

Jolanta Rabe-Jabłońska

Czy schizofrenia jest chorobą neurodegeneracyjną, czy neurorozwojową?

Is schizophrenia a neurodegenerative or neurodevelopmental disease?

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieży Katedry Psychiatrii UM, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. 042 675 73 71, e-mail: poprawska@hotmail.com

Source of financing: Departament own sources

Streszczenie

Zgodnie z teorią neurorozwojową etiologiczne i patologiczne czynniki choroby występują na długo przed jej objawami. Przerwanie prawidłowego przebiegu rozwoju neuronalnego powoduje zaburzenia ich funkcji oraz sieci neuronalnej, a po okresie latencji doprowadza do klinicznej manifestacji objawów. W chorobach neurodegeneracyjnych specyficzny patofizjologiczny proces, najczęściej uwarunkowany genetycznie, uszkadza selektywnie „wrażliwą” populację neuronów i wywołuje symptomy i zmiany neuropatologiczne. Przebieg w czasie i natura tych dysfunkcji zależy od nałożenia się procesu chorobowego na normalny proces rozwojowy i dojrzewania, a także od indywidualnej plastyczności i procesów kompensacyjnych w OUN. Schizofrenia spełnia niektóre z tych kryteriów, lecz nie mieści się w wąskiej definicji chorób neurodegeneracyjnych. Nie stwierdzono do tej pory zmian histopatologicznych, immunocytochemicznych pozwalających zidentyfikować schorzenie. Jednak już w okresie I epizodu większość chorych ma cechy klinicznej deterioracji, po czym u wielu z nich stan stabilizuje się na pewnym poziomie funkcjonowania poznawczego i społecznego, natomiast u części pacjentów nasilenie choroby i dysfunkcje poznawcze stopniowo postępują. Progresa procesu schizofrenicznego znajduje także odbicie w ewolucji objawów w miarę przebiegu choroby, zmianach biochemicznych, anatomicznych w OUN. Obecnie nie można odrzucić hipotezy neurodegeneracyjnej schizofrenii. Może się okazać prawdziwa tylko u części chorych ze specyficznym przebiegiem choroby, a w niektórych przypadkach neurodegeneracja może nakładać się na zaburzenia neurorozwojowe.

Słowa kluczowe: schizofrenia, hipoteza neurorozwojowa, hipoteza neurodegeneracyjna, dowody

Summary

According to the neurodevelopmental theory, etiological and pathological factors of a disease occur long before its symptoms. Cessation of the normal course of neuronal development causes disorders in their function and neuronal network, whereas after latency it leads to clinical manifestation of symptoms. In neurodegenerative diseases the specifically pathophysiological process, usually conditioned genetically, impairs selectively the "sensitive" population of neurons and causes neuropathological symptoms and changes. The course and nature of these dysfunctions depend on superimposing of the pathological process on the normal process of development and puberty, and on individual plasticity and compensatory processes in the central nervous system. Schizophrenia meets some of these criteria, but it does not fit into the narrow definition of neurodegenerative diseases. So far no histopathological, immunocytochemical changes have been found, which would allow to identify the disease.

However as early as during the first episode, most patients exhibit some characteristics of clinical deterioration, afterwards the status of most of them gets stabilized at a certain level of cognitive and social functioning, whereas in some patients the severity of the disease and cognitive dysfunctions gradually progress. The progression of schizophrenic process is also reflected in evolution of symptoms in the course of the disease, in biochemical and anatomical changes of the central nervous system. Presently, the neurodegenerative hypothesis of schizophrenia cannot be rejected. It may appear true only in a part of the patients with specific course of the disease, and in some cases neurodegeneration may be superimposed on neurodevelopmental disorders.

Key words: schizophrenia, neurodevelopmental hypothesis, neurodegenerative hypothesis, evidence

Teoria neurorozwojowa schizofrenii, wysunięta w latach 80., zdobyła powszechne uznanie. Jej autorzy uważają, że etiologiczne i patologiczne czynniki choroby występują na długo przed pojawieniem się jej wyraźnych objawów, uznanych powszechnie za wystarczające do rozpoznania. Przerwanie prawidłowego przebiegu rozwoju neuronalnego przez różnorodne czynniki lub ich układ (czynniki genetyczne, stres okołoporodowy i komplikacje położnicze, infekcje wirusowe, nieprawidłowe odżywianie czy niedożywienie, niezgodność Rh, hipoksja) prowadzi do zaburzenia ich funkcji oraz sieci neuronalnej, a po okresie latencji doprowadza do klinicznej manifestacji objawów^(1,2). Wielu zwolenników tej teorii uważa, że łagodne dysfunkcje wynikające z wczesnego neurobiologicznego uszkodzenia mogą ulec nasileniu w wyniku zadziałania czynników predysponujących lub uznanych za tzw. czynniki ryzyka rozwoju psychozy. Przyczyny formowania się objawów psychozy i pojawienia się pierwszego epizodu schizofrenii nadal nie są znane, a tylko domniemane. Zakłada się, że znaczenie mogą mieć normalny neurobiologiczny proces dojrzewania (prolifercja i migracja neuronów i gleju, aksonalna i dendrytyczna proliferacja, zaprogramowana śmierć komórek – apoptoza, mielinizacja aksonów, proces redukcji – *pruning* – połączeń synaptycznych) oraz środowiskowe czynniki, w tym narażenie na komplikacje położnicze, urazy, stresy, infekcje, także używanie substancji psychoaktywnych uzależniających^(1,3,4).

Z teorii neurorozwojowej schizofrenii wynika więc, że układ szeregu różnych, działających wcześniej i jako tzw. drugie uderzenie czynników prowadzi do psychozy, a następnie odmiennych jej przebiegów, lecz nie do dalszych neurobiologicznych konsekwencji, poza naturalnie przebiegającym procesem dojrzewania czy starzenia się, a także zmianami powstającymi w wyniku leczenia. Tak rozumiana teoria neurorozwojowa nie wyjaśnia jednak w sposób zadowalający niektórych aspektów schizofrenii, np. długiego okresu latencji od zadziałania czynników do wystąpienia symptomów i heterogennego, ale powszechnie wystę-

The neurodevelopmental theory of schizophrenia, which arose in the 80s, has gained a common recognition. According to its authors, aetiological and pathological factors of the disease occur long before the appearance of its conspicuous symptoms, commonly acknowledged to be sufficient to diagnose. Cessation of the normal course of neuronal development by various factors or their constellation (genetic, perinatal stress and obstetrical complications, viral infections, incorrect nutrition or malnutrition, Rh incompatibility, hypoxia) causes disorders in their function and neuronal network, and after latency period leads to clinical manifestation of symptoms^(1,2). Many supporters of this theory are of the opinion that mild dysfunctions resulting from early neurobiological impairment may be intensified due to predisposing factors or such factors, which are considered to be the so called risk factors of the development of psychosis. The factors, which induce the formation of psychotic symptoms and occurrence of the first episode of schizophrenia, are not known as yet, they are only alleged. It is assumed that important may be the normal neurobiological process of maturation (proliferation and migration of neurons and glia, axonal and dendritic proliferation, programmed death of cells – apoptosis, myelination of axones, pruning of synaptic junctions) and environmental factors, including the risk of obstetrical complications, traumata, stresses, infections and use of addictive psychoactive substances^(1,3,4).

Therefore, it results from the neurodevelopmental theory of schizophrenia that the constellation of a number of various factors, which are functioning early and as the so called second strike, leads to psychosis, and subsequently its different courses, but not to further neurobiological consequences, apart from the naturally running process of puberty or ageing, as well as changes resulting from treatment. However, the neurodevelopmental theory conceived like this does not account sufficiently for certain aspects of schizophrenia, e.g. a long latency period from the onset of factors to the occurrence of symptoms as well as het-

pującego, deterioracyjnego charakteru przebiegu schorzenia. Innym ważnym argumentem przemawiającym za niewystarczającą mocą dowodów tej teorii jest modyfikujący wpływ leczenia na przebieg choroby, wyraźny przynajmniej u części chorych. Być może poza neurorozwojowymi należy rozważać rolę innych patofizjologicznych procesów, np. neurodegeneracyjnych. Ich znaczenie podkreślał już Kraepelin, nazywając schizofrenię *dementia praecox* z powodu progresywnego i deterioracyjnego, jego zdaniem, przebiegu choroby.

Przez lata wiele przyczyn miało wpływ na nieuwzględnianie roli procesów neurodegeneracyjnych w rozwoju i przebiegu schizofrenii. Uzasadniano to obserwowanymi przed wystąpieniem pierwszego epizodu zmianami zachowania i emocjonalnymi, nieobecnością gliozis w badaniach pośmiertnych oraz brakiem dowodów na progresję zmian neuropatologicznych w badaniach neuroobrazowych^(5,6). Niektórzy badacze, np. Lieberman, uważają, że być może zasadniczym problemem jest obowiązujące rozumienie neurodegeneracji⁽⁷⁾.

Z reguły choroby neurodegeneracyjne definiuje się jako progresję zaburzeń OUN: neurologicznych, behawioralnych funkcji, które rozpoczynają się specyficznymi biochemicznymi zmianami prowadzącymi do znaczących histopatologicznych i klinicznych zespołów. Taką definicję spełniają choroba Alzheimera, Huntingtona, Parkinsona czy Creutzfeldta-Jakoba. Większość z nich ma genetyczne uwarunkowania, lecz różne modele transmisji genetycznej (dominujący autosomalny, recesywny, poligeniczny i sporadyczny). Uważa się, że charakterystyczny patofizjologiczny proces uszkadza selektywnie „wrażliwą” populację neuronów (jądro ogoniaste w chorobie Huntingtona, substancję czarną w chorobie Parkinsona czy korę czołową w chorobie Alzheimera), co powoduje wystąpienie specyficznych objawów i zmian neuropatologicznych. Przebieg w czasie i natura tych dysfunkcji oraz ich konsekwencji zależy przede wszystkim od dwóch dynamicznych procesów: 1) nałożenia się procesu chorobowego na normalny proces rozwojowy i dojrzewania oraz 2) indywidualnej zdolności do plastyczności i procesów kompensacyjnych w OUN⁽⁸⁾. Objawy schorzenia pojawiają się więc wówczas, gdy proces toczący się od pewnego czasu, prowadzący do dysfunkcji, osiągnie określony próg.

Schizofrenia spełnia niektóre z wymienionych kryteriów, choć nie mieści się w wąskiej definicji klasycznych chorób neurodegeneracyjnych. Nie stwierdzono do tej pory zmian histopatologicznych czy immunocytochemicznych pozwalających identyfikować proces schizofreniczny. Nie wykryto dostępnymi metodami, mimo wielu prób, specyficznych zmian w ciele komórek. Jednak stwierdzone strukturalne nieprawidłowości w procesach aksonalnych, metabolizmie białek, rozmiarach neuronów, architekturze synaps, w tym

erogenous but common deteriorative nature of the course of the disease. Another important argument pointing to insufficient evidence of this theory, is the modifying impact of treatment on its course, evident at least in some of the patients. Perhaps apart from neurodevelopmental processes, the role of other pathophysiological, e.g. neurodegenerative processes should be taken into account. Their role was emphasized by Kraepelin, who called schizophrenia the *dementia praecox* because of the progressive and deteriorative – in his opinion – course of the disease.

For years for many reasons the role of neurodegenerative processes in the development and course of schizophrenia had not been considered. Calling against it were behavioural and emotional changes observed before the first episode, absence of gliosis in *post mortem* examinations and lack of evidence of the progression of neuropathological changes in neuroimaging studies^(5,6). According to some researchers, e.g. Lieberman, the basic problem may be the prevalent comprehension of neurodegeneration⁽⁷⁾.

Usually the neurodegenerative diseases are defined as a progression of disorders of the central nervous system: neurological, behavioural functions, which start with specific biochemical changes leading to significant histopathological and clinical syndromes. Such definition corresponds to Alzheimer's disease, Huntington's disease, Parkinson's or Creutzfeldt-Jakob's disease. Most of the mentioned diseases are conditioned genetically, but different models of genetic transmission (dominant autosomal, recessive, polygenic and sporadic). The specific pathophysiological process is thought to impair selectively the "sensitive" population of neurones (caudate nucleus in Huntington's disease, black substance in Parkinson's disease, or frontal cortex in Alzheimer's disease), which gives rise to characteristic symptoms and neuropathological changes. The course in time and nature of these dysfunctions as well as their consequences depend mostly on two dynamic processes: 1) superimposing of the pathological process on the normal process of development and maturation, and 2) individual capability of plasticity and compensatory processes in the central nervous system⁽⁸⁾. Thus, the pathological symptoms occur, when the process which has been going on for some time, leading to dysfunction, reaches a specified threshold.

Schizophrenia fulfills some of the mentioned criteria, although it does not fit into the concise definition of classical neurodegenerative diseases. So far no histopathological or immunocytochemical changes have been found, which allow to identify the schizophrenic process. Despite many attempts, available methods did not detect any specific changes in the cellular body. However, the structural abnormalities found in axonal processes, metabolism of proteins, size of neurons, architecture of synapses, including those in

w rozkładzie receptorów i zmianie ich funkcji, mogą prowadzić do patofizjologicznych konsekwencji.

Najczęściej pierwszy epizod schizofrenii pojawia się w późnej adolescencji lub we wczesnej dorosłości, ale pierwsze objawy u części chorych obecne są wcześniej jako charakterystyczne schizotypalne, schizoidalne czy antisocjalne cechy osobowości, tzw. małe anomalie fizyczne, zaburzenia poznawcze i motoryczne, czy też w końcu początkowo trudne do wychwycenia, w miarę czasu bardziej stabilne objawy prodromalne pojawiające się najczęściej 3 do 5 lat przed wystąpieniem pełnego obrazu choroby^(4,9). Symptomy prodromalne są wyraźnym sygnałem przedchorobowej deterioracji związanej ze stopniowym rozwojem objawów negatywnych, deficytów poznawczych, ale także ze zmianami w objętości mózgu, objętości substancji szarej, ilości płynu mózgowo-rdzeniowego. W okresie pierwszego epizodu większość pacjentów przejawia już wyraźne cechy klinicznej deterioracji manifestującej się objawami psychotycznymi i negatywnymi, dysfunkcjami poznawczymi i obniżeniem zdolności funkcjonowania społecznego. Powody tej deterioracji nie są znane, choć niewątpliwie łączą się z ostrym okresem choroby. Istnieją dowody, że nasilenie deterioracji wiąże się z czasem jej trwania, liczbą okresów aktywnych objawów pozytywnych, szczególnie w początkowym okresie schorzenia, czasem trwania fazy prodromalnej, wczesną progresją symptomów do zorganizowanych objawów i silnego afektu do zaburzeń myślenia, dezorganizowanego zachowania, licznych objawów negatywnych itd.⁽⁹⁻¹³⁾. Z przeprowadzonych do tej pory badań wynika, że deterioracja występuje szczególnie w pierwszym okresie choroby i jest najbardziej widoczna w pierwszych 5 latach jej trwania. Po tym czasie możliwe są zaostrzenia czy nawroty objawów psychotycznych, lecz zwykle nie są one związane z dalszą deterioracją. Znakomita większość pacjentów stabilizuje się na pewnym poziomie funkcjonowania poznawczego i społecznego. Ten fakt nie pasuje oczywiście do typowego progresywnego przebiegu chorób neurodegeneracyjnych. Znamy jednak pacjentów, u których nasilenie choroby i dysfunkcja poznawcza zdecydowanie stopniowo postępują. Możliwe jest, że ta specyficzna podgrupa chorych z chronicznym przebiegiem schizofrenii reprezentuje osoby już pierwotnie „bardziej uszkodzone”.

Zdaniem części badaczy progresja procesu schizofrenicznego znajduje odzwierciedlenie w ewolucji symptomów w miarę przebiegu choroby. W wielu badaniach potwierdzono zwiększanie się częstości występowania i nasilenia objawów negatywnych oraz zmianę obrazu objawów pozytywnych. Ustalono, że w pierwszych stadiach choroby bardziej powszechne są urojenia (usystematyzowane), halucy-

the distribution of receptors and change in their function, may cause pathophysiological consequences.

Usually the first episode of schizophrenia appears in late adolescence or early adulthood, but the first symptoms in some of the patients are present earlier as characteristic schizotypal, schizoidal or antisocial personality traits, the so called minor physical anomalies, cognitive and motor disorders, or finally, at first fleeting and with time more stable prodromal symptoms occurring usually 3 to 5 years before the complete picture of the disease^(4,9). Prodromal symptoms are an explicit signal of premorbid deterioration connected with gradual development of negative symptoms, cognitive deficits, as well as changes in the volume of the brain and black substance, amount of cerebrospinal fluid. During the first episode most patients exhibit evident features of clinical deterioration manifested in psychotic and negative symptoms, cognitive dysfunctions and reduced social capabilities. The causes of this deterioration are not known, although no doubt they are connected with a severe phase of the disease. There is some evidence that intensified deterioration is connected with its duration, number of active positive symptoms periods, especially at the initial stage of the disease, duration of the prodromal period, early progression of symptoms to organized symptoms and a strong affect to thought disorders, disorganised behaviour, and numerous negative symptoms etc.⁽⁹⁻¹³⁾. The studies carried out so far indicate that deterioration occurs especially in the first period of the disease and is most visible during its initial 5 years. During the next periods, exacerbation or recurrences of psychotic symptoms may occur, but usually they are not connected with further deterioration. A vast majority of patients are stabilized at a certain level of cognitive and social functioning. This fact obviously does not fit into the typical progressive course of neurodegenerative diseases. However, we know patients in whom intensification of the disease and cognitive dysfunction are definitely gradually progressing. It is possible that this specific subgroup of patients with chronic course of schizophrenia represents the persons who had already been originally “more impaired.”

In the opinion of most researchers the progression of the schizophrenic process is also reflected in evolution of symptoms with the course of the disease. In many studies the incidence and severity of negative symptoms as well as a change in the image of positive symptoms are increased. It has been established, that in the initial stages of the disease more common are (systematized) delusions, hallucinations, whereas in the later period – disorganization, unadjusted affect, and motor symptoms^(14,15). These results confirm observations of a change of diag-

nacje, natomiast w okresie późniejszym – dezorganizacja, niedostosowany afekt, objawy motoryczne^(14,15). Wyniki te potwierdzają obserwacje zmiany rozpoznania podtypów schizofrenii w trakcie trwania tych zaburzeń. Diagnoza schizofrenii paranoidalnej czy nieodróżnianej jest powszechna w pierwszym okresie choroby, natomiast hebefrenia, katatonie i zespół ubytkowy rozpoznaje się częściej u starszych pacjentów z długoletnim przebiegiem schizofrenii. Przez lata uważano, że podtyp paranoidalny, szczególnie z objawami afektywnymi, prezentuje jeden biegun schorzenia – bardziej korzystny jeśli chodzi o przebieg, a wyraźne objawy negatywne, dezorganizacja, objawy motoryczne – drugi, mniej korzystny⁽¹⁶⁾.

Można założyć, że zmiana obrazu klinicznego schizofrenii może być wynikiem jej progresji. Przeprowadzone badania wykazały korelację pomiędzy czasem nieleczonej psychozy a większą liczbą zaostrzeń, rozwojem objawów negatywnych, hebefrenicznych i katatonicznych. Obserwowany w ostatnich latach przez niektórych autorów spadek rozpowszechnienia wśród chorych na schizofrenię objawów hebefrenicznych i katatonicznych da się wyjaśnić jako efekt stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego, które być może zapobiega rozwojowi późniejszych stadiów schorzenia⁽¹⁷⁾. Takie wyjaśnienie sugeruje możliwość przerywania patofizjologicznego procesu choroby przez farmakoterapię. Podobne obserwacje dotyczą również spadku częstości występowania zaburzeń motorycznych. Wiadomo, że chorzy na schizofrenię, nigdy nieleczeni przeciwpsychotycznie, mają częściej niż to się zdarza w populacji ogólnej podobne do dyskinez zaburzenia ruchowe, przy czym stwierdzono, że rozpowszechnienie ich wzrasta wraz z czasem trwania schorzeń. Ta progresja w zakresie zaburzeń dyskinezopodobnych oraz ruchów mimowolnych w miarę trwania choroby może świadczyć o rozwoju zaburzeń w zakresie jąder podstawy lub o narastającej patologii dotyczącej płata czołowego i postępującym uszkodzeniu jego funkcji^(2,16).

Bez wątpliwości leczenie przeciwpsychotyczne wpływa na niektóre objawy schizofrenii, lecz trudno jednoznacznie powiedzieć, w jaki sposób zmienia jej przebieg i potencjalną progresję. Istnieją dane wskazujące, że łagodzi patofizjologiczny proces prowadzący do wystąpienia objawów pozytywnych, a tym samym być może i proces deterioracyjny. Wyniki badań skutków długo nieleczanego procesu schizofrenicznego wydają się potwierdzać to stwierdzenie. Wykazano profilaktyczny efekt leczenia przeciwpsychotycznego przeciwko nawrotom objawów i ich progresji. Tak więc ta terapia może nie tylko znosić symptomy ostrej psychozy, ale także łagodzić proces patofizjologiczny i zapobiegać jego dalszemu rozwojowi⁽¹⁸⁾.

nosing subtypes of schizophrenia in the course of these disorders. The diagnosis of paranoidal or non-differentiated schizophrenia is common in the first period of the disease, whereas hebephrenia, catatonia and deficiency syndrome are usually diagnosed in elderly patients with chronic schizophrenia. For years the paranoidal subtype, especially the one with affective symptoms, has been thought to present one pole of the disease – more advantageous as regards its course, whereas evident negative symptoms, disorganization, movement disorders – the other, less advantageous pole⁽¹⁶⁾.

It can be assumed that a change in the clinical picture of schizophrenia may result from progression of the disease. The studies indicated correlations between the duration of non-treated psychosis and a higher number of exacerbations, development of negative, hebephrenic and catatonic symptoms. A decrease observed by some authors in recent years in the prevalence of hebephrenic and catatonic symptoms among schizophrenic patients may be accounted for by the impact of antipsychotic treatment, which is surmised to prevent the development of subsequent stages of the disease⁽¹⁷⁾. Such an explanation suggests a possibility to discontinue the pathophysiological process of the disease by pharmacotherapy. Similar observations refer also to a decrease in the incidence of movement disorders. Admittedly, schizophrenic patients, who have never been treated antipsychotically, exhibit – more frequently than the general population – movement disorders similar or dyskinesias, their prevalence having been found to increase with the course of the disease. This progression within dyskinesia-like disorders and involuntary movements in the course of the disease may point to the development of disorders within the cranial basis or to increasing pathology related to the frontal lobe and progressing impairment of its function^(2,16).

No doubt the antipsychotic treatment affects certain symptoms of schizophrenia, but it is difficult to state explicitly, in which way it changes its course and potential progression of the disease. There is some data indicating that it alleviates the pathophysiological process leading to the occurrence of positive symptoms, and thus maybe also the deteriorating process. The results of the studies of the effects of schizophrenic process which has not been treated for a long time seem to confirm this statement. A preventive effect of antipsychotic treatment against recurrences of symptoms and their progression has been indicated. Therefore antipsychotic treatment may not only remove the symptoms of severe psychosis but also alleviate the pathophysiological process and prevent its further development⁽¹⁸⁾.

Since Kraepelin's time it has been commonly known that schizophrenia entails more or less severe disorders in cognitive functions (e.g. verbal memory, work-

Już od czasów Kraepelina powszechnie wiadomo, że w schizofrenii dochodzi do mniej lub bardziej poważnych zaburzeń funkcji poznawczych (np. pamięci słownej, pamięci roboczej, uwagi, funkcji wykonawczych), co sugeruje obecność patofizjologicznego procesu o dużym nasileniu i o specyficznej lokalizacji w wielu regionach OUN^(13,14).

Jest wiele dowodów świadczących o tym, że przynajmniej część chorych na schizofrenię już w okresie przedchorobowym ma obniżone IQ w porównaniu z populacją ogólną i uzyskuje niższe, często nieznacznie obniżone, wyniki w wybranych testach neuropsychologicznych⁽¹⁰⁾. W większości przypadków w I epizodzie następuje wyraźny spadek funkcji poznawczych w zestawieniu z poziomem przedchorobowym, choć zwykle wyniki mieszczą się w granicach szeroko pojętej normy. Tylko u części pacjentów w miarę trwania choroby spadek ten stopniowo i nieznacznie postępuje.

Badania porównawcze osób z pierwszym epizodem i z przewlekłym przebiegiem schizofrenii wykazały większe uszkodzenie funkcji poznawczych w przypadku tych drugich⁽¹⁹⁾. Stan ten był najprawdopodobniej zdeterminowany przez kliniczny przebieg schorzenia (liczbę epizodów, czas ich trwania, okresy nieleczonej psychozy).

Istnieje wiele danych, które sugerują, że przebieg z wyraźnym narastaniem deficytów funkcji poznawczych dotyczy części pacjentów z cięższą postacią schizofrenii.

Powszechnie wiadomo, że w badaniach CT i MRI stwierdzono u chorych na schizofrenię nieprawidłowości w różnych regionach anatomicznych OUN⁽²⁰⁾. Ciągle nie wiadomo, czy zmiany te są wynikiem hipoplazji czy też atrofii. Wiele przeprowadzonych badań wskazuje, że są one obecne już w I epizodzie i nie zależą od czasu trwania choroby, leczenia czy instytucjonalizacji^(21,22). W nielicznych badaniach wykazano jednak, że częstsze i rozleglejsze są u pacjentów z chronicznym przebiegiem choroby niż u chorych z I epizodem⁽²¹⁾. Nadal jednak nie wiadomo, czy to wynik progresywnego przebiegu schorzenia, czy też konsekwencja przedchorobowego uszkodzenia OUN. Wątpliwości próbowano wyjaśnić w długoterminowym badaniu prospektywnym, w którym systematycznie oceniano stan neuroobrazowy OUN. Badania porównawcze z grupą zdrowych wykazały jedynie subtelne zmiany⁽²⁰⁾.

Badania MRI w I epizodzie lub w schizofrenii o początku w dzieciństwie wykazały zmniejszenie substancji szarej i zwiększenie objętości systemu komorowego związane z przebiegiem choroby i jej zejściem^(21,23-25).

Badania przy użyciu spektroskopii MR – SMR przyniosły interesujące wyniki. Wykazano istnienie różnic w koncentracji N-acetyloasparginianu – NAA, i róż-

ing memory, attention, executory functions), which implies the presence of an intense pathophysiological process specifically localised in many regions of the central nervous system^(13,14).

There is much evidence that at least some of the schizophrenic patients already in the premorbid period exhibit lowered IQ, as compared to the general population, and obtain lower, often slightly reduced, results in selected neuropsychological tests⁽¹⁰⁾. In most cases the first episode is characterised by a clear decrease in cognitive functions, as compared to the premorbid level, although usually the results are within a comprehensive standard. Only in some of the patients this decrease gradually and slightly progresses.

Comparative studies of the patients in the first episode and those with chronic course of schizophrenia indicated a more extensive impairment of cognitive functions in the latter⁽¹⁹⁾. This status was most probably determined by the clinical course of the disease (number of episodes, their duration, periods of untreated psychosis).

There is a lot of data proving that the course with an explicit increase in cognitive function deficits refers to the patients with more severe form of schizophrenia. It is a common knowledge that in CT and MRI studies some abnormalities have been found in various anatomical regions of the central nervous system⁽²⁰⁾. It is not known as yet whether these changes express hypoplasia or atrophy. Many of the studies indicate that these changes occur already in the first episode and do not depend on the duration of the disease, treatment, or institutionalisation^(21,22). However, a few studies indicate, that they are more prevalent and more extensive in patients with a chronic course of the disease than in patients with the first episode⁽²¹⁾. But it is not known yet whether this is a result of the progressive course of the disease or a consequence of the premorbid impairment of the central nervous system. The doubts were to be settled in a long-lasting prospective study which would systematically evaluate the neuroimaging status of the central nervous system. Comparative studies with a group of healthy subjects indicated slight changes only⁽²⁰⁾.

MRI studies in the first episode or in schizophrenia with the onset in childhood indicated a decrease of the grey matter and an increase in the volume of the ventricular system, connected with the course of the disease and its outcome^(21,23-25).

The studies using MR – SMR spectroscopy yielded interesting results. Differences were indicated in the concentration of N-acetylaspartate – NAA and various phosphomonoesters in specific regions of the brain, including the temporal and prefrontal cortex⁽²⁶⁾. The concentrations of these substances are known to reflect the neuronal and glia weight, their integrity and

nych fosfomonoestrów w specyficznych regionach mózgu, w tym w korze skroniowej i przedczołowej⁽²⁶⁾. Wiadomo, że stężenia tych substancji mogą odbijać masę neuronalną i gleju, ich integralność i obrót, tzn. proces patofizjologiczny. Stężenia NAA są obniżone w okolicy skroniowej już podczas I epizodu, mniej wyraźnie w innych regionach OUN, nawet w korze przedczołowej. Odrębne pomiary stężenia NAA w istocie białej i szarej oraz neuronach i gleju udowodniły, że u chorych na schizofrenię, w porównaniu z kontrolą, jest mniej NAA w substancji białej przy braku redukcji jej objętości, podczas gdy w istocie szarej jest tyle samo co u osób zdrowych, lecz o ok. 18% zredukowana jest jej objętość⁽⁸⁾. Większość autorów uważa, że stan ten może być konsekwencją procesu neurorozwojowego wskazującego na zaburzenia połączeń korowowo-podkorowych, a nie procesu neurodegeneracyjnego⁽¹⁾.

Badania neurobiochemiczne pacjentów z I epizodem schizofrenii wykryły obniżenie stężeń fosfomonoestrów w korze przedczołowej sugerujące wzrost metabolizmu fosfolipidów, prawdopodobnie w wyniku zaburzeń w obrębie błon, powstałych w odpowiedzi na proces patologiczny, taki jak wyraźna redukcja połączeń synaptycznych⁽²⁷⁾.

W badaniach pacjentów w różnych stadiach choroby stwierdzono wyższe stężenie glutaminy niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej⁽²⁸⁾. Korelowało ono pozytywnie z czasem trwania choroby, lecz nie z wiekiem chorych czy stosowanym u nich leczeniem. W nielicznych badaniach potwierdzono obniżenie stężenia po leczeniu przeciwpsychotycznym, co sugeruje, że podwyższone poziomy glutaminy związane są ze schizofrenią, a ich narastanie z progresją choroby⁽¹⁵⁾.

Istnieją dane, z których wynika, że w schizofrenii występuje wzmożona aktywność metaboliczna w prążkowie i okolicach czołowych⁽²⁹⁾. Podczas leczenia przeciwpsychotycznego dochodzi najprawdopodobniej do wzrostu metabolizmu w prążkowie (w konsekwencji do zablokowania receptorów D2) oraz spadku w korze czołowej. Niektórzy autorzy są zwolennikami poglądu, że hipofrontalność nie jest obecna podczas pierwszego epizodu choroby, ale może rozwijać się w wyniku jej progresji lub być kumulacyjnym wynikiem stosowanego leczenia.

Badania *post mortem* nie wykazały obecności specyficznych dla procesu neurodegeneracyjnego cech patofizjologicznych. Nie potwierdzono charakterystycznego występowania glikozy^(5,30). Badacze podkreślają jednak rolę molekularnych mechanizmów w neuropatologii schizofrenii. Brak glikozy czy typowych degeneracyjnych zmian w komórkach może być, ich zdaniem, wynikiem tego, że procesy patofizjologiczne dotyczą raczej apoptozy, którą mogą powodować różne stany neurochemiczne, np. stymulacja glutaminianergiczna, wpływ reaktywnych postaci tlenu, sub-

turnover, i.e. pathophysiological process. NAA concentrations are decreased in the temporal regions already during the first episode, less explicitly in other regions of the central nervous system, even in the prefrontal cortex. Separate measurements of NAA concentration in the white and grey matter and also in neurons and glia indicated that in schizophrenic patients, as compared to controls, there was less NAA in the white matter with the lack of reduction in its volume, while in the grey matter its amount was the same as in healthy subjects, but its volume was reduced by approx. 18%⁽⁸⁾. According to most authors this status might be a consequence of the neurodevelopmental process pointing to disorders in cortico-medullary junctions and not to the neurodegenerative process⁽¹⁾.

Neuroimaging studies of patients with the first episode of schizophrenia revealed a decrease in phosphomonoesters concentrations in the prefrontal cortex, suggesting an increase in phospholipids metabolism, probably resulting from disorders within membranes, arising in the response to a pathological process, such as an evident pruning of synaptic junctions⁽²⁷⁾.

In examinations of patients in different stages of the disease a higher concentration of glutamine was found, as compared to healthy controls⁽²⁸⁾. It correlated positively with the duration of the disease, but not with the patients' age or applied treatment. A few studies confirmed a decrease in the concentration after antipsychotic treatment, which implies that increased levels of glutamine are connected with schizophrenia, and their increase – with the progression of the disease⁽¹⁵⁾.

There is some data indicating that in schizophrenia there is an increased metabolic activity in striatum and frontal areas⁽²⁹⁾. During antipsychotic treatment, most probably the metabolism is increased in striatum (consequently receptors D2 are blocked) and decreased in the frontal cortex. Some authors support the idea that hypofrontality is not present during the first episode of the disease but may develop in result of its progression or may be a cumulative result of applied treatment.

The *post mortem* examinations did not indicate any presence of pathophysiological characteristics for the neurodegenerative process. The characteristic occurrence of glucose was not confirmed^(5,30). However, researchers emphasize the importance of molecular mechanisms in neuropathology of schizophrenia. The lack of glucose or characteristic degenerative changes in cells may, in their opinion, result from the fact that pathophysiological processes refer rather to apoptosis, which can be induced by various neurochemical conditions, e.g. glutaminergic stimulation, impact of reactive forms of oxygen, substances acti-

stancji uruchamiających apoptyczną kaskadę prowadzącą do neurodegeneracyjnego zmniejszenia liczby synaps i ich remodelowania⁽⁴⁾.

Stwierdzone przez niektórych autorów zmniejszenie rozmiarów i wzrost gęstości neuronów, przy braku zmian w liczbie neuronów lub komórek glejowych oraz zmniejszenie grubości kory, wskazuje, że procesy komórkowe i połączenia synaptyczne podlegają redukcji w schizofrenii⁽¹⁾. Te założenia mogą potwierdzać obserwowane u chorych spadki stężenia synaptycznych protein (np. somatofizyny). Opisane procesy komórkowe i synaptyczne mogą być konsekwencją spowodowanej przez mechanizmy neurochemiczne (przez dopaminę i/lub glutaminian) synaptycznej apoptozy wpływającej na funkcje komórkowe i zmianę morfologii mózgu⁽²⁶⁾.

Wielu badaczy pojęło próbę opisaną patofizjologicznych procesów prowadzących do neurodegeneracji. Podkreślano znaczenie takich mechanizmów, jak: hipofunkcja i ekscytotoksyczność receptora N-metylo-D-asparagianu – NMDA, zjawisko antagonizmu N-acetylazopartyloglutaminianu – NAGA względem receptora NMDA, konsekwencje stresu oksydacyjnego, redukcja interneuronów GABA odpowiedzialnych za inhibicję komórek piramidalnych w obręczy kory, mediowana przez dopaminę neurochemiczną sensytyzacja i neurotoksyczność⁽⁷⁾.

Ostatnio dużo uwagi poświęca się hipotezie o roli wolnych rodników i metabolizmu fosfolipidów w patogenezie schizofrenii⁽³¹⁻³³⁾. Badania te obejmują liczne antyoksydacyjne enzymy i wolne kwasy tłuszczowe, fosfolipidy błonowe i produkty peroksydacji lipidów w osoczu, erytrocytach, limfocytach, płytkach krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wyniki tych badań pozwoliły na wysunięcie dwóch zasadniczych hipotez. Pierwsza, autorstwa Horrobina, mówi o zaburzeniach składu i metabolizmu fosfolipidów w błonie komórkowej prowadzących do neuronalnej dysfunkcji powodującej przerwanie błon i uszkodzenie komórek⁽³²⁾. W drugiej hipotezie zakłada się, że deficyty obrony antyoksydacyjnej w obliczu procesów dojrzewania i wywołanej stresem fizjologicznej aktywności prowadzą do wzrostu stężeń reaktywnych postaci tlenu lub wolnych rodników, które, wg Lohra, uszkadzają komórki, powodują zaburzenia ich funkcji, a w końcu śmierć komórkową⁽³⁴⁾.

Obie hipotezy są w wysokim stopniu spekulacyjne, lecz stanowią doskonale teoretyczne podstawy tłumaczące zintegrowany neurobiologiczny mechanizm prowadzący do różnych postaci i odmiennego przebiegu schizofrenii.

Aktualnie wydaje się, że nie można odrzucić hipotezy neurodegeneracyjnej schizofrenii, która po pierwsze nie wyklucza hipotezy neurorozwojowej, po drugie może się okazać prawdziwa u części chorych ze specyficznym przebiegiem schizofrenii, a po trzecie moż-

vating apoptotic cascade, leading to neurodegenerative decrease in the number of synapses and their remodelling⁽⁴⁾.

A decrease in the size of neurons and increase in their density, found by some authors, given the lack of changes in the number of neurons or glial cells and decrease in the thickness of cortex, indicate that cellular processes and synaptic junctions are reduced in schizophrenia⁽¹⁾. These assumptions may confirm the decreases of the concentrations of synaptic proteins (e.g. somatophysin) found in patients. The described cellular and synaptic processes may be a consequence of synaptic apoptosis caused by neurochemical mechanisms (by dopamine and/or glutamate), affecting the cellular functions and change in the brain's morphology⁽²⁶⁾.

Many researchers attempted to describe pathophysiological processes leading to neurodegeneration. They emphasized the importance of such mechanisms, as: hypofunction and excitotoxicity of receptor N-methyl-D-aspartate – NMDA, the phenomenon of antagonism of N-acetylasopartyloglutamate – NAGA towards receptor NMDA, consequences of oxidative stress, reduction of GABA interneurons, responsible for inhibition of pyramidal cells in the cortical girdle, or neurochemical sensitisation mediated by dopamine, and neurotoxicity⁽⁷⁾.

Recently much attention has been devoted to the hypothesis of the role of free radicals and metabolism of phospholipids in pathogenesis of schizophrenia⁽³¹⁻³³⁾. These studies comprise numerous antioxidative enzymes and free fatty acids, membranous phospholipids and products of lipid peroxidation in plasma, erythrocytes, lymphocytes, platelets, and in the cerebrospinal fluid. The results of these studies allowed to form two main hypotheses. The first, by Horrobin, refers to disorders in the composition and metabolism of phospholipids in the cellular membrane, leading to neuronal dysfunction causing disruption of membranes and damage of cells⁽³²⁾. The other hypothesis assumes that antioxidative defense deficits confronted with maturation processes and induced by the physiological activity stress lead to an increase in concentrations of reactive forms of oxygen or free radicals which, according to Lohr, damage the cells, disturb their functions, and finally cause the cellular death⁽³⁴⁾.

Both hypotheses are largely speculative, but they constitute excellent theoretical grounds accounting for an integrated neurobiological mechanism leading to various forms and course of schizophrenia.

Presently it seems that we cannot reject the neurodegenerative hypothesis of schizophrenia, which firstly does not exclude the neurodevelopmental hypothesis, secondly may appear true in some patients with the specific course of schizophrenia, and thirdly it is pos-

liwe jest, że w niektórych przypadkach na zaburzenia neurorozwojowe nakłada się w pewnym okresie choroby proces neurodegeneracyjny.

sible that in some cases the neurodevelopmental disorders are at a certain stage of the disease superimposed by the neurodegenerative process.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Murray R.M., Lewis S.W.: Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder. *Br. Med. J.* 1987; 296: 681-682.
2. Owens D.G., Johnstone E.C., Firth C.D.: Spontaneous involuntary disorders of movement: their prevalence, severity, and distribution in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982; 39: 452-461.
3. Bogerts B.: Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1993; 19: 431-445.
4. Shenton M.E., Wible C.G., McCarley R.W.: MRI studies in schizophrenia. W: Krishnan K.R., Doraiswamy P.M. (red.): *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. Marcel Dekker, New York 1999: 297-380.
5. Rajkowska G., Selemon L.D., Goldman-Rakic P.S.: Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex. A post-mortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55: 215-224.
6. Roberts G.W., Colter N., Lofthouse R. i wsp.: Is there gliosis in schizophrenia? Investigation of the temporal lobe. *Biol. Psychiatry* 1987; 22: 1459-1468.
7. Lieberman J.A.: Is schizophrenia a neurodegenerative disorder. A clinical and neurobiological perspective. *Biol. Psychiatry* 1999; 46: 729-739.
8. Lim K. O., Adalsteisson E., Spielman D.: Proton MRS imaging of cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55: 346-352.
9. Wyatt R.J.: Early intervention for schizophrenia: can the course of illness be altered? *Biol. Psychiatry* 1995; 38: 1-3.
10. Bilder R.M., Reiter G., Geisler S.H. i wsp.: Intellectual deficits in first episode schizophrenia. Evidence for progressive deterioration. *Schizophr. Bull.* 1992; 18: 437-488.
11. DeLisi L.E., Tew W., Xie S.H. i wsp.: A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol. Psychiatry* 1995; 38: 349-360.
12. Goldberg T.E., Gold J.M.: *Neurocognitive deficits in schizophrenia*. W: Hirsch S. R., Weinberger D. R. (red.): *Schizophrenia*. Blackwell, Oxford (UK) 1995: 146-162.
13. Heaton R., Paulsen J.S., McAdams L.A. i wsp.: Neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994; 51: 469-476.
14. Fenton W.S., Mcglashan T.H.: Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151: 351-356.
15. Mcglashan T.H., Fenton W.S.: Subtype progression and pathophysiologic deterioration in early schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1993; 19: 71-84.
16. Green M., Satz P., Christenson C.: Minor physical abnormalities in schizophrenic patients, bipolar patients and their sibilings. *Schizophr. Bull.* 1994; 20: 433-449.
17. Lieberman J.A., Alvir J.M., Korean A. i wsp.: Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 1996; 14 (supl. 3): 13-21.
18. McGorry P., Jackson H. (red.): *The Recognition and Management of Early Psychosis*. Cambridge (UK), Cambridge University Press 2000.
19. Vita A., Dieci M., Giobbio G.M. i wsp.: CT scan abnormalities and outcome of chronic schiophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1991; 148: 1577-1579.
20. Szechtman H., Nahmias C., Garnett E.S. i wsp.: Effects of neuroleptics on altered cerebral glucose metabolism in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988; 45: 523-532.
21. Shenton M.E., Wible C.G., McCarley R.W.: MRI studies in schizophrenia. W: Krishnan K.R., Doraiswamy P.M. (red.): *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. Marcel Dekker, New York 1999: 297-380.
22. Stanley J.A., Wiliamson P.C., Drost D.J. i wsp.: An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. *Schizophr. Bull.* 1996; 22: 597-609.
23. Frazier J.A., Giedd J.N., Hamburger S.D. i wsp.: Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996; 53: 617-624.
24. Haug O.J.: Pneumoencephalographic studies in mental health. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1962; 165: 1-114.
25. Rapoport J.L., Giedd J., Kumara S. i wsp.: Childhood-onset schizophrenia: progressive ventricular change during adolescence. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997; 54: 897-903.
26. Lieberman J.A., Sheitman B.B., Kinon B.J.: Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacol.* 1997; 17: 205-229.
27. Pettegrew J.A., Keshavan J.S., Panchalingam K. i wsp.: Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-na? ve schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48: 563-568.
28. Olney J.W., Farber N.B.: Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995; 52: 998-1007.
29. Buchsbaum M.S., Haier R.J., Potkin S.G. i wsp.: Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49: 966-674.
30. Arnold S.E., Trojanowski J.Q., Gur R.E. i wsp.: Absence of neurodegeneration and neural injury in cerebral cortex in a sample of elderly patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55: 225-232.
31. Coyle J.T., Puttfarceken P.: Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993; 262: 689-695.
32. Horrobin D.F., Geln A. I., Vaddadi K.: The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1994; 13: 195-207.
33. Reddy R., Yao J.K.: Free redicals pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1996; 55: 33-43.
34. Lohr J.B.: Oxygen radicals nad neuropsychiatri illness: some speculations. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48: 1097-1106.