

Małgorzata Urban

Poszukiwanie biologicznych markerów schizofrenii

Searching for schizophrenia biological markers

ITS, VI rok Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieży UM w Łodzi. Opiekun/kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska
Correspondence to: ul. Białostocka 14/10, 93-355 Łódź, tel.: 503 009 339, e-mail: małgorzata.urban1@wp.pl
Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Schizofrenia jest jednym z najistotniejszych problemów współczesnej psychiatrii, w związku z czym odkrycie biologicznych markerów tej choroby miałyby niebagatelne znaczenie. Zgodnie z definicją biologicznymi markerami danego zaburzenia lub choroby są stabilne, genetyczne, biochemiczne, fizjologiczne lub anatomiczne cechy specyficzne wyłącznie dla danego zaburzenia lub choroby. Pojawia się jednak wątpliwość, czy którekolwiek z ocenianych cech/parametrów spełniają warunki przytoczonej powyżej definicji, a zatem czy mogą stanowić biologiczny marker dla schizofrenii *sensu stricto*. Poniżej przedstawiono przegląd piśmiennictwa na temat cech/parametrów najczęściej traktowanych jako potencjalne markery biologiczne tej psychozy, tzn. wskaźników neurofizjologicznych, dysfunkcji pamięci operacyjnej, miękkich objawów neurologicznych i małych anomalii anatomicznych. W pracy zaprezentowano także przykłady badań nad innymi czynnikami, które mogą stanowić potencjalne biologiczne markery schizofrenii. Jednym z nich są zaburzenia identyfikacji zapachów stwierdzone u osób z pierwszym epizodem psychozy, które nigdy nie były leczone neuroleptykami. Jednakże obecnie zaburzenia identyfikacji zapachów znajdują zastosowanie w diagnozowaniu choroby Alzheimera. Pojawiają się już w bardzo wczesnym okresie tej choroby i są związane z postępującą degeneracją neuronów nabłonka węchowego. Niestety, żaden z analizowanych dotychczas potencjalnych markerów nie wykazuje całkowitej swoistości dla schizofrenii. Nie bez znaczenia jest również fakt, że w wielu przypadkach dysponujemy zbyt małą ilością badań, aby wysnuć jednoznaczne wnioski z ich nierzadko sprzecznych wyników. Istotne są także różnice dotyczące metodologii badań prowadzonych nad potencjalnymi markerami schizofrenii.

Słowa kluczowe: schizofrenia, markery biologiczne, swoistość, dysfunkcja ruchów gałek ocznych, bramkowanie sensoryczne, dysfunkcja pamięci operacyjnej, miękkie objawy neurologiczne, małe anomalie anatomiczne

Summary

Schizophrenia is one of the most important problems of psychiatry nowadays. That is why there is a great need to discover biological markers for that disease. According to the definition, biological markers of a disease are permanent, genetic, biochemical, physiological or anatomical features characteristic exclusively of a special disease or disfunction. As for schizophrenia it is doubtful whether any of these features can be definitely a biological marker. The aim of this article is to present the literature survey on potential schizophrenia biological markers, i.e. neurophysiological measures, working memory disfunction, neurological soft signs and minor physical anomalies. The article also deals with other studies aiming to esti-

mate usefulness of other features as biological markers. One of them are olfactory identification deficits present in first episode psychosis, neuroleptic-naive patients. However, these deficits are used in the diagnosis of Alzheimer's disease. They appear in the early stage of this illness and they are connected with progressive degenerative process of olfactory neurons. Unfortunately, none of the above-mentioned features shows exclusive specificity for this psychosis. Apart from this, we do not have enough measures, and what is more, some of them have different results. Moreover, there are also significant discrepancies in methodology of schizophrenia marker studies.

Key words: schizophrenia, biological markers, specificity, smooth pursuit eyes movements, sensory gating, working memory deficits, neurological soft signs, minor physical anomalies

We wszystkich geograficznych i kulturowych regionach świata ryzyko zachorowania na schizofrenię w ciągu życia wynosi ok. 1%. Jest to choroba bardzo złożona, o wciąż dyskusyjnej pozycji nozologicznej, etiopatogenezie oraz bogatej symptomatologii psychopatologicznej. Jej przebieg oraz stosunkowo wczesny początek sprawiają, że chorzy wymagają długotrwałego i kompleksowego leczenia, wielopłaszczyznowego wsparcia społecznego oraz świadczeń związanych z niepełnosprawnością⁽¹⁾. Z tego powodu zaburzenia schizofreniczne należą do najważniejszych problemów współczesnej psychiatrii. Nie dziwi zatem fakt, że wiązano duże nadzieje z odkryciem biologicznych markerów tej choroby. Przyjmuje się, że biologicznymi markerami danego zaburzenia lub choroby są stabilne, genetyczne, biochemiczne, fizjologiczne lub anatomiczne cechy charakterystyczne wyłącznie dla tego zaburzenia lub choroby⁽²⁾. W przypadku schizofrenii pojawia się jednak wątpliwość, czy którekolwiek z ocenianych do tej pory cech/parametrów spełniają warunki powyższej definicji, a zatem czy mogą stanowić marker choroby *sensu stricto*. Poniżej przedstawiono przegląd piśmiennictwa na temat cech/parametrów najczęściej traktowanych jako potencjalne markery biologiczne schizofrenii.

WSKAŹNIKI NEUROFIZJOLOGICZNE

Wskaźniki neurofizjologiczne, przypuszczalnie powiązane z patogenezą schizofrenii, np. deficyt uwagi w teście trwałości uwagi (CPT), deficyt bramkowania załamka P50 słuchowych potencjałów wywołanych, dysfunkcja ruchów gałek ocznych (*smooth pursuit eyes movements*, SPEM), nazywane są także endofenotypami genetycznej podatności⁽¹⁾. Są one prostsze dla badań genetycznych niż same zespoły chorobowe, co ma istotne znaczenie dla identyfikacji genów predysponujących do rozwoju schizofrenii^(3,4).

Przez wielu badaczy zaburzenia ruchów gałek ocznych są obecnie uważane za jeden z najważniejszych neu-

rofizjologicznych markerów schizofrenii. Występują one u 40-80% chorych, u ok. 25-40% ich zdrowych krewnych I stopnia oraz u mniej niż 10% osób zdrowych⁽⁴⁾. Najważniejsza dysfunkcja dotyczy zaburzeń wodzenia, w których obserwuje się występowanie licznych skokowych ruchów wtrąconych, a także nieprawidłowych ruchów antycypacyjnych wyprzedzających, które całkowicie oddalają oko od obserwowanego, liniowo poruszającego się punktu. Efektem tych zaburzeń może być znaczna redukcja ruchu wodzącego i zastąpienie go częstymi ruchami skokowymi⁽⁵⁾. Większość badań potwierdziła dysfunkcję SPEM u chorych na schizofrenię oraz u osób z grup wysokiego ryzyka rozwoju tej choroby^(6,7). W badaniach genetycznych wykazano możliwość sprzężenia dysfunkcji płynnego ruchu gałek ocznych z regionem 6p21-23. Jest to *locus* związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju schizofrenii oraz z głównym układem zgodności tkankowej – HLA. Podjęto także próby wykazania związku tych zaburzeń z wybranymi *loci* na chromosomach 8, 9, 20 i 22, ale uzyskano negatywne wyniki⁽⁴⁾. Istnieją także sceptyczne opinie dotyczące specyfiki dysfunkcji SPEM. W badaniu Kathmanna i wsp. oceniano nienaruszalność układu śledzenia poprzez pomiar przyrostu szybkości ruchu gałek ocznych w stosunku do szybkości poruszania się obiektu. Średni przyrost szybkości był istotnie niższy u pacjentów ze schizofrenią i pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Zdrowi krewni I stopnia pacjentów z obu badanych grup także wykazywali podobne deficyty (ok. 50% deficytu pacjentów)⁽⁸⁾. Autorzy uznali, że nie ma dowodów na specyficzność diagnostyczną tej dysfunkcji. Wykazano, że w chorobie afektywnej dwubiegunowej występują zaburzenia fiksacji oraz globalny deficyt ruchu wodzącego, ale nie zaobserwowano charakterystycznych dla schizofrenii ruchów wtrąconych antycypacyjnych. Chorzy na chorobę afektywną dwubiegunową mieli w próbie fiksacji wyniki istotnie gorsze niż zdrowa grupa kontrolna, ale znacznie lepsze niż chorzy na schizofrenię⁽⁵⁾.

U osób ze schizofrenią prawdopodobnie dochodzi do zaburzenia funkcji tzw. filtrów informacyjnych, które stanowią ochronę przed nadmiarem bodźców docierających do mózgu. Elektrofizjologicznym wykładnikiem działania filtrów informacyjnych jest zjawisko bramkowania potencjałów wywołanych polegające na wytłumianiu odpowiedzi elektrofizjologicznej na kolejne bodźce w serii⁽⁹⁾. Osoby zdrowe, którym prezentuje się pary bodźców słuchowych z przerwą 0,5 s pomiędzy poszczególnymi bodźcami i przerwą 6-10 s między kolejnymi parami, cechuje znaczne zmniejszenie amplitudy odpowiedzi na drugi bodziec (min. o 80%) w zakresie składowej P50⁽¹⁰⁾. Zjawisko bramkowania składowej P50 jest zaburzone u ok. 80% chorych na schizofrenię, ale u niektórych pacjentów reakcja neurofizjologiczna przy odstępach 0,5 s pomiędzy bodźcami jest prawidłowa^(11,12). Wykazano, że osoby zdrowe tłumią znacznie silniej odpowiedź na drugi bodziec słuchowy w porównaniu z pacjentami ze schizofrenią i ich zdrowymi krewnymi I stopnia. Nie stwierdzono też istotnej różnicy w tej odpowiedzi neurofizjologicznej pomiędzy chorymi i ich zdrowymi krewnymi I stopnia⁽⁹⁾. Najprawdopodobniej zaburzenia bramkowania składowej P50 są cechą stałą, niezależną od stanu klinicznego oraz od stosowania klasycznych neuroleptyków^(13,14). Istnieje hipoteza o związku tych zaburzeń z dysfunkcją receptora nikotynowego^(15,16). Obserwowano normalizację odpowiedzi na drugi bodziec słuchowy w zakresie składowej P50 trwającą ok. 30 minut po podaniu nikotyny chorym na schizofrenię. Podobny skutek uzyskano po podaniu nikotyny ich zdrowym krewnym I stopnia⁽¹⁵⁾. Niektórzy badacze odnoszą się sceptycznie do dotychczasowych wyników badań w związku ze zmiennością czasową bramkowania składowej P50. Sugerują oni, że zmienność czasowa fałszuje dodatnio wyniki, a po wyeliminowaniu tego czynnika nie obserwuje się różnic pomiędzy chorymi na schizofrenię a osobami zdrowymi⁽¹⁷⁾.

DYSFUNKCJA PAMIĘCI OPERACYJNEJ

W wielu badaniach stwierdzono, że deficyty poznawcze, uznawane za podstawowe cechy schizofrenii, nasilają się w czasie 2 lat poprzedzających pierwszy epizod choroby, a w czasie jego trwania są już bardzo wyraźnie zaznaczone^(18,19). W schizofrenii najbardziej charakterystycznym obszarem dysfunkcji poznawczych są zaburzenia pamięci operacyjnej. Określa ona zdolność do przechowywania informacji przez krótki okres czasu, co ma istotne znaczenie w kontroli zachowania. Zdrowi krewni I stopnia osób ze schizofrenią także wykazują zaburzenia pamięci operacyjnej^(20,21). Stwierdzono również zaburzenia pamięci operacyjnej u osób z chorobą afektywną dwubiegunową. Występują one, podobnie jak u chorych na

schizofrenię, już w pierwszym epizodzie choroby. Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową uzyskują w badaniu pamięci operacyjnej wyniki znacznie gorsze od osób zdrowych, ale lepsze niż chorzy na schizofrenię⁽⁵⁾.

MIĘKKIE OBJAWY NEUROLOGICZNE I MAŁE ANOMALIE ANATOMICZNE

Według neurorozwojowej teorii schizofrenii genetycznie uwarunkowane neurobiologiczne uszkodzenie nakłada się na właściwy proces rozwojowy. Często jednym z następstw tych nieprawidłowości są miękkie objawy neurologiczne (*neurological soft signs*, NSS) oraz małe anomalie anatomiczne (*minor physical anomalies*, MPAs).

Zaburzenia neurologiczne dotyczą trzech głównych obszarów: integracji sensorycznej, koordynacji motorycznej oraz sekwencji złożonych czynności ruchowych. Objawami są np.: nieprawidłowe ułożenie kończyn, ruchy mimowolne, zaburzenia równowagi i koordynacji motorycznej, zaburzenia koordynacji wzrokowo-czuciowej oraz słuchowo-wzrokowej⁽²²⁾. Znakończona większość badaczy wykazała istotnie częstsze występowanie i większe nasilenie NSS u chorych na schizofrenię oraz osób z grup wysokiego ryzyka rozwoju choroby niż u zdrowej części populacji. Symptomy te są obecne już w początkowym, bezobjawowym okresie psychozy. Zaobserwowano je także u dzieci, u których w późniejszym wieku rozwinęła się schizofrenia^(23,24). Udowodniono ponadto, że dysfunkcje neurologiczne u osób z pierwszym epizodem psychozy nie tylko nie zmniejszają się pod wpływem leczenia, ale mogą nawet pogłębiać się w przewlekłym przebiegu choroby⁽²⁵⁾. Nadal nie jest jednoznacznie określony wpływ leków przeciwpsychotycznych na występowanie NSS. Większość badaczy nie opisała żadnej znaczącej korelacji pomiędzy ekspozycją na neuroleptyki a występowaniem nadmiaru NSS⁽²⁶⁻²⁹⁾, niemniej jednak nie można całkowicie wykluczyć ich znaczenia dla występowania zaburzeń neurologicznych. Zaproponowano m.in. hipotezę protekcyjnego działania leków na dysfunkcje neurologiczne. W jednym z badań odnotowano zwiększony odsetek NSS u pacjentów po upływie 5 lat od wystąpienia pierwszego epizodu choroby. Był on istotnie wyższy u tych chorych, którzy nie byli w tym czasie leczeni farmakologicznie⁽³⁰⁾. Okazuje się jednak, że wyniki badań poświęconych częstości występowania oraz nasilenia NSS u chorych na schizofrenię są zbliżone do wyników uzyskanych u pacjentów z zaburzeniami osobowości, zaburzeniem obsesyjno-kompulsywnym oraz ADHD⁽³¹⁾.

MPAs są to drobne nieprawidłowości morfogenezy, najczęściej dotyczą struktur wywodzących się z ekto-

dermy, które nie mają znaczenia medycznego. Są to np.: obwód głowy odbiegający od normy, *epicanthus*, hiper- i hipoteloryzm, malformacje małżowin usznych, klinodaktylia⁽³²⁾. Ponieważ układ nerwowy rozwija się właśnie z ektodermy, występowanie MPAs może sygnalizować nieprawidłowości w jego rozwoju. MPAs mogą także oznaczać pojawienie się prenatalnego II uderzenia. Stwierdzono, że chorzy na schizofrenię mają znacznie więcej MPAs niż zdrowa grupa kontrolna, ale nie udało się ustalić istotnej zależności pomiędzy czynnikiem dziedzicznym a występowaniem anomalii anatomicznych⁽³³⁾. Lawrie i wsp. opisali natomiast większą częstość występowania MPAs u osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju psychozy. Udowodniono również, że MPAs występują licznie także w zaburzeniach neurorozwojowych innych niż schizofrenia, takich jak: zaburzenia mowy i słuchu, ADHD, autyzm, płodowy zespół alkoholowy, porażenie mózgowe⁽³⁴⁾. W dwóch badaniach nie wykazano przewagi występowania MPAs u chorych na schizofrenię^(35,36).

Zarówno NSS, jak i MPAs istotnie częściej są stwierdzane u osób chorych na schizofrenię, a także u ich krewnych I stopnia niż w populacji ogólnej. Ze względu jednak na fakt, że ich rozpowszechnienie u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi jest także wyższe niż u osób zdrowych, trudno uznać je za markery schizofrenii.

PRZYKŁADY INNYCH POTENCJALNYCH MARKERÓW SCHIZOFRENII

Opisane powyżej zaburzenia pamięci operacyjnej, a także deficyty uwagi związane są z dysfunkcją płata czołowego u osób chorych na schizofrenię. Elektrofizjologicznym odzwierciedleniem hipoaktywności płata czołowego jest zmniejszenie w tym obszarze przepływu krwi, wykorzystania glukozy oraz spadek aktywności w badaniu EEG. Dotychczasowe badania wykazały, że osoby z ostrą psychozą wykazujące mało symptomów negatywnych, jak również chorzy z pierwszym epizodem psychozy mają cechy nie hipo- a hiperaktywności kory czołowej^(37,38). W jednym z badań odnotowano silnie wyrażony wzrost aktywności delta i beta u chorych na schizofrenię oraz spadek aktywności płata czołowego w EEG u pacjentów z depresją⁽³⁹⁾. Wyniki sugerują, że zmniejszenie aktywności płata czołowego nie może być markerem schizofrenii, lecz bez wątpienia EEG nie ma wystarczającej czułości, aby wykryć subtelne dysfunkcje w tym obszarze.

U osób z pierwszym epizodem psychozy nieleczonych farmakologicznie stwierdzono zaburzenia identyfikacji zapachów. Występują one także u osób z grup wysokiego ryzyka rozwoju psychozy, które w przyszłości rozwinęły zaburzenia ze spektrum schizofrenii. Upośledzenie identyfikacji zapachów może okazać się

przedchorobowym markerem stanu przejściowego, który poprzedza rozwój schizofrenii. Nie pozwala jednak na bardziej ogólne przewidywanie psychozy^(40,41). Obecnie zaburzenia identyfikacji zapachów są wykorzystywane zwłaszcza w diagnozowaniu choroby Alzheimera. Efektem zmian degeneracyjnych w neuronach nabłonka węchowego są zaburzenia identyfikacji zapachów, które pojawiają się w bardzo wczesnym okresie choroby. Zwykle stwierdza się podwyższony próg detekcji zapachów oraz zaburzenia związane z ich zapamiętywaniem. Dysfunkcje te pogłębiają się wraz z narastaniem objawów otępiennych. Zaburzenia identyfikacji zapachów obserwowane u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi mogą stanowić marker wczesnego rozwoju choroby Alzheimera^(42,43).

PODSUMOWANIE

Dotychczas nie udało się odnaleźć markera schizofrenii. Żaden z ocenianych parametrów czy cech nie wykazuje całkowitej swoistości dla tego zaburzenia. Poza tym w wielu przypadkach dysponujemy zbyt małą ilością badań, aby wysnuć jednoznaczne wnioski z ich nierzadko sprzecznych wyników. Nie bez znaczenia są także różnice w metodologii badań potencjalnych markerów.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Wciórka J.: Schizofrenia, zaburzenia schizotypowe i schizoafektywne. W: Bilkiewicz A. (red.): *Psychiatria*. Urban&Partner, Wrocław 2002; t. 2: 213-317.
2. Copolov D., Crook J.: Biological markers and schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2000; supl. 34: 108-112.
3. Gottesman I.I., Gould T.D.: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 636-645.
4. Rybakowski J., Hauser J. (red.): *Genetyka molekularna zaburzeń psychicznych*. Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP, Kraków 2002.
5. Borkowska A., Leszczyńska-Rodziewicz A., Kaperski P. i wsp.: Zaburzenia ruchów oczu i deficyty pamięci operacyjnej w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria Pol.* 2005; 39: 481-495.
6. Lee K.H., Williams L.M.: Eye movement disfunction as a biological marker of risk for schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2000; supl. 34: 91-100.
7. Trillenber P., Lencer R., Heide W.: End psychiatric disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 43-47.
8. Kathmann N., Hochrein A., Uwer R., Bondy B.: Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 696-702.
9. Węgrzyn J., Wciórka J.: Składowa P50 słuchowych potencjałów wywołanych u chorych na schizofrenię i ich krewnych pierwszego stopnia. *Psychiatria Pol.* 2004; 38: 395-408.

10. Singel C., Waldo M., Miner G. i wsp.: Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984; 41: 6607-6612.
11. Judd L.L., McAdams L., Budnick B., Braff D.L.: Sensory gating deficits in schizophrenia: new results. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 4488-4493.
12. Freedman R., Waldo M., Bickford-Wimer P., Nagamoto H.: Elementary neural disfunctions in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1991; 4: 233-243.
13. Węgrzyn J.: Zaburzenia bramkowania składowej P50 słuchowych potencjałów wywołanych – neurobiologia filtrów informacyjnych i ich dysfunkcja w schizofrenii. *Psychiatria Pol.* 2004; 38: 833-845.
14. Myles-Worsley M.: P50 sensory gating in multiplex schizophrenia families from a Pacific Island isolate. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 2007-2012.
15. Adler L.E., Hoffer L.J., Griffith J. i wsp.: Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol. Psychiatry* 1992; 1: 7607-7616.
16. Adler L.E., Ocincy A., Waldo M. i wsp.: Schizophrenia, sensory gating and nicotine receptors. *Schizophr. Bull.* 1998; 24: 2189-2202.
17. Patterson J.V., Jin Y., Gierczak M. i wsp.: Effects of temporal variability on P50 and the gating ratio in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 57-64.
18. Friis S., Sundet K., Rund B.R. i wsp.: Neurocognitive dimensions characterising patients with first-episode psychosis. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 2002; 43: 85-90.
19. Bilder R.M., Goldman R.S., Robinson D. i wsp.: Neuropsychology of first-episode schizophrenia initial characterisation and clinical correlates. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 549-559.
20. Conklin H.M., Curtis C.E., Katsanis J., Iacono W.G.: Verbal working memory impairment in schizophrenia and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 275-277.
21. Hintze B., Bembek A., Kühn-Dymecka A. i wsp.: Dysfunkcja pamięci operacyjnej u osób chorujących na schizofrenię i ich krewnych pierwszego stopnia. *Psychiatria Pol.* 2004; 38: 847-860.
22. Jarema M. (red.): Pierwszy epizod schizofrenii. IPiN, Warszawa 2002.
23. Crow T.J., Done D.J., Sacker A.: Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1995; 245: 61-69.
24. Cannon M., Jones P., Huttunen M.O.: Motor coordination deficits as predictors of schizophrenia among Finnish school children. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1999; 14: 491-497.
25. Smith R.C., Hussain M.I., Chowdhury S.A., Stearns A.: Stability of neurological soft signs in chronically hospitalized schizophrenic patients. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1999; 11: 91-96.
26. Mohr F., Hubmann W., Cohen R.: Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1996; 246: 240-248.
27. Ismail B.T., Cantor-Graae E., McNeil T.F.: Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 84-89.
28. Browne S., Clarke M., Gervin M.: Determinants of neurological disfunction in first episode schizophrenia. *Psychol. Med.* 2000; 30: 1433-1441.
29. Węgner J.T., Catalano E., Gibralter J., Kane J.M.: Schizophrenics with tardive dyskinesia. Neuropsychological deficit and family psychopathology. *Arch. Gen. Psychiatry* 1985; 42: 860-865.
30. Madsen A.L., Vorstrup S., Rubin P.: Neurological abnormalities in schizophrenic patients: a prospective follow-up study 5 years after first admission. *Acta Psychiatr. Scand.* 1999; 100: 119-125.
31. Dazzan P., Murray R.M.: Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 2002; 43: 50-57.
32. Urban M.: Miękkie objawy neurologiczne i małe anomalie anatomiczne w schizofrenii. *Psychiatr. Psychol. Klin.* 2004; 2: 104-108.
33. Gourion D., Goldberger C., Burdel M.C.: Neurological soft signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr. Res.* 2003; 63: 181-187.
34. Lawrie S.M., Byrne M., Miller P.: Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2001; 178: 524-530.
35. Alexander R.C., Mukherjee S., Richter J., Kaufmann C.A.: Minor physical anomalies in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1994; 182: 639-644.
36. Sigmundsson T., Griffiths T., Birkitt P.: Minor physical anomalies in schizophrenics patients and their relatives. *Schizophr. Res.* 1996; 18: 170.
37. Fenton G.E., Fenwick P.B., Dollimore J. i wsp.: EEG spectral analysis in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 1980; 136: 445-455.
38. Williamson P., Mamelak M.: Frontal spectral findings in acutely in schizophrenics. *Biol. Psychiatry* 1987; 22: 1021-1024.
39. Wuebben Y., Winterer G.: Hipofrontality – a risk-marker related to schizophrenia? *Schizophr. Res.* 2001; 48: 207-217.
40. Moberg P.J., Arnold S.E., Doty R.L. i wsp.: Impairment of odor hedonics in man with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 1784-1789.
41. Brewer W.J., Wood S.J., McGorry P.D. i wsp.: Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 1790-1794.
42. Meshulam R.I., Moberg P.J., Mahr R.N., Doty R.L.: Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 84-90.
43. Devanand D.P., Michaels-Marston K.S., Liu X. i wsp.: Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow up. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1399-1405.

KOMUNIKAT

Informacja uzupełniająca od autorów do pracy pt.: „Badania rodzinno-genetyczne i badania funkcji poznawczych w chorobie afektywnej dwubiegunowej: związek z efektem profilaktycznym węgla litu” autorstwa A. Permody-Osip i J. Rybakowskiego, opublikowanej w nr 3/2005 „Psychiatrii i Psychologii Klinicznej”: **Praca wykonana w ramach grantów KBN Nr 6PO5B 01226 i 2PO5B 04430.**