

## Czynniki etiopatogenetyczne schizofrenii – implikacje terapeutyczne

*Etiopathogenic factors in schizophrenia – therapeutic implications*

JANUSZ RYBAKOWSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

**STRESZCZENIE.** Autor przedstawia nowe wyniki badań nad patogenezą schizofrenii zwracając szczególną uwagę na hipotezy związane z zaburzeniami przekazywania za pośrednictwem dopaminy i serotoniny w o.u.n. oraz wpływem różnych czynników zakłócających rozwój mózgu. Na tym tle omawia znaczenie nowych leków stosowanych w leczeniu schizofrenii (red.).

**SUMMARY.** Recent research findings concerning the pathogenesis of schizophrenia are presented, with a special emphasis on hypotheses dealing with impairment of dopamine and serotonin neurotransmission in the CNS, as well as with the effect of various factors affecting development of the brain. In this context the role of novel drugs in the treatment of schizophrenia is discussed (ed.).

---

**Słowa kluczowe:** schizofrenia / hipoteza dopaminowa / hipoteza serotoninowa / hipoteza zaburzonego rozwoju mózgu / nowe neuroleptyki  
**Key words:** schizophrenia / dopamine hypothesis / serotonin hypothesis / neurodevelopmental hypothesis / novel neuroleptics

---

Wykazanie skuteczności terapeutycznej chloropromazyny u chorych na schizofrenię ustanowiło początek nowej ery w leczeniu psychiatrycznym [Delay i wsp. 1952]. Wprowadzanie dalszych leków neuroleptycznych, których prototypem i standardem była chloropromazyna, nie było rezultatem zaprogramowanych badań nad uzyskaniem tych leków, wynikającym ze znajomości etiopatogenezy schizofrenii, a raczej wynikiem przypadkowego wykazania działania psychotropowego tych leków. Niewątpliwie jednak stwierdzenie przeciwpyschotycznego działania neuroleptyków w schizofrenii stanowiło istotny bodziec do badań nad biologiczną etiopatogenezą tej choroby. W początku lat sześćdziesiątych obserwacje farmakologów wskazujące, że po podawaniu leków neuroleptycznych następuje wzrost metabolitów dopaminy, legły u podstaw sformułowania dopaminowej koncepcji schizofrenii

[Carlsson i Lindquist 1963], której niektóre elementy są aktualne do dnia dzisiejszego.

W ostatnich latach częściej mamy do czynienia z próbami przeniesienia wyników badań nad etiopatogenezą schizofrenii na praktykę terapeutyczną. Dotyczy to również stosowania leków neuroleptycznych, a szczególnie tzw. neuroleptyków atypowych. Wydaje się, że pod tym względem jesteśmy w tej chwili na początku drogi prowadzącej od neuroleptyku jako leku przeciwpyschotycznego do leku przeciwschizofrenicznego.

### HIPOTEZA DOPAMINOWA SCHIZOFRENII

W myśl klasycznej koncepcji dopaminowej schizofrenii [Meltzer i Stahl 1976], występowanie objawów psychotycznych w tej chorobie związane jest z nadczynnością przekazywania dopaminergicznego w strukturach

układu limbicznego. Koncepcja ta jest w swym założeniu „farmakogenna”, ponieważ główne dowody na jej prawdziwość pochodzą z obserwowanych efektów klinicznych leków działających agonistycznie lub antagonistycznie na ośrodkowe przekąźnictwo dopaminergiczne. Działanie przeciwpсихотyczne leków neuroleptycznych, hamujących aktywność struktur dopaminergicznych poprzez blokowanie postsynaptycznych receptorów dopaminowych, stanowi istotny argument przemawiający za tą koncepcją. Eksperymentalne badania farmakologiczne wykazały, że działanie przeciwpсихотyczne leków neuroleptycznych związane jest z blokowaniem receptora dopaminowego typu D2, a nasilenie blokowania tego receptora przez dany neuroleptyk w warunkach eksperymentalnych jest proporcjonalne do siły działania przeciwpсихотycznego w warunkach klinicznych [Seeman 1980]. Wykazano również, że środki farmakologiczne zwiększające aktywność dopaminergiczną (amfetamina, kokaina) wywierają działanie propsychotyczne [Angrist i wsp. 1974].

Warto zauważyć, że terapeutyczne działanie przeciwdopaminergiczne klasycznych leków neuroleptycznych w schizofrenii dotyczy jedynie struktur limbicznych, a więc tylko jednego z czterech najważniejszych szlaków dopaminergicznych ustroju. Blokowanie przez leki neuroleptyczne pozostałych trzech szlaków dopaminergicznych związane jest natomiast z wystąpieniem działań niepożądanych tych leków. W największym stopniu dotyczy to wpływu neuroleptyków na układ ruchowy (pozapiramidowy), co znajduje odzwierciedlenie w poneuroleptycznych objawach parkinsonoidalnych, dystonicznych, akatyzi czy wywoływaniu późnych dyskinez. Objawy ze strony układu pozapiramidowego uważane są za główne ograniczenie w prowadzeniu leczenia neuroleptycznego. Blokowanie przez neuroleptyki szlaku dopaminergicznego w podwzgórzu odpowiedzialne jest za efekty endokrynne tych leków, wynikające głównie z pobudzenia wydzielania prolaktyny. Natomiast blokowanie przez neuro-

leptyki szlaku dopaminergicznego w korze mózgowej może mieć związek z objawami deficytowymi schizofrenii.

Modyfikacja hipotezy dopaminowej schizofrenii wiąże 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, 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. Liczne badania wykonane metodami obrazowania mózgu, jak również badania neuropsychologiczne i psychometryczne wskazują na związek objawów deficytowych (negatywnych) schizofrenii z dysfunkcją tej struktury mózgowej [Andreasen 1989]. Stymulacją struktur dopaminergicznych kory przedczołowej (prawdopodobnie poprzez działanie na autoreceptory presynaptyczne) tłumaczy się również korzystne działanie na objawy deficytowe małych dawek leków neuroleptycznych będących selektywnymi antagonistami receptora dopaminowego D2, takich jak sulpiryd [Lecrubier i Douillet 1983].

Wyniki niektórych badań i obserwacji zdają się jednak podważać tezę, że podstawową rolę w schizofrenii odgrywają zaburzenia aktywności dopaminergicznej związanej z receptorem D2. Badania genetyczne nie wykazują związku między występowaniem schizofrenii a genem dla receptora dopaminowego D2 znajdującym się na chromosomie 11 [Kalsi i wsp. 1995]. Również badania *in vivo* gęstości receptorów D2 w prądkowiu u nieleczonych chorych na

schizofrenię, wykonane metodą tomografii emisji pozytronowej (PET) lub tomografii emisji pojedynczego fotonu (SPECT), nie wykazują ich zmian w porównaniu z osobami zdrowymi [Farde i wsp. 1990, Pilowsky i wsp. 1994]. Szybkość przeciwpsychotycznego działania neuroleptyków nie jest równoległa do wiązania się tych leków z receptorami dopaminowymi typu D2 w mózgu. Podczas gdy wysycenie tych receptorów następuje już w początkowym okresie podawania leków neuroleptycznych, to działanie przeciwpsychotyczne występuje często dopiero po kilku tygodniach ich stosowania. Istnieje również grupa chorych na schizofrenię wykazujących oporność na leczenie klasycznymi lekami neuroleptycznymi, mimo stosowania dawek i czasu podawania wystarczających do całkowitego zablokowania receptorów D2 w o.u.n.

Wiele znaków zapytania do koncepcji dopaminergicznej wprowadziło zastosowanie „atypowych” leków neuroleptycznych. Stwierdzono na przykład, że klozapina wywiera działanie na wiele receptorów w o.u.n., przy czym jej działanie na receptory dopaminowe, również D2, jest stosunkowo słabsze w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi. Pomimo tego, klozapina działa terapeutycznie u wielu chorych na schizofrenię, u których nie przyniosło efektu leczenie za pomocą konwencjonalnych leków neuroleptycznych [Pickar i wsp. 1994]. Na uwagę zasługuje silne blokujące działanie klozapiny na receptor serotoninowy typu 5HT2. Działanie na ten receptor stanowi również jeden z podstawowych składników aktywności farmakologicznej nowych neuroleptyków grupy SDA (*serotonin-dopamine antagonist*), których przedstawicielem jest risperydon [Meltzer 1995].

Istnieje prawdopodobieństwo, że nadczynność dopaminergiczna, ściśle związana z mechanizmami patofizjologicznymi objawów psychotycznych schizofrenii, stanowi tylko pochodną różnych procesów etiopatogenetycznych tej choroby. W szczególności, nadczynność taka może stanowić mechanizm kompensacyjny w odniesieniu do wy-

stępujących w schizofrenii zaburzeń rozwoju o.u.n. doprowadzających do osłabienia połączeń między korą czołową a układem limbicznym [Weinberger i Lipska 1995].

## HIPOTEZA SEROTONINOWA SCHIZOFRENII

Hipoteza biochemiczna zakładająca udział serotoniny w patogenezie schizofrenii jest starsza od hipotezy dopaminowej, ale podobnie jak koncepcja dopaminowa ma „farmakogeny” rodowód. Wywodzi się bowiem z obserwacji farmakologicznych wskazujących, że dwuetyloamid kwasu lizergowego (LSD), środek wywierający u człowieka działanie halucynogenne, wpływa na układ serotoninergiczny. Pierwsza wersja hipotezy serotoninowej sformułowana przez Wooleya i Shawa (1954) zakładała niedoczynność serotoninową w schizofrenii, gdyż początkowe doświadczenia wskazywały na antagonistyczne działanie 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]. Zgodnie z tym, w myśl zmodyfikowanej wersji hipotezy serotoninowej, w organizmie osoby chorej na schizofrenię następuje nadmierne wytwarzanie substancji o działaniu podobnym do LSD (np. dwumetylotryptaminy). Badania biochemiczne wykonane u chorych na schizofrenię nie potwierdziły jednak nadmiernej produkcji takich substancji [Gilin i wsp. 1976].

Stwierdzenie, że klozapina wywiera istotne działanie serotoninergiczne legło u podstaw sformułowania serotoninowo-dopaminowej hipotezy schizofrenii [Meltzer 1989]. Istotą tej hipotezy jest założenie, że zachodzi ścisła interakcja między przekazywaniem serotoninergicznym i dopaminergicznym w strukturach mózgowych istotnych dla etiopatogenezy schizofrenii oraz dla działania leków neuroleptycznych. Dalsze kliniczno-farmakologiczne poparcie dla takiej koncepcji stanowiło wprowadzenie nowych neuroleptyków typu SDA, takich jak risperydon, działających

blokująco na receptory serotoninowe 5HT<sub>2</sub> i na receptory dopaminowe D<sub>2</sub>. W eksperymentalnych badaniach farmakologicznych wykazano hamujący wpływ przekąźnictwa serotoninergicznego na struktury dopaminergiczne, zwłaszcza w jądrach podstawy oraz w korze przedczołowej [Kapur i Remington 1996]. Pierwszy mechanizm może być odpowiedzialny za mniejsze występowanie objawów pozapiramidowych po nowych lekach neuroleptycznych, natomiast drugi – za ich korzystne działanie na objawy deficytowe.

Rola receptorów serotoninowych typu 5HT<sub>2</sub> dla patogenezy i leczenia objawów pozytywnych (wytwórczych) schizofrenii nie jest jasna. Jeżeli uwzględnić fakt, że działanie halucynogenne LSD odbywa się poprzez receptory 5HT<sub>2</sub>, to wtedy wpływ blokujący na receptor 5HT<sub>2</sub>, wywierany przez nowe neuroleptyki typu klozapiny czy risperydonu mógłby mieć wspomagające działanie przeciwpsychotyczne. Wskazują na to również ostatnie próby stosowania wysoce selektywnych antagonistów 5HT<sub>2</sub>, pozbawionych bezpośredniego działania na układ dopaminergiczny (np. MDL 100, 907) jako nowych leków w leczeniu schizofrenii [Van Giersbergen i wsp. 1996].

Ostatnie lata dostarczyły licznych dowodów na rolę mechanizmów serotoninergicznych związanych głównie z receptorem serotoninowym typu 5HT<sub>2</sub> w etiopatogenezie schizofrenii. Najpoważniejsze dane wynikają z nowych badań genetycznych posługujących się metodyką badania asocjacji między częstością allelu odpowiedniego genu a występowaniem danej choroby. W roku 1996 wykazano związek między częstością niektórych alleli genu 5HT<sub>2</sub> a schizofrenią w wieloosrodkowym 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].

Badania biochemiczne przeprowadzone u chorych na schizofrenię wykazały istotne zmiany w zakresie komórkowego układu fosfatydyloinozytolu, będącego drugim prze-

kaźnikiem dla receptorów serotoninowych 5HT<sub>2</sub>. W badaniach wykonanych przez autorów izraelskich oraz w badaniach własnych stwierdzono istotnie podwyższoną aktywność kluczowego enzymu tego cyklu, monofosfatazy inozytolu, w erytrocytach chorych na schizofrenię [Zilberman-Kaufman i wsp. 1992, Rybakowski i Lehmann 1997]. Zwiększoną aktywność układu fosfatydyloinozytolu w płytkach krwi chorych na schizofrenię wykazali również badacze czescy [Ripova i wsp. 1995].

Ostatnie badania wskazują również, że receptor serotoninowy 5HT<sub>2</sub> może mieć znaczenie w rozwoju mózgu i że osoby chore na schizofrenię mogą mieć zmienione rozmieszczenie tych receptorów w korze czołowej [Dean i Hayes 1996].

### **HIPOTEZA SCHIZOFRENII JAKO CHOROBY ZWIĄZANEJ Z ZABURZENIEM ROZWOJU MÓZGU**

Pod koniec lat osiemdziesiątych wysunięto hipotezę, że schizofrenia jest chorobą związaną z zaburzeniem rozwoju mózgu (*neurodevelopment*), powstałym w wyniku współdziałania predyspozycji genetycznej oraz uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) występujących w okresie przed pojawieniem się objawów choroby [Weinberger 1987, Murray i Lewis 1987]. Niespodziewanie szybko wyniki różnych badań przyniosły liczne dowody na potwierdzające tę hipotezę i jest ona obecnie szeroko akceptowana.

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

Predyspozycja do wystąpienia reakcji autoimmunologicznej na zakażenie wirusowe w okresie prenatalnym może sprzyjać lat-

wiejszemu uszkodzeniu mózgu u chorych na schizofrenię. Na predyspozycję taką wskazuje częstsze występowanie chorób autoimmunizacyjnych w rodzinach chorych na schizofrenię [Wright i wsp. 1996] oraz stwierdzona asocjacja między występowaniem schizofrenii a niektórymi elementami układu HLA genów zgodności tkankowej zlokalizowanymi na chromosomie 6 [Wang i wsp. 1995].

Istnieją również dane wskazujące na patogenetyczną, co do dalszego rozwoju schizofrenii, rolę powikłań okołoporodowych [O'Callaghan i wsp. 1990] oraz nieprawidłowej apoptozy komórek o.u.n. zachodzącej między 10 a 20 rokiem życia [Feinberg 1982/83].

Oznaki zaburzenia rozwoju mózgu u chorych na schizofrenię objawiają się na różny sposób. U osób, które później zachorują na schizofrenię zwykle w okresie dzieciństwa występują opóźnienia w rozwoju mowy i zaburzenia sprawności ruchowej [Walker i wsp. 1994]. 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 trymestrze ciąży, w okresie, kiedy komórki nerwowe migrują do kory mózgowej, a zakażenie wirusowe wywołuje największe konsekwencje patogenetyczne co do przyszłego rozwoju schizofrenii.

W badaniach neuroanatomicznych i obrazowych mózgu przeprowadzonych u chorych na schizofrenię stwierdzono globalne zmniejszenie objętości istoty szarej i zwiększenie objętości komórek mózgowych, co wykazano również u osób z pierwszym epizodem choroby [Weinberger 1995]. Zmiany zlokalizowane najczęściej dotyczą płatów czołowych i skroniowych, jak również ich połączeń ze strukturami układu limbicznego oraz jądrami podstawy [Buchsbaum i wsp. 1992]. Na dysfunkcje struktur korowych w schizofrenii, zwłaszcza kory przedczołowej, które są w pierwszym rzędzie odpowiedzialne za objawy deficytowe oraz za upośledzenie procesów poznawczych, wskazują wyniki badań

neuropsychologicznych [Borkowska 1996]. Występujące powszechnie u chorych na schizofrenię nieprawidłowości ruchów gałek ocznych odzwierciedlają głównie zaburzenia czynności struktur podkorowych, ale również mogą stanowić wyraz nieprawidłowych powiązań tych struktur z korą przedczołową [Gaebel i Wolver 1994].

Tak więc zaburzenia rozwoju mózgu w schizofrenii mogą doprowadzać zarówno do niedorozwoju niektórych struktur kory mózgowej czy układu limbicznego, jak również do osłabienia prawidłowych połączeń między korą przedczołową a strukturami skroniowo-limbicznymi i jądrami podkorowymi.

Zwierzęcy model etiopatogenezy schizofrenii nawiązujący do zaburzenia rozwoju mózgu został opracowany przez Lipską i wsp. (1993). W modelu tym, u nowonarodzonych szczurów wykonuje się niewielkie uszkodzenie okolicy 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 genetycznej wrażliwości na sytuacje stresowe, a objawy zaburzeń ulegają złagodzeniu po podaniu leków neuroleptycznych. Powyższy model uwzględnia podstawowe elementy etiopatogenezy schizofrenii, takie jak predyspozycja genetyczna, uszkodzenie mózgu we wczesnym okresie życia powodujące zaburzenie rozwoju mózgu i początek choroby w okresie wczesnej dorosłości oraz nadczynność dopaminergiczną i rolę czynników stresowych w czasie choroby.

## NOWE LEKI NEUROLEPTYCZNE

Jakie implikacje niosą nowe wyniki badań dotyczące patogenezy schizofrenii w odniesieniu do poszukiwania lepszych sposobów leczenia tej choroby? Wskazują, po pierwsze, że działanie przeciwpsychotyczne leków neuroleptycznych jest bardzo istotne, ale niewystarczające dla uzyskania optymalnego

efektu leczniczego w schizofrenii. Sugerują również, że objawy uboczne związane z działaniem przeciwpsychotycznym nie muszą stanowić nieuniknionej często wysokiej ceny za takie działanie.

Pełniejsze działanie terapeutyczne leków stosowanych w schizofrenii zakłada oprócz działania przeciwpsychotycznego również łagodzenie objawów deficytowych oraz poprawę w zakresie funkcji poznawczych. Jednym z mechanizmów takiego działania może być bezpośredni wpływ leku na korę przedczołową, powodujący m.in. stymulację dopaminergiczną bezpośrednią lub pośrednią poprzez blokowanie receptorów serotoninowych 5HT<sub>2</sub>. Działanie takie wywierają neuroleptyki nowej generacji. Jest oczywiste, że działanie przeciweficytowe i prokognitywne ma ogromne znaczenie dla prowadzenia skutecznej rehabilitacji społecznej i zawodowej chorych na schizofrenię.

Działanie przeciwpsychotyczne wywierane przy minimum niepożądanych objawów somatycznych może być związane ze specyficznym powinowactwem leku do struktur limbicznych, jak i mniejszym jego wpływem na jądra podkorowe, który wiąże się z występowaniem objawów niepożądanych ze strony układu ruchowego. W tym względzie stwierdzono, że neuroleptyki nowej generacji (np. kłozapina) mają istotnie większe powinowactwo do struktur układu limbicznego niż do jąder podkorowych (odwrotnie niż neuroleptyki klasyczne), co wyraża się przez ich wpływ na ekspresję genów wczesnej odpowiedzi tkankowej c-fos w tych strukturach mózgowych [Robertson i wsp. 1994]. Za słabsze działanie na układ pozapiramidowy może być również odpowiedzialne blokowanie przez te leki receptorów serotoninowych 5HT<sub>2</sub>. Wieloletnie doświadczenia z długotrwałym stosowaniem leków neuroleptycznych wskazują, że występowanie objawów ubocznych, zwłaszcza pozapiramidowych, oprócz niewątpliwego upośledzenia sprawności życia codziennego jest istotnym czynnikiem wpływającym negatywnie na motywację chorych na schizofrenię

do systematycznego przyjmowania leków [Van Putten 1974].

Można chyba mówić o narodzinach koncepcji leku przeciwpsychotycznego. Jest to lek, który:

- 
- wywiera lecznicze działanie zarówno na objawy pozytywne (psychotyczne),
  - jak i negatywne (deficytowe) schizofrenii,
  - ma korzystny wpływ na funkcje poznawcze, a jednocześnie
  - nie powoduje istotnych objawów ubocznych somatycznych (pozapiramidowych, hormonalnych)
  - ani psychicznych (deficytowych, depresji).
- 

Neuroleptyki nowej generacji, wykraczając poza działanie przeciwpsychotyczne i spełniając szereg dalszych wymienionych kryteriów, znajdują się na drodze w kierunku leków przeciwpsychotycznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Andreasen NC: Neural mechanisms of negative symptoms. *Br. J. Psychiatry* 1989, 155, suppl. 7, 93–98.
2. Angrist B, Sathananthan G, Wilk S, Ger-shon S: Amphetamine psychosis: behavioural and biochemical aspects. *J. Psychiatr. Res.* 1974, 11, 13–23.
3. Borkowska A: Lateralizacja dysfunkcji psychicznych w schizofrenii w świetle wybranych badań neuropsychologicznych. Praca doktorska, AM, Bydgoszcz 1996.
4. Bracha H.S, Torrey EF, Bigelow LB, Lohr JB, Linington BB: Subtle sings of prenatal maldevelopment of the hand ectoderm in schizophrenia: a preliminary monozygotic twin study. *Biol. Psychiatry* 1991, 30, 719–725.
5. Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, 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.
6. Carlsson A, Linquist M: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of

- 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1963, 20, 140–144.
7. Crow TJ: Two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr. Bull.* 1985, 11, 471–486.
8. Dean B, Hayes W: Decreased frontal cortical serotonin 2A receptors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1996, 21, 133–139.
9. Delay J, Deniker P, Harl JM: Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Ann. Méd. Psychol.* 1952, 110, 112–117.
10. Farde L, Wiesel FA, Stone-Elender S, Halldin C, Nordstrom AL, Hall H, Sedvall G: D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C] raclopride. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 213–219.
11. Feinberg I: Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiatr. Res.* 1982/83, 17, 319–334.
12. Gaebel W, Wolwer W: Eye movements and frontal lobe dysfunction in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 1994, 10, 3S–844.
13. Gilin JC, Kaplan J, Stillman R, Wyatt RJ: The psychodelic models of schizophrenia: the case of N,N-dimethyltryptamine. *Am. J. Psychiatry* 1976, 133, 203–208.
14. Glennon RA, Titler M, McKenney JD: Evidence of 5HT<sub>2</sub> involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sci.* 1984, 35, 2505–2511.
15. Kalsi G, Mankoo BS, Curtis D, Brynjolfsson J, Read T, Sharma T, Murphy P, Petursson H, Gurling HM: 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.
16. Kapur S, Remington G: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 466–476.
17. Kunugi H, Nanko S, Takei N: Influenza and schizophrenia in Japan. *Br. J. Psychiatry* 1992, 161, 274–275.
18. Lecrubier Y, Douillet P: Neuroleptics and the bipolar dopaminergic hypothesis of schizophrenia. W: Ackenheil M, Matussek M. (red.): *Special aspects of psychopharmacology.* Expansion Scientifique Française, Paris 1983, 375–382.
19. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR: Postpubertal emergency of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993, 9, 67–75.
20. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonnett D: Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988, 45, 189–192.
21. Meltzer HY, Stahl SM: The dopamine hypothesis of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1976, 2, 19–76.
22. Meltzer HY: Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1989, 99, S18–S27.
23. Meltzer HY: The role of serotonin in schizophrenia and the place of serotonin-dopamine antagonist antipsychotics. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 15, 2S–3S.
24. Murray RM, Lewis SW: Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BMJ* 1987, 295, 681–682.
25. O'Callaghan E, Larkin C, Waddington JL: Obstetric complications in schizophrenia and the validity of maternal recall. *Psychol. Med.* 1990, 89–94.
26. O'Callaghan E, Sham P, Takei N, Glover G, Murray RM: Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemics. *Lancet* 1991, 337, 1248–1250.
27. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Hsiao JK, Su TP: Predictors of clozapine response in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1994, 55, suppl. B, 129–132.
28. Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Murray RM, Kerwin RW: 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.
29. Ripova D, Nemcova V, Strunecka A, Höschl C: Inositol lipid signalling system in schizophrenia. *Homeostasis* 1995, 36, suppl. 1, part 2, 126.
30. Robertson GS, Matsumura H, Fibiger H.C: Induction patterns of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 271, 1058–1066.

31. Rybakowski JK, Lehmann W: Increased erythrocyte inositol monophosphatase activity in schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 1997, 12, 44–45.
32. Seeman P: Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 1980, 32, 229–313.
33. Sham PC, Takei N, Murray GK, Hare EH, Murray RM: Schizophrenia following prenatal exposure to influenza epidemics. *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, 461–466.
34. Van Giersbergen PLM, Baron BM, Elands J, Johnson MP, Sorensen SM: The receptor binding profile of MDL 100, 907. *Schizophr. Res.* 1996, 18, 140.
35. Van Kammen DP, Boronow JJ: Dextro-amphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1988, 3, 111–121.
36. Van Putten T: Why do schizophrenic patients refuse to take their medication? *Arch. Gen. Psychiatry* 1974, 31, 67–72.
37. Walker EF, Savoie T, Davis D: Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1994, 20, 441–451.
38. Wang S, Sun CE, Walczak CA, Ziegler JS, Kipps BR, Goldin LR, Diehl SR: Evidence for a susceptibility locus on chromosome 6 pter-p22. *Nat. Genet.* 1995, 10, 41–46.
39. Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 660–669.
40. Weinberger DR, Lipska BK: Cortical maldevelopment, antipsychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr. Res.* 1995, 16, 87–110.
41. Weinberger DR: Schizophrenia: from neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995, 346, 552–557.
42. Williams J, Spurlock G, McGuffin P, Mallet J, Nöthen MM, Gill M, Aschauer H, Nyländer 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.
43. Wooley DW, Shaw E: A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1954, 40, 228–231.
44. Wright P, Sham PC, Gilvarry CM, Jones PB, Cannon M, Sharma T, Murray RM: Auto-immune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects. *Schizophr. Res.* 1996, 20, 261–267.
45. 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.
46. Zilberman-Kaufman M, Agam G, Moscovitz L, Livne AA, Belmaker RH: 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*