

Upośledzenie umysłowe a poważne zaburzenia psychiczne: kontinuum przyczynowych czynników neurorozwojowych

Michael J. Owen

The British Journal of Psychiatry (2012) 200, 268–269.

Coraz więcej dowodów przemawia za wspólnym podłożem genetycznym i środowiskowym upośledzenia umysłowego i innych uwarunkowanych neurorozwojowo zaburzeń, takich jak autyzm, nadpobudliwość psychoruchowa z zaburzeniami uwagi, padaczka i schizofrenia. Można je rozumieć jako zaburzenia znajdujące się na kontinuum uwarunkowanych genetycznie i środowiskowo neurorozwojowych czynników przyczynowych.

Obliczanej zależności między poważnymi zaburzeniami psychicznymi a upośledzeniem umysłowym wiadomo od wielu lat, a z pewnością od czasu, kiedy Kraepelin stworzył fundamenty nowoczesnej klasyfikacji psychiatrycznej. Obecnie powszechnie wiadomo, że rozpowszechnienie upośledzenia umysłowego w schizofrenii jest 3-5-krotnie zwiększone, podobnie jak ryzyko zachorowania na schizofrenię u osób z upośledzeniem umysłowym.¹ Sugerowano kilka potencjalnych przyczyn częstego współwystępowania tych zaburzeń,² jednak aktualne dowody przemawiają za tym, że przynajmniej częściowo wynika to ze wspólnego podłoża genetycznego.^{1,3} Zaburzenia funkcji poznawczych są niezależnym czynnikiem ryzyka schizofrenii, jak również objawem tej choroby i w formie utajonej są obecne u krewnych pierwszego stopnia osób chorujących na schizofrenię. Coraz więcej dowodów przemawia za istotnym podobieństwem obydwu tych zaburzeń,^{3,4} najbardziej uderzające dowody wskazujące na wspólne podłoże genetyczne pochodzą z genetycznych badań molekularnych, w których stwierdzono, że kilka dużych rzadkich wariantów liczby kopii (copy number variants, CNV) istotnie zwiększa ryzyko schizofrenii, a także wiąże się z upośledzeniem umysłowym i wieloma innymi zaburzeniami neurorozwojowymi, takimi jak zaburzenia autystyczne, nadpobudliwość psychoruchowa z zaburzeniami uwagi (ADHD) i padaczka uogólniona.³ Wyniki te podważają etiologiczne podłoże obowiązującej obecnie nozolo-

gii. Sugerują obecność wspólnych mechanizmów działających w wielu różnych zaburzeniach, które zwyczajowo były badane i leczone osobno.

Czynniki rodzinne

Badania epidemiologiczne Morgan i wsp.⁴ dotyczące tego – budzącego coraz większe zainteresowanie – zagadnienia przyczyniły się do poszerzenia wiedzy na ten temat. Po pierwsze, wyniki sugerują trzykrotne zwiększenie ryzyka upośledzenia umysłowego u dzieci kobiet chorujących na zaburzenia dwubiegunowe, depresję i schizofrenię. Wyniki te są spójne z dowodami na nakładanie się genetycznego podłoża schizofrenii i zaburzeń afektywnych, a także z sugestiami, zgodnie z którymi te trzy zaburzenia znajdują się na etiologicznym i neurorozwojowym kontinuum.⁵ Dowody przemawiające za zależnością etiologiczną między upośledzeniem umysłowym a zaburzeniami afektywnymi są jednak słabsze niż w przypadku schizofrenii i to zagadnienie wymaga dalszych badań.

Z danych uzyskanych przez Morgan i wsp. wynika, że za większą częstość upośledzenia umysłowego u dzieci kobiet cierpiących na zaburzenia afektywne odpowiedzialne jest selektywne dobieranie się w pary. Stwierdzono, że 20% dzieci z upośledzeniem umysłowym, których matki chorowały na schizofrenię, miało ojca, u którego rozpoznano chorobę psy-

Michael Owen jest kierownikiem MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics i Neuroscience and Mental Health Research Institute, Cardiff University

Adres do korespondencji: Michael J. Owen, PhD, FRCPsych, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, oraz Neuroscience and Mental Health Research Institute, Cardiff University, Henry Wellcome Building, Heath Park, Cardiff CF14 4XN, Wielka Brytania; e-mail: owenm@cardiff.ac.uk

Konflikt interesów: brak.

chiczną (co ustalono na podstawie rejestru zaburzeń psychicznych), w porównaniu z 40% w przypadku matek z zaburzeniem dwubiegunowym, 32% matek z zaburzeniem afektywnym jednobiegunowym i 19% w grupie kontrolnej. Dzieci kobiet chorujących na schizofrenię częściej natomiast miały nieznanego w momencie urodzenia ojca w porównaniu z dziećmi kobiet należących do innych grup (21 vs 9, 5 i 4%, odpowiednio dla kobiet z zaburzeniem dwubiegunowym, zaburzeniem jednobiegunowym i z grupy kontrolnej). Możliwe również, że za skutki obserwowane u dzieci kobiet cierpiących na zaburzenia afektywne odpowiedzialne są czynniki środowiskowe. Autorzy przyznają jednak, że istotną niedoskonałością tego badania jest brak danych na temat przyjmowanych leków psychotropowych. Choć ryzyko upośledzenia umysłowego u dzieci nie było związane z tym, kiedy zaczęła się choroba u matki i jaki był związek czasowy z urodzeniem dziecka w przypadku kobiet chorujących na schizofrenię lub zaburzenia afektywne jednobiegunowe, to w przypadku dzieci matek z zaburzeniem dwubiegunowym ryzyko upośledzenia umysłowego było istotnie zwiększone tylko w sytuacji, kiedy choroba matki poprzedzała urodzenie dziecka. Autorzy roztropnie zachowują ostrożność w wyciąganiu wniosków, ale zauważają, że te obserwacje mogą odzwierciedlać znaczenie leków przyjmowanych podczas ciąży. Stosowanie przez ciężarne leków normotymicznych, takich jak walproinian sodu, było związane z większym ryzykiem wad wrodzonych.

Powikłania związane z ciążą i porodem

Drugim ważnym spostrzeżeniem Morgan i wsp. jest stwierdzenie, że powikłania związane z ciążą i porodem, które od dawna były uważane za związane ze zwiększonym ryzykiem upośledzenia umysłowego, wydają się działać niezależnie od czynników rodzinnych.⁴ Powikłania położnicze były zwykle uważane za środowiskowy czynnik ryzyka wielu różnych zaburzeń neurorozwojowych, w tym nieukładającego się w zespół chorobowy upośledzenia umysłowego, autyzmu, ADHD, padaczki i schizofrenii. Uderzające są podobieństwa między tymi wieloma różnymi stanami a zaburzeniami zależnymi od zmian patologicznych dotyczących wariantów liczby kopii. W 1950 roku Pasamanick i wsp.⁶ zaproponowali hipotezę, zgodnie z którą do kontinuum przyczyn reprodukcyjnych należą czynniki od uszkodzenia mózgu, do którego dochodzi podczas ciąży, porodu lub w okresie okołoporodowym, skutkiem czego są zmiany patologiczne o różnym nasileniu – od zgonu płodu lub noworodka, przez porażenie mózgowie, padaczkę, upośledzenie umysłowe do zaburzeń behawioralnych, w tym schizofrenii. Biorąc pod uwagę wyniki najnowszych badań genetycznych, uzasadnione wydaje się zmodyfikowanie tego poglądu i stworzenie koncepcji kontinuum uwarunkowanych genetycznie i środowiskowo przyczynowych czynników neurorozwojowych, na którym znalazłyby się upośledzenie umysłowe, padaczka, autyzm, ADHD, schizofrenia i być może poważne zaburzenia

afektywne.^{3,5} Takie podejście uwzględni pewne etiologiczne i objawowe nakładanie się tych grup diagnostycznych, jak również brak jasnych granic diagnostycznych. Zespoły poważnych objawów klinicznych traktowane są jako przynajmniej częściowo odzwierciedlające nasilenie i dominujący wzorec nieprawidłowego rozwoju mózgu i wynikające z niego zaburzenia czynnościowe, a także modyfikujący wpływ innych czynników genetycznych i środowiskowych.³

Podsumowanie

Jak zauważają Morgan i wsp., trzeba określić, na drodze jakich mechanizmów powikłania położnicze zaburzają rozwój układu nerwowego i wpływają na ryzyko zaburzeń psychicznych i innych. Biorąc pod uwagę różnorodność i złożoność działających czynników, może się to okazać trudne.⁴ Niejasny jest również charakter zależności między położniczymi a genetycznymi czynnikami ryzyka, ale można ostrożnie założyć, że determinują ryzyko, działając addytywnie lub zwiększając działanie na wspólne procesy neurorozwojowe i neurobiologiczne. Konsekwencje swoistych „zdarzeń genetycznych”, nie tylko CNV, ale również innych rzadkich mutacji, dostarczają metod identyfikacji i stwarzają możliwość eksperymentalnych badań na modelach zwierzęcych i komórkowych. Coraz więcej dowodów wskazuje na przykład na to, że geny uszkodzone w wyniku CNV odpowiedzialne za ryzyko schizofrenii kodują niewielką podgrupę białek postsynaptycznych, które – jak się podejrzewa – mają znaczenie dla plastyczności synaptycznej odgrywającej kluczową rolę w rozwoju układu nerwowego i kształtowaniu funkcji poznawczych.⁷ Możliwe będzie zbadanie konsekwencji tych mutacji na zwierzętach doświadczalnych oraz modelowanie wpływu swoistych czynników środowiskowych na istotne parametry. Obecnie możliwe jest również przeprogramowanie ludzkich komórek somatycznych w indukowane multipotentjalne komórki macierzyste i uzyskanie z nich następnie komórek nerwowych.⁸ Takie i podobne techniki dają możliwość stworzenia modeli komórkowych osób o swoistych chorobowych fenotypach i uzyskania wglądu w procesy rozwojowe oraz inne fenotypy komórkowe i molekularne. Takie modele prawdopodobnie będą miały ograniczenia, jednak dają możliwość modelowania zaburzeń, w których na jednostkę oddziałuje wiele różnych zagrożeń genetycznych. Stworzą także możliwość badania nowych leków.

Uzyskane ostatnio wyniki przemawiają również za wspólnymi czynnikami etiologicznymi wielu różnych zaburzeń. Pokazują, jak wiele jeszcze trzeba się nauczyć z badania pogranicznych i nakładających się obszarów obowiązujących obecnie kategorii diagnostycznych. Wiele badań nadal koncentruje się na „przypadkach”, co pozostaje zgodne z aktualnymi w dużej mierze opisowymi kategoriami DSM i ICD i wyklucza wiele „przypadków współwystępujących”, które nie wpasowują się łatwo w te kategorie. Obowiązujące obecnie kategorie będą przydatne do celów badawczych, dopóki spodziewamy się

różnorodnych, nakładających się czynników ryzyka i mechanizmów. Musimy jednak być przygotowani także na analizowanie nowych wymiarowych i kategoryalnych podejść, które wykraczają poza obowiązujące obecnie kategorie oraz mogą lepiej pokrywać podstawy psychologiczne i biologiczne, a także wykorzystują schematy podłużne i rozwojowe. Również badania dotyczące endofenotypów tworzą podejście mechanistyczne.^{9,10} Będzie potrzebne połączenie podejścia „z góry na dół”, wiążącego swoiście zespoły psychopatologiczne i fenotypy zidentyfikowane raczej z wykorzystaniem psychologii poznawczej i nauki o układzie nerwowym niż na podstawie diagnozy, a także podejścia „z dołu do góry” które wiązałoby podłoże genetyczne z podstawowymi funkcjami neuronalnymi i synaptycznymi. Badania te w coraz większym stopniu będą zależne od ścisłej integracji badań obserwacyjnych i doświadczalnych na modelach zwierzęcych i komórkowych.

From the British Journal of Psychiatry (2012), 200:268-269. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyrights ©2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

1. Morgan VA, Leonard H, Bourke J, Jablensky A. Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness: populationbased study. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 364–72.
2. Doody GA, Johnstone EC, Sanderson TL, Owens DG, Muir WJ. ‘Pifropschizophrenie’ revisited. Schizophrenia in people with mild learning disability. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 145–53.
3. Owen MJ, O’Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 173–5.
4. Morgan VA, Croft ML, Valuri GM, Zubrick SR, Bower C, McNeil TF, et al. Intellectual disability and other neuropsychiatric outcomes in high-risk children of mothers with schizophrenia, bipolar disorder and unipolar major depression. *Br J Psychiatry* 2011; 200: 282–9.
5. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going . . . but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 92–5.
6. Pasamanick B, Rogers ME, Lilienfeld AM. Pregnancy experience and the development of behavior disorder in children. *Am J Psychiatry* 1956; 112: 613–8.
7. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2011; 17: 142–53.
8. Han SS, Williams LA, Eggan KC. Constructing and deconstructing stem cell models of neurological disease. *Neuron* 2011; 70: 626–44.
9. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–45.
10. Walters JT, Owen MJ. Endophenotypes in psychiatric genetics. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 886–90. 269