



Mgr Mateusz Gholamy
Łódź – UM

HISTORIA BADAŃ NAD BIOLOGIĄ SCHIZOFRENII

Abstract

This article focuses on post-war researches in the field of biology of schizophrenia. Author describes, historically first, dopamine theory of schizophrenia which refers the cause of this disease to the excessive secretion of dopamine in various areas of the brain. Next the glutamate theory of schizophrenia created by Kim Kornhuber in 1980 is presented. The article also contains the review of post-war researches of the brains of schizophrenia patients, which present scientific attempts to find the areas of the brain responsible for this disease. Next the article describes genetic of schizophrenia. However schizophrenia is a poligenetic disease, two genes dysbindin and neuregulin-1 play a key role in its development. Article closes historical discusses about various researches of the biologic causes of schizophrenia, such as: prenatal complications, neurodevelopmental disorders in early childhood and also autoimmune diseases.

Streszczenie

Niniejszy artykuł stanowi próbę spojrzenia na badania z zakresu biologii schizofrenii w aspekcie historycznym, w okresie po drugiej wojnie światowej. Autor omówił, historycznie pierwszą, dopaminową koncepcję schizofrenii, która za przyczynę choroby uznaje nadmierne wydzielanie dopaminy w różnych rejonach mózgu. Następnie przedstawiona została glutaminianowa koncepcja schizofrenii stworzona przez Kima Kornhubera w 1980 roku. Artykuł zawiera również przegląd historii powojennych badań nad mózgiem osób chorych na schizofrenię, ukazujący próby poszukiwania przez badaczy regionów mózgu odpowiedzialnych za powstanie tej choroby. W następnej kolejności omówiono historię badań nad genetyką schizofrenii. Jakkolwiek schizofrenię uważa się za chorobę poligenową, to szczególne znaczenie w jej rozwoju mają dwa geny: dysbindyna i neuregulina 1. Artykuł zamykają rozważania historyczne dotyczące poglądów na niektóre biologiczne przyczyny schizofrenii, takie jak: komplikacje okołoporodowe, zaburzenia neurorozwojowe we wczesnym dzieciństwie, a także choroby autoimmunologiczne.

Chociaż pierwsze neuroleptyki wprowadzono do leczenia już na początku lat 50 - tych, to mechanizm ich działania został opisany dopiero w 1963 roku. Wtedy to dwaj szwedzcy naukowcy Carlsson (1923-) i Lindquist opracowali tak zwaną dopaminową

koncepcję schizofrenii, która mówiła, że blokada receptorów dopaminowych jest odpowiedzialna za kliniczne efekty działania leków przeciwpsychotycznych.¹ W 1966 roku van Rossum powiązał wyniki swoich badań dotyczących amfetaminy z badaniami efektów przeciwpsychotycznych rezerpiny i chloropromazyny i wysnuł hipotezę, że schizofrenia rozwija się na gruncie nadmiernego wydzielania dopaminy. Wnioski te znalazły potwierdzenie w obserwacji osób przyjmujących amfetaminę, u których występowały psychozy (amfetamina wpływa na neuroprzeżywalność dopaminergiczną).² W 1976 roku Creese i współpracownicy udowodnili za pomocą krystalografii rentgenowskiej blokowanie receptorów dopaminowych przez leki przeciwpsychotyczne.³ Wykazano także, że dobowe dawki leków przeciwpsychotycznych koreluje z wiązaniem miejsc uchwytu dopaminy. Wkrótce wyodrębniono receptory D2 dopaminowe.⁴

Na podstawie dopaminowej koncepcji schizofrenii zaproponowano cztery hipotezy działania klasycznych neuroleptyków: 1) blokada postsynaptycznych receptorów D1, 2) blokada postsynaptycznych receptorów D2, 3) interakcja pomiędzy receptorami D1 i D2 oraz 4) wolno rozwijający się spadek presynaptycznej aktywności dopaminergicznej.⁵ Od tego momentu koncepcja dopaminowa jest wiodącą koncepcją patomechanizmu schizofrenii.

Jest ona jednak do dzisiaj krytykowana i podważana. Badania pokazywały, że pomimo zablokowania przez neuroleptyki u pacjentów większości receptorów dopaminowych D2, następowała u nich zaledwie niewielka poprawa wyników leczenia. Poza tym atypowe neuroleptyki wpływają także na aktywność serotoniny, nieznacznie słabiej blokują receptory dopaminowe, niż typowe, a mogą być równie dobre w terapii.⁶ Zastanawiający jest także przypadek wspomnianego już wcześniej aripiprazolu, leku, który jest jednoczesnym agonistą i antagonistą receptorów D2, a pomimo tego jest skuteczny w leczeniu schizofrenii.⁷

W 1990 roku Sokoloff wraz ze współpracownikami zidentyfikowali i sklonowali receptory dopaminowe D3 i D4.⁸ Seeman w 1993 roku wykazał, że gęstość receptorów

¹ Heinz E. Lehmann, Thomas A Ban: The History of the Psychopharmacology of Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 1997 Vol. 42 No. 2 s. 156

² Brian Waterman: Treatments of schizophrenia. The past, present and future of schizophrenia treatment, Brian Waterman 2003 s. 7

³ V.A. Barth: Typical and atypical antipsychotics: relationship between rat in vivo dopamine D2 receptor occupancy assessed using LC/MS and changes in neurochemistry and catalepsy. Indiana University, 2006 s. 7

⁴ Małgorzata Rzewuska: Układ dopaminergiczny i leki przeciwpsychotyczne. *Psychiatria w Praktyce Klinicznej* 2009 T. 2 nr 3 s. 116

⁵ Heinz E. Lehmann, T. A. Ban, op. cit., s. 158

⁶ Małgorzata Rzewuska, op. cit., s. 120

⁷ C. P. Lawler i inni: Interactions of the Novel Antipsychotic Aripiprazole (OPC-14597) with Dopamine and Serotonin Receptor Subtypes. *Neuropsychopharmacology* 20 1999 Abstract

⁸ H. A. Lehmann, T. A. Ban, op. cit., s. 158

dopaminowych D4 w mózгах zmarłych schizofreników jest 6 razy wyższa niż u zdrowych ludzi. Doprowadziło to do stworzenia D4 dopaminowej koncepcji schizofrenii, pierwszej poważnej alternatywy dla koncepcji D2 dopaminowej.⁹ Współcześnie mówi się, że koncepcja dopaminowa opisuje tylko objawy pozytywne i jest zbyt uboga, aby opisać schizofrenię w całej jej złożoności. W roku 2000 Carlsson otrzymał nagrodę Nobla z medycyny i fizjologii (razem z Paulem Greengardem i Ericiem Kandellem) za „odkrycie przekazywania sygnałów w układzie nerwowym”.¹⁰

Koncepcja dopaminowa nie była pierwszą próbą wyjaśnienia patomechanizmu schizofrenii. W 1954 roku Gaddum sugerował, że schizofrenia może być związana z aktywnością serotoniny w mózgu. Chociaż hipoteza ta została szybko zarzucona i okazała się nieprawdziwa, była jedną z pierwszych koncepcji tłumaczenia przyczyn chorób psychicznych jako zaburzeń neurotransmisji i tym samym ugotowała drogę współczesnym osiągnięciom z dziedziny neurofarmakologii, neurologii i psychiatrii.¹¹

W 1980 roku Kim Kornhuber i współpracownicy stworzyli podwaliny tak zwanej glutaminianowej koncepcji schizofrenii. Na początku lat 90-tych w trzech badaniach zaobserwowano, że rekreacyjne przyjmowanie przez zdrowe osoby antagonistów glutaminianowego receptora NMDA, takich jak fencyklidyna (PCP), czy ketamina powoduje występowanie u nich symptomów schizofrenopodobnych, a u chorych na schizofrenię zaostrza jej objawy.¹² Prowadzono także badania, które stwierdziły nieprawidłowo niskie poziomy receptoriów glutaminianowych w mózgu w badaniach post mortem pacjentów chorujących na schizofrenię. Wszystko to doprowadziło do sformułowania koncepcji zakładającej, że szlaki glutaminianowe pełnią ważną rolę medycyną i sprawczą w rozwoju schizofrenii.¹³ W 2002 roku Murray badając pośmiertnie mózgi osób przyjmujących fencyklidynę, stwierdził wpływ PCP nie tylko na glutaminę i dopaminę, ale także antagonizm GABA i agonizm receptorów opioidowych sigma.¹⁴ W 2005 roku ukazała się metaanaliza wskazująca na skuteczność koagonistów kompleksu NMDA w zmniejszaniu objawów pozytywnych schizofrenii.¹⁵ Nowe badania przy wykorzystaniu modeli zwierzęcych wykazały że, agoniści receptora 5-HT_{1A}, an-

⁹ Tamże, s. 158

¹⁰ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2000/index.html

¹¹ Alan Baumeister, Mike Hawkins: The serotonin hypothesis of schizophrenia: a historical case study on the heuristic value of theory in clinical neuroscience. *Journal of the History of the Neurosciences* Vol. 13 No. 3 2004 s. 287 i 288

¹² J. S. Kim, H. H. Kornhuber: Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters* 1980 Dec. 1, 20(3), Abstract

¹³ <http://www.schizophreniaforum.org/for/curr/Moghaddam/default.asp>

¹⁴ B. Waterman, op. cit., s. 8

¹⁵ Harri J. Tuominen, Jari Tiihonen, Kristian Wahlbeck: Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2005 72 (2-3), Abstract

tagoniści receptora CB1 i agoniści receptora CB2 (kannabidiol - pochodna kannabino-idów) są skuteczni w leczeniu schizofrenii, tak jak atypowe neuroleptyki.¹⁶

Najważniejszą w Polsce placówką naukową zajmującą się badaniem udziału neuro-przekaźników w patogenezie i mechanizmie działania leków psychotropowych (w tym neuroleptyków), a także szeroko pojętą neuropsychofarmakologią jest Instytut Farmakologii PAN w Krakowie. W ostatnim czasie ukazała się tam praca doktorska „Badania *in vitro* roli hetero - dimeryzacji receptorów dopaminowych D₁ i D₂ w mechanizmie działania leków przeciwpsychotycznych”.¹⁷

W 1972 roku wynaleziono tomografię komputerową (CT), W 1978 pozytonową tomografię emisyjną (PET), w 1982 magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), na początku lat 90- tych funkcjonalny magnetyczny rezonans jądrowy (fMRI), a w 1994 roku tomografię elektroencefalograficzną.¹⁸ W 2003 roku Paul Lauterbur i sir Peter Mansfield otrzymali nagrodę Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii za odkrycie MRI.¹⁹ Wszystkie te metody umożliwiły neuroobrazowanie mózgu i przyczyniły się, w ostatnich latach, do bujnego rozwoju neurobiologii i neuronauk. Stworzyły zupełnie nowe dyscypliny naukowe, powstałe przez dodanie przedrostka „neuro” do prawie wszystkich dziedzin działalności człowieka. Tak powstała neuropsychologia, neuropsychiatria, neuroprawo, neuroekonomia, neurofilozofia (w miejsce starej filozofii umysłu), neurokognitywistyka, neurofenomenologia, a nawet neuroteologia. Wydaje się, że ludzki mózg, ważący zaledwie około 1,5 kg kawałek materii, który da się utrzymać w dłoni, a który potrafi rozmyślać nad ogromem wszechświata, znaczeniem nieskończoności, zapytać o sens własnego istnienia i o naturę Boga; fascynujący organ, który umożliwił nam odróżnienie się od świata zwierzęcego, poprzez cywilizację, kulturę i naukę, uważany za najbardziej skomplikowany twór we wszechświecie (choć może jest to tylko przejaw ludzkiej pychy), będzie miał przed nami coraz mniej tajemnic.

Tak spektakularny rozwój technik neuroobrazowania nie ominął także badań nad schizofrenią. W ostatnim czasie udało się ustalić szereg nieprawidłowości w budowie i aktywności mózgu osób cierpiących na tę chorobę. W 1976 roku ukazały się pierwsze badania przy zastosowaniu tomografii komputerowej, które wykazały powiększenie komór bocznych mózgu u pacjentów ze schizofrenią.²⁰ W 1984 roku przeprowadzono pierwsze badania dotyczące neurobiologii schizofrenii przy użyciu MRI. W 1992 roku w *New England Journal of Medicine* ukazała się praca, która stwierdzała niewielkie, ale istotne ubytki objętości istoty szarej u schizofreników, w porównaniu z grupą kon-

¹⁶ A.W. Zuardi, J.A.S. Crippa: Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006 Vol. 39 (4), Abstract

¹⁷ <http://nauka-polska.pl/dhtml/raporty/praceBadawcze?rtype=opis&lang=pl&objectId=232556>

¹⁸ Tadeusz Nasierowski: Historia schizofrenii, *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej*, T. 7 2007 nr 1 s. 49

¹⁹ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/

²⁰ Edward Shorter: *Historia Psychiatrii*. Warszawa 2005 s. 295

trolną, w obszarach kompleksu hipokamp – ciało migdałowate, w zakręcie parahipokampalnym oraz w lewej części zakrętu skroniowego większego.²¹ Współczesne badania przy wykorzystaniu neuroobrazowania i testów neuropsychologicznych wykazały u pacjentów cierpiących na schizofrenię zmiany w obrębie płatów czołowych, płatów skroniowych i hipokampa. Zaobserwowano także deficyty w grubości kory mózgowej, głównie w obszarach czołowych i skroniowych.²² Nie wiadomo jednak do końca, czy zmiany te są charakterystyczne dla schizofrenii, czy są wspólne dla różnych chorób psychicznych. W 2006 roku ukazała się metaanaliza wszystkich badań budowy mózgu osób chorych na schizofrenię. Wykazała ona zmniejszenie u nich objętości całego mózgu i hipokampa oraz powiększenie komór. Jednocześnie we wnioskach zastanawiano się, czy zmiany te mają charakter procesu neurodegeneracyjnego pojawiającego się wraz z wystąpieniem pierwszych objawów choroby, czy neurorozwojowego, gdzie anomalie pojawiają się już od najmłodszych lat.²³ Inna metaanaliza z 2005 roku, analizująca 21 badań pierwszego epizodu schizofrenii, stwierdziła powiększenie komór bocznej i trzeciej, zmniejszenie objętości całego mózgu i hipokampa, natomiast brak zmian w płacie skroniowym, ciele migdałowatym i całej przestrzeni wewnątrzczaszkowej.²⁴ Badania neurobiologiczne schizofrenii potwierdzają jednak w większości udział następujących obszarów: lewośrodkowy obszar płata ciemieniowego i lewego większego zakrętu ciemieniowego, połowa z badań ujawnia deficyty w niektórych obszarach zakrętów: czołowego, parahipokampalnego oraz ciemieniowego.²⁵

Wiodącą w Polsce i uznaną na świecie placówką zajmującą się neurobiologią, w tym neurobiologią schizofrenii i innych chorób psychicznych, takich jak na przykład autyzm, jest Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcellego Nenckiego PAN w Warszawie. Wchodząca w skład instytutu Pracownia Układu Limbicznego prowadzi aktualnie badania zmian w aktywności elektrycznej jądra półleżącego i innych struktur układu limbicznego mózgu w szczurzym modelu hipofunkcji receptora NMDA, wywołanych

²¹ Theocharis Chr. Kyziridis: Notes on the History of Schizophrenia. *German Journal of Psychiatry* 2005 Vol. 8 Issue 3 s. 47

²² Steven Laureys: The Boundaries of Consciousness: *Neurobiology and Neuropathology*. Amsterdam 2006 s. 302

²³ R. Grant Steen, Courtney Mull, Robert McClure: Brain volume in first-episode schizophrenia. Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry* 2006 Vol. 188, Abstract

²⁴ R. Honea, T.J. Crow, D. Passingham, C.E. Mackay: Regional Deficits in Brain Volume in Schizophrenia: a Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *American Journal of Psychiatry* 2005 No 162 (12), Abstract

²⁵ A. Vita, L. De Peri, C. Silenzi, M. Dieci: Brain Morphology in First-Episode Schizophrenia: a Meta-Analysis of Quantitative Magnetic Resonance Imaging Studies. *Schizophrenia Research* 2006 No 82 (1), Abstract

podaniem antagonistów tego receptora i innych środków przy wykorzystaniu farmakologicznego modelu zwierzęcego schizofrenii.²⁶

Pomimo, że wiele już wiadomo o mechanizmach schizofrenii, jej przyczyny, pomimo niezwyklej ilości badań w ostatnim czasie, nie zostały jeszcze do końca poznane. Istnieje wiele teorii, koncepcji i hipotez wyjaśniających powstanie tej choroby. W przypadku etiopatogenezy każdej choroby, także schizofrenii, bardzo ważne jest ustalenie znaczenia wpływu czynników genetycznych i/ lub środowiskowych na jej wystąpienie. W przypadku schizofrenii sugeruje się jednoczesne współdziałanie genów i środowiska, przy czym jest to choroba poligenowa, związana z aktywnością wielu genów. Istnieje szereg badań dotyczących konkretnych genów związanych z tą chorobą. Obecnie sugeruje się największy udział dwóch genów: dysbindyny i neureguliny 1 oraz mniejszy udział wielu innych genów, jak COMT, AKT1, czy RGS4^{27, 28}. Metaanaliza z 2008 roku ujawniła udział 16 genów związanych ze schizofrenią.²⁹ Najnowsza publikacja w *Lancet* z lutego 2013 roku mówi o prawdopodobnym związku genetycznym pomiędzy schizofrenią, zaburzeniami ze spektrum autyzmu, ADHD, depresją oraz chorobą afektywną dwubiegunową. Znalezione cztery geny wspólne dla tych chorób, dwa z nich odpowiadają za regulację gospodarki wapniowej w mózgu.³⁰

W Polsce problematyką genetyki molekularnej w psychologii i psychiatrii zajmuje się unikatowa w skali kraju placówka, Interdyscyplinarne Centrum Genetyki Zachowania Uniwersytetu Warszawskiego, którym kieruje obecnie prof. Bogdan Zawadzki.³¹ Ważnym ośrodkiem jest także Poznań, gdzie w Katedrze Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego mieści się Zakład Genetyki w Psychiatrii, którego kierownikiem jest prof. Joanna Twarowska-Hauser. Opublikowała ona razem z prof. Januszem Rybakowskim książkę „Genetyka molekularna zaburzeń psychicznych”, będącą najważniejszą pozycją tego typu w kraju.³²

Oprócz czynników genetycznych istnieje szereg innych koncepcji przyczyn schizofrenii. Od dłuższego czasu istnieje hipoteza, że niedotlenienie mózgu przed, albo zaraz po narodzinach może być czynnikiem ryzyka w rozwoju schizofrenii. Wieloletnie badania wykazały, że różne komplikacje okołoporodowe, w tym hipoksja są jednym z czynników zaburzeń neurorozwojowych w dzieciństwie, a w dorosłym życiu mogą

²⁶ <http://www.nencki.gov.pl/pracownia-ukladu-limbicznego>

²⁷ M. J. Owen, N. Craddock, M. C. O'Donovan: Schizophrenia: genes at last. *Trends in Genetics* 1 September 2005 Vol. 21 Issue 9, Abstract

²⁸ Brien Riley, Kenneth S Kendler: Molecular Genetics Studies of Schizophrenia. *European Journal of Human Genetics* 2006 nr 14, Abstract

²⁹ <http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.0040028#abstract0>

³⁰ <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2812%2962129-1/fulltext#fn1>

³¹ <http://www.icgz.uw.edu.pl/>

³² http://www.old.amp.edu.pl/_nowa/pol/index.php?department=17

się przyczynić do rozwoju schizofrenii.³³ Istnieją także badania dotyczące czynników prenatalnych i nieprawidłowego rozwoju płodu jako przyczyn schizofrenii.

Sporo uwagi poświęcono także wpływowi czynników zakaźnych na rozwój schizofrenii. Powstanie schizofrenii wiązano z zachorowaniem na grypę, polio, różyczkę, czy toksoplazmozę. Zauważono, że schizofrenia występuje częściej u osób urodzonych zimą i wczesną wiosną, kiedy infekcje są częstsze.³⁴ Współczesne badania odnoszą się do tych hipotez w sposób niejednoznaczny. Obecnie sugeruje się natomiast, że ekspozycja na różne choroby (na przykład grypę) u matki w trakcie ciąży, może powodować zaburzenia rozwoju neuronalnego płodu, co może skutkować zwiększoną predyspozycją do schizofrenii w trakcie okresu dojrzewania.³⁵

Obecnie wzrasta liczba dowodów na znaczącą rolę układu odpornościowego w etiologii i patogenezie schizofrenii. Potwierdzają to prace ukazujące statystyczny związek pomiędzy schizofrenią i chorobami autoimmunologicznymi (nadczynność tarczycy, twardzina, łuszczyca). Stwierdzono, że historia jakiegokolwiek choroby z autoagresji jest powiązana w 45 % ze wzrostem ryzyka wystąpienia schizofrenii.³⁶ W badaniach z 2010 roku wykazano ponadto zwiększenie w surowicy krwi pacjentów cierpiących na schizofrenię poziomu interleukiny- 1, interleukiny 6 oraz aktywację systemu TNF i interleukiny- 2 (ma działanie dopaminergiczne).³⁷

Istnieje także bardzo wiele prac dotyczących związku przyjmowania różnych substancji ze zwiększonym ryzykiem zapadalności na schizofrenię. Przebadano pod tym kątem między innymi marihuanę, amfetaminę, LSD, alkohol etylowy oraz tytoń.

³³ Samuel M. Stein: *Disorganized Children : A Guide for Parents and Professionals*. Jessica Kingsley Publishers Ltd., 2006 s. 135

³⁴ E Fuller Torrey, Judy Miller, Robert Rawlings, Robert H Yolken: Seasonality of Births in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Review of the Literature. *Schizophrenia Research* Vol. 28, Issue 1. Abstract

³⁵ Alan S. Brown: The Risk for Schizophrenia From Childhood and Adult Infections. *American Journal of Psychiatry* 2008 Vol. 165 (1), Abstract

³⁶ William W. Eaton, Majella Byrne, Henrik Ewald, Ole Mors, Chuan-Yu Chen, Esben Agerbo, Preben Bo Mortensen: Association of Schizophrenia and Autoimmune Diseases: Linkage of Danish National Registers. *American Journal of Psychiatry* 2006 nr 163 (3), Abstract

³⁷ Roos Drexhage, Esther Knijff, Roos Padmos: The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2010 nr 10 (1)