychiat. Gen.* 1997, 7, 111–114.
 49. Ripova D., Nemcova V., Strunecka A., Höschl C.: Inositol lipid signalling system in schizophrenia. *Homeostatis* 1995, 36, suppl. 1, 2, 126.
 50. Rybakowski J., Weterle R.: Niacin test in schizophrenia and affective illness. *Biol. Psychiatry* 1991, 29, 934–936.
 51. Rybakowski J.K., Lehmann W.: Increased erythrocyte inositol monophosphatase activity in schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 1997, 12, 44–45.
 52. Schizophrenia Collaborative Linkage Group (Chromosome 22). A combined analysis of D22S278 marker alleles in affected sib-pairs: support for a susceptibility locus for schizophrenia at chromosome 22Q12. *Am. J. Med. Genet.* 1996, 67, 40–45.
 53. Schizophrenia Collaborative Linkage Group for Chromosomes 3, 6 and 8. Additional support for schizophrenia linkage findings on chromosomes 6 and 8. *Am. J. Med. Genet.* 1996, 67, 580–594.
 54. Seeman P.: Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 1980, 32, 229–313.
 55. Sham P.C., Takei N., Murray G.K., Hare E.H., Murray R.M.: Schizophrenia following prenatal exposure to influenza epidemics. *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, 461–466.
 56. Shenton M.E., Kikinis R., Jolesz F.A., Pollak S.D., LeMay M., Wible C.G., Hokama H., Martin J., Metcalf D., Coleman M., McCarter R.W.: Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N. Eng. J. Med.* 1992, 327, 604–612.
 57. Tarrrier N.: Electrodermal activity, expressed emotion and outcome in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 1989, 155, suppl. 5, 51–56.
 58. Tienara P., Lahti I., Soni A.: The Finnish adoptive study of schizophrenia: possible joint effects of genetic vulnerability and family environment. *Br. J. Psychiatry* 1989, 155, suppl. 5, 29–32.
 59. Van Horn J.D., McManus I.C.: Ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of studies of the ventricular brain ratio (VBR). *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, 687–697.
 60. Van Kammen D.P., Boronow J.J.: Dextroamphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1988, 3, 111–121.
 61. Van Kammen D.P., Peters J., Yao J., Van Kammen W.B., Neylan T., Shaw D., Linnola M.: Norepinephrine in acute exacerbations of chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 161–168.

62. Vaughn C.E., Leff J.P.: The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *Br. J. Psychiatry* 1976, 129, 125-137.
63. Walker E.F., Savoie T., Davis D.: Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1994, 20, 441-451.
64. Wang S., Sun C.E., Walczak C.A., Ziegler J.S., Goldin L.R., Diehl S.R.: Evidence for a susceptibility locus on chromosome 6pter-p22. *Nat. Genet.* 1995, 10, 41-46.
65. Weinberger D.R.: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 660-669.
66. Weinberger D.R.: Schizophrenia: from neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995, 346, 552-557.
67. Williams J., Spurlock G., McGuffin P., Mallet J., Nöthen M.M., Gill M., Aschauer H., Nylander P.O., Macciardi F., Owen M.J.: Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. *Lancet* 1996, 347, 1294-1296.
68. Woodruff P.W.R., McManus I.C., David A.S.: Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *J. Neurol. Psychiatry* 1995, 58, 457-461.
69. Wooley D.W., Shaw E.: A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1954, 40, 228-231.
70. Wright P., Sham P.C., Gilvarry C.M., Jones P.B., Cannon M., Sharma T., Murray R.M.: Autoimmune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects. *Schizophr. Res.* 1996, 20, 261-267.
71. Yoneda H., Sakai T., Ishida T., Inayama Y., Sakai J., Koh J.: An association study of schizophrenia using DNA markers. Abstracts, X World Congress of Psychiatry, Madrid, August 23-28, 1996, vol. 2, 194.
72. Zilberman-Kaufman M., Agam G., Moscovitz L., Livne A.A., Belmaker R.H.: Elevated inositol monophosphatase activity in schizophrenic patients. *Clin. Chim. Acta* 1992, 209, 89-93.

*Adres: Prof. Janusz Rybakowski, Klinika Psychiatrii Dorosłych AM,
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*