

NEUROPSYCHIATRYCZNE ASPEKTY SCHIZOFRENII

Carol A. Tamminga
Mujeeb U. Shad
Subroto Ghose

Jak powszechnie wiadomo, schizofrenia jest chorobą psychiczną diagnozowaną na podstawie dobrze ustalonych kryteriów, o jasnym obrazie objawowym, z licznymi możliwościami skutecznego leczenia (Andreasen i wsp. 1995; Carpenter i Buchanan 1994). Niestety, brakuje jeszcze ciągle pewnych fragmentów puzzli, które pozwoliłyby uzyskać pełen, pozbawiony wątpliwości, obraz tej choroby. W poniższym rozdziale dokonano przeglądu fragmentów wiedzy o biologii schizofrenii, przeanalizowano też możliwość wykorzystania tych danych do racjonalnego opisu tej choroby.

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA SCHIZOFRENII

Stany podobne do schizofrenii znane są od tysięcy lat. Jednak dopiero w połowie dwudziestego wieku, wraz z nowoczesnym sposobem postrzegania tego stanu jako choroby, pojawiła się możliwość leczenia farmakologicznego.

ROZPOZNAWANIE

Przez wiele lat diagnozowanie psychozy nie wydawało się trudne ze względu na charakterystyczne objawy ze sfery poznawczej. W DSM IV-TR (American Psychiatric Association 2000) przedstawione są klarowne kryteria diagnostyczne, przyjęte przez naukowców zarówno w Ameryce Północnej, jak i w całym świecie. Stosowanie tych kryteriów diagnostycznych skutkuje stawianiem spójnych i rzetelnych diagnoz schizofrenii. Kryteria diagnostyczne DSM-IV-TR oraz kryteria zawarte w dziesiątej rewizji *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10; World Health Organization 1992) to dwa podstawowe systemy diagnostyczne regulujące zasady rozpoznawania schizofrenii, w których w aktualnie obowiązujących wydaniach zmodyfikowano podstawowe różnice w zasadach diagnostyki schizofrenii. Według tych strukturalizowanych kryteriów diagnostycznych bada się i rozpoznaje schizofrenię na całym świecie, przy czym okazało się, że zarówno rozpoznawanie, jak i obraz objawów nie różnią

się w poszczególnych krajach i obszarach kulturowych (Sartorius 1974).

Tradycyjnie fenotyp schizofrenii definiuje przewlekła psychoza i pogarszający się poziom funkcjonowania, ostatnio jednak granice tego fenotypu zaczyna się umieszczać szerzej niż jedynie w obrębie schizofrenii jako takiej. Schizofrenia może stanowić jedynie wierzchołek góry lodowej grupy rozpoznanej powiązanych ze schizofrenią, pogłębianych przez towarzyszące zaburzenia osobowości (Tsuang i wsp. 2000).

OBJAWY

W międzynarodowym badaniu pilotażowym schizofrenii (*International Pilot Study of Schizophrenia*), prowadzonym przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization; Sartorius 1974), oceniano objawy schizofrenii u osób pochodzących z siedmiu różnych krajów. U wszystkich stwierdzono podobny obraz objawów.

Mimo iż DSM-IV-TR jasno definiuje zespół objawów, wielu badaczy zastanawia się, czy schizofrenia stanowi jednolitą jednostkę chorobową o określonej etiologii i patofizjologii. Pojawiają się też wątpliwości, czy jest to jedynie grupa symptomów bądź zespół powiązanych ze sobą problemów zdrowotnych (Carpenter i Buchanan 1994). Podejmowano różne próby wydzielenia na podstawie obrazu klinicznego podtypów choroby, które można by poddawać dalszym analizom, szczególnie pod kątem charakterystyki mózgu osób chorych (Carpenter i wsp. 1993). W licznych badaniach obejmujących duże grupy osób chorych na schizofrenię analizowano stwierdzane objawy pod kątem ich przynależności do szerszych grup symptomatologicznych. Uzyskano powtarzające się wyniki, tj. stwierdzono obecność trzech różnych grup objawowych w schizofrenii: 1) sfery psychotycznej: omamów, urojeń, podejrzliwości; 2) sfery deficytów poznawczych: zaburzeń myślenia, oraz 3) obszaru objawów negatywnych: anhedonii, wycofania społecznego i zubożenia myślenia (Andreasen i wsp. 1995; Arndt i wsp. 1991; Barnes i Liddle 1990; Carpenter i Buchanan 1989; Kay i Sevy 1990; Lenzenweger i wsp. 1991; Liddle 1987).

Deficyty poznawcze należą do osiowych objawów schizofrenii. Pacjenci chorzy na schizofrenię jako grupa porównywani z osobami zdrowymi gorzej wypadają w większości testów neuropsychologicznych. U osób ze schizofrenią w szczególności odnotowuje się zaburzenia w zakresie abstrahowania, rozwiązywania problemów oraz innych funkcji wykonawczych (Goldberg i wsp. 1987). Odnotowuje się też wiele specyficznych deficytów neuropsychologicznych; zalicza się do nich przede wszystkim problemy w zakresie pamięci, funkcji wykonawczych, a także możliwości motorycznych (Braff i wsp. 1991; Gold i wsp. 1992; Goldberg i wsp. 1990; Gruzelier i wsp. 1988; R.C. Gur i wsp. 1991; Liddle i Morris 1991). Nie wyodrębniono żadnego konkretnego obszaru deficytów poznawczych, niedobory poszczególnych funkcji w dużym stopniu są ze sobą powiązane (Sullivan i wsp. 1994).

Podobnie osoby ze schizofrenią konsekwentnie osiągają gorsze wyniki w zadaniach wymagających ciągłej uwagi i czujności (Nuechterlein i wsp. 1992). Inne badania potwierdzają deficyty pamięci, w tym pamięci bezpośredniej i pamięci werbalnej (Gold i wsp. 1994; Saykin i wsp. 1991). W literaturze dotyczącej schizofrenii dużo uwagi poświęcono pamięci operacyjnej, która pozwala na utrzymanie przez krótki czas aktywnej informacji dotyczącej zdania. Osoby chore na schizofrenię mają trudności w zakresie pamięci operacyjnej (Goldman-Rakic 1994; Park i Holzman 1992). Niedobory w tym zakresie mogą wyjaśniać część poważnej dezorganizacji i deterioracji funkcjonowania, jakie obserwuje się w zakresie spektrum schizofrenii. Wynika to z niemożności bieżącego (*online*) utrzymania informacji, co jest niezbędne do nadania struktury myślom i działania w przyszłości w kontekście niedawnej przeszłości (Goldman-Rakic 1994).

Analizując objawy kliniczne (tj. objawy psychotyczne, deficyty poznawcze i objawy negatywne) w odniesieniu do badań obrazowych, stwierdzono, że poszczególne obszary mózgu w różny sposób uczestniczą w ujawnianiu się symptomów schizofrenii. Nie wyjaśniono, czy specyficzne zmiany obserwowane w okre-

ślonych regionach mózgu są przyczyną czy skutkiem zaburzenia, jednak ich obecność – jak się wydaje – sugeruje istnienie pewnych substratów neuroanatomicznych, być może aktywność pewnych systemów w obrębie centralnego układu nerwowego, które mogą stanowić podstawę ujawniania się określonych grup objawowych. Jest to ważne ze względu na ewentualne implikacje terapeutyczne tych odchyłeń. Czy jest tylko jeden rodzaj leczenia schizofrenii? A może konieczne jest opracowanie wielu metod leczniczych, kierowanych na dany obszar objawowy? Pytania te pozostają bez odpowiedzi. Będzie się ich poszukiwać w czasie intensywnych badań w najbliższej przyszłości.

PRZEBIEG

Rozpoznanie schizofrenii oznacza perspektywę trwającego przez całe życie schorzenia o charakterze psychotycznym. Czasami choroba zaczyna się wcześniej i ma epizodyczny, nawracający przebieg, objawy po raz pierwszy występują w późnym okresie adolescencji i u młodych dorosłych, ale pomiędzy epizodami zaostrzeń dochodzi do zadowalającej poprawy. Niestety, częściej ujawnia się inny przebieg choroby, z podstępny początkiem, niepełnymi remisjami lub ich brakiem między kolejnymi epizodami (Bleuler 1978; Ciompi i Müller 1976). U większości chorych na schizofrenię pacjentów podczas pierwszych kilku lat choroby dochodzi do poważnej deterioracji funkcjonowania psychicznego i społecznego. Po tych pierwszych latach pogorszenia funkcjonowania w dalszym przebiegu choroby pojawia się plateau, niższy ale względnie stabilny poziom. Ten płaski przebieg charakteryzujący schizofrenię w średnim wieku odróżnia tę chorobę od typowych schorzeń neurodegeneracyjnych, w których poziom funkcjonowania ulega dalszemu pogarszaniu (jak w chorobie Parkinsona czy otępieniu w chorobie Alzheimera). Różnica istnieje także w porównaniu z typowymi schorzeniami neurorozwojowymi (np. upośledzeniem umysłowym), w których przebieg ma charakter stacjonarny, z niższym poziomem funkcjonowania od wczesnych etapów życia.

CZYNNIKI RYZYKA W SCHIZOFRENII

Mimo iż etiologia schizofrenii nie jest znana, pewne czynniki genetyczne i środowiskowe mogą wpływać na możliwość wystąpienia tej choroby. Uważa się, że każdy z osobna spośród czynników ryzyka wpływa w niewielkim stopniu na możliwość ujawnienia się choroby, jednak jeśli występują łącznie, ryzyko wzrasta w znaczącym stopniu (Barr i wsp. 1990; Kendell i Kemp 1989; O'Callaghan i wsp. 1991). Co więcej, czynniki ryzyka wskazują na znaczenie wydarzeń z pierwszych lat życia dla ujawnienia się choroby, której gwałtowne objawy wystąpią w późniejszych okresach życia.

GENETYKA

Z wielu odmiennych metodologicznie badań wynika, że schizofrenia grupuje się rodzinnie; dane te są spójne i nie budzą wątpliwości. Osia badań są tu analizy bliźniąt, pozwalające na identyfikację czynnika rodzinnego raczej jako genetycznego, nie zaś jako czynnika ryzyka związanego ze środowiskiem (Gottesman i Shields 1982; Kety 1987). Prawdopodobieństwo zachorowania na schizofrenię monozygotycznego bliźniaka, osoby ze schizofrenią, wynosi 31–78%, w porównaniu z 0–28% szans w przypadku bliźniaka dizygotycznego. Szansa dziedziczenia oceniana jest na 80% (Cardno i Gottesman 2000); sposób przekazywania dziedziczenia jest – jak się wydaje – złożony (Gottesman i Shields 1967; McGue i Gottesman 1989). Szczegółowe badania określonych regionów i inne badania genetyczne pozwalają wytypować kilka genów, które mogą uczestniczyć w etiologii schizofrenii (zob. praca przeglądowa Harrison i Weinberger 2005, Owen i wsp. 2005). Poniżej przedstawiono krótki przegląd genów o potwierdzonym znaczeniu i wysokim biologicznym prawdopodobieństwie.

Białko wiążące dystrobrewinę-1

Białko wiążące dystrobrewinę-1 lub dysbindyna (*dystrobrevin binding protein-1, DTNBPI*) to obiecujący gen kandydat uczestniczący w ujawnianiu się schizofrenii. W kilkunastu badaniach, choć nie we wszystkich (Morris

i wsp. 2003; Van Den Bogaert i wsp. 2003), wykazano związek między dysbindyną a schizofrenią (Funke i wsp. 2004; Kirov i wsp. 2004; Numakawa i wsp. 2004; Schwab i wsp. 2003; Straub i wsp. 2002; Williams i wsp. 2004). Dysbindyna jest częścią kompleksu glikoproteinowego dystrofiny, którą uważa się za czynnik odgrywający rolę w stabilizacji błony postsynaptycznej, reorganizacji cytoszkieletu (Adams i wsp. 2000; Grady i wsp. 2000) oraz transdukcji sygnału (Grady i wsp. 1999). Koncepcję roli dysbindyny w schizofrenii potwierdza – jak się wydaje – to, iż w badaniach *post mortem* tkanki mózgowej osób chorych na schizofrenię stwierdzono redukcję przekąźnikowego RNA (mRNA) i białka (Talbot i wsp. 2004; C.S. Weickert i wsp. 2004).

Neuregulina-1

Uważa się, że neuregulina-1 (*NRG1*) może być genem odpowiedzialnym za podatność na schizofrenię (Corvin i wsp. 2004; Stefansson i wsp. 2002, 2003; Tang i wsp. 2004; Williams i wsp. 2003; Yang i wsp. 2003; Zhao i wsp. 2004), choć pewne doniesienia nie potwierdzają tego (Iwata i wsp. 2004; Thiselton i wsp. 2004). W trzech badaniach (Stefansson i wsp. 2002, 2003; Williams i wsp. 2003) stwierdzono jednak związek między specyficznym haplotypem rdzenia *NRG1* a schizofrenią. Neuregulina to duży gen, posiadający 4 różne izoformy, które dają początek 15 różnym peptydom (Harrison i Law 2006). Peptydy neureguliny uczestniczą w wielu procesach fizjologicznych, w tym w migracji neuronów, tworzeniu szlaków aksonalnych, powstawaniu połączeń synaptycznych, różnicowaniu tkanek glejowych, mielinizacji, neurotransmisji i plastyczności synaptycznej.

Aktywator oksydazy D-aminokwasów i oksydaza D-aminokwasów

Mapowanie asocjacyjne w okolicy sprzężenia na 13q22–34 umożliwiło odnalezienie dwóch genów: *G72*, także nazywanego aktywatorem oksydazy D-aminokwasów (*D-amino acid oxidase activator, DAOA*), oraz *G30*, które są – jak się wydaje – związane ze schizofrenią w dwóch populacjach (Chumakov i wsp. 2002). *DAOA* wzmacnia aktywność oksydazy D-aminokwasów

(*D-amino acid oxidase, DAO*), enzymu uczestniczącego w przemianach D-seryny, potencjalnego aktywatora *N*-metylo-D-asparginianu (NMDA) receptora glutaminianowego. Dalsze badania potwierdziły ważną rolę *DAOA* i *DAO* w genetyce schizofrenii (Addington i wsp. 2004; Ma i wsp. 2006; Schumacher i wsp. 2004; Wang i wsp. 2004; Zou i wsp. 2005).

Regulator sygnalizujący białka G

Regulator sygnalizujący białka G (*regulator of G-protein signaling-4, RGS4*) jest genem mapowanym w okolicy 1q21–22, mającej znaczenie w genetycznej analizie sprzężeń. Stwierdzono związek polimorfizmu czterech pojedynczych nukleotydów różniących się haplotypów *RGS4* w trzech różnych populacjach badanych (Chowdari i wsp. 2002), a także zmniejszony poziom ekspresji tego genu w badaniach metodą mikromacierzy, co sugeruje, iż gen ten może być genem kandydatem uczestniczącym w procesie zwiększonej podatności na schizofrenię (Mirnics i wsp. 2001). Białka RGS to grupa około 30 protein, zaliczanych do aktywatorów guanozynotrójfosfatazy, których rola polega na ujemnej regulacji receptorów połączonych z białkiem G. *RGS4* występuje obficie w mózgu i może regulować różne receptory związane z białkiem G, w tym dopaminergiczne i glutaminianowe receptory metabotropowe.

Katecholo-O-metylotransferaza

Katecholo-O-metylotransferazę (*catechol O-methyltransferase, COMT*) mapuje się w okolicy 22q11, której delecja wiąże się z występowaniem zespołu podniebiennie-sercowo-twarzowego, w którym odnotowuje się często psychozy. *COMT* to enzym uczestniczący w przemianach monoamin, który cechuje się funkcjonalnym polimorfizmem w kodonie 108/158. Podstawienie G zamiast A powoduje przejście waliny (Val) w metioninę (Met), co ma wpływ na aktywność *COMT*. Wyniki badań oceniających polimorfizm Val/Met *COMT* w schizofrenii są niejednorodne, w przeprowadzonej metaanalizie nie potwierdzono związku (Glatt i wsp. 2003). Polimorfizm ten wpływa na czynność kory przedczołowej i hipokampa (de Frias i wsp. 2004; Egan i wsp. 2001;

Goldberg i wsp. 2003; Jooper i wsp. 2002; Malhotra i wsp. 2002), a także na kliniczną odpowiedź na leczenie środkami przeciwpsychotycznymi osoby chorej na schizofrenię (Bertolino i wsp. 2004; T.W. Weickert i wsp. 2004). Haplotypy będące nośnikami polimorfizmu pojedynczego nukleotydu VAL158Met mają – jak się wydaje – znaczący związek z występowaniem schizofrenii (Chen i wsp. 2004; Sanders 2005; Shifman i wsp. 2002), co może sugerować, iż *COMT* może być genem kandydatem, ale nie ze względu na polimorfizm pojedynczego nukleotydu VAL158Met.

Uszkodzony w schizofrenii-1 i -2

Zrównoważona translokacja w chromosomach 1 i 11 (1; 11) (q42.1; q14.3), wiążąca się z występowaniem poważnych zaburzeń psychicznych – schizofrenii, depresji i manii, została stwierdzona w dwóch genach: *DISC1* i *DISC2* (*disrupted-in-schizophrenia-1 and -2*, *DISC1*, *DISC2*) (St. Clair i wsp. 1990). Analiza sprzężeń i badania związków wskazują na związek pomiędzy *DISC1* a schizofrenią (Ekelund i wsp. 2001, 2004), co potwierdzono w kilku dalszych badaniach (Callicott i wsp. 2005; Hennes i wsp. 2003; Hodgkinson i wsp. 2004; Zhang i wsp. 2006). *DISC1* wchodzi w interakcje z niektórymi częściami cytoszkieletu, takimi jak NudE-like czy białka centromerowe, zaburzając wzrost neurytów i rozwój kory mózgowej (Kamiya i wsp. 2005).

Metabotropowy receptor glutaminergiczny

W schizofrenii może mieć znaczenie polimorfizm pojedynczego nukleotydu w metabotropowym receptorze glutaminergicznym (*metabotropic glutamate receptor-3*, *GRM3*) (Egan i wsp. 2004; Fujii i wsp. 2003; Marti i wsp. 2002). Ustalono, iż jedna z odmian wpływa na poziom wykonywania zadań zależnych od kory przedczołowej i hipokampa zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie dobrowolnych uczestników badania rekrutowanych spośród chorych na schizofrenię.

Wpływ genów ryzyka

Wpływ genów ryzyka bez wątpienia jest kompleksowy. Wskazano kilka genów ryzyka,

jednak nadal nie są dostępne dane wskazujące ściśle i bez wątplenia na konkretny gen. Dopóki nie zostanie zidentyfikowana konkretna mutacja, trudno mówić o biologicznych konsekwencjach aktywności określonego genu. Badania komplikują też wzajemne interakcje genowe oraz wpływy środowiskowe, modyfikujące aktywność genów ryzyka.

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Dowodem potwierdzającym znaczenie czynników środowiskowych w rozwoju schizofrenii jest to, iż u bliźniąt monozygotycznych zgodność w zakresie zachorowań na schizofrenię jest mniejsza niż 100%. Neurorozwojowa hipoteza schizofrenii sugeruje, iż zaburzenia rozwoju mózgu stają się przyczyną późniejszego wystąpienia schizofrenii u osób dorosłych. Rozwój mózgu odbywa się do trzeciej dekady życia, czynniki środowiskowe mogą wpływać na ten proces od wczesnego okresu życia płodowego do późnej adolescencji.

Czynniki z okresu życia płodowego i okołoporodowe

Do czynników wpływających na rozwój płodu oraz okoliczności okołoporodowe zalicza się narażenie na toksyny, niedobory żywieniowe, ciężką przemoc wobec ciężarnej kobiety oraz powikłania położnicze. Wykazano związek pomiędzy zimowym terminem porodu a schizofrenią, za przyczynę uznano infekcje. Wśród dzieci matek, które chorowały na grypę w drugim trymestrze, stwierdzono dwukrotnie wyższe ryzyko zachorowania na schizofrenię (Mednick i wsp. 1988; O'Callaghan i wsp. 1991). Ze wzmożonym ryzykiem schizofrenii wiążą się: głód (Susser i wsp. 1996), ciężki stres spotykający kobietę w ciąży (Huttunen i Niskanen 1978), przeżycie katastrofy (Van Os i Seltén 1998). W metaanalizie (Cannon i wsp. 2002) wskazano, iż do czynników związanych ze schizofrenią zaliczyć należy określone powikłania ciąży, nieprawidłowy wzrost i rozwój płodu, a także niedotlenienie okołoporodowe.

Czynniki z okresu dzieciństwa i adolescencji

Uważa się, iż na rozwój schizofrenii wpływ może mieć stres społeczny (Bebbington i wsp.

1993; Hirsch i wsp. 1996). Sporo danych wskazuje, że doświadczane w dzieciństwie odrzucenie i nadużycia stanowią czynnik ryzyka schizofrenii (szerszy przegląd: Read i wsp. 2005; Whitfield i wsp. 2005). Ryzyku rozwoju schizofrenii sprzyjają także ciężkie warunki socjalne i ekonomiczne (Wicks i wsp. 2005) oraz migracje (Cantor-Graae i Selten 2005; Hutchinson i wsp. 1996; Sugarman i wsp. 1994).

Środki psychostymulujące i kanabinoły należą do substancji psychomimetycznych. Związek między stosowaniem kanabinoli a psychozami jest dobrze udokumentowany (Andreasson i wsp. 1987; Arseneault i wsp. 2002; Fergusson i wsp. 2003; Hall i Degenhardt 2000; van Os i wsp. 2002; Weiser i wsp. 2002; Zammit i wsp. 2002). Wskazuje się na szczególną podatność osób dorastających z określonymi uwarunkowaniami genetycznymi (Caspi i wsp., 2005), co zostanie szerzej omówione w dalszej części. Konieczne jest szersze spojrzenie na wymienione czynniki ryzyka. Mimo związków między występowaniem wcześniej wymienionych czynników ryzyka a zachorowaniem na schizofrenię, większość osób, które doświadczyły problemów i obciążeń we wczesnych okresach życia, nie choruje na tę chorobę, co może wskazywać na wagę predyspozycji genetycznych.

INTERAKCJE MIĘDZY GENAMI A ŚRODOWISKIEM

Zachorowaniu na schizofrenię sprzyjają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. U podstaw współczesnego rozumienia schizofrenii leży założenie o konieczności występowania podatności genetycznej oraz wpływów środowiskowych, co wspólnie powoduje ujawnienie się choroby. Coraz więcej danych potwierdza koncepcję interakcji pomiędzy genami a środowiskiem w schizofrenii. Na przykład wśród osób z genotypem *COMT* Val/Val, stosujących w okresie adolescencji kanabinoły, istnieje wyższe ryzyko wystąpienia w późniejszych latach życia zaburzeń ze spektrum schizofrenii (Caspi i wsp. 2005). Innym przykładem może być to, iż wśród osób adoptowanych z dużym ryzykiem wystąpienia schizofrenii prawdopodobieństwo zachorowania

na schizofrenię bądź zaburzenie ze spektrum schizofrenii wzrasta, jeśli dziecko adoptowane wychowywane było w dysfunkcyjnej rodzinie adopcyjnej (Tienari i Wynne 1994; Wahlberg i wsp. 1997). Pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskiem dochodzi do złożonych interakcji. Wspólnie wpływają one na ryzyko ujawnienia się schizofrenii. Badacze uważają, iż jedną z podstawowych przeszkód w zrozumieniu neurobiologii schizofrenii jest heterogenność tej choroby. Podejmuje się liczne wysiłki w celu zdefiniowania bardziej homogennych grup fenotypów schizofrenii, poddawanych dalszym badaniom genetycznym, z uwzględnieniem zarówno informacji dotyczących chorych, jak i członków rodzin (fenotyp pośredni).

ENDOFENOTYPY

Do cech najczęściej stosowanych do określenia fenotypów zalicza się charakterystykę neuropoznawczą, ruchy gałek ocznych (Avila i wsp. 2002; Ross i wsp. 2002; Sweeney i wsp. 1998), hamowanie przed sygnałowe (Braff i Geyer 1990; Swerdlow i Geyer 1998), potencjały wywołane (R. Freedman 2003), cechy stwierdzane w badaniach obrazowych *in vivo* (praca przeglądowa Gottesman i Gould 2003). Wszystkie wymienione zjawiska to spontaniczne zachowania mózgu, pojawiające się w odpowiedzi na sygnał zewnętrzny. Znane są anatomiczne źródła tego rodzaju reakcji neuronalnej, w związku z tym ich zmiany mogą odzwierciedlać faktyczną patologię komórek nerwowych (Tregellas i wsp. 2004).

Płynne ruchy gałki ocznej są powolne i służą do śledzenia drobnych, poruszających się obiektów. Do wykonania tego zadania system okomotoryczny przetwarza ruch obrazu celu powstający na siatkówce, następnie stwarza kombinację szybkiego (tzn. skokowego sakkadowego) i powolnego (tzn. płynnego) ruchu oczu, tak aby obraz został uchwycony w dołku środkowym siatkówki (Lisberger i wsp. 1987). W wielu doniesieniach opisywane są zmiany w zakresie skokowych i płynnych ruchów gałek ocznych w schizofrenii (Holzman i wsp. 1984). Część probantów chorych na schi-

zofrenię (60–70%) z powodu deficytów motoryki gałek ocznych nie jest w stanie śledzić wolnego ruchu wahadła. Zamiast płynnych ruchów następujących w ślad za bodźcem wahadła pojawiają się ruchy szarpane i nieregularne (opóźnienie ruchu, próba uchwycenia). Ponadto ruchy niesakadowe (te, które kierują się poza bodziec) również są zaburzone u osób chorych (Thaker i wsp. 1989, 2000).

W badaniach neuropsychologicznych stwierdzono zmiany w procesie przetwarzania informacji, które można wywoływać bez angażowanie odpowiedzi behawioralnej. Odpowiedź na wywołany potencjał P300 to rzetelnie udokumentowana dodatnia zmiana pojawiająca się 300 ms po bodźcu związanym z zadaniem oraz bodźcu niezapowiedzianym. Latencja P300 wzrasta i ma mniejszą amplitudę u chorych na schizofrenię. Mimo iż ten elektroencefalograficzny pomiar może zmieniać się zależnie od objawów, amplituda P300 w schizofrenii ulega jednolitej redukcji, nawet podczas względnej remisji objawów psychotycznych (Blackwood i wsp. 1991; Pfefferbaum i wsp. 1984).

Pomiar funkcji bramkowania odbywa się za pośrednictwem badania hamowania przed-sygnalowego. Hamowanie przed-sygnalowe jest normalnym zjawiskiem, obecnym we wszystkich odmianach zmysłów, a charakteryzuje się tym, że niewielki wstępny bodziec (poprzedzający) obniża elektrofizjologiczną odpowiedź na drugi bodziec o większej intensywności (właściwy). W schizofrenii u wielu osób stwierdza się zmiany w hamowaniu przed-sygnalowym, podobnie dzieje się u zdrowych członków ich rodzin. Układ neuronów regulujących ruchy gałek ocznych oraz hamowanie przed-sygnalowe szczegółowo opisano na modelach zwierzęcych; uważa się, iż ich struktura jest podobna u ludzi (Swerdlow i wsp. 1994, 1999). P50 to parametr elektrofizjologiczny, który powstaje w wyniku ekspozycji na dwa jednakowe bodźce słuchowe, pojawiające się w odstępie 500 ms; mierzy się ich potencjał wywołany. Odpowiedź osoby zdrowej na drugi impuls ma mniejszą amplitudę, podczas gdy u osób chorych na schizofrenię (ocenia się, że u 80%) supresja jest mniejsza bądź nie występuje. Ustalanie en-

dofenotypów będzie pomocne w identyfikacji genów kandydatów, umożliwi też dobór molekularnych celów do dalszych badań.

HISTOLOGICZNE I NEUROCHEMCZNE CECHY SCHIZOFRENII

OBRAZOWANIE STRUKTUR MÓZGOWYCH IN VIVO METODĄ REZONANSU MAGNETYCZNEGO

Początkowe badania wykonywane w schizofrenii metodą rezonansu magnetycznego (MR) wykazywały redukcję ogólnych rozmiarów mózgu, poszerzenie przestrzeni komorowych, a także różne cechy zaniku struktur mózgowych (Shelton i Weinberger 1987). Badania te potwierdzały i uzupełniały starszą literaturę opisującą badania pacjentów ze schizofrenię z użyciem komputerowej tomografii osiowej (*computed axial tomography*, CAT), w których wykazano powiększenie przestrzeni komorowych w prostych badaniach CAT (Johnstone i wsp. 1976). Nowsze badania MR ujawniają zmniejszenie objętości struktur korowych w środkowych obszarach skroniowych, hipokampie, ciałach migdałowatych i okolicy zakrętu hipokampa; wyniki te charakteryzują się powtarzalnością, zwłaszcza jeśli w badaniach dokonywano pomiarów o dużej gęstości (Barta i wsp. 1990; Bogerts i wsp. 1990; Breier i wsp. 1992; Kuperberg i wsp. 2003; Lawrie i wsp. 2002; Suddath i wsp. 1990). Nowsze techniki analityczne, umożliwiające ocenę kształtu hipokampa, ujawniają znaczące różnice kształtu hipokampa w schizofrenii (Csernansky i wsp. 1998). W schizofrenii opisano nie tylko redukcję objętości górnego zakrętu skroniowego. W większości przypadków rozmiary tego zjawiska korelowały z obecnością u pacjentów omamów (Menon i wsp. 1995; Shenton i wsp. 1992), a także ze zmianami elektrofizjologicznymi (McCarley i wsp. 1993). W innych badaniach ustalono pogłębienie bruzd, spadek objętości istoty szarej oraz zmiany w zakresie zakrętów (Giuliani i wsp. 2005; Niznikiewicz i wsp. 2000; Pearlson i Marsh 1993), zwiększenie objętości istoty białej (Breier i wsp. 1992) oraz zmniejszenie objętości wzgórza

(Andreasen i wsp. 1994; Csernansky i wsp. 2004). Dodatkowo wyniki badań MR są pomocne w doborze lokalizacji okolic mózgu poddawanych dalszym badaniom, chociaż wyniki negatywne nie wykluczają jednoznacznie pewnych obszarów jako nośników patologii. Istotne jest podjęcie dalszych badań obszarów cechujących się zmianami strukturalnymi z wykorzystaniem technik funkcjonalnych, farmakologicznych i elektrofizjologicznych.

MIKROSKOPOWA ANALIZA TKANEK CENTRALNEGO UKŁADU NERWOWEGO POST MORTEM

Powszechnie przyjmuje się, iż w schizofrenii nie występują oczywiste zmiany neuropatologiczne, które można by zidentyfikować tak, jak dzieje się to w chorobie Parkinsona czy otępieniu typu alzheimerowskiego. Prawdopodobnie należy spodziewać się znacznie subtelniejszych zmian patologicznych.

W ostatnim czasie opublikowano sporo badań dotyczących patologii tkanek pacjentów chorych na schizofrenię (Bogertys 1993; Harrison 1999). Najczęściej opisywane w tej chorobie zmiany łączy lokalizacja defektów neuronalnych (np. w korze przedczołowej i limbicznej), nie zaś typowe cechy neuropatologiczne. Opisywano patologiczne zmiany w pierwotnych strukturach limbicznych mózgu (dokładniej w hipokampie, korze zakrętu obręczy, przedniej części wzgórza i ciałach suteczkowatych) oraz blisko z nimi związanymi obszarach korowych (kora węchomózgowia); dotyczyły one zmian rozmiarów komórek (Jeste i Lohr 1989), liczby komórek (Falkai i Bogerts 1986), obszaru (Suddath i wsp. 1989), organizacji neuronów (Scheibel i Kovelman 1981) oraz zatarcia struktury (Colter i wsp. 1987).

Kora nowa (w szczególności czołowa) jest badana od niedawna, opisywane są różnego rodzaju zaniki komórek i tkanek (Goldman-Rakic 1995, Heckers i wsp. 1991; Pakkenberg 1987; Rosenthal i Bigelow 1972). Wzgórze zajmujące ośiową pozycję w odniesieniu do aferentnych szlaków czuciowych, a także stanowiące element pętli korowo-podkorowych rzadko stawało się przedmiotem badań; wyniki tych badań są niejednolite, nie wyklu-

czają także jego roli (Lesch i Bogerts 1984; Pakkenberg 1990; Treff i Hempel 1958).

Wyniki przedstawionych analiz *post mortem* są interesujące i zachęcają do ich powtórzenia oraz pogłębienia, tak aby potwierdzić wstępne doniesienia, które opracowano na podstawie niewielkiej liczby badań i określonych procedur technicznych. Wyniki badań *post mortem* w schizofrenii są szczególnie ważne, ponieważ ich obecność i charakter obserwowanych zmian teoretycznie są zgodne ze zmianami funkcji poznawczych, obserwowanymi w schizofrenii.

BADANIA BIOCHEMICZNE W SCHIZOFRENII

Imponujący rozwój badań dotyczących zmienionych biochemicznych w schizofrenii wynikał z wczesnych obserwacji farmakologicznych, zgodnie z którymi blokada receptorów dopaminergicznych skutkuje w schizofrenii redukcją objawów psychotycznych (Carlsson i Lindquist 1963). Przez ostatnie pół wieku oparta na tym założeniu hipoteza, że dysfunkcja układu dopaminergicznego w centralnym układzie nerwowym w całości bądź części jest przyczyną psychotycznych objawów schizofrenii, poddawana była weryfikacji za pośrednictwem oceny wszystkich właściwie płynów zawartych w ciele człowieka, w różnych warunkach i pod wpływem różnego rodzaju stymulacji, co jednak nie dało znaczących wyników (Davis i wsp. 1991; Elkashef i wsp. 1995). W pracy mającej na celu porównanie poszczególnych receptorów z rodziny D_2 (D_2 , D_3 i D_4) w tkance osób ze schizofrenią, niezażywających neuroleptyku, z tkanką okolicy jądra ogoniastego i skorupy zdrowych osób z grupy kontrolnej nie wykazano różnic w gęstości rozmieszczenia receptorów z rodziny D_2 w prążkowie (Lahti i wsp. 1995a; Reynolds i Mason 1995). W nowszych badaniach wykazano jednak u osób ze schizofrenią zajmowanie w większym stopniu receptorów D_2 przez dopaminę (Abi-Dargham i wsp. 2000), a także uwalnianie dopaminy w ostrej fazie choroby (Laruelle i wsp. 1999), co może sugerować istnienie niedoboru uwalniania dopaminy w chorobie.

W ostatnim okresie uwagę badaczy przyciągają także inne układy neurotransmisji, w tym serotonergiczny (Reynolds 1983; van Praag 1983) i peptyderygiczny (Nemeroff i wsp. 1983; Widerlöv i wsp. 1982), a najnowsze badania dotyczą układu glutaminianergicznego (praca przeglądowa Tamminga 1998). Układ glutamatergiczny stał się przedmiotem zainteresowania badaczy ze względu na wszechobecne i dominujące w centralnym układzie nerwowym rozmieszczenie, a także antyglutaminergiczne działanie fencyklidyny (PCP) oraz ketaminy, które powodują u człowieka zbliżone do schizofrenii reakcje. Opisano zmiany w strukturze receptorów glutaminianowych wrażliwych na NMDA rozmieszczonych w korze przedczołowej i hipokampie (Gao i wsp. 2000; Meador-Woodruff i Healy 2000). Większość badań koncentruje się na płacie skroniowym; podczas wielu z nich wykryto zmiany w zakresie kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylizoksazoli-4-propionowego (AMPA), kinianów oraz ekspresji receptorów NMDA w mRNA, białek, a także na poziomie wiązania ligandów. Wyniki badań kory przedczołowej są niespójne, chociaż prawdopodobnie istnieją różnice w AMPA (Dracheva i wsp. 2005; Scarr i wsp. 2005). W innych regionach mózgu, na przykład we wzgórzu, stwierdzono nietypową ekspresję receptorów jonotropowych (Ibrahim i wsp. 2000). Grupa II receptorów metabolotropowych glutaminianowych (mGluR2 i 3) jest również badana na modelach zwierzęcych (Moghaddam i Adams 1998) i ludzkich (Krystal i wsp. 2005). Endogenny agonista receptora mGluR3 *N*-acetyloaspartylglutaminian (Coyle 1997; Neale i wsp. 2000) oraz enzym uczestniczący w jego metabolizmie (Ghose i wsp. 2004; Tsai i wsp. 1995) w mózgach osób chorych na schizofrenię ulegają szczególnie silnej ekspresji. Warto też zwrócić uwagę, że mGluR3 należy do genów kandydatów schizofrenii (Egan i wsp. 2004).

Akbarian i wsp. (1995) oraz Volk i wsp. (2000) opisali zmniejszoną ekspresję mRNA dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD) w korze przedczołowej osób chorych na schizofrenię, bez istotnego ubytku komórek. Potwierdzono także znaczenie przekąźnictwa za pośrednictwem kwasu γ -aminomasłowego

(GABA) w przypadku obniżonej ekspresji markerów presynaptycznych w subpopulacjach interneuronów w korze czołowej i okolicy hipokampa (Benes i Berretta 2001; Lewis i wsp. 2004). Neurony GABA-ergiczne charakteryzują się obecnością jednego z trzech białek wiążących wapń, parvalbuminy, kalretyniny lub kalbindyny. Najbardziej charakterystycznymi rodzajami morfologicznych neuronów, w których następuje ekspresja parvalbuminy, są duże komórki koszyczkowate i żyranodolowe (Lewis i Lund 1990). W przedczołowych interneuronach z ekspresją parvalbuminy stwierdzono obniżony poziom dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD 67) 67-kDa oraz podtypu I transportera GABA (GAT I) (Lewis i wsp. 2005).

Hipoteza dotycząca znaczącej roli serotoniny w patofizjologii schizofrenii wynikała z psychomimetycznych właściwości środków serotonergicznych, takich jak dwuetylamid kwasu lizerginowego (LSD) (D.X. Freedman 1975). W ostatnim czasie zainteresowanie wzbudziło powinowactwo nowych neuroleptyków do receptorów serotonergicznych. Pojawiły się hipotezy o znaczeniu tego układu neurotransmisji w patofizjologii schizofrenii. Ponadto leki pozbawione jakiegokolwiek powinowactwa do receptorów dopaminergicznych, cechujące się antagonizmem wobec receptora serotoninowego typu 2A (5-HT_{2A}), w modelach zwierzęcych wykazują cechy leku przeciwpsychotycznego, działają także przeciwpsychotycznie u ludzi (de Paulis 2001). Układ serotonergiczny składa się z różnych typów receptorów różniących się funkcjami, nie jest zatem zaskoczeniem, iż wiele aspektów jego funkcjonowania nie zostało dotąd ustalonych.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że chorzy na schizofrenię znacznie częściej palą papierosy (Hughes i wsp. 1986). U chorych na schizofrenię nie występuje regulacja w górę receptorów nikotynowych (Benwell i wsp. 1988; Wonnacott 1990), cechująca „normalnych” palaczy tytoniu. Z kolei w schizofrenii opisano występowanie mniejszej liczby receptorów nikotynowych i muskarynowych w hipokampie, korze czołowej, wzgórzu i prążkowie (Hyde i Crook 2001). Ponadto transmisja cholinergiczna, jak wiadomo, odgrywa waż-

ną rolę w zachowaniu sprawności funkcji poznawczych i pamięci, a więc funkcji, które zostają zaburzone w schizofrenii. Przypuszczalnie w schizofrenii dochodzi także do zaburzenia funkcji cholinergicznych.

Podsumowując, można stwierdzić, że neuropatologia schizofrenii obejmuje zmiany na poziomach molekularnych w wielu obszarach anatomicznych i kilkunastu układach neurotransmisji. Zaburzenia w docelowych strukturach molekularnych należy analizować w kontekście szlaków komunikacyjnych (nie tylko neurotransmisji), wpływających na poziom funkcji obwodów. Dodatkowo ważna jest identyfikacja pierwotnych objawów patologicznych epifenomenu (objawu wtórnego). Na przykład systemy neurotransmisji mają charakter dynamiczny, zaburzenia funkcji jednego mogą powodować ujawnienie się mechanizmów kompensacyjnych w innych, powiązanych szlakach. Ogólna uwaga dotycząca poglądów prezentowanych we wszelkich badaniach z zakresu neuropatologii schizofrenii dotyczy odpowiedniej interpretacji czynników dodatkowych, takich jak artefakty tkankowe, długoterminowe leczenie neuroleptykami, zmieniony przez całe życie stan psychiczny, ewentualne zmienne demograficzne. Połączenie danych uzyskanych z badań na ludziach *in vivo*, pośmiertnych oraz analiz modeli zwierzęcych powinno przybliżyć badaczy do ustalenia pierwotnych mechanizmów patologicznych.

BADANIA FUNKCJONALNE W SCHIZOFRENII Z ZASTOSOWANIEM TECHNIK OBRAZOWYCH *IN VIVO*

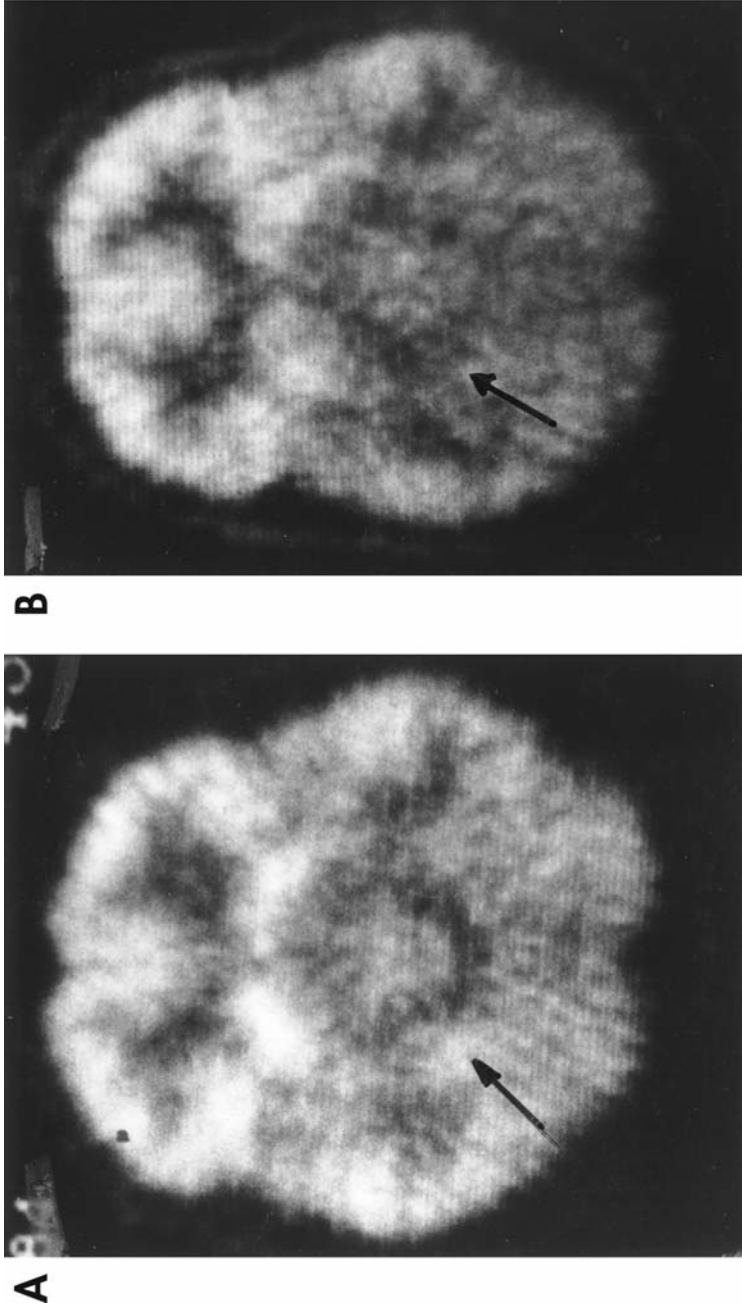
Postęp, jaki dokonał się w dziedzinach neuroobrazowania, umożliwia obserwację zmian neurochemicznych i fizjologicznych w mózgu osoby żyjącej. Funkcjonalne badanie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego BOLD (*blood oxygen level dependent*, zależne od poziomu tlenu we krwi) daje możliwość pośrednich pomiarów zmian regionalnego przepływu krwi w mózgu (*regional cerebral blood flow*, rCBF), co odzwierciedla aktywność danego regionu mózgu.

OBRAZOWANIE FUNKCJONALNE

W badaniach rCBF stwierdzono zaburzenia w przepływie krwi w płatach czołowych, łączące się z deficytami w zakresie wykonywania zadań (np. *Wisconsin Card Sorting Test*, test sortowania kart Wisconsin) (praca przeglądowa Holcomb i wsp. 1989). Wyniki metaanaliz wskazują, iż w schizofrenii występuje niedomoga czołowa (*hypofrontality*) (Hill i wsp. 2004). Mimo pewnych wątpliwości związanych z działaniem leków przeciwpsychotycznych, powodujących spadek perfuzji i aktywacji w korze przedczołowej, w większości badań poświęconych temu zagadnieniu obserwuje się zmiany w strukturach przedczołowych niezależnie od wpływu leków. Badania potwierdziły z całą pewnością występowanie u chorych na schizofrenię zmian w korze czołowej. Ich charakter jest niejednorodny, złożony i nadal nie w pełni wyjaśniony.

Pozytronowa tomografia emisyjna z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy (FDG PET) wykonywana u młodych chorych, dotąd nieleczonych farmakologicznie, u których rozwinęły się burzliwe objawy psychotyczne (Tamminga i wsp. 1992), ujawniła towarzyszącą schizofrenii redukcję metabolizmu w strukturach limbicznych (przedniej okolicy obręczy i korze hipokampa) (ryc. 14-1). W grupie chorych na schizofrenię wśród pacjentów z pierwotnymi objawami negatywnymi w porównaniu z grupą bez objawów negatywnych wykazano dodatkowo zmiany w formie redukcji metabolizmu w korze czołowej i ciemieniowej oraz we wzgórzu. Wyniki obu tych badań (występujące ogólnie w schizofrenii zmiany w strukturach limbicznych i redukcja metabolizmu w korze czołowej przy objawach negatywnych) są zgodne z danymi z literatury, dotyczącymi tych samych lokalizacji (Andreasen i wsp. 1992; Tamminga i wsp. 1992).

Liddle i wsp. badali korelacje pomiędzy jasno zdefiniowanymi grupami objawów (objawy negatywne, omamy lub urojenia, dezorganizacja) a regionalnym przepływem krwi w mózgu (rCBF). Stwierdzono negatywny związek pomiędzy objawami negatywnymi a rCBF w obszarach lewej kory czołowej i lewej kory ciemieniowej. Urojenia i omamy miały dodatni związek z przepływami w lewym zakręcie pa-



RYCINA 14-1 Obrazy wykonane metodą pozytonowej tomografii emisyjnej z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy.

Oba obrazy przedstawiają ten sam poziom osiowy i, oprócz innych obszarów, środkowe struktury czolowe. *Panel A:* Obraz zdrowej osoby z grupy kontrolnej, ogólnie obszar zakrętu parahipokampalnego i hipokampa wskazuje *strzałką*. *Panel B:* U osoby chorej na schizofrenię dochodzi do wyraźnej redukcji metabolizmu glukozy w obszarze przysrodkowych struktur czolowych (*strzałka*). Zmniejszenie metabolizmu w okolicy zakrętu parahipokampalnego należy do zmian charakterystycznych dla całej grupy pacjentów chorych na schizofrenię.

rahipokampalnym i lewej brzusznej części prążkowiec. Dezorganizacji towarzyszą zmiany przepływów w korze przedniej okolicy obręczy oraz przyśrodkowo-grzbietowej części wzgórza. Badanie to wykazało, iż poszczególne obszary mózgu w różnym stopniu uczestniczą w ujawnianiu się objawów schizofrenii, mogą zarówno być przyczyną, jak i skutkiem tego zaburzenia. Silbersweig i wsp. (1995) badali przeżywające halucynacje osoby chore na schizofrenię celem wskazania określonych struktur mózgu odpowiadających za objawy psychotyczne.

W innych badaniach również potwierdzono zmiany w strukturach limbicznych u pacjentów ze schizofrenią, zarówno w spoczynku (Taylor i wsp. 1999), jak i w trakcie wykonywania testów funkcji poznawczych (Artiges i wsp. 2000; Heckers i wsp. 1998; Spence i wsp. 1997). Heckers i wsp. (1997) opisują redukcje aktywności hipokampa u osób chorych na schizofrenię podczas wykonywania zadań mających na celu wykorzystanie pamięci. Dysfunkcje limbiczne są prawdopodobnie skutkiem zaburzeń funkcji sieci neuronalnych w całym regionie, nie stanowią jedynie odrębnych grup uszkodzeń.

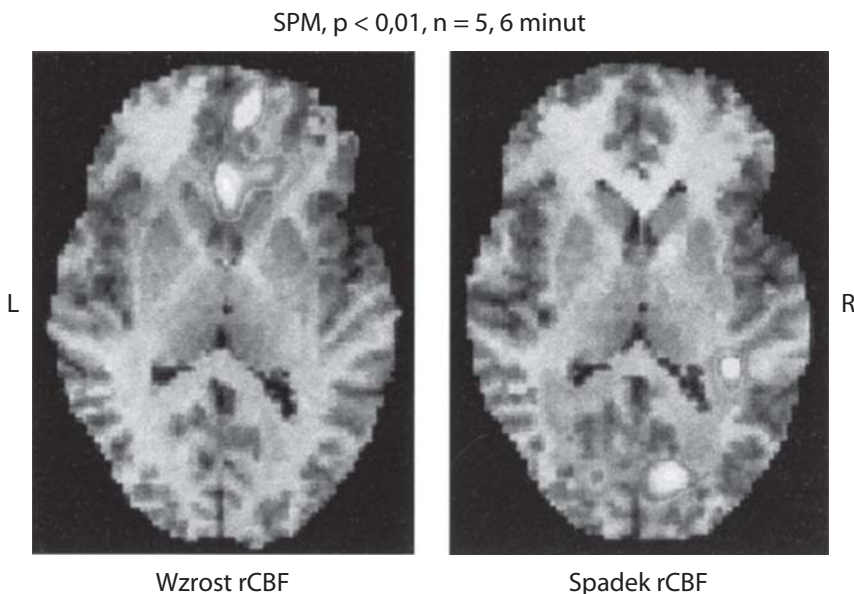
Obrazowanie połączone z oddziaływaniami na wrażliwe na NMDA receptory glutaminianowe pozwala wskazać rejony mózgu korelujące z nasileniem psychozy. Fencyklidyna (PCP), antagonistą NMDA, może indukować stany psychotyczne u osób niechorujących na schizofrenię, charakteryzujące się obecnością wielu objawów często spotykanych w schizofrenii. Co więcej, fencyklidyna (Luby i wsp. 1959) oraz ketamina (Lahti i wsp. 1995b) mogą powodować wybiórczo zaostrzenie objawów psychotycznych występujących u pacjenta ze schizofrenią. Ketamina nasila rCBF w okolicy hipokampa i kory w przedniej okolicy obręczy. Ketamina stymuluje pozytywne, nie negatywne objawy schizofrenii, jej działanie nie zostaje zablokowane przez środki blokujące receptory dopaminergiczne (Lahti i wsp. 1995b). Efekty wywoływane przez ketaminę można próbować wyjaśnić (głównie hipotetycznie), przyjmując, iż środek ten stymuluje w mózgu system aktywnie uczestniczący (możliwe nawet, że powodujący) w ujawnianiu się psychozy.

Celem lokalizacji działania ketaminy i określenia, jak długo ono trwa w mózgu, autorzy zastosowali $H_2^{15}O$ i pozytronową tomografię emisyjną, umożliwiającą ocenę rCBF (ryc. 14-2). U osób chorych na schizofrenię, które otrzymały dawkę ketaminy wystarczającą do zaostrzenia objawów chorobowych (0,3 mg/kg), ujawniono wzrost rCBF w przednim zakręcie obręczy oraz spadek rCBF w okolicy hipokampa i zakrętu językowatego (Lahti i wsp. 1995b). Każde z tych zjawisk inaczej przebiegało w czasie, co może sugerować, iż każda ze struktur mózgowych charakteryzuje się inną wrażliwością na działanie ketaminy. Nadal nie jest znana odpowiedź na pytanie, jak stymulacja objawów psychotycznych przez ketaminę ma się do faktycznego obrazu schizofrenii.

Sugerowano, iż przyczyną nietypowego obrazu rCBF obserwowanego w schizofrenii są odmienne połączenia funkcjonalne pomiędzy poszczególnymi strukturami mózgu (Frith i wsp. 1995; Weinberger i wsp. 1992). W badaniach fluencji słownej (Spence i wsp. 2000) i przetwarzania semantycznego (Jennings i wsp. 1998) analiza sieci ujawniła u chorych na schizofrenię funkcjonalne braki połączeń między przednią okolicą obręczy a okolicami przedczołowymi. Funkcjonalne połączenia płata czołowego u chorych na schizofrenię były zaburzone nawet wówczas, gdy dochodziło do znaczącej aktywacji tych okolic, a ich zachowanie podczas wykonywania zadań nie ulegało znaczącym zmianom. Wyniki te pozwalają przypuszczać, że obserwowane w płatach czołowych u osób ze schizofrenią zmiany mogą oznaczać trudności w integracji poszczególnych obszarów bądź też określone anomalie w danej okolicy.

OBRAZOWANIE NEURORECEPTOROWE

Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) oraz pozytronowa tomografia emisyjna (PET) pozwalają na bezpośrednią ocenę gęstości receptorów oraz przybliżone oszacowanie poziomu uwalniania neurotransmiterów w żywym mózgu. Badania ligandów w strukturach mózgu ludzkiego sugerują nieprawidłowości w rozmieszczeniu receptorów D_1 w korze czołowej osób chorych na schizo-



RYCINA 14-2 Regionalny przepływ krwi w mózgu (*regional cerebral blood flow*, rCBF) obrazujący wpływ ketaminy na czynność mózgu osoby chorej na schizofrenię.

Wersja kolorowa znajduje się w dodatku. Wzrost regionalnego przepływu krwi w mózgu wystąpił w przedniej części zakrętu obręczy i przechodzi w kierunku przyśrodkowych obszarów czołowych (*lewy skan*). Spadek regionalnego przepływu krwi w mózgu wyraźnie widoczny w hipokampie i zakręcie językowym (*prawy skan*). Obszary, w których obserwuje się znaczące różnice w przepływie krwi, są nakładane za pomocą plotowania na tymczasowe obrazy wykonane metodą rezonansu magnetycznego celem ułatwienia lokalizacji zmiany. SPM = statystyczne mapowanie parametryczne.

Źródło: Obrazy zostały uzyskane od dr Henry'ego Holcomba i dr Adrienne Lahti.

frenię (Karlsson i wsp. 2002), co stanowi punkt wyjścia hipotez o terapeutycznym wpływie agonistów receptora D_1 na deficyty poznawcze towarzyszące tej chorobie (Goldman-Rakic i wsp. 2004). Badania obrazowe z zastosowaniem ligandów receptorów D_2 wskazują na wzrost liczby receptorów z rodziny D_2 u osób, które nie otrzymywały dotąd neuroleptyków, oraz u nieleczonych neuroleptykami chorych na schizofrenię (Wong i wsp. 1986). W kolejnych badaniach nie potwierdzono jednak tych wyników (Farde i wsp. 1990; Hietala i wsp. 1991; Martinot i wsp. 1990, 1991).

W ostatnich latach Laruelle i wsp. (1996), wykorzystując obrazowanie SPECT i PET z zastosowaniem ligandów receptorów dopaminowych o niskim powinowactwie do receptora, poddali pomiarom poziom uwalniania dopaminy do szczeliny synaptycznej. Z ich badań wynika, że u osób chorych na schizofre-

nię po podaniu amfetaminy dochodzi do większego uwalniania dopaminy w prążkowie (Abi-Dargham i wsp. 1998; Laruelle i wsp. 1999). Wzrost aktywności dopaminergicznej w prążkowie pozostaje, jak się wydaje, przynajmniej po części pod wpływem regulacji glutaminianergicznej (Kegeles i wsp. 2000; Smith i wsp. 1998).

KLINICZNA TERAPIA SCHIZOFRENII

Postęp w leczeniu schizofrenii miał jak dotąd charakter empiryczny, a nie teoretyczny, i z rzadka opierał się na racjonalnych przesłankach. Chloropromazyne zastosowano u pacjentów ze schizofrenią ze względu na jej właściwości sedatywne, które ujawniły się przy jej stosowaniu jako środka poprzedzającego znie-

czulenie (Delay i Deniker 1952). Szybko odnotowano jej szczególnie wpływ przeciwpsychotyczny, który stał się punktem wyjścia hipotezy o zmienionej transmisji dopaminergicznej w schizofrenii.

W leczeniu psychoz od pięćdziesięciu lat są z powodzeniem stosowane klasyczne leki przeciwpsychotyczne (butyrofenony, fenotiazyny i tioksanteny), charakteryzujące się określoną aktywnością antydopaminergiczną, choć powodują zarówno ostre, jak i przewlekłe objawy niepożądane w sferze ruchowej. Leki te w dużym stopniu poprawiły jakość życia osób dotkniętych schizofrenią, niemniej jednak pacjenci z tej grupy doświadczają nadal istotnych i obciążających objawów rezydualnych i trwającego przez całe życie obciążenia psychospołecznego. W 1990 roku wprowadzono nowe leki, charakteryzujące się większym potencjałem antyserotonergicznym, towarzyszącym blokowaniu receptorów dopaminergicznych. Leki te w mniejszym stopniu wywołują objawy niepożądane w sferze ruchowej oraz dysforyę, ale nie są pozbawione innych poważnych objawów ubocznych. Niepożądanym objawem towarzyszącym leczeniu wieloma nowymi neuroleptykami jest zespół metaboliczny (wzrost wagi, hiperlipidemia, cukrzyca, nadciśnienie). Jedynym lekiem neuroleptycznym, charakteryzującym się istotnie większym wpływem antypsychotycznym, pozostaje klozapina, chociaż mechanizm leżący u podstaw jej skuteczności nadal pozostaje nieznany. W ostatnich latach pojawiła się koncepcja częściowego agonizmu wobec receptora D_2 , otwierająca nowe, interesujące perspektywy leczenia farmakologicznego schizofrenii (Carlsson i wsp. 2001). W badaniach przedklinicznych wykazano efektywność terapeutyczną pierwszego częściowego agonisty receptora D_2 , aripiprazolu, który został zatwierdzony do leczenia schizofrenii przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*U.S. Food and Drug Administration*).

Ogólnie rzecz biorąc, leki stosowane dotychczas w schizofrenii są mało skuteczne w terapii deficytów poznawczych towarzyszących tej chorobie. Pozostaje sporną kwestią, czy leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji poprawiają możliwości poznawcze w większym

stopniu niż środki klasyczne (Green i wsp. 2002; Meltzer i McGurk 1999; Meltzer i Sumiyoshi 2003). Do zidentyfikowania potencjalnych celów molekularnych, mających znaczenie w terapii deficytów poznawczych w schizofrenii, opracowano program MATRICS (pomiar i badania metod leczenia poprawiających zdolności poznawcze w schizofrenii) (Geyer i Tamminga 2004). Do molekularnych obiektów zainteresowań badaczy, najbardziej obiecujących w zakresie korekcji funkcji poznawczych, zalicza się: receptory D_1 (Goldman-Rakic i wsp. 2004), receptory nikotynowe α_7 (Martin i wsp. 2004), receptory muskarynowe (Friedman 2004), receptory 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} (Roth i wsp. 2004), receptory noradrenergiczne (Arnstein 2004) oraz receptory NMDA (Coyle i Tsai 2004). Metabotropowe receptory glutaminianergiczne mGluR_{2,3} oraz 5 modulują funkcję receptorów NMDA i również mogą uczestniczyć w poprawie funkcji poznawczych (Moghaddam 2004). Substancje działające agonistycznie wobec tych receptorów są badane jako potencjalne leki uzupełniające w leczeniu schizofrenii, nie zaś jako alternatywa dla obecnie stosowanych neuroleptyków i jako takie są oceniane w grupach ochotników, u których objawy wytwórcze są optymalnie leczone i mają stabilny charakter. Na przykład obecnie jest testowana atomoksetyna, inhibitor wychwytu zwrotnego norepinefryny, który powoduje wzrost poziomu norepinefryny i dopaminy w korze czołowej, oraz agonista receptora muskarynowego M_1 (*N*-desmetyloklozapina, pochodna klozapiny, mającą właściwości agonisty M_1).

PODSTAWOWE MECHANIZMY INTEGRACYJNE MÓZGU ISTOTNE DLA ZROZUMIENIA JEGO FUNKCJONOWANIA

Nauka o funkcjonowaniu układu nerwowego (*neuroscience*) zajmuje się mechanizmami działania obwodów neuronalnych, organizacją funkcji i przetwarzaniem informacji w sieciach neuronów, łącząc biologię molekularną i komórkową z zachowaniami i procesami poznawczymi, motywacyjnymi, percepcyjnymi i motorycz-

nymi. W schizofrenii u podstaw występowania grup objawów mogą leżeć określone sieci neuronalne. Stopień zaburzenia układów neuronalnych może być różny, jednak najbardziej zaburzone systemy mogą wpływać w większym stopniu na obraz kliniczny. Istnieje pogląd, iż w schizofrenii mogą pojawiać się zaburzone sieci przekazywania, a nie tylko nieprawidłowe białka. Podejście oparte na systemach neuronalnych daje możliwość stworzenia wiarygodnego, naukowo skonstruowanego szkieletu koncepcyjnego, służącego do wyjaśnienia patofizjologii schizofrenii.

OBWODY KOROWO-PODKOROWE

Alexander i DeLong (Alexander i Crutcher 1990; Alexander i wsp. 1986; De Long 1990) opisali liczne, podobnie zorganizowane struktury obwodów neuronalnych, łączące określone obszary kory czołowej z określonymi rejonami zwojów podstawnych i wzgórza, przewodzące w obie strony. Podobnie określone szlaki neuronalne przewodzą impulsy do określonych lokalizacji w korze czołowej z homologicznych obszarów zwojów podstawnych, charakteryzujących się somatotopową organizacją oraz systemami funkcjonalnymi (na przykład motorycznymi, okoruchowymi, limbicznymi, przedczołowymi). Zarówno w zwojach podstawnych, jak i w obrębie wzgórza zachowana zostaje organizacja somatotopowa.

Uważa się, że takie same mechanizmy sprzężenia zwrotnego mogą uczestniczyć w innych funkcjach czołowych (pamięć, uwaga, inne elementy poznawcze) (Alexander i wsp. 1986). Stosując ekstrapolację, można przyjąć, iż hipotetycznie w schizofrenii może wystąpić nieprawidłowa regulacja czołowych funkcji korowych. Wyniki badań obrazowych u ludzi oraz analiz *post mortem* w schizofrenii dają podstawy do spekulacji, iż pewne obwody neuronalne mogą leżeć u podstaw określonych grup objawów (ryc. 14-3).

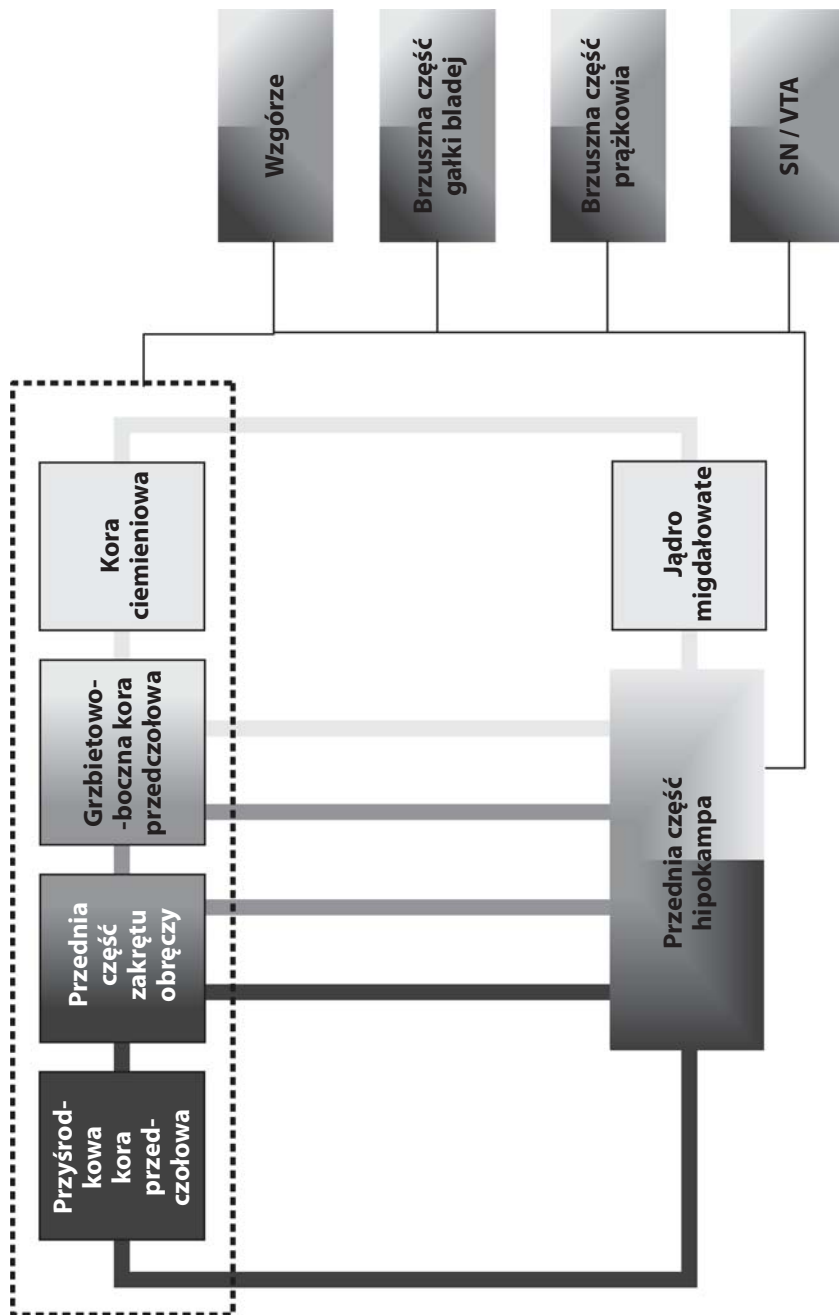
OBWODY ZWIĄZANE Z GRUPAMI OBJAWÓW **Obwód neuronalny związany** **z objawami psychotycznymi**

U ochotników chorych na schizofrenię, którzy nie otrzymywali leków, odnotowano istotne związki pomiędzy wskaźnikiem regionalnego

metabolizmu glukozy w mózgu w okolicy kory limbicznej (kora przedniej okolicy obręczy oraz hipokampa) a nasileniem objawów pozytywnych (Tamminga i wsp. 1992). Wyniki tych badań pozwalają przypuszczać, że kora limbiczna uczestniczy w generowaniu objawów pozytywnych, podczas gdy kora przedczołowa jest odpowiedzialna za ujawnianie się objawów negatywnych i poznawczych. Kora przedniej okolicy obręczy oraz sąsiadująca z nią przyśrodkowa kora przedczołowa uczestniczą w indukcji objawów pozytywnych przy użyciu antagonisty NMDA – ketaminy (Lahti i wsp. 1995a). Jak wynika z badania PET, u czynnie halucynujących osób chorych na schizofrenię dochodzi do aktywacji przyśrodkowej kory przedczołowej, lewego górnego zakrętu skroniowego, prawego przyśrodkowego zakrętu skroniowego, lewego hipokampa i okolicy parahipokampalnej, wzgórza, skorupy i obręczy (Copolov i wsp. 2003; Silbersweig i wsp. 1995). Wzmiankowane badania dostarczają wskazówek na temat struktur anatomicznych, które mogą uczestniczyć w „obwodzie neuronalnym związanym z objawami psychotycznymi”. Tego rodzaju badania *in vivo* często potwierdzają szczególne zaangażowanie struktur limbicznych. Uważa się, że osiowa patologia w okolicy hipokampa wpływa na inne rejony mózgu (na przykład korę przedniej okolicy obręczy oraz przyśrodkową korę przedczołową) tworzące sieć. Proponowana struktura obwodu neuronalnego związanego z objawami psychotycznymi obejmuje przednią część hipokampa, przednią okolicę obręczy, przyśrodkową korę przedczołową (pole Brodmana 32), wzgórza, brzuszny obszar gałki błędnej, prążkowie oraz substancję czarną i brzuszne rejony nakrywki (ryc. 14-3).

Obwód neuronalny związany **z objawami negatywnymi** **w sferze afektu**

Do zmian aktywności mózgu związanych z występowaniem objawów negatywnych zalicza się redukcję aktywności płata czołowego (Andreasen i wsp. 1992, 1994; Schroeder i wsp. 1994; Volkow i wsp. 1987; Wolkin i wsp. 1992). U chorych na schizofrenię, u których występują objawy negatywne, obserwuje się spa-



RYCINA 14-3 Hipotetyczny obwód neuronalny leżący u podstaw trzech obszarów objawowych w schizofrenii.

Wersja kolorowa – zob. dodatek. W powyższym modelu poszczególnie obwody neuronalne leżą u podstaw każdej grupy objawów – obwód psychotyczny (ciemnienie w szarym kolorze), obwód deficytów poznawczych (ciemnienie w szarym kolorze) oraz obwód objawów negatywnych (jasny kolor). Linia wykrępowana reprezentuje korę nową. Podstawowe deficyty w okolicach przedniego hipokampa mogą mieć wpływ na poziom integracji funkcji każdego z wymienionych obwodów. SN/VTA = substancja czarna/brzusznym obszar pokrywki.

dek rCBF (Friston 1992; Liddle i wsp. 1992; Tamminga i wsp. 1992). Pomiedzy grzbietowo-boczną korą przedczołową i korą ciemieniową istnieją gęste wzajemne połączenia, co sugeruje ściśle powiązania funkcjonalne (Schwartz i Goldman-Rakic 1984). Może to wyjaśniać zaobserwowany u osób chorych na schizofrenię z objawami ubytkowymi niższy poziom funkcji poznawczych (Buchanan i wsp. 1994, 1997). W innych badaniach chorych, u których dominują objawy negatywne, obserwowano zmiany w korze przyśrodkowej przedczołowej, grzbietowo-bocznej oraz przedczołowej (Potkin i wsp. 2002). Odnotowano również spadek aktywności wzgórza (Tamminga i wsp. 1992), w szczególności w przyśrodkowo-grzbietowych jądrach wzgórza (Hazlett i wsp. 2004). W przetwarzaniu emocji w schizofrenii uczestniczy ciało migdałowe, zasadniczy element obwodu odpowiadającego za emocje (R.E. Gur i wsp. 2002). Zdaniem autorów do grupy struktur odpowiedzialnych za występowanie objawów negatywnych zaliczane są grzbietowo-boczna kora przedczołowa, kora ciemieniowa, ciało migdałowe, przednia część hipokampa, wzgórze, brzuszna część gałki bladej, prążkowie oraz substancja czarna i brzuszny obszar nakrywki.

Obwód neuronalny związany z objawami w sferze poznawczej

Zmiany obserwowane w płatach czołowych u pacjentów chorych na schizofrenię mogą być skutkiem zaburzenia integracji funkcji pomiędzy regionami, a nie tylko nieprawidłowością w jednym obszarze (Jennings i wsp. 1998; Spence i wsp. 2000). rCBF wzrasta w rejonach przedczołowych przy większym obciążeniu pamięci operacyjnej. Jeśli jednak możliwości pamięci operacyjnej wzrosną, aktywacja tych obszarów spada (Callicott i wsp. 1999). W innych badaniach powiązано dezorganizację występującą w schizofrenii ze zmianami przepływu w przednim obszarze obręczy i przyśrodkowo-grzbietowym obszarze wzgórza (Liddle i wsp. 1992). Apomorfina, agonista dopaminowy, który ma właściwości przeciwpyszotyczne, normalizuje przepływ krwi w przednich obszarach obręczy u pacjentów chorych na schizofrenię podczas wykonywania zadań z zakresu fluencji słownej (Dolan i wsp. 1995). Autorzy pro-

ponują zaliczenie do grupy struktur odpowiedzialnych za występowanie deficytów poznawczych grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, przedniego hipokampa, przedniej okolicy obręczy, wzgórza, brzusznej części gałki bladej, prążkowie oraz substancji czarnej i brzuszno-obszaru nakrywki.

SYNTEZA

OBSERWACJE KLINICZNE NA TEMAT SCHIZOFRENII ISTOTNE DLA OBRAZU PSYCHOPATOLOGICZNEGO

Istnieje pewna grupa zjawisk charakteryzujących schizofrenię w uderzający sposób powtarzających się, niezależnie od kliniki, laboratoriów i kultury, które musi uwzględniać każda teoria dotycząca tej choroby. Należą do nich (choć nie tylko do nich się ograniczają) następujące zjawiska: objawy schizofrenii są jasne, a ich grupowanie jest typowe, choć nie wyjątkowe; objawy ulegają zmianom podczas trwania choroby, mogą całkowicie zanikać między epizodami, pojawiając się potem na nowo; choroba trwa najczęściej całe życie, objawy są najbardziej burzliwe w pierwszych latach choroby, wówczas też dochodzi do deterioracji psychospołecznej, potem w średnim wieku następuje plateau, kończąc się pewną redukcją objawów w zaawansowanym wieku. W genezie choroby uczestniczą czynniki genetyczne, nie ma jednak wątpliwości, że nie tylko one są decydujące. Każdy z genów kandydatów w niewielkim stopniu wpływa na ryzyko wystąpienia choroby, jednak decydującą rolę w etiologii schizofrenii odgrywa interakcja między genami a środowiskiem. Mimo iż nie stwierdzono odchyżeń anatomicznych ani biochemicznych patognomicznych dla schizofrenii, uważa się, że pewne zmiany o charakterze anatomicznym i funkcjonalnym, różniące się charakterem patologii, mogą koncentrować się w układzie limbicznym (w szczególności w hipokampie, korze węchowej i obręczy) i korze przedczołowej.

U osób chorych na schizofrenię, jeśli nawet wykonują zadania testowe na takim samym poziomie, jak grupa kontrolna złożona z osób zdrowych, wykorzystywane są podobne obszary mózgu, ale ich aktywacja odbywa się przed-

wcześnie i bez związku ze stopniem trudności zadania. Potwierdzono spójne, w dużym stopniu powtarzalne biochemiczne zmiany w mózgu osób chorych na schizofrenię, jednak w ostatnim czasie poświęca się im mniej uwagi. Nie oznacza to, że nie należy badać tych parametrów; wydaje się, że rozstrzygnięcie można uzyskać, dokonując złożonych badań biochemicznych (np. Issa i wsp. 1994a, 1994b), a także, iż konieczne są nowe metody badawcze (być może funkcjonalne).

PULAPKI I KŁOPOTY W BADANIACH SCHIZOFRENII

Z przyczyn metodologicznych i teoretycznych schizofrenia jest chorobą trudną do badania. Mózg jest silnie chronionym organem, którego tkanki i integralne funkcje nie mogą być badane bez trudu *in vivo*, także w stanach chorobowych. Osoby chore na schizofrenię mają często upośledzone zdolności poznawcze i mogą nie być w stanie podjąć pełnej współpracy w obostrzonych badaniach naukowych. Ponadto właściwie u wszystkich pacjentów chorych na schizofrenię stosuje się w długoterminowej terapii neuroleptyki, które mogą modyfikować wyniki badań biologicznych. To długotrwałe leczenie zmienia w znacznym stopniu zarówno neurochemię mózgu, jak i pewne elementy struktury, funkcji, a być może coś więcej. Odstawienie neuroleptyków podczas badań biologicznych jest trudne, ponieważ często skutkuje zaostrzeniem objawów. Dla schizofrenii charakterystyczna jest różnorodność objawów, zmieniają się one w miarę upływu czasu, nawet u tej samej osoby. Co więcej, ta różnorodność i zamiennosc jest często maskowana przez leki neuroleptyczne, należy więc zakładać jej złożony charakter. Mimo iż w badaniach eksperymentalnych trudno rozwiązać ten problem, można mu zaradzić poprzez szczegółowe badanie kliniczne, farmakologiczne, genetyczne i obrazowe. Wszystkie te parametry są oczywiście ważne przy analizie wyników badań.

W KIERUNKU PATOFIZJOLOGII SCHIZOFRENII

Rozumienie schizofrenii jest ciągle ograniczone; coraz wyraźniej widać, że to nie jest jed-

na choroba, a raczej zespół objawów. Schizofrenia cechuje się heterogennością, za czym przemawiają badania identyfikacyjne genów kandydatów, określone czynniki rozwojowe i środowiskowe, a także interakcje pomiędzy genami a środowiskiem. Znaczący krok w analizach patofizjologii schizofrenii stanowi zmiana koncepcji badawczych z poszukiwania zmian określonych białek w schizofrenii na ocenę zaburzeń sieci neuronalnych. Identyfikacja określonych układów neuronalnych i zrozumienie zmian w nich następujących umożliwi opracowanie pewnego modelu badawczego i ocenę jego funkcjonowania. Na wstępie autorzy proponują badanie sieci neuronalnych dla każdej z grup objawowych. Hipoteza ta zakłada, że zasadnicza patologia hipokampa wpływa na funkcje sieci obejmującej różne regiony korowe oraz struktury podkorowe.

Badania schizofrenii toczą się na wielu frontach. Formułując hipotezy badawcze, naukowcy uwzględniają informacje od pacjentów, członków rodziny, kartoteki dotyczące porodu oraz dane o dalszych losach życiowych chorych, łącząc je z obrazowaniem *in vivo*, oceną tkanek *post mortem*, a także analizą fenomenologiczną. Coraz bardziej dostępne stają się translacyjne techniki badawcze charakteryzujące się dużą czułością i rozdzielczością. Co więcej, stosuje się szerokie podejście analityczne, wykorzystując zarówno próby molekularne i funkcjonalne, jak i tradycyjne parametry. Podejmowanych jest wiele aktywnych działań w celu odkrycia nowych leków. Nowe dane z tego obszaru mogą wiele wnieść do badań dotyczących patofizjologii i etiologii. Mimo iż ciągle nie jest określona zasadnicza przyczyna schizofrenii, wydaje się, że pozostanie ona nieznaną już przez niedługi czas.

ZALECANE PIŚMIENNICTWO

- Harrison PJ, Weinberger DR: Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10:40–68, 2005
- Maki P, Veijola J, Jones PB, et al: Predictors of schizophrenia: a review. *Br Med Bull* 73–74:1–15, 2005