

Neurorozwojowa hipoteza schizofrenii

Michael J. Owen, Michael C. O'Donovan, Anita Thapar, Nicholas Craddock

The British Journal of Psychiatry (2011) 198, 173–175.

Neurorozwojowa hipoteza schizofrenii jest wartościowym modelem umożliwiającym postrzeganie ujawniającego się w okresie dojrzewania lub w młodym wieku dorosłym zaburzenia – przynajmniej w części – jako konsekwencji wydarzeń z wczesnego etapu rozwoju. Dopiero teraz można jednak w pełni docenić implikacje hipotezy neurorozwojowej dla nozologicznych koncepcji schizofrenii. W przeprowadzonych ostatnio badaniach wykazano genetyczne nakładanie się schizofrenii i innych zespołów, których objawy psychopatologiczne występują w dzieciństwie. Często określa się je wspólnym mianem zaburzeń neurorozwojowych, a zalicza się do nich zaburzenia z kręgu autyzmu, upośledzenie umysłowe i nadpobudliwość psychoruchową z deficytem uwagi. Wyniki tych badań podważają koncepcje etiologiczne leżące u podstaw obowiązujących obecnie kategorii diagnostycznych oraz, wraz z dowodami na częstą współchorobowość, sugerują, że psychozy powinny być postrzegane jako należące do grupy powiązanych ze sobą i nakładających się zespołów, które wynikają częściowo z jednoczesnego działania czynników genetycznych i środowiskowych w okresie rozwoju mózgu i są związane ze swoistymi i ogólnymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Ma to ważne następstwa dla przyszłych badań i konfiguracji psychiatrycznych form leczenia.

Mija prawie ćwierć wieku od czasu, kiedy Weinberger¹ oraz Murray i Lewis² sformułowali neurorozwojową hipotezę schizofrenii. Już wcześniej sugerowano, że poważne choroby psychiczne wieku dorosłego są spowodowane nieprawidłowym rozwojem układu nerwowego,³ jednak kilka grup dowodów spowodowało rozwój tej hipotezy. W badaniach obrazowych obserwowano strukturalne nieprawidłowości budowy mózgu, które były obecne w momencie wystąpienia choroby. Brakuje natomiast dowodów na zmiany neurodegeneracyjne w badaniach *post mortem*. Po drugie, zaobserwowano częste występowanie w młodym wieku zaburzeń poznawczych i ruchowych u osób, u których w późniejszym okresie doszło do ujawnienia choroby. Koncepcję, zgodnie z którą choroby występujące u dorosłych mogą mieć początek w okresie rozwojowym, potwierdzają również badania dotyczące naczelnych. Wykazano w nich, że uszkodzenia mózgu w okresie noworodkowym wpływało na zachowanie w późniejszym okresie. Za hipotezą neurorozwojową przemawiały również wyniki badań epidemiologicznych, rozwojowych i neuroobrazowych.⁴ W rezultacie stała się ona dominującym paradygmatem w badaniach nad schizofrenią w ciągu ostatnich 20 lat. Doprowadziła m.in. do zwiększenia zainteresowania znaczeniem zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii oraz odkrycia rozlanego zmniejszenia

objętości istoty szarej i poszerzenia komór w badaniach obrazowych mózgu.⁴ Autorzy utrzymują jednak, że implikacje neurorozwojowej hipotezy schizofrenii dla nozologicznych koncepcji tego zaburzenia, a także badań dotyczących jej etiologii i patogenezy, dopiero teraz będą mogły zostać w pełni docenione. Dominujący sposób postrzegania schizofrenii jako odrębnego zaburzenia lub grupy zaburzeń, o określonych przyczynach, objawach i konsekwencjach, był podtrzymywany przez wiele czynników.⁵ Szczególnie na podstawie wyników badań rodzin, bliźniąt i badań adopcyjnych sugerowano, że schizofrenia nie jest jedynie schorzeniem w dużym stopniu dziedzicznym, ale wiąże się również ze swoistymi czynnikami ryzyka dotyczącymi innych poważnych zaburzeń psychicznych. Uzyskane ostatnio wyniki poważnie podważają ten pogląd i sugerują, że schizofrenię trzeba postrzegać raczej jako jeden z szerszej grupy nakładających się zespołów, do wystąpienia których przyczyniają się nieprawidłowości rozwojowe, ale które nie ograniczają się jedynie do zaburzeń psychotycznych a nawet psychicznych.

Genetyczne czynniki ryzyka

Epidemiologia genetyczna i genetyka populacyjna sugerują, że za występowanie złożonych cech, takich jak schizofrenia,

Michael J. Owen, PhD FRCPsych, Michael C. O'Donovan, PhD FRCPsych, Anita Thapar, PhD FRCPsych, Nicholas Craddock, PhD FRCPsych, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics and the Neuroscience and Mental Health Research Institute, Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania

Adres do korespondencji: Michael J. Owen, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Henry Wellcome Building, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Cardiff, CF14 4XN, Wielka Brytania; e-mail: owenmj@cardiff.ac.uk

Finansowanie: Autorzy są członkami MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics oraz Neuroscience and Mental Health Research Institute in Cardiff University. Badania autorów w tej dziedzinie są wspierane przez MRC i Wellcome Trust (076113). Konflikt interesów: brak.

i innych częstych chorób, odpowiada grupa alleli będących czynnikami ryzyka.^{6,7} Obserwuje się działanie alleli, które występują często w populacji, ale związane z nimi ryzyko jest niewielkie, oraz rzadkich alleli, z których niektóre wywierają duży wpływ na ryzyko choroby. Dane empiryczne potwierdzają obecność obu typów alleli ryzyka w schizofrenii, ale sugerują, że żadna ich grupa nie charakteryzuje się swoistością diagnostyczną.

Od pewnego czasu podejrzewano brak swoistości genetycznych czynników ryzyka odpowiedzialnych za występowanie schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i innych zaburzeń nastroju.⁸ W ostatnich kilku latach potwierdziły to wyniki badań asocjacyjnych całego genomu⁹⁻¹¹ oraz odpowiedniej wielkości badania rodzin.¹² Wyniki te podważają genetyczne argumenty, zgodnie z którymi schizofrenia jest odrębną jednostką chorobową i sugerują, że przynajmniej niektóre genetyczne czynniki ryzyka wpływają również na ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej i innych zaburzeń nastroju. Ostatnie wyniki, bardziej zaskakujące i kontrowersyjne, biorąc pod uwagę obowiązujące obecnie koncepcje nozologiczne, sugerują genetyczne nakładanie się schizofrenii i zespołów, których objawy psychopatologiczne pojawiają się w dzieciństwie, często określanymi wspólnym mianem „zaburzeń neurorozwojowych”.¹³

Są jednoznaczne dowody na znaczenie kilku dużych, rzadkich zmienności liczby kopii genów w patogenezie schizofrenii. Prawdopodobnie w nadchodzących latach odkryty zostanie wpływ znacznie większej liczby takich wariantów.^{10,14} Warianty liczby kopii to submikroskopijne delecje lub duplikacje fragmentów kwasu dezoksyrybonukleinowego, będące ważnym źródłem zmienności osobniczej na poziomie genomu. Zmienności liczby kopii mogą one prowadzić do zaburzeń funkcji genu wskutek zwiększenia lub zmniejszenia jego ilości, zaburzeń normalnej regulacji lub ekspresji oraz, być może, za pośrednictwem nieznanymi jeszcze mechanizmów. Jednym z najbardziej intrygujących i ważnych spostrzeżeń było odkrycie, że warianty o określonej liczbie powtórzeń, które są istotnie związane ze schizofrenią, są również związane z występowaniem wielu zaburzeń neurorozwojowych, w tym zaburzeń z kręgu autyzmu, upośledzeniem umysłowym i nadpobudliwością psychoruchową z deficytem uwagi (ADHD), a także innymi zaburzeniami fenotypowymi, np. padaczką uogólnioną.^{11,14} Ważne, aby zauważyć, że nie ustalono konkretnej zmienności liczby kopii, która byłaby związana ze schizofrenią, przy której nieuchronne byłoby wystąpienie poważnych psychicznych zaburzeń fenotypowych. Chociaż taki genotyp może powstawać *de novo*, to może być również często przekazywany przez zdrowego na pozór rodzica. Co więcej, kiedy występuje ten fenotyp, jego ekspresja jest bardzo różna, począwszy od łagodnych zaburzeń poznawczych lub somatycznych, przez schizofrenię, upośledzenie umysłowe, ADHD, padaczkę i autyzm, nawet w obrębie tej samej rodziny. Wyniki te sugerują, że możliwe jest większe genetyczne nakładanie się czynników ryzyka i pa-

tofizjologii tych zaburzeń wieku dziecięcego między sobą oraz wraz ze schizofrenią. Podważa to hipotezę, że są one całkowicie niezwiązanymi ze sobą jednostkami diagnostycznymi. Brakuje adekwatnych badań rodzinnych, które oceniałyby te zagadnienia, jednak niektóre z nich wykazały większą częstość schizofrenii u rodziców dzieci cierpiących na autyzm^{15,16} i upośledzenie umysłowe¹⁷ oraz upośledzenia umysłowego i ADHD u krewnych, szczególnie dzieci, probantów ze schizofrenią.¹⁷⁻¹⁹

Współchorobowość i nakładające się zespoły

Powyższe wyniki przypominają o podobieństwach fenotypowych między schizofrenią a innymi zaburzeniami neurorozwojowymi. Co ważne, wszystkie one są związane z zaburzeniami funkcji poznawczych. Charakteryzują się częstszym występowaniem u mężczyzn, często towarzyszy im różnego stopnia opóźnienie rozwojowe, miękkie objawy neurologiczne i nieprawidłowości ruchowe. Co więcej, tego rodzaju zespoły w znacznym stopniu nakładają się na siebie, co często jest maskowane przez wykorzystywanie hierarchii diagnostycznych lub wykluczenia oraz przez zmiany dominującego rodzaju objawów w trakcie rozwoju. Trudności może powodować również aktualny system ochrony zdrowia, ze względu na rozgraniczenie administracyjne między ośrodkami leczenia dorosłych a tymi obejmującymi opieką dzieci i młodzież, a także między ośrodkami psychiatrycznymi zajmującymi się leczeniem pacjentów z upośledzeniem umysłowym, padaczką i placówkami medycyny ogólnej. W rzeczywistości obserwuje się znaczny stopień nakładania się schizofrenii i upośledzenia umysłowego,²⁰ a także schizofrenii o początku w wieku dziecięcym oraz autyzmu i zaburzeń zaliczanych do kręgu autyzmu,²¹ a objawy autystyczne występują również w przebiegu schizofrenii u dorosłych.^{20,22} Również zaburzenia zaliczane do kręgu autyzmu i ADHD często współwystępują ze sobą,^{23,24} zaś częstość obu tych zaburzeń jest większa u osób z upośledzeniem umysłowym.²⁵

Spostrzeżenia te podważają przekonanie, że mamy do czynienia z całkowicie niezwiązanymi ze sobą jednostkami diagnostycznymi. W rzeczywistości trudno uniknąć wniosku, że wymienione powyżej zaburzenia należą do kontinuum indukowanych czynnikami genetycznymi i środowiskowymi zaburzeń neurorozwojowych, a nie grupę odrębnych pod względem etiologicznym jednostek chorobowych. Najważniejsze zespoły kliniczne odzwierciedlają po części nasilenie i dominujący charakter nieprawidłowości w rozwoju mózgu oraz wynikające z niego zaburzenia czynnościowe, a także modyfikujący wpływ innych czynników genetycznych i środowiskowych. W sytuacji, kiedy te nieprawidłowości obwodów mózgowych prowadzą do wyraźnych zaburzeń komunikacji społecznej, prawdopodobne jest rozpoznanie autyzmu, w przypadku dominacji zaburzeń hamowania i kontroli – rozpoznanie ADHD, zaś w przypadku rozlanych zaburzeń funkcji poznawczych – upośledzenia umysłowego. W ciągu ostatnich 10-15 lat ponownie odkryto zna-

czenie zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii. Obecnie oczywiste jest, że u wielu chorych na schizofrenię występują uogólnione zaburzenia funkcji poznawczych, a także heterogeny wzorzec bardziej swoistych zaburzeń.^{26,27} Zaburzenia funkcji poznawczych występują również w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, są jednak mniej nasilone i uogólnione niż w schizofrenii.^{28,29} Co ciekawe, ostatnie badania sugerują, że zmienność liczby kopii może odgrywać mniejszą rolę w patogenezie zaburzeń dwubiegunowych.³⁰ Przy założeniu, że zmienność z dużą liczbą kopii wiąże się prawdopodobnie z niekorzystnym wpływem na rozwój mózgu, te wyniki są zgodne z poglądem, że schizofrenia charakteryzuje się silniejszym podłożem neurorozwojowym niż zaburzenia afektywne dwubiegunowe.

Zgodnie z prostym wytłumaczeniem tych wyników poważne zaburzenia psychiczne tworzą gradient zespołów uszeregowanych zgodnie z malejącym nasileniem zaburzeń neurorozwojowych: upośledzenie umysłowe, autyzm, ADHD, schizofrenia, zaburzenia dwubiegunowe.⁹ Taki pogląd tłumaczy się tym, że najważniejsze zmienne to nasilenie oraz stopień uszkodzenia obwodów neuronalnych, przy czym stopień ich uszkodzenia (liczba i charakter uszkodzonych obwodów neuronalnych) determinuje charakter rozwijającego się zespołu psychopatologicznego (upośledzenie umysłowe, autyzm lub schizofrenia), a nasilenie (stopień uszkodzenia poszczególnych obwodów neuronalnych) determinuje nasilenie zespołu (tzn. nasilenie upośledzenia umysłowego, zaburzeń zaliczanych do kręgu autyzmu, zaburzeń schizotypowych, itp.). Oczywiście prawdopodobne jest, że znaczenie ma również charakter krytycznych wydarzeń i czas, w którym do nich dochodzi. Trzeba również uwzględnić modyfikujący wpływ czynników genetycznych i środowiskowych na zdolność mózgu do buforowania następstw wczesnego uszkodzenia, osobowość i podatność na zaburzenia afektywne.

Następstwa

Wiadomo na pewno, że niezbędne jest ponowne przeanalizowanie i przewartościowanie zależności między różnymi zespołami. Ostatnio wiele uwagi poświęcano zależności między schizofrenią a zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym,^{5,9} jednak obecnie trzeba skoncentrować się na zależnościach między zaburzeniami neurorozwojowymi, które przeważnie objawiają się w dzieciństwie, oraz między tymi zaburzeniami, a zaburzeniami objawiającymi się typowo w wieku dorosłym. Potrzebne są badania, które oceniałyby kliniczne i rodzinne nakładanie się tych zespołów. Korzyścią dla nich byłoby skupienie się na poszczególnych objawach, a także endofenotypach poznawczych i neuropoznawczych i wykluczenie zakłócającego wpływu procedur diagnostycznych. Powinno temu towarzyszyć dokładniejsze przeanalizowanie zależności rodzinnych i genetycznych na poziomie molekularnym, dotyczących każdego zespołu i mniej nasilonych jego postaci obserwowanych u krewnych. Poznanie mechanizmów modyfikujących

i kompensacyjnych wpływających na zmienną ekspresję i penetrację genów może pomóc w opracowywaniu nowych interwencji terapeutycznych. Wymaga to przyjęcia perspektywy neurorozwojowej, ponieważ prawdopodobnie badane fenotypy będą przejawiać się w różny sposób w zależności od wieku i na pewno konieczne będą badania podłużne. Badania etiologiczne, włącznie z genetycznymi, nie powinny być już dłużej ściśle powiązane z kategoriami DSM i ICD. Obecnie celem powinno być powiązanie badań dotyczących etiologii i patogeny ze swoistymi zespołami psychopatologicznymi i fenotypami określonymi w badaniach z oceną funkcji poznawczych i wykorzystujących badania obrazowe oraz umieszczenie ich w kontekście rozwojowym.

Chociaż wyniki ostatnich badań genetycznych niewątpliwie podważają etiologiczne podstawy wyróżnianych obecnie grup diagnostycznych, przedwczesne byłoby sugerowanie radykalnej restrukturyzacji praktyk diagnostycznych, dopóki nie zostanie zgromadzona większa liczba dowodów. Powyższe spostrzeżenia stanowią jednak podstawę prób obejmujących również DSM-V i ICD-11, stworzenia metastruktury zaburzeń psychicznych na podstawie czynników etiologicznych lub patofizjologicznych.³¹ Sugeruje się, że zaburzenia neurorozwojowe o różnym nasileniu mogą przyczyniać się do rozwoju szerokiego zakresu zaburzeń, których końcowy fenotyp będzie zależny od złożonego, dynamicznego systemu czynników ryzyka, ochronnych, modyfikujących i kompensacyjnych. Uzyskane wyniki mają również ważne konsekwencje dla klinicystów, co sugeruje, że należy zrezygnować z pewnych struktur ochrony zdrowia, które aktualnie rozdzielają leczenie chorych dzielonych na grupy na podstawie obowiązujących kategorii diagnostycznych. Typowym przykładem jest rozdzielenie ośrodków ogólnopsychiatrycznych i zajmujących się osobami z upośledzeniem umysłowym.²⁰ Również uzyskane ostatnio dane z badań genetycznych dostarczają kolejnych dowodów na ciągłość zaburzeń występujących u dzieci i dorosłych.¹³ Sugeruje to potrzebę lepszej komunikacji i współdziałania ośrodków zajmujących się leczeniem dzieci i dorosłych.

Podsumowując, neurorozwojowa hipoteza schizofrenii stwarza wartościowe podstawy umożliwiające postrzeganie zaburzenia, które przeważnie ujawnia się w okresie dojrzewania lub w młodym wieku dorosłym, przynajmniej po części jako konsekwencji wydarzeń, do których doszło na wczesnym etapie rozwoju. Wyniki ostatnich badań sugerują, że powinno się postrzegać psychozy jako przedstawicieli grupy powiązanych i nakładających się zespołów, które wynikają częściowo jednoczesnego działania czynników genetycznych i środowiskowych w okresie rozwoju mózgu i są związane ze swoistymi i ogólnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.

Podziękowania

M.J.O. jest członkiem grupy roboczej DSM-V zajmującej się zaburzeniami psychotycznymi. Zaprezentowane w tym arty-

kule poglądy niekoniecznie są zgodne z konsensem wypracowanym przez DSM-5 Work Group, czy Task Force.

From the British Journal of Psychiatry (2011) 198, 173–175. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2011 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Weinberger DR. The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In *The Neurology of Schizophrenia* (eds RA Nasrallah & DR Weinberger): 387–405. Elsevier, 1986.
- Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BMJ (Clin Res Ed)* 1987;295:681–2.
- Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122:593–624.
- van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374: 635–45.
- Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005;186:364–6.
- Wang WY, Barratt BJ, Clayton DG, Todd JA. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. *Nat Rev Genet* 2005;6:109–18.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Phenotypic and genetic complexity of psychosis. Invited commentary on... Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *Br J Psychiatry* 2007;190:200–3.
- Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophr Bull* 2007; 33:905–11.
- Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196:92–5.
- Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:667–73.
- Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, et al. Rare chromosomal deletions and duplications are associated with attention deficit hyperactivity disorder and overlap with those conferring susceptibility to autism and schizophrenia. *Lancet* 2010;376:1401–8.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373:234–9.
- Rutter M, Kim-Cohen J, Maughan B. Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:276–95.
- Sebat J, Levy DL, McCarthy SE. Rare structural variants in schizophrenia: one disorder, multiple mutations; one mutation, multiple disorders. *Trends Genet* 2009;25:528–35.
- Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol* 2005;161:916–25.
- Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, et al. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics* 2008;121:e1357–62.
- Greenwood C, Husted J, Bomba M, Hodgkinson K, Bassett A. Elevated rates of schizophrenia in a familial sample with mental illness and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2004;48:531–9.
- Keshavan M, Montrose DM, Rajarethinam R, Diwadkar V, Prasad K, Sweeney JA. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: relationship to premorbid impairments. *Schizophr Res* 2008;103:114–20.
- de la Serna E, Baeza I, Toro J, Andrés S, Puig O, Sánchez-Guistau V, et al. Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;116:159–67.
- Morgan VA, Leonard H, Bourke J, Jablensky A. Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness: population-based study. *Br J Psychiatry* 2008;193:364–72.
- Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, Addington A, Gogtay N. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:10–8.
- Stahlberg O, Soderstrom H, Rastam M, Gillberg C. Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *J Neural Transm* 2004;111:891–902.
- Rommelse NN, Franke B, Geurts HM, Hartman CA, Buitelaar JK. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:281–95.
- Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:921–9.
- Simonoff E, Pickles A, Wood N, Gringras P, Chadwick O. ADHD symptoms in children with mild intellectual disability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:591–600.
- Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2005;15:73–95.
- Joyce EM, Roiser JP. Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:268–72.
- Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:449–56.
- Zanelli J, Reichenberg A, Morgan K, Fearon P, Kravariti E, Dazzan P, et al. Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry* 2010;167:78–85.
- Grozeva D, Kirov G, Ivanov D, Jones IR, Jones L, Green EK, et al. Rare copy number variants: a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:318–27.
- Goldberg D. Should our major classifications of mental disorders be revised? *Br J Psychiatry* 2010; 196:255–6.

KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Samochowiec**

Katedra i Klinika Psychiatrii SPSK-1
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
w Szczecinie

Tradycja niemiecka szkoły Kraepelina odróżniała psychozy organiczne od psychoz czynnościowych, do których zaliczała psychozę maniakalno-depresyjną i otępienie wczesne nazwane później schizofrenią. Określenie „czynnościowe” oznaczało jednak w tym wypadku nie całkowity brak biologicznego podłoża, ale nieobecność zmian organicznych masywnych i łatwych do stwierdzenia. W tym okresie, kierując się sposobem myślenia popularnej wtedy psychoanalizy, zaczęto uważać schizofrenię za chorobę psychogenną. W 1935 r. Frieda Fromm-Reichmann stworzyła koncepcję „schizofrennej matki”, jako rzekomej przyczyny tej choroby. Podobną teorię stworzył Bateson, który wyjaśniał wywołanie choroby zaburzeniem osobowości matki, prowadzącym do szczególnego zaburzenia więzi i komunikacji tzw. podwójnego wiązania. Te teorie należą już tylko do historii psychiatrii.

Począwszy od lat 70. ubiegłego stulecia, nie wyjaśnia się już zachorowania na schizofrenię wyłącznie przyczynami psychologicznymi, środowiskowymi i przeżyciami żywymi. Osiągnięcia medycyny dały początkowe nadzieje, że burzliwy rozwój badań biologicznych i farmakologii pozwoli na pełne wyjaśnienie przyczyny choroby i rozwiązanie problemu jej leczenia. Dziś wiadomo, że mamy do czynienia z chorobą o skomplikowanej, wieloczynnikowej etiologii, której leczenie ciągle stanowi duży problem. Teoria neurorozwojowa schizofrenii zakłada, że interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi występujące na wczesnym etapie rozwoju mogą negatywnie wpływać na wzrost neuronów, ich uwarstwienie oraz ułożenie przestrzenne, co skutkuje poważnymi zaburzeniami cytoarchitektury mózgu. Jest ona obecnie dominującym sposobem rozumienia przyczyn choroby schizofrenicznej i wiąże się z nazwiskami dwóch badaczy psychiatrów: amerykańskiego, Daniela Weinbergera i brytyjskiego, Robina Murraya, którzy sformułowali swoją koncepcję w 1987 i 1988 r. Według niej proces prowadzący do choroby jest kilkustopowy. Najpierw, w okresie życia płodowego i niedługo po urodzeniu, dochodzi do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, którego warunkiem jest zadziałanie czynnika uszkodzającego oraz predyspozycja genetyczna. W konsekwencji rozwój mózgu postępuje w sposób nieprawidłowy,

a jednym z istotnych skutków jest zmniejszona odporność na działanie czynników stresowych psychospołecznych i biologicznych. W okresie młodości i wczesnej dorosłości ostatecznie wyzwała to dysfunkcję mózgu ujawniającą się w postaci objawów epizodu schizofrenii. Teoria neurorozwojowa twierdzi więc, że proces prowadzący do choroby jest o wiele lat wcześniejszy niż moment wystąpienia jawnych objawów klinicznych, a swymi początkami sięga okresu życia płodowego.

Uważa się, że najczęstszym czynnikiem uszkodzającym mózg jest zakażenie wirusowe i reakcja immunologiczna na nie. Za potencjalne czynniki zakaźne mogące oddziaływać w ciąży i mogące mieć znaczenie w etiologii schizofrenii uważa się też wirus różyczki i toksoplazmę. Prawdopodobnym czynnikiem patogenetycznym ma być też niedotlenienie płodu, które może powodować uszkodzenie kory hipokampa – struktury szczególnie wrażliwej na niedotlenienie, której przypisuje się ważną rolę w mechanizmach chorób psychicznych.

Możliwe, że przynajmniej część z owych nieprawidłowych procesów prowadzi do zubożenia połączeń i zmniejszenia liczby komórek nerwowych w niektórych rejonach mózgu. Przypuszczenia te są zgodne z wynikami współczesnych badań neuroobrazowych ujawniających zmniejszenie objętości niektórych ośrodków mózgu, kory przedczołowej i struktur podkorowych. Znamienne, że w niektórych badaniach stwierdzono, takie zmiany już u nieleczonych chorych w czasie pierwszego rzutu choroby, a nawet przed wystąpieniem jej objawów. Nie są one więc skutkiem ani samej choroby, ani jej postępu, ani stosowanych leków.

Istnieją przypuszczenia, że nieprawidłowy rozwój mózgu jest silnie związany z predyspozycją genetyczną i być może czynniki uszkodzające, jak zakażenie czy niedotlenienie, nie są wystarczające do wywołania choroby. Odkrycia ostatnich lat ujawniły istnienie osobnych genów związanych z rozwojem mózgu (tabela).

Reasumując, teoria neurorozwojowa schizofrenii jest nowoczesna, porządkuje wiele faktów i obserwacji, a ponadto łączy w sobie, w zrozumiały i spójny sposób, elementy wcześniejszych koncepcji. Nie wyjaśnia natomiast odmiennego przebiegu choroby u różnych osób.

Owen i wsp. zwracają uwagę na to, że z tej teorii wynikają implikacje dla innych chorób psychicznych. Najważniejsze zespoły kliniczne odzwierciedlają po części nasilenie i dominujący charakter nieprawidłowości w rozwoju mózgu oraz wynikające z niego zaburzenia czynnościowe, a także modyfikujący wpływ innych czynników genetycznych i środowiskowych. Powyższe dane przypominają o podobieństwach

fenotypowych między schizofrenią a innymi zaburzeniami neurorozwojowymi. Spostrzeżenia te podważają przekonanie, że mamy do czynienia z całkowicie niezwiązanymi ze sobą jednostkami diagnostycznymi. Psychozy, jak słusznie piszą autorzy artykułu, powinniśmy postrzegać jako należące

do grupy powiązanych wzajemnie i nakładających się zespołów, które wynikają częściowo z jednoczesnego działania czynników genetycznych i środowiskowych w okresie rozwoju mózgu i są związane ze swoistymi i ogólnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.

Tabela. Geny związane ze schizofrenią

| Gen | Chromosom | Mechanizm | Badania |
|------------------|-----------|---|--|
| PRODH | 22q11 | Dehydrogenaza proliny Metabolizm L-proliny i potencjalny, pośredni wpływ na przewodnictwo glutaminergiczne | (Liu 2002, Paterlini 2005) |
| DTNBP1 | 6p22 | Białko wiążące dystrobrevinę – część białkowa kompleksu dystrofin i wchodzące w skład organelli lizosomalnych: potencjalny wpływ na uwarunkowanie glutaminy z synapsy pobudzającej | (Straub 2002, Numakawa 2004) |
| NRG1 | 8p12 | Neuregulina: szeroki wpływ na neurogenezy, przeżywalność i funkcję synapsy | (Stefansson 2002, Corfam 2004) |
| G72 | 13q34 | Wpływ na modulację DAAO (D-aminooksydazy kwaśnej). Pośrednio wpływa na przewodnictwo glutaminergiczne | (Chumakov 2002, Mothet 2000) |
| DISC1 | 1q42.1 | Zaburzona w schizofrenii: translokacja między chromosomami 1:11 ma wielofunkcyjne znaczenie w budowie cytoszkieletu i funkcji centromerów i wpływie na lokalizację błony receptorowej oraz transdukcję sygnałów przewodnictwa | (Hennah 2003, Kamiya 2005) |
| CAPON | 1q22 | Regulator syntetazy tlenu azotu, wpływ na przewodnictwo glutaminergiczne kompleksu receptorów NMDA | (Brzustowicz 2004, Jaffrey 1998) |
| ZDHHC8 | 22q11 | Wpływ na architekturę neuronów i plastyczność mózgu | (Mukai 2004, El-Husseini 2002) |
| TAAR6 | 6q23 | Receptor związany z białkiem G, wpływ na neuroprzewodnictwo | (Duan 2004, Borowsky 2001) |
| EPN4 | 5q33 | Potencjalna rola wpływu na wychwyt zwrotny i magazynowanie neuroprzewodników | (Pimm 2005, Wasiak 2002) |
| GAB(A) receptory | 5q34 | Przewodnictwo GABA | (Petryshen 2005, Roberts 1972, Lewis 2005) |
| COMT | 22q11 | Metabolizm dopaminy, regulacja zewnątrzkomórkowej dopaminy w korze przedczołowej | (Paterlini 2005, Egan 2001, Shifman 2002) |
| RGS4 | 1q23 | Aktywator GTP-azy: wpływ na receptory metabotropowe glutaminergiczne i muskarynowe | (Chowdari 2002, Larmine 2004, Ross 2000) |
| PPP3CC | 8p21 g | Katalityczna podjednostka fosfatazy białkowej: wpływ na plastyczność i przewodnictwo receptora D1. | (Miyakawa 2003, Gerber 2003) |