



Udział nieprawidłowej czynności łańcucha oddechowego mitochondriów w patogenezie schizofrenii

The mitochondrial respiratory chain dysfunction in pathogenesis of schizophrenia

TADEUSZ PIETRAS

Z Pracowni Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE. *Cel.* Artykuł omawia znaczenie zaburzeń funkcjonowania łańcucha oddechowego w patogenezie, przebiegu i leczeniu schizofrenii. *Poglądy.* Zwiększenie aktywności kompleksu I (NADH dehydrogenazy) koreluje dodatnio z pozytywnymi objawami schizofrenii. W schizofrenii obserwuje się zmiany ekspresji genów kodujących białka podjednostki kompleksu I i w mniejszym stopniu kompleksu IV. Zwiększona i zmniejszona aktywność łańcucha oddechowego posiada istotne znaczenie w patogenezie choroby. Leki przeciwpsychotyczne hamują aktywność kompleksu I, co ma prawdopodobnie znaczenie w powstawaniu poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych. *Wnioski.* Zrozumienie roli mitochondriów w patogenezie i przebiegu schizofrenii wyznacza nowe kierunki poszukiwań badawczych i strategii terapeutycznych.

SUMMARY. *Aim.* This article reviews several independent lines of evidence that suggest an involvement of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis, course and treatment of schizophrenia. *Review.* Some studies indicate a dysfunction of the oxidative phosphorylation system and altered mitochondrial-related gene expression. In addition, the interaction between mitochondrial respiration and dopamine, a predominant etiological factor in positive symptoms of schizophrenia, is considered as a possible mechanism underlying the hyper- and hypoactivity cycling in schizophrenia. Antipsychotic drugs inhibit the activity of complex I which is probably implicated in the onset of post-neuroleptic extrapyramidal symptoms. *Conclusions.* Understanding the role of mitochondria in schizophrenia may encourage novel treatment approaches, the identification of candidate genes, and new insights into the pathophysiology and etiology of the disorder.

Słowa kluczowe: łańcuch oddechowy / NADH dehydrogenaza / schizofrenia

Key words: respiratory chain / NADH dehydrogenase / schizophrenia

Współczesna klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania opiera się głównie na ocenie i klasyfikacji fenomenów życia psychicznego człowieka [1, 2]. Definiowanie, wyjaśnianie i nazewnictwo pojęć psychopatologicznych tworzone jest zarówno w oparciu o tradycje psychopatologii, jak i o najnowsze osiągnięcia psychologii poznawczej [3]. Współczesna psychologia umysłu i psychopatologia szukają anatomicznego, psychofizjologicznego i molekularnego podłoża powstawania fenomenów życia

psychicznego, przy oczywistym założeniu, że substratem dla funkcji psychicznych jest mózg [3, 4, 5]. Szczególne znaczenie posiada szukanie biologicznych uwarunkowań omamów i halucynacji w schizofrenii [6]. Współczesna medycyna dzięki rezonansom magnetycznemu, technikom biologii molekularnej i neuropsychologii wykazała, że u podłoża wielu procesów psychicznych leżą określone zjawiska biologiczne. Nie ma jednak prostej zależności pomiędzy procesami fizjologicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym

a fenomenami życia psychicznego. Wynika to z faktu, że niemal w każdy proces poznawczy lub zjawisko emocjonalne zaangażowane jest wiele neuronów, ośrodków, struktur anatomicznych i genów. Zatem ani psychopatologii, ani badania psychiatrycznego prawdopodobnie nigdy nie zastąpi się technikami badań obrazowych, czynnościowych i molekularnych. Nie oznacza to, że poszukiwania takie są bezowocne, albowiem wyjaśniają patogenezę wielu chorób i wytyczają dalsze kierunki badań podstawowych i poszukiwań farmakologicznych.

Również w badaniach nad schizofrenią pewne biologiczne teorie okazały się ważne w zbliżaniu się do zrozumienia patogenezy. Koncepcja zwiększonej aktywności szlaków dopaminowych tłumaczy mechanizm powstawania omamów i urojeń, oraz działania przeciwpsychotycznego leków neuroleptycznych [7, 8]. Koncepcja zaburzonej neurotransmisji serotoninowej wraz z poprzednią koncepcją dopaminową, wyjaśnia dobrze działanie atypowych leków przeciwpsychotycznych [9, 10]. Również koncepcja zaburzonego przekąźnictwa GABA-ergicznego i glutaminergicznego znalazła empiryczne potwierdzenie [10, 11, 12]. Szczególnym zainteresowaniem cieszy się hipoteza neurorozwojowa schizofrenii sformułowana przez Weinbergera [13]. Tłumaczy ona dość dobrze zjawisko zapadalności młodych dorosłych, wyjaśnia obserwowane deficyty neuropsychologiczne i częściowo patogenezę objawów negatywnych [14]. W oparciu o tę koncepcję można wytłumaczyć wiele objawów schizofrenii. Wszystkie wymienione koncepcje, z teorią neurorozwojową na czele, nie są ze sobą sprzeczne i uzupełniają się wzajemnie tworząc coraz bardziej spójny obraz patogenezy i przebiegu choroby.

Ostatnio zainteresowanie wzbudził udział mitochondriów w patogenezie schizofrenii [15]. Zaobserwowane nieprawidłowości w budowie i funkcjonowaniu mitochondriów przybliżają zrozumienie zarówno zaburzonej czynności układu dopaminergicznego (związanej z objawami wytwórczymi), jak i nie-

prawidłową apoptozę w mózgu. Powstanie niektórych deficytów neuropsychologicznych, zmian neuroanatomicznych i objawów negatywnych w przebiegu schizofrenii tłumaczy się patologiczną apoptozą w czasie rozwoju mózgowia [16].

ZABURZENIA W AKTYWNOŚCI ENZYMÓW ŁAŃCUCHA ODDECHOWEGO W SCHIZOFRENII

Łańcuch oddechowy składa się z pięciu kompleksów enzymatycznych umiejscowionych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Są to [15, 17]:

dehydrogenaza NADH (oksydoreduktaza NADH: koenzym Q)	kompleks I	E.C.1.6.5.3
dehydrogenaza bursztynianowa	kompleks II	E.C.1.3.5.1
oksydoreduktaza koenzym Q: cytochrom C	kompleks III	E.C.1.10.2.2
oksydaza cytochromu C ()	kompleks IV	E.C.1.9.3.1
ATP transportująca H ⁺	kompleks V	E.C.3.6.1.34

Fizjologiczną rolą łańcucha oddechowego jest przenoszenie elektronów z NADH i FADH₂ powstałych w katabolicznych procesach metabolicznych na tlen [15, 17]. W czasie tego transportu powstaje w poprzek błony mitochondrialnej gradient jonów wodorowych. Energię zgromadzoną w różnicy stężeń jonów H⁺ po obu stronach błony wykorzystuje ATPaza do biosyntezy ATP. Geny dla białek podjednostek enzymów łańcucha oddechowego kodowane są przez jądro komórkowe (70 peptydów) i mitochondrialny DNA (13 peptydów) [17].

Ukazało się wiele prac sugerujących uszkodzenie białek łańcucha oddechowego w schizofrenii. Już w 1989 r. Wong-Riley [18] podjął prace badawcze nad aktywnością oksydazy cytochromu C w mózгах osób zmarłych chorych na schizofrenię. Cavalier

i wsp. [19] wykazali, że zmniejszenie aktywności oksydazy cytochromu C o 43% w korze płatów czołowych i zmniejszenie o 63% w jądrze ogoniastym u 13 osób zmarłych chorych na schizofrenię. Grupę kontrolną stanowili zmarli, u których za życia nie stwierdzono schizofrenii. Ten sam zespół autorów stwierdził w innym badaniu o 30% zmniejszenie aktywności oksydazy cytochromu C w jądrze ogoniastym zmarłych na schizofrenię [20]. Wzrost aktywności kompleksów IV i II stwierdzili z kolei w skorupie Prince i wsp. [20]. Nie zaobserwowali oni natomiast istotnych różnic w aktywności obu enzymów w gałce bladej, we wzgórzu i obszarach śródmózgowia [20]. Również Maurer i wsp. [21] zaobserwowali zmniejszenie aktywności oksydazy cytochromu C w mózgach zmarłych schizofreników o 53% w korze czołowej i o 49% w korze skroniowej. Nie stwierdzili zaś zmian aktywności w mózdzku i jądrach podstawy mózgu. Prince i wsp. [22] wykazali ujemną korelację pomiędzy aktywnością oksydazy cytochromu C w skorupie a nasileniem objawów negatywnych za życia w mózgach zmarłych pacjentów. Podobne tendencje wykazano w innych strukturach mózgowia: korze czołowej, jądrze ogoniastym, gałce bladej i w międzymózgowiu, nie były one jednak istotne statystycznie [22]. W przeciwieństwie do wyników zespołu Prince, Whatley i wsp. [23] nie wykazał zmian w aktywności kompleksu IV w korze czołowej zmarłych osób chorych na schizofrenię. Wykrył natomiast zmniejszenie aktywności reduktazy NADH: cytochrom C (łącznie aktywność enzymatyczna pierwszych trzech kompleksów łańcucha oddechowego) [22].

Zaburzenia aktywności białek łańcucha oddechowego stwierdza się nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym, lecz również w limfocytach i płytkach krwi. Te ostatnie są użytecznym modelem do badań, gdyż uważa się, że niektóre procesy biochemiczne zachodzą w płytkach w analogiczny sposób jak w ośrodkowym układzie nerwowym [15]. Istnieje wiele prac nad mechanizmem działania leków psychotropowych w oparciu o ba-

dania przeprowadzone na płytkach krwi [15]. Także badania nad zaburzoną funkcją mitochondriów w przebiegu chorób psychicznych wykonywano na płytkach krwi (szczególnie w otępieniu i w chorobie Parkinsona) [24, 25]. Dror i wsp. [26] przebadali aktywność kompleksu I w płytkach krwi u 113 pacjentów chorych na schizofrenię oraz u 37 zdrowych ochotników. Grupę chorych na schizofrenię podzielono na trzy podgrupy: będących aktualnie w stadium ostrej psychozy, chorych ze schizofrenią rezydualną i chorych z przewlekłe utrzymującymi się objawami wytwórczymi [26]. Aktywność NADH dehydrogenazy u chorych z objawami wytwórczymi (ostra psychoza i przewlekłe utrzymujące się objawy wytwórcze) wynosiła 190% wartości aktywności enzymu uzyskanej w grupie kontrolnej. U chorych ze schizofrenią rezydualną aktywność wynosiła 53% wartości uzyskanej w grupie kontrolnej. Stwierdzono również pozytywną korelację pomiędzy aktywnością enzymatyczną kompleksu I a skalą PANSS (*Positive and Negative Symptoms Scale*) przy $r = 0,7$, $p < 0,0001$ [26]. Ten sam zespół autorów wykazał, że aktywność NADH dehydrogenazy nie wzrasta w okresie manii z towarzyszącymi objawami wytwórczymi w grupie chorych z chorobą afektywną dwubiegunową [27]. Wzrasta ona natomiast u chorych na schizofrenię w okresie zaostrenia psychozy [27]. Autorzy sugerują, że wzrost aktywności kompleksu I w płytkach jest specyficznym markerem schizofrenii [27].

AKTYWNOŚĆ ENZYMÓW ŁAŃCUCHA ODDECHOWEGO A MECHANIZM DZIAŁANIA LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH

Działanie leków przeciwpsychotycznych tłumaczone jest zazwyczaj działaniem blokującym receptory D2 dopaminowe i 5-HT₂ serotoninowe [28]. Zapomina się jednak często o fakcie, że neuroleptyki wykazują wiele innych działań biochemicznych w komórce

nerwowej. Mogą one mieć potencjalne znaczenie w działaniu przeciwpsychotycznym leków. Np. wiele neuroleptyków hamuje kalmodulinę – białko o kluczowym znaczeniu w przekazywaniu sygnału wewnątrzkomórkowego przy pomocy wapnia [29]. Leki przeciwpsychotyczne silnie hamują aktywność kompleksu I łańcucha oddechowego w mózgu szczurów i myszy [30, 31, 32, 33, 34]. Przewlekłe podawanie leków przeciwpsychotycznych zmniejsza aktywność kompleksu I w mózgowiu u zwierząt (w korze czołowej, prążkowi, hipokampie, międzymózgowiu, mózdzku) [34]. Podawanie chorym leków neuroleptycznych, a także zdrowym ochotnikom również zmniejsza aktywność NADH dehydrogenazy w płytkach krwi [21]. Działanie takie wykazano dla wszystkich dotychczas zbadanych neuroleptyków pod tym kątem: chlorpromazyny, flupentiksolu, flufenazyny, risperidonu, klozapiny [31, 35]. Nie stwierdzono, aby leki przeciwpsychotyczne wpływały na aktywność pozostałych enzymów łańcucha oddechowego [21, 31, 35]. Należy zwrócić uwagę, że toksyny służące do wywoływania u zwierząt choroby Parkinsona (np. MPTP – 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna) silnie hamują aktywność kompleksu I, a uszkodzone przez te toksyny mitochondria doprowadzają do śmierci komórek dopaminergicznych wychwytyjących swoiście MPTP [36, 37]. Podobnie działa haloperidol, który po utlenieniu do HPP⁺ również wywołuje podobny efekt [38]. Molekularny mechanizm uszkodzenia aktywności kompleksu I przez neuroleptyki i MPTP polega na utlenianiu kluczowych dla katalizy enzymatycznej grup tiolowych – SH [33, 34]. Sytuację komplikuje fakt, że do powstania zmian neurodegeneracyjnych (po MPTP i utlenionych neuroleptykach) niezbędna jest ekspresja synukleiny – białka neuronalnego – podstawowego składnika złogów ciałek Lewy'ego [36]. Należy zwrócić uwagę, że być może poneuroleptyczne zaburzenia pozapiramidowe są związane bardziej z hamowaniem kompleksu I łańcucha oddechowego, niż z hamowaniem bezpośrednim receptora D2.

Uważa się, że zarówno złośliwy zespół poneuroleptyczny, parkinsonizm poneuroleptyczny, jak i późne dyskinezy mogą mieć związek z hamowaniem NADH dehydrogenazy [31]. Przemawia za tym m.in. niewielka odwracalność niektórych zaburzeń poneuroleptycznych związana z nieodwracalnym uszkodzeniem komórek spowodowanym nieprawidłową czynnością mitochondriów.

EKSPRESJA GENÓW KODUJĄCYCH BIAŁKA ŁAŃCUCHA ODDECHOWEGO W SCHIZOFRENII

Kluczowe znaczenie w zrozumieniu udziału łańcucha oddechowego w patogenezie schizofrenii posiada analiza ekspresji genów kodujących podjednostki enzymów. Badania pośmiertne przeprowadzone przez Mulcrone i wsp. [39] wykazało, że w korze czołowej zmarłych chorych na schizofrenię zwiększona jest ekspresja podjednostki II oksydazy cytochromu C. Gen dla tej podjednostki koduje mitochondrialny DNA [17]. Zwiększenie ekspresji obserwowano zarówno u zmarłych leczonych neuroleptykami, jak i chorych nigdy nie leczonych lekami przeciwpsychotycznymi [39]. Flupentiksol podawany szczurom zmniejszał w mózgach zwierząt ekspresję genu dla podjednostki II kompleksu IV i mitochondrialnego genu ND2 kodującego drugą podjednostkę NADH dehydrogenazy [32]. Dror i wsp. [26] analizowali w limfocytach krwi obwodowej ekspresję trzech genów jądrowych kodujących białka wchodzące w skład kompleksu I: białko o masie 24 kDa, 51 kDa i 75 kDa. Dwie pierwsze wymienione podjednostki kompleksu I o strukturze flavoprotein wiążących siarkę i żelazo, biorą udział w reakcji transhydrogenacji, trzecia stanowi transbłonowe białko zawierające siarkę i żelazo [26]. Stwierdzono, że ekspresja dwóch pierwszych podjednostek jest większa u chorych na schizofrenię niż w grupie kontrolnej [26]. Zwiększonej ekspresji genów towarzyszy wzrost aktywności enzymu. Nie stwierdzono wzrostu ekspresji białka

kodującego trzecią z omawianych podjednostek [26]. Podobne efekty biochemiczne jak w schizofrenii zaobserwowano po zastosowaniu metamfetaminy i fencyklidyny u zwierząt doświadczalnych, u których stwierdzono wzrost ekspresji genów dla mitochondrialnej podjednostki II oksydazy cytochromu C i genów kodujących niektóre podjednostki kompleksu I [40]. Zarówno amfetamina, jak i fencyklidyna u ludzi wywołują objawy podobne do schizofrenii.

Nie znaleziono natomiast żadnych różnic w ilości mitochondrialnego DNA pomiędzy chorymi na schizofrenię a zdrowymi. Nie stwierdzono także żadnych mutacji w mitochondrialnym DNA typowych dla schizofrenii [41]. Oznacza to, że nieprawidłowości w czynności mitochondriów wynikają z nieprawidłowej ekspresji genów. Nieprawidłowość ta doprowadza do zaburzonego rozwoju mózgu i schizofrenii [13, 42]. Zupełnie inny charakter mają zmiany łańcucha oddechowego w chorobie Alzheimera i chorobie Parkinsona, gdzie jednym z czynników rozwoju otępienia, a nawet przyczyną chorób są mutacje w mitochondrialnym DNA [43, 44, 45]. Stwierdzono również związek pomiędzy polimorfizmem mitochondrialnego DNA a chorobą afektywną dwubiegunową [17].

PRÓBY WYTLUMACZENIA OBSERWOWANYCH ZMIAN FUNKCJONOWANIA ŁAŃCUCHA ODDECHOWEGO W SCHIZOFRENII

Z omówionych powyżej wyników badań różnych autorów wynika jednoznacznie, że wzrost aktywności kompleksu I łańcucha oddechowego w mózgu i komórkach krwi koreluje z objawami wytwórczymi. Wraz z poprawą obrazu klinicznego ustępuje nadmierny wzrost aktywności NADH dehydrogenazy. Leki neuroleptyczne stosowane w leczeniu objawów wytwórczych hamują aktywność kompleksu I. Obserwowane zmiany aktywności w okresie zaostrzenia psychozy wynikają z zaburzonej regulacji genetycznej eks-

presji podjednostek kompleksów I i IV. Należy zastanowić się nad związkiem zaburzonej regulacji genów kodujących białka łańcucha oddechowego a patogenezą i przebiegiem schizofrenii.

Objawy wytwórcze w schizofrenii zależą od zwiększonej aktywności szlaków dopaminergicznych w układzie mezolimbicznym [10, 46]. Nie są znane przyczyny dla których pojawia się okresowo lub stale ta aktywność odpowiedzialna za rozwój objawów pozytywnych. W chwili obecnej uważa się, że wskutek zaburzonego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego dochodzi do pierwotnej niedoczynności układu dopaminergicznego [47, 48, 49, 50]. Objawy pozytywne rozwijają się prawdopodobnie wskutek wtórnej, wywołanej zaburzoną regulacją aktywności szlaków dopaminowych w układzie mezolimbicznym [48, 49]. Dopamina jest substratem, dla monoaminooksydazy zlokalizowanej w zewnętrznej błonie mitochondrialnej. Powstałe metabolity hamują aktywność kompleksu I łańcucha oddechowego, co wykazała Ben-Shachar i wsp. [51]. W czasie oksydacji dopaminy powstają toksyczne chinony i nadtlenek wodoru. Uszkadzają one bardzo wrażliwy wielopodjednostkowy kompleks NADH dehydrogenazy [51, 52]. Dopamina uszkadza wewnętrzną błonę mitochondrialną podobnie jak znany inhibitor kompleksu I rotenon [53]. Toksyczne metabolity dopaminy mogą wpływać na ekspresję genów jądrowych i mitochondrialnych w ten sposób, że w końcu aktywność kompleksu I wzrasta. W 2003 r. opublikowano pracę ukazującą związek pomiędzy metabolitami dopaminy a regulacją genów kodujących białka łańcucha oddechowego [54]. Dotyczyła ona jednak patogenezы choroby Parkinsona a nie schizofrenii. Pośrednim dowodem są natomiast zmiany morfometryczne mitochondriów w mózgach chorych na schizofrenię (zmniejszenie objętości mitochondriów o 33%), które opisała Uranova i wsp. [55].

Interpretacja korelacji pomiędzy aktywnością kompleksu I a nasileniem objawów pozytywnych może być jednak zupełnie inna.

Zarówno nasilenie aktywności neuronów dopaminowych, jak i aktywności kompleksu I może być pod kontrolą tych samych czynników regulacyjnych (np. hormonów, neurotransmiterów, czynników transkrypcyjnych wewnątrz komórki). Pośrednio świadczy o tym fakt, że wzrost aktywności NADH dehydrogenazy stwierdza się w płytkach krwi i limfocytach – komórkach nie związanych bezpośrednio z układem mezolimbicznym. Fakt ten jednoznacznie przemawia za tym, że zaostrzenie przebiegu schizofrenii jest raczej procesem ogólnoustrojowym, którego manifestację kliniczną stanowi aktywacja szlaków dopaminowych w układzie mezolimbicznym. Przekłada się to na fenomeny życia psychicznego pod postacią obecności omamów i urojeń [47]. Być może, nadmierne uwalnianie dopaminy w mózgu zależy właśnie od aktywacji kompleksu I i innych zmian w ekspresji białek łańcucha oddechowego.

Obserwacja, że leki przeciwpsychotyczne hamują aktywność kompleksu I rzuca nowe światło zarówno na mechanizm działania przeciwpsychotycznego, jak i na powstawanie objawów ubocznych. Hamowanie przez leki przeciwpsychotyczne receptorów D2 i 5-HT2 jest od dawna przyjętym paradygmatem dość dobrze udokumentowanym empirycznie [9, 28, 56, 57]. Nie wyczerpuje to jednak innych punktów uchwytu działania tych leków. Zapomina się bowiem o antagonizmie wobec kalmoduliny [29]. Również odkrycie, że przebadane dotychczas w tym kierunku leki neuroleptyczne działają hamująco na NADH dehydrogenazę, może rzucić nowe światło na terapeutyczne działanie tych leków, zwłaszcza w aspekcie omówionej wcześniej roli kompleksu I w nadmiernej aktywacji neuronów dopaminergicznych. Również hamowanie kompleksu I przez leki przeciwpsychotyczne pozwala inaczej spojrzeć na poneuroleptyczne zaburzenia pozapiramidowe. Należą do nich dystonie, parkinsonizm polekowy, akatyzja, późne dyskinezy [58, 59]. Toksyny wywołujące doświadczalny parkinsonizm u zwierząt są inhibitorami NADH dehydrogenazy [36]. Takie samo

działanie, choć mniej nasilone, wykazują neuroleptyki, w tym atypowe [38]. Zahamowanie kompleksu I hamuje transport protonów przez błonę mitochondrialną i spadek wartości bezwzględnej potencjału w poprzek wewnętrznej błony mitochondrialnej $\Delta\Psi_m$ [60, 61]. Uszkodzony enzym katalizując nieefektywnie reakcję wytwarza toksyczny produkt uboczny anionorodnik ponadtlenkowy [60, 61]. Spadek bezwzględnej wartości $\Delta\Psi_m$ do tzw. bramkującego potencjału krytycznego otwiera megakanaly mitochondrialne. Z mitochondrium przez te kanały uwalniają się proapoptotyczne białka, w tym: prokaspazy 2, 3, 9, cytochrom C, Apaf-1 (czynnik pierwszy aktywujący proteazy w apoptozie – *apoptosis protease activating factor-1*), AIF (czynnik indukujący apoptozę – *apoptosis inducing factor*) – czynnik indukcji apoptozy [60, 61]. To, czy komórka wejdzie na drogę autofagii, nekrozy czy apoptozy, zależy od zasobów ATP w komórce, stąd obniżony potencjał $\Delta\Psi_m$ może indukować wszystkie te trzy procesy [60, 61]. Cytochrom C po połączeniu się z białkiem Apaf-1 aktywuje kaspazę 9, która wraz z kaspazą 3 (również uwalnianą z mitochondriów) aktywują czynnik fragmentacji DNA typowy dla apoptozy (DFF – *DNA fragmentation factor*) [60, 61]. AIF i DFF tną jądrowy DNA zarówno bezpośrednio jak i poprzez aktywację innych endonukleaz [60, 61]. Śmierć i zwyrodnienie komórek układu pozapiramidowego doprowadza do częściowo nieodwracalnych zmian funkcjonowania układu pozapiramidowego. Przedstawiony łańcuch patogenetyczny nie wyklucza oczywiście równoległego powstawania objawów pozapiramidowych bezpośrednio poprzez antagonizm wobec receptorów dopaminowych. Uszkodzenie mitochondriów jednoznacznie stwierdzono w przypadku późnych dyskinez [62].

Ostatnim zagadnieniem, które należy przedyskutować jest możliwy udział mitochondriów w apoptozie w czasie rozwoju mózgu [63, 64]. Należy przyjąć, że schizofrenia powstaje wskutek zaburzonego rozwoju mózgu (hipoteza nurorozwojowa) na drodze inter-

akcji czynników genetycznych, infekcyjnych, toksycznych i społecznych [13, 14, 65, 66, 67]. Świadczy o tym mała podatność na terapię objawów negatywnych, obecność trwałych deficytów neuropsychologicznych, drobne nieprawidłowości anatomiczne stwierdzane u chorych, oraz wykrywalne przy pomocy metod obrazowych dyskretne uszkodzenia struktury mózgu [13, 14, 66, 67]. W rozwoju każdego narządu kluczowe znaczenie posiada proces apoptozy i tworzenia nowych połączeń [63, 64]. Miejszem decyzyjnym wewnątrz komórki co do przejścia na drogę apoptozy jest, obok aktywacji genów, mitochondrium [60, 61]. Jeśli założyć, że w czasie rozwoju mózgu może z różnych przyczyn dochodzić do zaburzeń w funkcjonowaniu łańcucha oddechowego, a w szczególności kompleksu I, to rola dysfunkcji tego ważnego szlaku metabolicznego w patogenezie schizofrenii staje się oczywista. Zwłaszcza, że genetycznie uwarunkowane deficyty aktywności NADH dehydrogenazy charakteryzują się ciężkimi zaburzeniami rozwoju mózgu z towarzyszącą apraxją okulomotoryczną, zespołem Leigha i niedorozwojem umysłowym [64, 68]. Zagadnienie powiązań pomiędzy zaburzeniami w łańcuchu oddechowym, apoptozą i rozwojem schizofrenii wymaga lepszej dokumentacji empirycznej.

ZAKOŃCZENIE

Udział zaburzeń w funkcjonowaniu łańcucha oddechowego w patogenezie i przebiegu schizofrenii stał się nowym polem poszukiwań badawczych. Nieprawidłowości w aktywności enzymów tego szlaku metabolicznego odgrywają ważne znaczenie w patogenezie choroby i powstawaniu objawów pozytywnych. Leki przeciwpsychotyczne oddziałują na kompleks I łańcucha oddechowego, co może mieć zarówno związek z działaniem terapeutycznym, jak i powstawaniem objawów ubocznych. Paradygmat udziału mitochondriów w patogenezie, przebiegu i leczeniu schizofrenii stanowi cenne uzupeł-

nienie dotychczasowych koncepcji patogenezycznych tej choroby i wyznacza kierunki przyszłych poszukiwań badawczych.

PIŚMIENNICTWO

1. Wciórka J. Psychopatologia. W: Psychiatria. Tom I. Podstawy psychiatrii. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002: 321–434.
2. Wciórka J. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych. W: Psychiatria. Tom II. Psychiatria kliniczna. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002: 1–41.
3. Grzywa A. Omamy i urojenia. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2000.
4. Chlewiński Z. Umysł dynamiczna organizacja pojęć. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 1999.
5. Herzyk A, Kądziaława D, red. Związek mózg – zachowanie w ujęciu neuropsychologii klinicznej. Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej; 1997.
6. Grzywa A, Karakuła H, Kucharska-Pietura. Poszukiwanie genetyki halucynacji. 1. Badania neuroanatomiczne, biochemiczne i psychofizjologiczne. Post Psychiatr Neurol 1997; 6: 365–79.
7. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. Synapse 1987; 1: 133–52.
8. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1988; 1: 179–86.
9. Kostowski W. Rozwój leków przeciwpsychotycznych: atypowe neuroleptyki. Post Psychiatr Neurol 1997; 6 (supl 2): 85–99.
10. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia – therapeutic implications. Biol Psychiatry 1999; 15; 46: 1388–95.
11. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Zaburzenia neurotransmisji glutaminergicznej w schizofrenii. Post Psychiatr Neurol 2003; 12: 183–92.
12. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Glicyna i jej znaczenie w terapii schizofrenii. Post Psychiatr Neurol 2003; 12: 193–200.
13. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 660–9.
14. Callicott JH, Weinberger DR. Brain imaging as an approach to phenotype characterization for

- genetic studies of schizophrenia. *Methods Mol Med* 2003; 77: 227–47.
15. Ben-Shachar D. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *J Neurochem* 2002; 83: 1241–51.
 16. Benes FM, Walsh J, Bhattacharyya S, Sheth A, Berretta S. DNA fragmentation decreased in schizophrenia but not bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 359–64.
 17. Kato T. The other, forgotten genome: mitochondrial DNA and mental disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 625–33.
 18. Wong-Riley MT. Cytochrome oxidase: an endogenous metabolic marker for neuronal activity. *Trends Neurosci* 1989; 12: 94–101.
 19. Cavellier L, Jazin EE, Eriksson I, Prince J, Bave U, Orelund L, Gyllensten U. Decreased cytochrome-c oxidase activity and lack of age-related accumulation of mitochondrial DNA deletions in the brains of schizophrenics. *Genomics* 1995; 29: 217–24.
 20. Prince JA, Blennow K, Gottfries CG, Karlsson I, Orelund L. Mitochondrial function is differentially altered in the basal ganglia of chronic schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 372–9.
 21. Maurer I, Moller HJ. Inhibition of complex I by neuroleptics in normal human brain cortex parallels the extrapyramidal toxicity of neuroleptics. *Mol Cell Biochem* 1997; 174 (2): 55–9.
 22. Prince JA, Harro J, Blennow K, Gottfries CG, Orelund L. Putamen mitochondrial energy metabolism is highly correlated to emotional and intellectual impairment in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 284–92.
 23. Whatley SA, Curti D, Marchbanks RM. Mitochondrial involvement in schizophrenia and other functional psychoses. *Neurochem Res* 1996; 21: 995–1004.
 24. Parker WD Jr, Mahr NJ, Filley CM, Parks JK, Hughes D, Young DA, Cullum CM. Reduced platelet cytochrome c oxidase activity in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44: 1086–90.
 25. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990; 54: 823–7.
 26. Dror N, Klein E, Karry R, Sheinkman A, Kirsh Z, Mazor M, Tzukerman M, Ben-Shachar D. State-dependent alterations in mitochondrial complex I activity in platelets: a potential peripheral marker for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 995–1001.
 27. Ben-Shachar D, Zuk R, Gazawi H, Reshef A, Sheinkman A, Klein E. Increased mitochondrial complex I activity in platelets of schizophrenic patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; 2: 245–53.
 28. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Ann Rev Med* 2001; 52: 503–17.
 29. Ninan I, Jardemark KE, Liang X, Wang RY. Calcium/calmodulin-dependent kinase II is involved in the facilitating effect of clozapine on NMDA – and electrically evoked responses in the medial prefrontal cortical pyramidal cells. *Synapse* 2003; 47: 285–94.
 30. Burkhardt C, Kelly JP, Lim YH, Filley CM, Parker WD Jr. Neuroleptic medications inhibit complex I of the electron transport chain. *Ann Neurol* 1993; 33: 512–7.
 31. Prince JA, Yassin MS, Orelund L. Neuroleptic-induced mitochondrial enzyme alterations in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 261–7.
 32. Whatley SA, Curti D, Das Gupta F, Ferrier IN, Jones S, Taylor C, Marchbanks RM. Superoxide, neuroleptics and the ubiquinone and cytochrome b5 reductases in brain and lymphocytes from normals and schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 227–37.
 33. Balijepalli S, Boyd MR, Ravindranath V. Inhibition of mitochondrial complex I by haloperidol: the role of thiol oxidation. *Neuropharmacology* 1999; 38: 567–77.
 34. Balijepalli S, Kenchappa RS, Boyd MR, Ravindranath V. Protein thiol oxidation by haloperidol results in inhibition of mitochondrial complex I in brain regions: comparison with atypical antipsychotics. *Neurochem Int* 2001; 38: 425–35.
 35. Barrientos A, Marin C, Miro O, Casademont J, Gomez M, Nunes V, Tolosa E, Urbano-Marquez A, Cardellach F. Biochemical and molecular effects of chronic haloperidol administration on brain and muscle mitochondria of rats. *J Neurosci Res* 1998; 53: 475–81.
 36. Schluter OM, Fornai F, Alessandri MG, Takamori S, Geppert M, Jahn R, Sudhof TC. Role of alpha-synuclein in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in mice. *Neuroscience* 2003; 118: 985–1002.

37. Hirsch EC, Hoglinger G, Rousset E, Breider T, Parain K, Feger J, Ruberg M, Prigent A, Cohen-Salmon C, Launay JM. Animal models of Parkinson's disease in rodents induced by toxins: an update. *J Neural Transm Suppl* 2003; 65: 89–100.
38. Rollema H, Skolnik M, D'Engelbronner J, Igarashi K, Usuki E, Castagnoli N Jr. MPP(+)-like neurotoxicity of a pyridinium metabolite derived from haloperidol: in vivo microdialysis and in vitro mitochondrial studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 380–7.
39. Mulcrone J, Whatley SA, Ferrier IN, Marchbanks RM. A study of altered gene expression in frontal cortex from schizophrenic patients using differential screening. *Schizophr Res* 1995; 14: 203–13.
40. Xie T, Tong L, Barrett T, Yuan J, Hatzidimitriou G, McCann UD, Becker KG, Donovan DM, Ricaurte GA. Changes in gene expression linked to methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *J Neurosci* 2002; 22: 274–83.
41. Lindholm E, Cavelier L, Howell WM, Eriksson I, Jalonen P, Adolfsson R, Blackwood DH, Muir WJ, Brookes AJ, Gyllenstein U, Jazin EE. Mitochondrial sequence variants in patients with schizophrenia. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 406–12.
42. Geschwind DH. DNA microarrays: translation of the genome from laboratory to clinic. *Lancet Neurol* 2003; 2: 275–82.
43. Parker WD Jr, Boyson SJ, Parks JK. Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 26: 719–23.
44. Davis RE, Miller S, Herrnstadt C, Ghosh SS, Fahy E, Shinobu LA, Galasko D, Thal LJ, Beal MF, Howell N, Parker WD Jr. Mutations in mitochondrial cytochrome c oxidase genes segregate with late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4526–31.
45. Davis JN 2nd, Parker WD Jr. Evidence that two reports of mtDNA cytochrome c oxidase "mutations" in Alzheimer's disease are based on nDNA pseudogenes of recent evolutionary origin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 877–83.
46. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 56–72.
47. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998; 24: 203–18.
48. Kurachi M. Pathogenesis of schizophrenia: Part I. Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57: 3–8.
49. Kurachi M. Pathogenesis of schizophrenia: Part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57: 9–15.
50. Wong AH, Van Tol HH. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 269–306.
51. Ben-Shachar D, Zuk R, Glinka Y. Dopamine neurotoxicity: inhibition of mitochondrial respiration. *J Neurochem* 1995; 64: 718–23.
52. Metodiewa D, Koska C. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species: relevance to cyto (neuro)toxic events and neurologic disorders. An overview. *Neurotox Res* 2000; 1: 197–233.
53. Elkashef AM, Al-Barazi H, Venable D, Baker I, Hill J, Apud J, Wyatt RJ. Dopamine effect on the mitochondria potential in B lymphocytes of schizophrenic patients and normal controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 145–8.
54. Ebadi M, Sharma SK. Peroxynitrite and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal* 2003; 5: 319–35.
55. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhreva O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V, Rachmanova V. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull* 2001; 55: 597–610.
56. Jarema M. Farmakoterapia w nawrotach w schizofrenii: rola nowych atypowych neuroleptyków. *Post Psychiatr Neurol* 1997; 6 (supl): 101–7.
57. Bruggeman R, Heeringa M, Westerink BH, Timmerman W. Combined 5-HT₂/D₂ receptor blockade inhibits the firing rate of SNR neurons in the rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 579–93.
58. Rzewuska M. Leki przeciwpsychotyczne, wskazania, przeciwwskazania, interakcje, przesłanki ułatwiające wybór leku. *Farm Psychiatr Neurol* 2001; 1: 3–56.
59. Rabe-Jabłońska J. Polekowe objawy pozapiramidowe. *Farm Psychiatr Neurol* 2001; 1: 57–71.

60. Grądzka I. Apoptoza: decyzja należy do mitochondriów. *Post Bioch* 2000; 46: 2–16.
61. Jellinger KA. Cell death mechanisms in neurodegeneration. *J Cell Mol Med* 2001; 5: 1–17.
62. Eyles DW, Pond SM, Van der Schyf CJ, Halliday GM. Mitochondrial ultrastructure and density in a primate model of persistent tardive dyskinesia. *Life Sci* 2000; 66: 1345–50.
63. Gordon N. Apoptosis (programmed cell death) and other reasons for elimination of neurons and axons. *Brain Dev* 1995; 17: 73–7.
64. Punal JE, Rodriguez E, Pintos E, Campos Y, Castro-Gago M. Congenital ocular motor apraxia associated with myopathy, external hydrocephalus and NADH dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 1998; 20: 175–8.
65. Rybakowski J. Czynniki etiopatogenetyczne schizofrenii – implikacje terapeutyczne. *Post Psychiatr Neurol* 1997; 6 (supl 2): 77–84.
66. Lipska BK, Weinberger DR. A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus. *Neurotox Res* 2002; 4: 469–75.
67. Lipska BK, Lerman DN, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. Gene expression in dopamine and GABA systems in an animal model of schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 391–402.
68. Wolf NI, Seitz A, Harting I, Smeitink JA, Trijbels F, van den Heuvel LP, Schlemmer H, Ebinger F, Evert W, Rating D. New pattern of brain MRI lesions in isolated complex I deficiency. *Neuropediatrics* 2003; 34: 156–9.

*Adres: Dr Tadeusz Pietras, Pracownia Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego,
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: (42) 6787505, fax: (42) 6782129*