

Czy ekspozycja płodu na infekcje grypy może zwiększać ryzyko zachorowania na schizofrenię w życiu dorosłym?

Does the foetus exposition on influenza infection may increase the risk of schizophrenia in adult life?

Andrzej Bemberek

I Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Wciórka

Summary

Introduction: Epidemiological studies indicate the existence of various environmental factors, which elevate the risk of schizophrenia in adult life. Influenza infection is a widely discussed causal factor in the relation to schizophrenia. The paper is a review of the studies on the theme of exposition to viral infections in foetal life – in connection with schizophrenia morbidity in adult life. Many of such studies, and yet not all of them show such a relationship.

Aim: The aim of our study was to find the effect of influenza exposition in foetal life on the increase in schizophrenia morbidity of the Polish population, by applying the seasonal decomposition method.

Method: All persons discharged from hospitals in Poland with a diagnosis of schizophrenia in the years 1997–2000 were taken up for the study. The data on the population births in the given months of the period 1964–1984 was also used. Monthly indices of the number of births of patients with a diagnosis of schizophrenia per 10,000 live births in the general population of men and women was applied in order to eliminate the seasonal variability due to the unstable number of births in the general population. The number of influenza cases in Poland was divided by the number of inhabitants and multiplied by 10,000 thus forming indices of influenza cases in the subsequent months of the period studied. The seasonal decomposition method – Census I – was used for the basic analyses – this being one of the methods of time interval analyses available in the Statistica programme.

Results: The study results show that exposition to influenza infections 2–4 months prior to birth may be a risk factor in schizophrenia development in adult life.

Słowa klucze: schizofrenia, grypa, epidemiologia

Key words: schizophrenia, influenza, epidemiology

Hipoteza, że schizofrenia jest powodowana przez czynniki infekcyjne, została wysunięta już w połowie XIX wieku. W 1845 r. francuski neurolog Jean Esquirol

napisał: „Wielu autorów zapewnia, że obłąd występuje epidemicznie”. W 1874 r., gdy znano już bakterie, w „American Journal of Insanity” opublikowano artykuł „O bakteryjnej teorii chorób”. W 1911 r. Eugen Bleuler sugerował, że związek pomiędzy schizofrenią a procesem infekcyjnym wymaga badań w przyszłości. W 8 lat później Emil Kraepelin dodał, że infekcje w wieku rozwojowym mogą być przyczyną schizofrenii. Karl Menninger w 1928 r. jako pierwszy pisał o przypuszczalnej roli grypy w patogenezie schizofrenii.

Jest wiele dowodów świadczących o rodzinnym występowaniu schizofrenii, co sugerowałoby istnienie indywidualnych predyspozycji genetycznych do tej choroby. Torrey i Yolken [1] postulują, że mogą występować rodzinne czynniki ryzyka zachorowania na schizofrenię, inne niż genetyczne. Badania epidemiologiczne wskazują na istnienie różnych czynników środowiskowych podnoszących ryzyko zachorowania na schizofrenię. Takimi czynnikami występującymi rodzinnie mogą być infekcje, zwłaszcza wirusowe, jak również skłonność do przyjmowania przez matki leków w czasie ciąży. Harvey i wsp. [2] postulują, że czynnikiem ryzyka zachorowania na schizofrenię może też być zagęszczenie osób w miejscu zamieszkania i niższy status socjoekonomiczny. Sham i wsp. [3] piszą o zwiększonym ryzyku zachorowania w przyszłości jeszcze nienarodzonego dziecka na schizofrenię, gdy podczas ciąży z nim starsze rodzeństwo ma 3–4 lata. Badacze sugerują, że wynika to z tego, że dzieci w tym wieku są źródłem infekcji wirusowych. Drobnoustroje mogą być przenoszone wśród członków rodziny, ale również wewnątrzmacicznie w czasie ciąży. Torrey i Yolken [1] przytaczają badania, których autorzy donoszą, że w domach rodzinnych osób ze schizofrenią w dzieciństwie częściej na poziomie istotności statystycznej hodowano takie zwierzęta domowe, jak psy i koty.

Levis i wsp. [4], Yolken i Torrey [5], Torrey i wsp. [6], Mortensen i wsp. [7], Tsuang [8] piszą, że ryzyko zachorowania na schizofrenię osób urodzonych w obszarach o najwyższym stopniu zaludnienia jest 1,5–2 razy wyższe w porównaniu z osobami urodzonymi na obszarach wiejskich.

Wessely i wsp. [9] oraz Harrison i wsp. [10] donoszą o zwiększonym ryzyku zachorowania w drugim pokoleniu imigrantów, wyjaśniając to narażeniem w czasie ciąży z nimi na czynniki infekcyjne niespotykane w kraju pochodzenia.

Szeroko dyskutowanym w literaturze infekcyjnym czynnikiem ryzyka zachorowania dziecka w przyszłości na schizofrenię są infekcje grypy, szczególnie w drugim trymestrze ciąży z nim. Badania te różnią się pod względem metodologicznym. Część badaczy próbowała znaleźć odpowiedź na podstawie badań populacji.

Sham i wsp. [3] badali związek pomiędzy urodzeniami pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wg ICD-8 lub ICD-9, hospitalizowanych w latach 1970–79 w Anglii i Walii (14 830 osób), a ekspozycją na infekcje grypy w latach 1939–60 przypadające na okres ich życia płodowego. Badacze do analiz posłużyli się zgeneralizowanym modelem regresji. Wyniki badań wskazywały, że ekspozycja na infekcje grypy dwa – trzy miesiące przed narodzeniem zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię. Autorzy obliczyli, że 1–2% wszystkich przypadków schizofrenii może wiązać się z infekcjami grypy.

Adams i wsp. [11] badali związek pomiędzy urodzeniami pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zarejestrowanymi w Szkocji w latach 1932–60 (16 960 osób), An-

glii w latach 1921–60 (22 021 osób) oraz w Danii w latach 1911–65 (18 723 osoby), a ekspozycją na infekcje grypy. Badacze potwierdzili wzrost liczby zachorowań wśród osób narażonych na grypę dwa – trzy miesiące przed narodzeniem jedynie w populacji angielskiej. Natomiast epidemia wirusa grypy A2 w 1957 r. miała wpływ na wzrost liczby zachorowań wśród kobiet, które były narażone na działanie wirusa w trakcie drugiego trymestru życia płodowego, we wszystkich trzech państwach.

Takei i wsp. [12] do badań włączyli 3827 osób urodzonych w Anglii i Walii pomiędzy 1938 a 1965 rokiem. Zanotowano w tym czasie 11 epidemii grypy. Liczba urodzeń dzieci płci żeńskiej, które później zachorowały na schizofrenię, eksponowanych na infekcje grypy w 5 miesiącu przed narodzeniem, wzrosła o 14%. U mężczyzn efekt nie osiągał poziomu istotności statystycznej. Badacze do analiz użyli zgeneralizowanego modelu regresji.

Takei i wsp. [13] do badań włączyli 9462 osoby z Danii urodzone pomiędzy 1915 a 1970 rokiem. Ekspozycja na infekcje grypy 4 miesiące przed narodzeniem w sposób istotny łączyła się z podwyższeniem zachorowania na schizofrenię (liczba urodzeń pacjentów ze schizofrenią wzrosła o 12%). Autorzy, korzystając ze zgeneralizowanego modelu regresji, oszacowali populacyjny współczynnik ryzyka na 1,4%. Tak więc, wg nich, infekcje grypy w czasie ciąży matki nie są głównym czynnikiem ryzyka zachorowania dziecka na schizofrenię.

Inni badacze badali wpływ pojedynczych epidemii grypy na wzrost liczby zachorowań na schizofrenię. Susser i wsp. [14] zbadali wpływ epidemii grypy A2 w 1957 r. w Holandii. Obliczyli ryzyko względne (RR) zachorowania na schizofrenię dla osób urodzonych od stycznia do maja 1958 r., czyli eksponowanych na epidemię od 2 do 7 miesiąca życia płodowego, w porównaniu z pacjentami chorującymi na schizofrenię urodzonymi w tych samych miesiącach w latach 1956, 1957, 1959 i 1960, i urodzeniami w ogóle. Okazało się, że ryzyko nie wzrosło w sposób istotny.

McGrath i wsp. [15] do badań wybrali trzy epidemie grypy: w 1954 r. (odmiana wirusa A1) oraz w latach 1957 i 1959 (odmiana wirusa A2) w Australii. Do badań włączyli 7858 osób hospitalizowanych do 1988 r. z rozpoznaniem schizofrenii wg ICD-8 lub ICD-9. Urodzenia pacjentów porównywali z urodzeniami w populacji ogólnej. Zauważyli wzrost zachorowań na schizofrenię wśród urodzonych cztery miesiące po wybuchu epidemii grypy A1 w 1954 r. (głównie wśród płci męskiej). Wzrost zachorowań na schizofrenię nieoczekiwanie pojawił się również wśród urodzonych dziesięć miesięcy od początku tej epidemii grypy. Zauważono wzrost zachorowań na schizofrenię wśród urodzonych w pierwszym miesiącu epidemii grypy z 1957 r., a w piątym miesiącu urodziło się istotnie więcej kobiet z tym rozpoznaniem. Nie zaobserwowano takiego zjawiska wśród mężczyzn. Epidemia grypy w 1959 r. wystąpiła o trzy miesiące wcześniej niż poprzednio opisane i nie spowodowała wzrostu liczby zachorowań na schizofrenię.

Izumoto i wsp. [16] badali wpływ trzech epidemii grypy w 1957 r. w Japonii. Do badań włączono 188 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii urodzonych od lutego 1957 r. do września 1958 r. W grupie kontrolnej znaleźli się pacjenci urodzeni w ciągu 2 lat poprzedzających i następujących po badanym okresie, jak również urodzenia żywe w populacji. Zauważono u kobiet urodzonych po wymienionych wyżej epidemiach,

a eksponowanych na wirus grypy w piątym miesiącu życia płodowego, wzrost zachorowań na schizofrenię. Liczba zachorowań wśród kobiet wzrosła ponad dwukrotnie. Nie zauważono takiego efektu wśród mężczyzn chorujących na schizofrenię.

Niektórzy badacze podeszli do problemu zupełnie inaczej. Na przykład Mednick i wsp. [17] do badań włączyli 25 osób chorych na schizofrenię, urodzonych w latach 1957–58 w Helsinkach, których matki w czasie ciąży z nimi przeszły infekcje grypy. U 13 z 15 osób (86,7%) infekcja miała miejsce w drugim trymestrze ciąży, a u 2 z 10 osób (20%) – w pierwszym lub trzecim. Różnica osiągnęła poziom istotności statystycznej, oceniany za pomocą dokładnego testu Fishera.

Wright i wsp. [18] badaniem objęli 121 osób z rozpoznaniem schizofrenii i za pomocą retrospektywnego ustrukturalizowanego wywiadu zbierali dane o przebiegu ciąży od ich matek. Istotnie częściej matki pacjentów ze schizofrenią przebyły infekcje grypy w drugim trymestrze ciąży ($n=14$) niż w pierwszym i trzecim ($n=2$). Komplikacje położnicze występowały pięć razy częściej w tej grupie, a waga urodzeniowa była niższa o 210 g. Grupy kontrolnej nie było. W obu przytoczonych badaniach analizowane grupy były bardzo małe.

Selten i Slaets [19] oraz Grech i wsp. [20] badali wpływ pandemii odmiany A2 wirusa grypy w 1957 r. w Holandii. Do obydwu badań zakwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii według ICD-9 hospitalizowanych w latach 1978–1991. W obydwu badaniach badacze nie wykazali istotnego związku pomiędzy wewnątrzmacicznym narażeniem na grypę a zwiększeniem ryzyka zachorowania na schizofrenię w porównaniu z urodzeniami pacjentów z później rozpoznaną schizofrenią w 4 sąsiadujących z pandemią tego wirusa lat.

Cel

Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu ekspozycji na infekcje grypy w życiu płodowym na wzrost liczby zachorowań na schizofrenię w populacji polskiej, z zastosowaniem metod dekompozycji sezonowej.

Badane grupy

Do badań użyto komputerowych baz danych Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia Instytutu Psychiatrii i Neurologii z lat 1997–2000. Bazy te oparte są na informacjach z indywidualnych kart statystycznych pacjentów ze wszystkich szpitali psychiatrycznych w Polsce. Wykorzystano dane pochodzące z oddziałów całodobowych. Schizofrenię rozpoznawali lekarze na podstawie rutynowych, niestandardyzowanych badań klinicznych i przypisywali alfanumeryczne kody z klasyfikacji ICD-10.

Tabela 1 przedstawia liczbę Polaków hospitalizowanych w poszczególnych latach z tym rozpoznaniem.

Połączono bazy danych Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia z lat 1997–2000. W celu uniknięcia duplikowania osób, które w ciągu 4 lat wielokrotnie trafiały do szpitala, założono klucz wykorzystując zmienne: imię, nazwisko, data urodzenia i płeć. Do bazy

danych z 1997 r. dołączano kolejno dane z następnych lat. Wśród hospitalizowanych w 1998 r. 13 610 osób (43,5%) nie zostało włączonych, ponieważ już wcześniej znalazły się w bazie danych z 1997 r. Podczas rozszerzania bazy o dane z 1999 r. takich osób było 16702 (53,9%). Natomiast podczas dołączania danych z 2000 r. 19 043 osoby

Tabela 1

Liczba Polaków hospitalizowanych w latach 1997–2000 z rozpoznaniem schizofrenii

| Rok | Liczba Polaków hospitalizowanych z rozpoznaniem schizofrenii |
|------|--|
| 1997 | 31 864 |
| 1998 | 31 266 |
| 1999 | 30 998 |
| 2000 | 31 165 |

nie zostały włączone (61,1%).

W połączonej bazie danych znalazły się 75 863 osoby hospitalizowane z rozpoznaniem schizofrenii. Do badania włączono tylko osoby urodzone w latach 1964–1984 r., tj. 21 835 osób. W badanej grupie chorych na schizofrenię ilościowo przeważali mężczyźni (13 091 osób tj. 59,9%) nad kobietami (8 744 osób, tj. 40,1%). Przewagę mężczyzn w badanej grupie można łączyć z ich wcześniejszym wiekiem zachorowania. Wśród mężczyzn szczyt zachorowań występuje około 5 lat wcześniej niż u kobiet. Prawdopodobieństwo znalezienia się mężczyzn w badanej grupie było większe, ponieważ wiek włączonych osób nie pokrywał pełnego zakresu wieku uważanego za wiek ryzyka zachorowania (15–45 lat). Najstarsze osoby włączone do badania miały 36 lat. Mężczyźni częściej pozostawali w stanie wolnym. Kobiety prawie dwukrotnie częściej zakładały własną rodzinę, były też lepiej wykształcone.

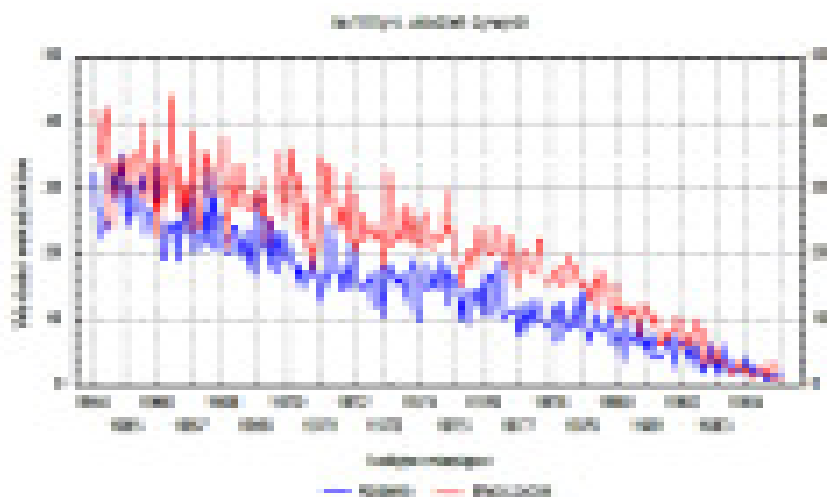
Jako grupy referencyjnej użyto danych o urodzeniach żywych wg miesięcy, w Polsce, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny. Najstarsze dane o urodzeniach w Polsce wg miesięcy są dostępne od stycznia 1964 r. Stanowi to pewne ograniczenie dla analiz statystycznych, ale nie uniemożliwia poprawnego wnioskowania.

W latach 1964–1984 urodziło się w Polsce 12 941 465 osób – 6 274 066 kobiet i 6 667 399 mężczyzn.

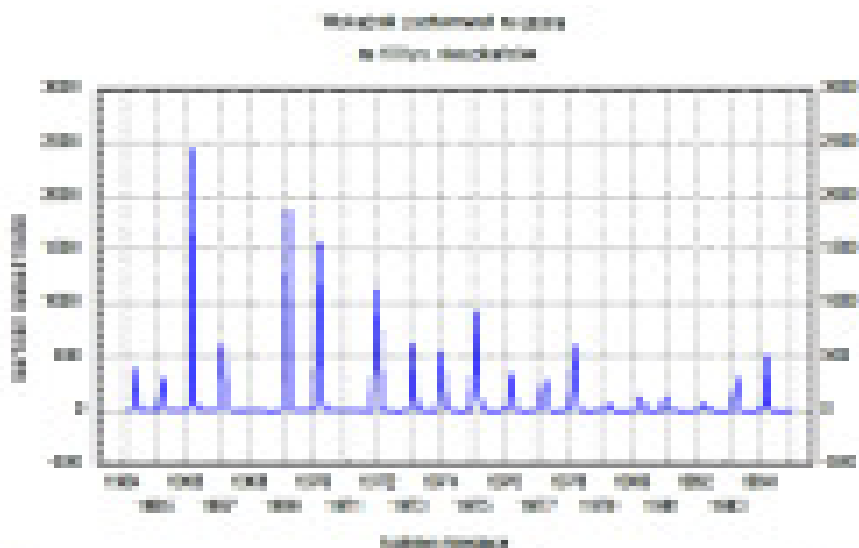
W celu wyeliminowania sezonowej zmienności, wynikającej z wahań liczby urodzeń w populacji ogólnej, utworzono miesięczne wskaźniki urodzeń pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii na 10 tys. urodzeń żywych wg płci w populacji ogólnej.

Dane o zachorowaniach na gripę w poszczególnych miesiącach od stycznia 1964 r. do grudnia 1984 r. uzyskano w Państwowym Zakładzie Higieny. W badanym okresie zanotowano łącznie 45 845 256 zachorowań. Liczbę zachorowań na gripę podzielono przez liczbę mieszkańców i pomnożono przez 10 tys., tworząc wskaźnik zachorowań na gripę.

Metoda



Rys. 1. Wskaźniki urodzeń pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii na 10 tys. urodzeń żywych, wg płci, w kolejnych miesiącach od 1964 do 1984 r.



Rys. 2. Wskaźniki zachorowań na grype na 10 tys. mieszkańców w kolejnych miesiącach od 1964 do 1984 r.

Podstawową metodą była analiza szeregów czasowych Census I dostępna w programie Statistica v. 5.5A. Analiza szeregów czasowych ma dwa główne cele: (a) wykrywanie natury zjawiska reprezentowanego przez sekwencję obserwacji i (b) prognozowanie (przewidywanie przyszłych wartości szeregu czasowego). W obecnej pracy skupiono się na części pierwszej.

Tak, jak w większości innych analiz, w analizie szeregów czasowych zakłada się, że w danych można wyodrębnić składnik systematyczny oraz losowy (szum, zakłócenia),

który utrudnia identyfikację struktury zjawiska. Większość technik analizy szeregów czasowych wiąże się z pewnymi formami filtrowania szumu w celu uwidocznienia składnika systematycznego. Istnieją techniki separacji w szeregu zmienności systematycznej (trendu i sezonowości) od fluktuacji losowych. Służy do tego celu na przykład klasyczna metoda dekompozycji sezonowej.

W metodzie tej zakłada się, że szereg czasowy składa się z czterech różnych składników:

- 1 – składnika sezonowego (określanego jako S_t , gdzie „t” oznacza określony punkt w czasie)
- 2 – składnika trendu (T_t),
- 3 – składnika cyklicznego (C_t) oraz
- 4 – składnika nieregularnego (losowego, błędu) (I_t).

Szczegółowa zależność funkcyjna między tymi składnikami przybiera następującą formę multiplikatywną: $X_t = T_t * C_t * S_t * I_t$

X_t określa tutaj wartość obserwowaną szeregu czasowego w czasie t.

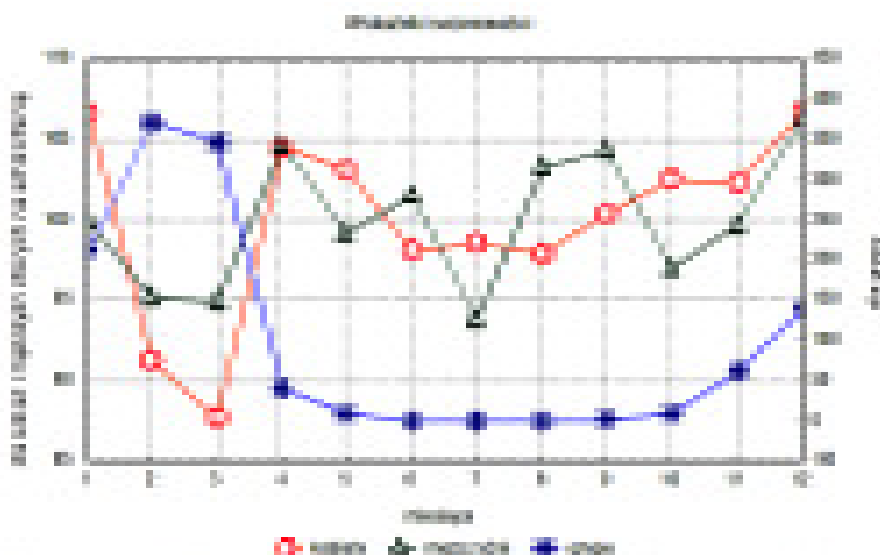
Różnica między składnikiem cyklicznym a sezonowym polega na tym, że ten drugi pojawia się w regularnych (sezonowych) odstępach, podczas gdy czynniki cykliczne mają zwykle dłuższy czas trwania, który może być zmienny z cyklu na cykl.

Wyniki

Dokonano dekompozycji sezonowej wskaźników urodzeń kobiet i mężczyzn chorujących na schizofrenię na 10 tys. urodzeń. Podobnie dokonano dekompozycji sezonowej wskaźnika zachorowań na grypę na 10 tys. mieszkańców.

Uzyskane wskaźniki sezonowości grypy cofnięto w czasie tak, by przypadają na różne miesiące ciąży. Następnie obliczono korelacje pomiędzy wskaźnikami sezonowości urodzeń kobiet i mężczyzn, którzy w życiu dorosłym zachorowali na schizofrenię, a przesuniętymi w czasie wskaźnikami sezonowości zachorowań na grypę w populacji. Korelacja wskaźników sezonowości urodzeń pacjentek z rozpoznaniem schizofrenii ze wskaźnikami zachorowań na grypę przesuniętymi w czasie o 2–3 miesiące była wysoka i osiągała poziom istotności statystycznej, natomiast przy opóźnieniu o 4 miesiące nadal była istotna statystycznie, jednak była słabsza. Niższe wartości korelacji uzyskano dla wskaźników sezonowości urodzeń mężczyzn eksponowanych na grypę w 2–3 miesiące przed narodzeniem. Szczegóły przedstawiono w tabeli 2.

Omówienie



Rys. 3. Wartości wskaźników sezonowości urodzeń kobiet i mężczyzn chorujących na schizofrenię na 10 tys. urodzeń (lewa skala) oraz zachorowań na grypę na 10 tys. mieszkańców (skala prawa)

Tabela 2

Korelacje pomiędzy wskaźnikami sezonowości dla współczynników urodzeń pacjentów ze schizofrenią na 10 tys. urodzeń żywych a przesuniętymi w czasie wskaźnikami sezonowości i współczynnikami zachorowań na grypę na 10 tys. mieszkańców

| Płeć | Cofnięcie w miesiącach | | | | | | |
|-----------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | -1 | -2 | -3 | -4 | -5 | -6 | -7 |
| Kobiety | 0,0916 p=0,153 | 0,5837 p=0,000 | 0,4294 p=0,000 | 0,2011 p=0,002 | 0,0571 p=0,373 | -0,0878 p=0,171 | -0,1053 p=0,100 |
| Mężczyźni | -0,1198 p=0,061 | 0,2891 p=0,000 | 0,3358 p=0,000 | 0,0128 p=0,842 | 0,0927 p=0,148 | 0,2456 p=0,000 | -0,0759 p=0,237 |

Przedstawione wyniki badań wskazują na korelację pomiędzy wskaźnikami sezonowości urodzeń, szczególnie kobiet chorych na schizofrenię, a cofniętymi o 2–3 miesiące wskaźnikami sezonowości zachorowań na grypę. Podobne wyniki otrzymali Sham i wsp. [3] oraz Adams i wsp. [11] na podstawie danych o populacji. Oszacowali oni, że ekspozycja na infekcje grypy 2–3 miesiące przed narodzeniem zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię, co przy założeniu, że ciąża kończy się o czasie i rozwiązanie następuje w końcu miesiąca, oznaczałoby, że infekcje grypy wystąpiły w szóstym lub siódmym miesiącu ciąży. Należy pamiętać, że McDonald i Murray [21] piszą, że wśród pacjentów ze schizofrenią przedwczesne narodziny zdarzają się sześciokrotnie częściej niż w populacji ogólnej. Można by przypuszczać, że infekcje grypy przypadają na okres pomiędzy czwartym a siódmym miesiącem ich życia płodowego. Tak więc występowałyby one w okresie drugiego trymestru ciąży i na

początku trzeciego. Otrzymane wyniki są zgodne z przytaczanymi wyżej wynikami innych autorów. Również Takei i wsp. [12], McGrath i wsp. [15] oraz Izumoto i wsp. [16] pisali o wpływie ekspozycji na infekcje grypy na wzrost liczby zachorowań na schizofrenię, głównie wśród kobiet.

Biorąc jednak pod uwagę fakt, że szczyt zachorowań na grypę występuje w lutym i marcu, można wnioskować, iż grypa mogłaby zwiększać ryzyko zachorowania na schizofrenię jedynie wśród urodzonych w kwietniu, maju – kiedy to obserwujemy mniejszy szczyt w sezonowości urodzeń.

Ograniczeniem tych badań, podobnie jak i innych retrospektywnych badań epidemiologicznych opartych na współczynnikach rozpowszechnienia schizofrenii i współczynnikach zapadalności na grypę, jest to, że nie ujmuje faktycznego narażenia poszczególnych płodów na działanie wirusa grypy.

Bayer i wsp. [22] przedstawiają „hipotezę dwóch uderzeń”, w której starają się połączyć udział czynników genetycznych i środowiskowych. Pierwszym uderzeniem miałyby być dysfunkcja (mutacja) genu prowadząca do deficytów w budowie sieci neuronalnej. Drugie uderzenie stanowiłyby czynniki środowiskowe, jak na przykład infekcje wirusowe, modulujące czynność zmutowanego genu i w konsekwencji prowadzące do zapoczątkowania psychozy.

Sham i wsp. [3] piszą, że działanie wirusów grypy na mózg rozwijającego się płodu może polegać na bezpośrednim efekcie cytopatycznym, bądź ten wpływ może wywierać neuroaminidaza będąca składnikiem wirusa. Działanie to może również zależeć od odpowiedzi organizmu na infekcję. Taylor [23] odwołując się do czynników immunologiczno-biochemicznych pisze, że immunoglobuliny klasy G (IgG), produkowane w czasie infekcji grypy, w przeciwieństwie do innych klas immunoglobulin, mogą być aktywnie transportowane poprzez łożysko do płodu. IgG mogą przyłączać się i hamować lipokortynę (annexin V), która jest szeroko rozpowszechnionym białkiem w łożysku o działaniu antykoagulacyjnym. Lipokortyna łączy się silnie z fosfolipidami błonowymi i hamuje działanie fosfolipazy A₂ (PLA₂). Podwyższony poziom immunoglobulin może podwyższać aktywność PLA₂ i w konsekwencji podwyższać poziom wolnego kwasu arachidonowego, który jest głównym mediatorem odpowiedzi immunologicznej i jest niezbędny do rozwoju mózgu. Podwyższenie poziomu PLA₂ może odgrywać rolę w niszczeniu neuronów u płodu i powodować zaburzenia jego rozwoju, ujawniające się jako schizofrenia w dorosłym życiu. Przeciwciała skierowane przeciwko lipokortynie mogą też powodować urodzenia martwe. Torrey i wsp. [24, 25] piszą o korelacji pomiędzy urodzeniami martwymi a urodzeniami osób, u których w życiu dorosłym rozwinęła się schizofrenia. Podwyższony poziom PLA₂ odkryto również u nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Bayer i wsp. [22] piszą, że grypa matki przypadająca na okres drugiego trymestru ciąży może zaburzać również rozwój płodu i predysponować do komplikacji okołoporodowych oraz mniejszej wagi urodzeniowej.

U pacjentów chorujących na schizofrenię są opisywane uszkodzenia mózgu, wykazane w badaniach neuroobrazowych, takie jak: zmniejszenie objętości kory czołowej oraz zaburzenia w budowie cytoarchitektonicznej kory mózgu mające początek w drugim trymestrze życia płodowego [26].

Wiele z opisanych powyżej efektów nie jest specyficznych jedynie dla infekcji grypy. Zachorowanie na grypę może predysponować do innych infekcji. Dlatego również był badany udział innych czynników infekcyjnych działających w czasie ciąży. Tam i Sewell [27], Torrey i wsp. [24] oraz McDonald i Murray [21] wymieniają oprócz grypy inne choroby zakaźne: błonicę, zapalenie płuc, odrę, ospę wietrzną, poliomyelitis, toksoplazmozę, zakażenia wirusami Coxackie B, cytomegalowirusem, wirusem herpes simplex typu 2 oraz wirusem różyczki.

Lobato i wsp. [28] wysuwają hipotezę, że odpowiedzialne za wzrost liczby zachorowań na schizofrenię są raczej leki przeciwwzapalne stosowane przez kobiety ciężarne w przebiegu infekcji wirusowych. Mogą one powodować zaburzenia rozwoju ośrodkowego układu nerwowego. Wiadomo, że kwas acetylosalicylowy ma właściwości antykoagulacyjne i może zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku mózgowego u płodu. McDonald i Murray [21] stwierdzili, że pacjenci ze schizofrenią mieli siedmiokrotnie częściej okołoporodowe urazy ośrodkowego układu nerwowego niż osoby w populacji ogólnej.

Hipoteza wpływu infekcji wirusowych może tłumaczyć inne spostrzeżenia w badaniach epidemiologicznych nad schizofrenią – np. ryzyko zachorowania na nią wśród urodzonych w dużych miastach, a w szczególności w stolicy jest dwukrotnie większe niż wśród urodzonych na obszarach wiejskich, jak pisze Levis i wsp. [4], Yolken i Torrey [5], Mortensen i wsp. [7], Tsuang [8], Jablenski [29].

Wyniki badań nie dają jednoznacznie przekonujących dowodów związku pomiędzy grypą a schizofrenią. Wydaje się, że temat powinien być nadal badany.

PODZIĘKOWANIA: Szczególne podziękowania kieruję pod adresem p. mgr. Czar-kowskiego z Państwowego Zakładu Higieny za udostępnienie danych o zachorowaniach na grypę w Polsce oraz p. dr B. Pietrzykowskiej z Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia z Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

**Èíèíñ èë ýèñð'íççöç' d'èiär íf çíöłèççt äðçd'd'r óálèç=çärñü
dçñè çráièläríç' řççíöðlíçlé ó äçðñèüó?**

Ñiäldéříçí

Äáíáíçí: Ýd'çálèççèřèiäç=íñèçí çññèláiäríç' óèřçüärñ íf nóülnñáiäríçí d'rçèç=íüó ñdłaiäüó óřèñíðia,óálèç=çärñüó dçñè çráièläríç' řççíöðlíçlé. Ä èçñíðrñóðí d'ðlæíñr d'ðiaiaèññ' řçðřèř' äçñèçóññç' ířä çíöłèççíüüé óřèñíðie dçñèř çráièläríç' řççíöðlíçlé, f çèlíüí äðçd'd'íççíé çíöłèççè. Ä ññíñüí d'ðlæíçéí çèñíðrñóðíüé íäçíð íf ñlèó äèç' íè' ýèñð'íççöçè äðçd'd'íççíé çíöłèççè ä d'èiäiäé çççíç íf =çñèi äíèíł =rññüó çráièläríçé řççíöðlíçlé äí äçðñèüé çççíç. Äí èíiäçó ññáiüíç' ó d'ñaiäłdçäríññ' d' äèlíçí ñřèřé ñä' çç,íäířèř äřèłèř íł äí äñłó.

Óíèü: Çráiçíçé d'ðlæérärlèié d'räíñü äüèi çññèláiäríçí äèç' íç' ýèñð'íççöçè äðçd'd'íççíé çíöłèççè ä çççíç d'èiär íf óálèç=íçíçí =çñèř çráièläríçé řççíöðlíçlé ä d'ñèüñèřé d'ñd'óè' öçç, ñ d'ðçèlíçíçlé èíñiäia äłèjëd'íççöçè íñalèüüüó ñłçíiä äiär.

Èíñia: Äè' çññèláiäríçé çñd'ñèüçiaiäíü äřñü d'íçálíç' èçö,äüð'èññíüüó ä 1997–2000 äiäró ççí äñłó d'ñçöçrñdè=íñèçó äíèüüçó ä Dñèürł í äçráiççíé řççíöðlíçç. Çñd'ñèüçiaiäíü ñřèçí äř=íüł í d'íçálíçè äíñlé ä d'ñd'óè' öçç ä íñalèüüüó èíñ' óřó ä 1964–84 äiäró. Äè' çñèçç=łíç' ñłçíiäé çççíç=çäíññç, èñóia' üłé çç çráiçíçé =çñèř d'íçálíçé ä íäulé d'ñd'óè' öçç d'ðèi' ñü èíñ' =íüł d'ñèřçrñlèç d'íçálíçé d'röçlíñia ñ äçráiççíé řççíöðlíçç íf 10 000 d'íçálíçé èçäüó äíñlé ä íäulé d'ñd'óè' öçç äè' èíiüçí ç èóç=çí. ×çñèi çráièläríçé äðçd'd'íçè ä Dñèürł d'rçälèíiñ =łdłç =çñèi èçñíçé ç óèíçíiñ =łdłç 10 000, íäðřçíäüär', ñ.í., d'ñèřçrñlèç çráièläríçé äðçd'd'íçè ä í=łdłaiüó èíñ' óřó ä çññèláiäríçé d'íçáiäí.

Äë ïñîãíúó ïířëçîã çñđřëüçîãřî çëřññë÷łñęçë éłñîã äłęîđ'îççöçë â ñłçîířó äîãř Öłîçón I – ïãñîã çç éłñîãîã ïířëçřř äđłéłíúó đđłéłçónęîã,äîññóđ'úó â đđîãđřëéł Ññřñçññçř.

Đłçóëüññű: Đłçóëüññű çññéłäîãřîçé óęřçüãřñ íř óřęñ, ÷ñî ýęñđ'îççöç' íř äđçđ'đîçîé çíółęöçë íř äãř÷łñúđł éłñ'ór đ'łđłä đíçäłíçé đłäłíęř éíçłñ áúññ óřęñđíë đçñęř çřáíéłãřîç' řë-çíóđłíçé äî äçđññéé çëçîç.

Kann die Fötusexposition auf Grippeninfektion das Risiko der Erkrankung an Schizophrenie im Erwachsenenleben erhöhen?

Zusammenfassung

Einführung: Epidemiologische Studien zeigen auf unterschiedliche Milieufaktoren, die das Risiko der Erkrankung an Schizophrenie erhöhen. Ein breit in der Literatur besprochener Risikofaktor der Erkrankung an Schizophrenie ist Grippeninfektion. Der Artikel ist eine Literaturübersicht zu den Meldungen über den Einfluss der Exposition auf Grippeninfektionen im fötalen Leben auf die Zahl der Erkrankungen an Schizophrenie im Erwachsenenleben. Viele von ihnen bestätigen das Auftreten eines solchen Zusammenhanges, aber nicht alle.

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der Exposition auf die Grippeninfektionen im fötalen Leben auf die Zahl der Erkrankungen auf Schizophrenie bei der polnischen Population, bei der Anwendung der Methoden der saisonabhängigen Dekomposition.

Methode: Für die Studie wurden die Geburtsdaten der Personen angewandt, die in den Jahren 1997–2000 aus allen psychiatrischen Krankenhäusern in Polen mit der Diagnose Schizophrenie ausgeschrieben wurden. Es wurden auch die Angaben zu den Geburtsdaten in einzelnen Monaten in den Jahren 1964 - 84 angewandt. Es wurden die Monatsindexe der Geburt der Patienten mit der Diagnose Schizophrenie auf 10 000 lebendige Geburten in der allgemeinen Population für Frauen und Männer gebildet. Die Zahl der Erkrankungen an Grippe in Polen wurde durch die Einwohnerzahl geteilt und durch 10 000 multipliziert, indem man die Indexe für Grippenerkrankungen in den folgenden Monaten in dieser untersuchten Zeit bildete. Für die Grundanalysen wurde die klassische Methode der Saisondekomposition Census I benutzt – eine von den Methoden der Analyse der Zeitreihen, die im Programm Statistica zugänglich ist.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Exposition auf Grippeninfektion in der Zeit zwei bis vier Monaten vor der Geburt ein Risikofaktor für die Erkrankung an Schizophrenie im Erwachsenenleben sein kann.

L'exposition du fœtus à l'infection de la grippe augmente-t-elle le risque de la schizophrénie dans la vie adulte?

Résumé

Introduction: les recherches épidémiologiques attestent l'existence de divers facteurs augmentant le risque de la schizophrénie. La littérature en question discute souvent le risque lié avec la grippe. L'article donne une revue de recherches en question. Plusieurs recherches notent la corrélation de la grippe et de la schizophrénie, certaines la contestent.

Objectif: analyser l'influence de l'exposition du fœtus à l'infection de la grippe sur l'accroissement de la fréquence de la schizophrénie de la population polonaise – avec la méthode de la décomposition saisonnière.

Méthode: on note les dates des naissances des personnes hospitalisées à cause de la schizophrénie au cours des années 1997–2000 dans tous les hôpitaux psychiatriques polonais. On profite aussi des données concernant les naissances des années 1964–84. Pour éliminer les changements saisonniers des naissances on crée les indices mensuels des naissances avec le diagnostic de schizophrénie (pour 10 000 naissances) de la population des femmes et des hom-

mes polonais. Le nombre des infections de la grippe est divisé par le nombre d'habitants et il est multiplié par 10 000 pour créer les indices des infections au cours de la période examinée. Pour l'analyse on emploie la méthode classique de la décomposition saisonnière Census I du programme Statistica.

Résultats: l'exposition aux infections de la grippe au cours de deux-quatre mois avant la naissance peut constituer un facteur du risque de la schizophrénie pendant la vie adulte.

Piśmiennictwo

1. Torrey EF, Yolken RH. *Familial and genetic mechanisms in schizophrenia*. Brain Res. Rev. 2000; 31: 113–117.
2. Harvey CA, Pantelis C, Taylor J, McCabe P, Lefevre K, Campbell PG, Hirsch S. *The Camden surveys II. High prevalence of schizophrenia in an inner London Borough and its relationship to socio-demographic factors*. Brit. J. Psychiatry 1996; 168: 418–426.
3. Sham PC, O'Callaghan E, Takei N, Murray GK, Hare EH, Murray RM. *Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960*. Brit. J. Psychiatry 1992; 160: 461–466.
4. Levis G David A, Andréasson S, Allebeck P. *Schizophrenia and city life*. Lancet 1992; 340: 137–140.
5. Yolken RH, Torrey EF. *Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder*. Clin. Microbiol. Rev. 1995; 8(1): 131–145.
6. Torrey EF, Bowler AE, Clark K. *Urban birth and residence as risk factor for psychoses; an analysis for 1880 data*. Schizophr. Res. 1997; 25: 196–176.
7. Mortensen PB, Pedersen BC, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M. *Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia*. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 603–608.
8. Tsuang M. *Schizophrenia: genes and environment*. Biol. Psychiatry 2000; 47: 210–220.
9. Wessely S, Castle D, Der G, Murray R. *Schizophrenia and Afro-Caribbeans: a case-control study*. Brit. J. Psychiatry 1991; 159: 795–801.
10. Harrison G, Glazebrook C, Hbrewin J, Cantwell R, Dalkin T, Fox R, Jones P, Medley I. *Increased incidence of psychotic disorders in migrants from the Caribbean to the United Kingdom*. Psychiatry Med. 1997; 27: 799–806.
11. Adams W, Kendell RE, Hare EH, Munk-Jørgensen P. *Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English, and Danish data*. Brit. J. Psychiatry 1993; 163: 522–534.
12. Takei N, Sham P, O'Callaghan E, Murray GK, Glover G, Murray RM. *Prenatal exposure to influenza and the development of schizophrenia: is the effect confined to females?* Am. J. Psychiatry 1994; 151: 1117–1119.
13. Takei N, Mortensen PB, Klæning U, Murray RM, Sham PC, O'Callaghan E, Munk-Jørgensen P. *Relationship between in utero exposure to influenza epidemics and risk of schizophrenia in Denmark*. Biol. Psychiatry 1996; 140, 9: 817–824.
14. Susser E, Lin SP, Brown AS, Lumey LH, Erlenmeyer-Kimling L. *No relation between risk of schizophrenia and prenatal exposure to influenza in Holland*. Am. J. Psychiatry 1994; 151, 6: 922–924.
15. McGrath JJ, Pemberton MR, Welham JL, Murray RM. *Schizophrenia and the influenza epidemics of 1954, 1957 and 1959: a southern hemisphere study*. Schizophr. Res. 1994; 14, 1: 1–8.
16. Izumoto Y, Inoue S, Yasuda N. *Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan*. Biol. Psychiatry 1999; 146, 1: 119–124.
17. Mednick SA, Huttunen M0, Machón RA. *Prenatal influenza infections and adult schizophrenia*.

- Schizophr. Bull. 1994; 20(2): 263–267.
18. Wright P, Takei N, Rifkin L, Murray RM. *Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1995; 152, 12: 1714–1720.
 19. Seltén J-P, Slaets JP. *Evidence against maternal influenza as a risk factor for schizophrenia*. Brit. J. Psychiatry 1994; 164, 5: 674–676.
 20. Grech A, Takei N, Murray RM. *Maternal exposure to influenza and paranoid schizophrenia*. Schizophr. Res. 1997; 29, 26(2–3): 121–125.
 21. McDonald C, Murray RM. *Early and late environmental risk factors for schizophrenia*. Brain Res. Rev. 2000; 31: 130–137.
 22. Bayer TA, Falkai P, Maier W. *Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the „Two hit hypothesis”*. J. Psychiatry Res. 1999; 33: 543–548.
 23. Taylor K. *Immune-biochemical interactions in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2000; 44: 245–246.
 24. Torrey EF, Bowler AE, Rawlings R, Terrazas A. *Seasonality of schizophrenia and stillbirths*. Schizophr. Bull. 1993; 19, 3: 557–562.
 25. Torrey EF, Rawlings RR, Ennis JM, Merrill DD, Flores DS. *Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths*. Schizophr. Res. 1996; 18, 21(3): 141–149.
 26. Harrison PJ. *The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation*. Brain 1999; 122: 593–642.
 27. Tam WC, Sewell KW. *Seasonality of birth in schizophrenia in Taiwan*. Schizophr. Bull. 1995; 21, 1: 117–127.
 28. Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Knjinić D, Teruchkin B, Ghisolfi E, Henriques A. *Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia*. Braz. J. Med. Biol. Res. 2001; 34: 155–163.
 29. Jablensky A. *The 100-year epidemiology of schizophrenia*. Schizophr. Res. 1997; 28: 111–125.

Otrzymano: 5.04.2004

Zrecenzowano: 7.06.2004

Przyjęto do druku: 4.10.2004

Adres: I Klinika Psychiatrii i Neurologii
IPiN

