

## **Etiopatogeneza schizofrenii – stan wiedzy na rok 2021**

### **Etiopathogenesis of schizophrenia – the state of the art for 2021**

Janusz Rybakowski

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych

#### **Summary**

In 2021, one-hundred and ten years passed since a Swiss psychiatrist, Eugen Bleuler, introduced a term 'schizophrenia', denoting one of the most severe and stigmatizing psychiatric illnesses. Presently, it is known that the etiopathogenesis of schizophrenia is multifactorial, and a neurodevelopmental theory has been the most important pathogenic concept for more than 30 years. The theory postulates an interaction between genetic predisposition and environmental factors. In recent years, mainly thanks to employing the genome-wide association studies (GWASs), many molecular-genetic processes increasing a predisposition to schizophrenia have been identified. In the article, the role of pregnancy and perinatal period for risk of developing schizophrenia was considered. In patients with schizophrenia, as early as in childhood and adolescence, the disturbances of brain development occur, reflected, among others, by an impairment of cognitive functions. Childhood trauma makes a risk factor for developing schizophrenia and a less favorable course of the illness. The arising of the first psychotic episode is boosted by socio-environmental factors (e.g., migration, urbanicity) and psychoactive substance use, both increasing dopaminergic activity of the brain. In the paper, contemporary knowledge on the pathogenesis of psychotic and deficit symptoms and disturbances of cognitive functions was presented. This was done concerning the neurotransmitters' changes and genetic and neuroimaging studies, with emerging therapeutic implications. At the end of the article, a current position of schizophrenia in the context of dichotomic division of mental disturbances put forward by Emil Kraepelin in 1899 was discussed.

**Słowa klucze:** schizofrenia

**Key words:** schizophrenia

#### **Schizofrenia w psychiatrii Anno Domini 2021**

W 2021 roku przypada 110. rocznica ukucia przez szwajcarskiego psychiatrę Eugena Bleulera (1857–1939) nazwy „schizofrenia” [1]. Bleuler utworzył to pojęcie z dwóch słów greckich: *schizein* („rozszczepiać”) i *phren* („umysł”). W jego rozumie-

niu oznacza to „niespójność” procesów psychicznych w chorobie, której ta nazwa jest deskryptorem. Pojęcie schizofrenii zastąpiło termin *dementia praecox* (łac. *otępienie wczesne*), które w 1899 roku stworzył niemiecki lekarz Emil Kraepelin (1856–1926) na określenie choroby o przebiegu przewlekłym, z wczesnym upośledzeniem funkcji poznawczych [2]. Jako osiowe objawy schizofrenii Bleuler przyjął 4 „A” – czyli autyzm, nieprawidłowy afekt, ambiwalencję i zaburzenia asocjacji myślenia. Natomiast kilka dekad później niemiecki psychiatra Kurt Scheider (1887–1967) jako tzw. objawy pierwszorzędowe schizofrenii (*first rank symptoms*) zaproponował objawy psychotyczne, które w języku angielskim zapamiętuje się jako ABCD (A – *Auditory hallucinations*, B – *Broadcasting of thought*, C – *Controlled thought* – urojenia kontroli myśli i D – *Delusional perception*) [3]. W latach 80. XX wieku pojawiły się koncepcje kliniczne wyodrębnienia występujących u tego samego chorego objawów tzw. pozytywnych (psychotycznych) i negatywnych (deficytowych) [4, 5]. Stanowiło to w pewnym sensie pogodzenie poglądów Kraepelina i Bleulera, faworyzujących objawy deficytu psychicznego (negatywne), oraz Schneidera, który za główne objawy schizofrenii uznał objawy psychotyczne (pozytywne). Natomiast w ostatnich dwóch dekadach nastąpił renesans zainteresowania zaburzeniami procesów poznawczych, obecnie uznawanymi również za objawy podstawowe (*core symptoms*) schizofrenii, co stanowi znów powrót do „źródeł”, czyli do Emila Kraepelina [6].

Nazwa „schizofrenia” używana jest w międzynarodowej klasyfikacji diagnostycznej *International Classification of Diseases* (ICD) oraz amerykańskiej *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM) od początku ich stosowania. W obu klasyfikacjach wyodrębniano podobne, aczkolwiek nie identyczne, postaci tej choroby [7, 8]. W najnowszym wydaniu DSM-5 nie włączono już jednak podtypów schizofrenii [9]. Natomiast przejawem starań o zmniejszenie stygmatyzacji nazwy „schizofrenia” jest działanie psychiatrów japońskich. W 2002 roku w Japonii zmieniono nazwę z *Seishin Bunretsu Byo* („choroba rozszczepienia umysłu”) na *Togo Shitcho Sho* („zaburzenie integracji”) [10].

Tak więc na początku trzeciej dekady XXI wieku w chorobie zwanej schizofrenią można pod względem klinicznym wyróżnić objawy psychotyczne, deficytowe i zaburzenia funkcji poznawczych. Od lat 60. XX wieku badania patogenetyczne dotyczyły głównie objawów psychotycznych, przede wszystkim ze względu na wprowadzenie na początku lat pięćdziesiątych skutecznymi możliwości ich leczenia [11]. Studia nad istotą objawów deficytowych i zaburzeń funkcji poznawczych uległy istotnej intensyfikacji dopiero w latach 90. XX wieku. Obecnie powszechnie przyjmuje się, że etiopatogeneza schizofrenii jest wieloczynnikowa, a najważniejszą koncepcją patogenetyczną tej choroby od ponad 30 lat pozostaje teoria neurorozwojowa. Istotą tej teorii jest założenie, że u chorych na schizofrenię występuje predyspozycja genetyczna do tej choroby i dochodzi do zaburzenia rozwoju mózgu uwarunkowanego różnymi czynnikami, występującego w okresie prenatalnym, okołoporodowym i we wczesnym okresie życia aż do adolescencji. Czyni to mózg bardziej podatnym na czynniki stresowe działające w okresie młodzieńczym i wczesnej dorosłości, takie jak m.in. czynniki środowiskowe i używanie substancji psychoaktywnych. W konsekwencji doprowadza to do klinicznego ujawnienia się choroby, zazwyczaj w postaci pierwszego

epizodu psychotycznego. Hipotezę tę, niezależnie od siebie, sformułowali w 1987 roku brytyjski psychiatra Robin Murray oraz psychiatra amerykański Daniel Weinberger [12, 13]. W trzydziestolecie przedstawienia tej idei obaj badacze opublikowali na jej temat artykuły w „Schizophrenia Bulletin”, w których to artykułach potwierdzają jej naukowe ugruntowanie. Daniel Weinberger w swojej publikacji szczegółowo omawia najnowsze dane co do procesów genetycznych i epigenetycznych dotyczących tej koncepcji [14]. Natomiast Robin Murray najwięcej uwagi poświęca czynnikom środowiskowym doprowadzającym do wyzwolenia pierwszego psychotycznego epizodu choroby. Według niego hipotezę neurorozwojową schizofrenii można obecnie określić jako model rozwojowy czynników ryzyka psychozy (*developmental risk factor model of psychosis*) [15].

W niniejszym artykule zostanie omówiony aktualny stan weryfikacji poszczególnych elementów teorii neurorozwojowej schizofrenii. Przedstawione również będą współczesne dane na temat patogenezy objawów psychotycznych, deficytowych i zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii, głównie w kontekście zmian w zakresie układów neuroprzekątnikowych, oraz wynikające z tego implikacje terapeutyczne. Na zakończenie nastąpi omówienie aktualnej pozycji schizofrenii na tle dychotomicznego podziału zaburzeń psychicznych na *dementia praecox* i *manisch-depressives Irresein* sformułowanego przez Emila Kraepelina ponad 120 lat temu [2].

### Czynniki genetyczne schizofrenii

Istotnym komponentem „genetycznej” części teorii neurorozwojowej jest wskazanie, że wiele genów związanych z predyspozycją do schizofrenii wpływa również na wczesny okres rozwoju mózgu, na jego dojrzewanie i różnicowanie się komórek nerwowych. W zakresie genetyki molekularnej koncepcja neurorozwojowa schizofrenii znalazła pierwsze potwierdzenie w 2002 roku, kiedy to w badaniu populacji Islandii wykazano asocjacje z predyspozycją do schizofrenii zlokalizowanego na chromosomie 8p12 genu neureguliny 1 (*NRG1*), substancji związanej z rozwojem mózgu [16]. Rok wcześniej opublikowano pracę, w której na podstawie analizy translokacji chromosomu 1 u szkockiej rodziny z licznymi przypadkami schizofrenii wskazano na predysponujący do schizofrenii gen *Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1)*, obecny w miejscu 1q42 [17]. W późniejszych badaniach wykazano natomiast, że białko, które koduje *DISC1*, odgrywa istotną rolę w rozwoju i dojrzewaniu mózgu oraz w różnicowaniu i proliferacji neuronów [18].

Od ponad dekady na pierwszy plan w studiach genetycznych wysuwają się badania stosujące metodę asocjacji całego genomu (*genome-wide association study* – GWAS), pozwalające na identyfikację kilku milionów polimorfizmów genów zawartych w genomie. W badaniu GWAS wykonanym w 2008 roku wykazano związek ze schizofrenią genu białka palca cynkowego (*zinc finger protein*) 804 (*ZNF804*) zlokalizowanego na chromosomie 2q32 [19]. Natomiast praca z roku 2009 wskazała na związek predyspozycji do schizofrenii z regionem głównego kompleksu zgodności tkankowej (*Major Histocompatibility Complex* – MHC) obecnego na chromosomie 6p21 [20]. Oba te odkrycia doczekały się replikacji w kolejnych badaniach GWAS.

Najważniejsze jak dotychczas badanie genetyczno-molekularne schizofrenii wykonane metodą GWAS zostało opublikowane w piśmie „Nature” w 2014 roku. Badaniem tym objęto 37 tys. chorych na schizofrenię i 133 tys. osób zdrowych, wykazując asocjację predyspozycji do schizofrenii z polimorfizmem 108 genów. Wśród nich znajdują się gen receptora dopaminergicznego D2 (*DRD2*), geny układu glutaminergicznego i plastyczności tkankowej (*GRM3*, *GRIN2A*, *GRI1*, *SRR*) oraz geny podjednostek kanału wapniowego (*CACNA1C*, *CACNA1I*, *CACNB2*) [21]. W kontekście poligenicznej patogenezy schizofrenii każdy z tych genów może odpowiadać za mniej niż 1% ewentualnego wpływu na występowanie choroby.

W licznych badaniach GWAS wykazano również znaczenie mikroskopowych aberracji chromosomalnych powodujących różne powtórzenia fragmentów genomu (*copy number variation* – CNV) w patogenezie schizofrenii. Stwierdzono je w licznych regionach genomu, najczęściej w okolicach chromosomów 1q21, 15q11 i 22q11 [22, 23]. Aberracje te odgrywają istotną rolę zakłócającą rozwój mózgu w okresie płodowym oraz wczesnodziecięcym. Obok schizofrenii występują one, nawet w większym stopniu, w takich zaburzeniach neurorozwojowych jak autyzm oraz niepełnosprawność intelektualna. Tak więc pod względem obecności CNV schizofrenia wykazuje genetyczne pokrewieństwo z powyższymi zaburzeniami neurorozwojowymi. Natomiast badania dotyczące delecji wspomnianego powyżej regionu 22q11.2, gdzie znajdują się miejsca licznych genów (m.in. genu katechol-O-metyltransferazy – *COMT*), wykazały, że zaburzenie to zwiększa 25-krotnie ryzyko występowania schizofrenii [24].

Współczesne badania wskazują również, że predyspozycja do schizofrenii posiada wspólne elementy genetyczne z innymi chorobami psychicznymi, głównie z chorobą afektywną dwubiegunową. W 2009 roku badacze szwedzcy na podstawie analizy ponad 2 milionów rodzin wykazali genetyczny „overlap” między schizofrenią a chorobą afektywną dwubiegunową: krewni pierwszego stopnia osób z którąś z tych dwóch chorób mieli zwiększone ryzyko zachorowania na oba te zaburzenia [25]. W badaniu GWAS wykazano wspólne geny dla schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej oraz kilku innych zaburzeń psychicznych [26]. Niemniej jednak zidentyfikowano dużą grupę genów charakterystycznych dla schizofrenii, których zestaw tworzy tzw. poligeniczną punktację ryzyka schizofrenii (*polygenic risk score for schizophrenia* – PRSS). Punktacja ta jest szeroko stosowana w różnych badaniach w celu wykazania jej związku z parametrami klinicznymi czy wynikami leczenia farmakologicznego [27].

W schizofrenii występują również zaburzenia o charakterze epigenetycznym, takie jak zaburzona metylacja DNA i modyfikacja histonów, powodujące zmiany ekspresji różnych genów bez wpływu na strukturę genomu. Zaburzenia te stanowią mechanizm pośredniczący dla działania czynników środowiskowych we wczesnym okresie życia i mogą mieć znaczenie w doprowadzeniu do pierwszego epizodu psychiatrycznego [28]. Z nowych metod badawczych uwagę zwraca możliwość analizy sekwencyjnej całego eksomu (*whole exome-sequencing analysis*). Eksom stanowi zbiór wszystkich eksonów, czyli odcinków genu kodujących sekwencję aminokwasów w cząsteczce białka. Metoda ta pozwoliła wykazać utratę funkcji genu *SETD1A*, zlokalizowanego na chromosomie 16p11, kodującego metylację aminokwasu lizyny, zarówno w schi-

zofrenii, jak i innych zaburzeniach neurorozwojowych, takich jak niepełnosprawność intelektualna czy padaczka [29].

Za pokrewne badaniom genetycznym można uznać prace kliniczne, w których wykazano zwiększone ryzyko schizofrenii, gdy ojciec pacjenta był w starszym wieku. Tłumaczy się to wzrostem wraz z wiekiem mutacji *de novo* zachodzących w męskich komórkach rozrodczych [30].

### **Ciąża i okres okołoporodowy a ryzyko schizofrenii**

Ważnym elementem hipotezy neurorozwojowej jest założenie możliwości wpływu na rozwój schizofrenii czynników działających w okresie ciąży i porodu. Cannon i wsp. [31] na podstawie metaanalizy prac wykonanych w XX wieku wyróżniają 3 grupy czynników zwiększających ryzyko schizofrenii: (1) powikłania ciąży (krwawienie, cukrzyca, niezgodność grupy krwi Rh, stan przedzruciawkowy); (2) nieprawidłowy rozwój płodu (obecność wad wrodzonych, niska waga urodzeniowa, mały obwód głowy); i (3) powikłania okołoporodowe (niedotlenienie, atonia macicy, cięcie cesarskie z przyczyn nagłych). Badacze polscy, porównując 50 chorych z pierwszym epizodem psychozy i 50 dobranych osób zdrowych, wykazali zależność między powikłaniami położniczymi oraz niższą punktacją w skali Apgar a późniejszym występowaniem objawów ryzyka psychozy [32].

Najważniejsze czynniki patogenne działające w ciąży i okresie okołoporodowym zwiększające predyspozycję do wystąpienia schizofrenii to niedożywienie płodu, poród przedwczesny, niedotlenienie oraz infekcje. Co do tych ostatnich, w wielu badaniach wykazano znaczenie zakażenia wirusem grypy, głównie w pierwszym trymestrze ciąży. Drugim z kolei drobnoustrojem, w stosunku do którego istnieje najwięcej dowodów w tym zakresie, jest pierwotniak *Toxoplasma gondii*. Dane dotyczące znaczenia wirusa opryszczki HSV-2 (*Herpes Simplex Virus Type 2*) są nadal kontrowersyjne. Mechanizm uszkodzenia mózgu, które może być wektorem predyspozycji do schizofrenii, związany jest z nadmierną aktywacją układu odpornościowego. U matek osób chorych na schizofrenię obserwowano w okresie ciąży i okołoporodowym istotnie podwyższone stężenie prozapalnych cytokin. Stwierdzono również, że aktywacji immunologicznej sprzyja predyspozycja genetyczna, m.in. chodzi o geny *NRG1* i *DISC1* [33].

### **Oslabienie funkcji poznawczych i zaburzenia rozwoju mózgu we wczesnym okresie życia**

Koncepcja *dementia praecox* Kraepelina zakłada upośledzenie funkcji poznawczych na wczesnym etapie rozwoju choroby. Obecnie jednak istnieją dowody, że zaburzenia rozwoju mózgu powodujące osłabienie tych czynności mogą o wiele lat poprzedzać wystąpienie pierwszego epizodu schizofrenii [34]. Badania przeprowadzone w ostatnich dwóch dekadach wskazują na deficyt intelektualny w okresie młodzieńczym u osób, u których później dojdzie do rozwoju schizofrenii [35].

U chorych na schizofrenię zaburzenia rozwoju mózgu występują już od okresu dzieciństwa i doprowadzają w okresie adolescencji do nieprawidłowości w zakresie

„pruning” synaptycznego w korze przedczołowej i skroniowej. Termin *pruning* tłumaczy się jako „przycinanie” synaptyczne, co oznacza usuwanie niepotrzebnych połączeń synaptycznych. U chorych na schizofrenię zjawisko jest nadmiernie nasilone i doprowadza do zmniejszenia liczby elementów postsynaptycznych w wymienionych strukturach mózgu [36]. Jest to jedna z najistotniejszych przyczyn związanych z narastającym deficytem funkcji poznawczych przed wystąpieniem pierwszego epizodu psychiatrycznego.

Wiele genów związanych z predyspozycją do schizofrenii zlokalizowanych jest w kompleksie HLA na chromosomie 6p21. Wśród nich znajduje się gen *C4* komponentu dopełniacza 4 (*complement component 4*). U chorych na schizofrenię wykazano przewagę obecności allelu genu powodującego nadmierną aktywność tego komponentu. Ponieważ u myszy gen ten ma znaczenie w eliminacji synaps podczas wczesnego okresu rozwoju postnatalnego, wysunięto hipotezę, że u chorych na schizofrenię odgrywa on rolę w procesie nadmiernego „pruning” synaptycznego występującego w okresie adolescencji [37].

Dowody na nieprawidłowości czynności mózgu uzyskane z badań wykonanych u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii wskazują, że nie są one spowodowane progresją choroby ani stosowanym leczeniem farmakologicznym. Już w tym okresie u chorych na schizofrenię występują zaburzenia sieci połączeń międzyneuronalnych, czyli tzw. konektomu (*connectome*) mózgu. Zaburzenia takie w zakresie połączeń istoty białej, szczególnie w korze przedczołowej i skroniowej, badacze holenderscy stwierdzili zarówno u chorych, u których korelowały one z osłabieniem sprawności intelektualnej, jak i u ich krewnych pierwszego stopnia [38, 39]. U takich pacjentów stwierdza się też nieprawidłowości procesu synchronizacji oscylacji neuronalnych, które również wykazują korelację z deficytami funkcji poznawczych [40].

### Trauma wczesnodziecięca w patogenezie schizofrenii

Przeżycie traumy wczesnodziecięcej może wpływać na późniejsze ryzyko występowania i na przebieg schizofrenii. Pionierska praca na ten temat pochodzi z 1999 roku, a badacze izraelscy wykazali w niej, że utrata rodziców, głównie do 9. roku życia, zwiększa 3,8 razy ryzyko zachorowania na schizofrenię [41]. W XXI wieku nastąpił dynamiczny rozwój badań w tym zakresie. Wskazuje się na możliwe mechanizmy neurobiologiczne, za pomocą których negatywne wydarzenia okresu wczesnodziecięcego powodują zwiększenie prawdopodobieństwa zachorowania na schizofrenię i jej mniej pomyślny przebieg. Trauma okresu dziecięcego stanowi ciężkie wydarzenie stresowe powodujące aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, a w następstwie sensytyzację układu dopaminergicznego sprzyjające wystąpieniu pierwszego psychiatrycznego epizodu schizofrenii [42]. Obok zaburzeń osi stresowej konsekwencją negatywnych przeżyć w dzieciństwie są zaburzenia rozwoju mózgu i deficyt funkcji poznawczych. W ich powstaniu istotne znaczenie mają predyspozycja genetyczna i czynniki epigenetyczne [43].

### **Czynniki sprzyjające wyzwoleniu pierwszego epizodu psychotycznego schizofrenii**

W ostatnich dekadach ujawniono dwie istotne grupy czynników sprzyjających wystąpieniu pierwszego psychotycznego epizodu schizofrenii. Wspólnym efektem końcowym ich działania jest prawdopodobnie powodowanie zwiększenia aktywności układu dopaminergicznego mózgu [44]. Do pierwszej kategorii należą czynniki społeczno-środowiskowe, takie jak m.in. zjawisko migracji oraz zamieszkiwanie w dużych miastach. Ostatnia metaanaliza wpływu procesu migracji, jaką wykonali Bourque i wsp. [45], wykazała, że ryzyko występowania zaburzeń psychotycznych, głównie schizofrenii, w pierwszej generacji imigrantów było 2,3-krotnie wyższe w porównaniu z ryzykiem dotyczącym populacji kraju pochodzenia, a w drugiej generacji 2,1-krotnie wyższe. Badacze irlandzcy na podstawie przeglądu piśmiennictwa i prospektywnych badań w Irlandii stwierdzili, że zamieszkiwanie w dużych miastach, w porównaniu z mieszkaniem na wsi, 2-krotnie zwiększało ryzyko występowania schizofrenii u mężczyzn, natomiast ryzyko zachorowania u kobiet było większe 1,34-krotnie [46]. Druga grupa czynników ma charakter biologiczny, a ściślej – farmakologiczny i obejmuje stosowanie substancji psychoaktywnych. Wpływ używania substancji psychostymulujących, takich jak amfetamina czy kokaina, na ryzyko wystąpienia schizofrenii został wielokrotnie potwierdzony [47]. Natomiast w ostatnich latach wskazuje się na możliwość wyzwolenia pierwszego epizodu schizofrenii przez stosowanie kanabinoidów [48].

Ostatnio Guloksuz i wsp. [49] badali interakcję czynników genetycznych i środowiskowych, posługując się poligeniczną punktacją ryzyka schizofrenii (PRSS). Wykazali addycyjną interakcję między punktacją PRSS a traumą wczesnodziecięcą oraz przewlekłym stosowaniem kanabinoidów.

### **Patogeneza objawów psychotycznych, deficytowych i zaburzeń funkcji poznawczych**

Najwięcej informacji odnośnie do patogenezy poszczególnych grup objawów schizofrenii dotyczy zmian w zakresie układów neuroprzekaźnikowych. Często są one poparte badaniami genetycznymi oraz neuroobrazowymi. W części prac wskazuje się na niektóre wspólne mechanizmy objawów deficytowych i zaburzeń procesów poznawczych. Dane związane z neuroprzekaźnikami niosą jednocześnie implikacje farmakoterapeutyczne.

Najważniejszy w zakresie teorii patogenezy i praktyki leczenia schizofrenii okazał się mózgowy układ dopaminergiczny. Wykazanie roli tego układu w mechanizmie działania leków przeciwpsychotycznych w latach 60. XX wieku [50] doprowadziło do rozwoju „dopaminergicznej” koncepcji patogenetycznej objawów psychotycznych. Obecnie uważa się, że w powstawaniu objawów psychotycznych (zwanych także „pozytywnymi”) zasadniczą rolę odgrywa nadczynność dopaminergicznych struktur podkorowych, zwłaszcza kompleksu prążkowiego [51]. W badaniach neuroobrazowych u chorych z zaostrzeniem schizofrenii wykazano zwiększone uwalnianie dopaminy pod

wpływem podawania amfetaminy w prążkowie, co korelowało z nasileniem objawów pozytywnych [52]. Mechanizm nieprawidłowości dopaminergicznej w schizofrenii prawdopodobnie polega na wzmożeniu presynaptycznej syntezy tego neuroprzekaźnika doprowadzającym do jej nadmiernego uwalniania [53]. Neuropsychologiczna koncepcja roli dopaminy w powstawaniu objawów psychotycznych zakłada, że dopamina odgrywa rolę w ocenie istotności (*salience*) dochodzących bodźców. Nadczynność dopaminergiczna powoduje, że wszystkie dochodzące bodźce – niezależnie od ich znaczenia – stają się istotne, co doprowadza do przeciążenia informacyjnego (*information overload*) mózgu. Powstawanie objawów psychotycznych, takich jak urojenia i omamy, stanowi przejaw adaptacyjnej reakcji mózgu na taką sytuację [54].

Jak dotychczas, wszystkie leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu schizofrenii wywierają efekt na układ dopaminergiczny. W większości przejawiają działanie antidopaminergiczne przez blokowanie receptorów typu D2/D3. Dotyczy to zarówno klasycznych, jak i atypowych leków przeciwpsychotycznych [55]. Jak już wspomniano, gen receptora dopaminergicznego *DRD2* został zidentyfikowany w badaniu GWAS jako związany z predyspozycją do schizofrenii [21]. W leczeniu schizofrenii znajdują również zastosowanie częściowi agonści receptorów dopaminergicznych D2/D3, tacy jak aripiprazol, breksiprazol i kariprazyna [56], a ostatnio dołączył do nich lumateperon [57]. W działaniu terapeutycznym atypowych leków przeciwpsychotycznych oraz częściowych agonistów receptorów dopaminergicznych istotne znaczenie ma ich jednoczesny wpływ na receptory serotoninericzne.

Układ dopaminergiczny odgrywa też ważną rolę w patogenezie objawów deficytowych (negatywnych) schizofrenii i upośledzeniu funkcji poznawczych w tej chorobie. Istotne znaczenie ma tu niedoczynność dopaminergiczna, zwłaszcza w zakresie receptorów dopaminergicznych typu D1 w korze przedczołowej [58]. W patogenezie objawów negatywnych obok zmniejszonej aktywności prefrontalnej *DRD1* postuluje się również zmniejszoną czynność dopaminergiczną w jądrze ogoniastym [59]. W badaniu neuroobrazowym stwierdzono deficyt w zakresie uwalniania dopaminy w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, którego nasilenie korelowało z upośledzeniem działania pamięci operacyjnej [60]. Stymulację korowego układu dopaminergicznego w celu uzyskania ewentualnego efektu terapeutycznego w zakresie objawów negatywnych można uzyskać przez blokowanie autoreceptorów dopaminy (amisulpryd), agonistyczne działanie na receptory D2/D3 (aripiprazol, breksiprazol, kariprazyna) oraz przez hamowanie receptorów serotoninericznych 5-HT<sub>2</sub> (większość atypowych leków przeciwpsychotycznych).

Na możliwą rolę serotoniny w patogenezie schizofrenii wskazano już w latach 50. XX wieku, kiedy to odkryto, że substancja o działaniu psychozomimetycznym – dietylamid kwasu lizergowego (LSD) wpływa na układ serotoninericzny [61]. Ponad 60 lat dalszych badań wykazało, że szczególne znaczenie w tym zakresie mają receptory serotoninowe 5-HT<sub>2A</sub>, odgrywające istotną rolę zarówno w rozwoju mózgu, jak i w rozwoju predyspozycji do schizofrenii [62]. W badaniach genetycznych stwierdzono m.in. asocjacje polimorfizmu genu *5-HT2A* z zaburzeniami neurofizjologicznymi w schizofrenii [63] oraz nieprawidłową metylację tego genu w tej chorobie [64]. Blokowanie receptorów 5-HT<sub>2A</sub> w korze przedczołowej może zwiększać aktywność układu dopaminergicznego w tej strukturze mózgu. Ma to znaczenie w działaniu



atypowych leków przeciwpsychotycznych i ich ewentualnym wpływie na objawy deficytowe i zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii [65]. Ostatnio zwraca się uwagę na znaczenie receptorów serotoninerdycznych 5-HT6 i 5-HT7 i możliwość wykorzystania terapeutycznego działania na te receptory [66].

Jak wspomniano, w mechanizmie działania atypowych leków przeciwpsychotycznych oraz częściowych agonistów receptorów dopaminergicznych mamy do czynienia z kombinacją ich wpływu na układ dopaminergiczny (receptory D2/D3) i serotoninerdyczny (receptory 5-HT2A i 5-HT1A). Jeśli zaś chodzi o przeciwpsychotyczne działanie „czystych” leków serotoninerdycznych, to najwięcej danych zgromadzono na temat pimawanseryny, odwrotnego agonisty receptora serotoninerdycznego 5-HT2A. Jego terapeutyczne działanie wykazano w psychozach w chorobie Parkinsona, podjęto też próby ewentualnego zastosowania tego leku w schizofrenii [67].

W połowie lat 90. XX wieku sformułowano glutaminergiczną hipotezę schizofrenii zakładającą osłabienie w tej chorobie aktywności receptora glutaminergicznego N-metyl-D-asparginowego (NMDA) [68]. W dalszych latach ketamina, substancja działająca antagonistycznie na receptor NMDA, posłużyła do stworzenia modelu schizofrenii prezentującego objawy psychotyczne, deficytowe i kognitywne [69], a rola układu glutaminergicznego w predyspozycji schizofrenii zyskała potwierdzenie w licznych badaniach genetyczno-molekularnych [70]. Układ glutaminergiczny ma istotne znaczenie w rozwoju mózgu. W procesie tym dochodzi do wytworzenia się dysfunkcji receptorów NMDA na neuronach GABA-ergicznym we wczesnym okresie życia [71], a do zaburzenia tego przyczyniają się również zmiany epigenetyczne genów układu glutaminergicznego [72]. Jako implikację terapeutyczną zmian układu glutaminergicznego w schizofrenii podaje się próby zastosowania tzw. inhibitorów miejsca glicynowego, stanowiącego część receptora NMDA, dla potencjalizacji leków przeciwpsychotycznych w leczeniu objawów negatywnych [73]. Mimo wstępnych nadziei ostatecznie nie potwierdzono natomiast działania przeciwpsychotycznego środka będącego agonistą metabotropowych receptorów glutaminergicznych typu 2/3 [74].

W zakresie patogenezy zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii można wspomnieć o ustaleniu podłoża uogólnionego deficytu kognitywnego w tej chorobie jako nieprawidłowości w obrębie pętli korowo-móddzkowo-prądkowioowo-wzgórzowej oraz sieci korowych związanych z zadaniami o charakterze pozytywnym i negatywnym (*task positive* i *task-negative*) [75]. Warto przytoczyć również wyniki ostatniego badania genetycznego wskazującego na związek tych zaburzeń z nasileniem zmian o charakterze CNV [76].

### **Schizofrenia a dychotomiczny podział zaburzeń psychicznych Emila Kraepelina**

W 2019 roku minęła 120. rocznica sformułowania fundamentalnej koncepcji podziału zaburzeń psychicznych przez Emila Kraepelina na *dementia praecox* i *manisch-depressives Irresein* [2]. Jak wiadomo, nazwa *dementia praecox* została przez Eugena Bleulera zastąpiona pojęciem schizofrenii, a terminowi *manisch-depressives Irresein* najbliższe jest obecnie pojęcie choroby afektywnej dwubiegunowej. W sen-

się klinicznym dychotomiczna idea Kraepelina została podważona już w roku 1933, kiedy to Jacob Kasanin wprowadził pojęcie psychozy schizoafektywnej [77], a po ponad 50 latach od tego wydarzenia Timothy Crow psychozę tę umieścił w środku zaproponowanego przez niego kontinuum zaburzeń psychicznych [78]. Natomiast istotne zakwestionowanie podziału Kraepelina na gruncie neurobiologicznym miało miejsce w latach 90. XX wieku, kiedy okazało się, że istnieje znaczny „overlap” genów predyspozycji do schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej oraz że tzw. atypowe leki przeciwpsychotyczne działają terapeutycznie w obu tych chorobach. W kontekście teorii neurorozwojowej schizofrenii można jednak zauważyć pewne odrębności neurobiologiczne w porównaniu z chorobą afektywną dwubiegunową w różnych obszarach. Wykazano, że chorzy na schizofrenię podlegają działaniu większej liczby czynników zakłócających rozwój mózgu i wykazują na nie szczególną wrażliwość. W genomie tych chorych istnieją liczniejsze zmiany typu CNV, większe znaczenie mają czynniki infekcyjne w ciąży, urazy okołoporodowe, niektóre sytuacje społeczno-środowiskowe i nadużywanie substancji psychoaktywnych. Zmodyfikowana koncepcja neurorozwojowa głosi, że stanowią one tzw. *second hit* nakładający się na predyspozycję genetyczną. W rezultacie w okresie pierwszego epizodu choroby pacjenci ze schizofrenią – w porównaniu z pacjentami z chorobą afektywną dwubiegunową – wykazują znacznie bardziej nasilone zmiany neuroanatomiczne i zaburzenia czynności poznawczych [79].

Tak więc w kontekście dyskusji na temat aktualności koncepcji Kraepelina wydaje się, że jego dychotomia nadal zachowuje pewną wartość.

### Piśmiennictwo

1. Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke; 1911.
2. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 6 Auflage. Leipzig: Barth; 1899.
3. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1950.
4. Crow TJ. *Molecular pathology of schizophrenia. More than one disease process*. Br. Med. J. 1980; 280(6207): 66–68.
5. Andreasen NC, Olsen S. *Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation*. Arch. Gen. Psychiatry 1982; 39(7): 789–794.
6. Rybakowski J. *Pół wieku obserwacji uczestniczącej w psychiatrii. Część I: schizofrenia*. Psychiatr. Pol. 2020; 54(3): 405–419.
7. *International Classification of Diseases. Tenth Edition. ICD-10. Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Geneva: World Health Organization; 1992.
8. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
9. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth edition (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
10. Sato M. *Renaming schizophrenia: A Japanese perspective*. World Psychiatry 2006; 5(1): 53–55.

11. Delay J, Deniker P, Harl J-M. *Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective*. Ann. Med. Psychol. (Paris) 1952; 110(2 1): 112–131.
12. Murray RM, Lewis SW. *Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?* Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) 1987; 295(6600): 681–682.
13. Weinberger DR. *Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1987; 44(7): 660–669.
14. Weinberger DR. *Future of past days: Neurodevelopment and schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2017; 43(6): 1164–1168.
15. Murray RM, Bhavsar V, Tripoli G, Howes O. *30 years on: How the neuro-developmental hypothesis of schizophrenia morphed into the developmental risk factor model of psychosis*. Schizophr. Bull. 2017; 43(7): 1190–1196.
16. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S i wsp. *Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia*. Am. J. Hum. Genet. 2002; 71(4): 877–892.
17. Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. *Schizophrenia and affective disorders—co-segregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: Clinical and P300 findings in a family*. Am. J. Hum. Genet. 2001; 69(2): 428–433.
18. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskva V i wsp.; Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration. *Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up*. Nat. Genet. 2008; 40(9): 1053–1055.
19. International Schizophrenia Consortium; Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF i wsp. *Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder*. Nature 2009; 460(7256): 748–752.
20. Brandon NJ, Millar JK, Korth C, Sive H, Singh KK, Sawa A. *Understanding the role of DISC1 in psychiatric disease and during normal development*. J. Neurosci. 2009; 29(41): 12768–12775.
21. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci*. Nature 2014; 511(7510): 421–427.
22. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM i wsp. *Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia*. Science 2008; 320(5875): 539–543.
23. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A, Steinberg S i wsp. *Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia*. Nature 2008; 455: 232–236.
24. Tang SX, Gur RE. *Longitudinal perspectives on the psychosis spectrum in 22q11.2 deletion syndrome*. Am. J. Med. Genet. A. 2018; 176(10): 2192–2202.
25. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF i wsp. *Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study*. Lancet 2009; 373(9659): 234–239.
26. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genomewide analysis*. Lancet 2013; 381(9875): 1371–1379.
27. Alloza C, Cox SR, Blesa Cábez M, Redmond P, Whalley HC, Ritchie SJ i wsp. *Polygenic risk score for schizophrenia and structural brain connectivity in older age: A longitudinal connectome and tractography study*. Neuroimage 2018; 183: 884–896.
28. Khavari B, Cairns MJ. *Epigenomic dysregulation in schizophrenia: In search of disease etiology and biomarkers*. Cells. 2020; 9(8): 1837.

29. Singh T, Kurki MI, Curtis D, Purcell SM, Crooks L, McRae J i wsp. *Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders*. Nat. Neurosci. 2016; 19(4): 571–577.
30. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Begg MD, Goetz R, Bresnahan MA i wsp. *Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring*. Am. J. Psychiatry 2002; 159(9): 1528–1533.
31. Cannon M, Jones PB, Murray RM. *Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review*. Am. J. Psychiatry 2002; 159(7): 1080–1092.
32. Kotlicka-Antczak M, Pawelczyk A, Rabe-Jablonska J, Smigielski J, Pawelczyk T. *Obstetrical complications and Apgar score in subjects at risk of psychosis*. J. Psychiatr. Res. 2014; 48(1): 79–85.
33. Brown AS, Derkits EJ. *Prenatal infection and schizophrenia: A review of epidemiologic and translational studies*. Am. J. Psychiatry 2010; 167(3): 261–280.
34. Kahn R. *On the origins of schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2020; 177(4): 291–297.
35. Mollon J, Reichenberg A. *Cognitive development prior to onset of psychosis*. Psychol. Med. 2018; 48(3): 392–403.
36. Berdenis van Berlekom A, Mufflihah CH, Snijders GJLJ, MacGillavry HD, Middeldorp J, Hol EM i wsp. *Synapse pathology in schizophrenia: A meta-analysis of postsynaptic elements in postmortem brain studies*. Schizophr. Bull. 2020; 46(2): 374–386.
37. Sekar A, Bialas AR, Rivera de H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N i wsp.; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4*. Nature 2016; 530(7589): 177–183.
38. Heuvel van den MP, Sporns O, Collin G, Scheewe T, Mandl RC, Cahn W i wsp. *Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia*. JAMA Psychiatry 2013; 70(8): 783–792.
39. Collin G, Kahn RS, Reus de MA, Cahn W, Heuvel van den MP. *Impaired rich club connectivity in unaffected siblings of schizophrenia patients*. Schizophr. Bull. 2014; 40(2): 438–448.
40. Uhlhaas PJ, Singer W. *Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia*. Nat. Rev. Neurosci. 2010; 11(2): 100–113.
41. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H i wsp. *Environment and vulnerability to major psychiatric illness: A case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia*. Mol. Psychiatry 1999; 4(2): 163–172.
42. Winkel van R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. *Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction*. Schizophr. Bull. 2008; 34(6): 1095–1105.
43. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B i wsp. *Childhood trauma in schizophrenia: Current findings and research perspectives*. Front. Neurosci. 2019; 13: 274.
44. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. *The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2017; 81(1): 9–20.
45. Bourque F, Ven van der E, Malla A. *A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first – and second-generation immigrants*. Psychol. Med. 2011; 41(5): 897–910.
46. Kelly BD, O’Callaghan E, Waddington JL, Feeney L, Browne S, Scully PJ i wsp. *Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland*. Schizophr. Res. 2010; 116(1): 75–89.
47. Sara GE, Burgess PM, Malhi GS, Whiteford HA, Hall WC. *Stimulant and other substance use disorders in schizophrenia: Prevalence, correlates and impacts in a population sample*. Aust. N Z J. Psychiatry 2014; 48(11): 1036–1047.

48. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M i wsp. *Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case-control study.* *Lancet Psychiatry* 2015; 2(3): 233–238.
49. Guloksuz S, Pries LK, Delespaul P, Kenis G, Luyckx JJ, Lin BD i wsp. *Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: Results from the EUGEI study.* *World Psychiatry* 2019; 18(2): 173–182.
50. Carlsson A, Lindqvist M. *Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine on mouse brain.* *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)* 1963; 20(2): 140–144.
51. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. *Schizophrenia, dopamine and the striatum: From biology to symptoms.* *Trends Neurosci.* 2019; 42(3): 205–220.
52. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, Bartolomeis de A i wsp. *Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1997; 94(6): 2569–2574.
53. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A i wsp. *The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment.* *Arch. Gen. Psychiatry* 2012; 69(8): 776–786.
54. Kapur S. *Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia.* *Am. J. Psychiatry* 2003; 160(1): 13–23.
55. Seeman P. *Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia.* *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* 2010; 4(1): 56–73.
56. Keks N, Hope J, Schwartz D, McLennan H, Copolov D, Meadows G. *Comparative tolerability of dopamine D2/3 receptor partial agonists for schizophrenia.* *CNS Drugs* 2020; 34(5): 473–507.
57. Greenwood J, Acharya RB, Marcellus V, Rey JA. *Lumateperone: A novel antipsychotic for schizophrenia.* *Ann. Pharmacother.* 2021; 55(1): 98–104.
58. Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV. *Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: Insights for cognitive dysfunction.* *Psychopharmacology (Berl.)*. 2004; 174(1): 3–16.
59. Collo G, Mucci A, Giordano GM, Merlo Pich E, Galderisi S. *Negative symptoms of schizophrenia and dopaminergic transmission: Translational models and perspectives opened by iPSC techniques.* *Front. Neurosci.* 2020; 14: 632.
60. Slifstein M, Giessen van de E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R i wsp. *Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: A positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study.* *JAMA Psychiatry* 2015; 72(4): 316–324.
61. Woolley DW, Shaw E. *A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1954; 40(4): 228–231.
62. Kantrowitz JT. *Targeting serotonin 5-HT2a receptors to better treat schizophrenia: Rationale and current approaches.* *CNS Drugs* 2020; 34(9): 947–959.
63. Geyer MA, Vollenweider FX. *Serotonin research: Contributions to understanding psychoses.* *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 29(9): 445–453.
64. Cheah SY, Lawford BR, Young RM, Morris CP, Voisey J. *mRNA expression and DNA methylation analysis of serotonin receptor 2A (HTR2A) in the human schizophrenic brain.* *Genes. (Basel)* 2017; 8(1): 14.

65. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. *Serotonin receptors: Their key role in drugs to treat schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2003; 27(7): 1159–1172.
66. Tsegay EW, Demise DG, Hailu NA, Gufue ZH. *Serotonin type 6 and 7 receptors as a novel therapeutic target for the treatment of schizophrenia*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2020; 16: 2499–2509.
67. Nasrallah HA, Fedora R, Morton R. *Successful treatment of clozapine-nonresponsive refractory hallucinations and delusions with pimavanserin, a serotonin 5HT-2A receptor inverse agonist*. Schizophr. Res. 2019; 208: 217–220.
68. Olney JW, Farber NB. *Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1995; 52(12): 998–1007.
69. Coyle JT, Tsai G, Goff D. *Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia*. Ann. N Y Acad. Sci. 2003; 1003(1): 318–327.
70. Carter CJ. *Schizophrenia susceptibility genes converge on interlinked pathways related to glutamatergic transmission and long-term potentiation, oxidative stress and oligodendrocyte viability*. Schizophr. Res. 2006; 86(1–3): 1–14.
71. Nakazawa K, Sapkota K. *The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia*. Pharmacol. Ther. 2020; 205: 107426.
72. Snyder MA, Gao WJ. *NMDA receptor hypofunction for schizophrenia revisited: Perspectives from epigenetic mechanisms*. Schizophr. Res. 2020; 217: 60–70.
73. Balu DT. *The NMDA receptor and schizophrenia: From pathophysiology to treatment*. Adv. Pharmacol. 2016; 76: 351–382.
74. Fell MJ, McKinzie DL, Monn JA, Svensson KA. *Group II metabotropic glutamate receptor agonists and positive allosteric modulators as novel treatments for schizophrenia*. Neuropharmacology 2012; 62(3): 1473–1483.
75. Sheffield JM, Barch DM. *Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2016; 61: 108–120.
76. Thygesen JH, Presman A, Harju-Seppänen J, Irizar H, Jones R, Kuchenbaecker K i wsp. *Genetic copy number variants, cognition and psychosis: A meta-analysis and a family study*. Mol. Psychiatry 2020 Jul 27. Doi: 10.1038/s41380-020-0820-7. Online ahead of print.
77. Kasanin J. *The acute schizoaffective psychoses. 1933*. Am. J. Psychiatry 1994; 151(6 Suppl): 144–154.
78. Crow TJ. *The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene*. Br. J. Psychiatry 1986; 149(4): 519–429.
79. Rybakowski JK. *120th anniversary of the Kraepelinian dichotomy of psychiatric disorders*. Curr. Psychiatry Rep. 2019; 21(8): 65.

Adres: Janusz Rybakowski  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33  
e-mail: janusz.rybakowski@gmail.com

Otrzymano: 17.12.2020  
Zrecenzowano: 31.01.2021  
Przyjęto do druku: 31.01.2021