

## **Ewolucyjne aspekty schizofrenii**

### **Evolutionary aspects of schizophrenia**

Paweł Wójciak, Filip Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

#### **Summary**

Disorders of the mental life have accompanied the species *Homo sapiens* since the beginning of its existence. One of the most serious is schizophrenia. Its presence in all cultures, with similar frequency, indicates that this disease probably appeared before the formation of the oldest genetically isolated populations. Schizophrenia is also associated with the phenomenon of the so-called “evolutionary paradox”. It concerns a situation in which genetic variants predisposing to the disease persist in the population despite the deterioration of the fitness of people affected by the disease, early onset of the disease, higher mortality and, consequently, reduced reproductive capacity. This seemingly contradicts the classical Darwinian theory of evolution, according to which natural selection promotes genetic variants that give an advantage in the above areas. In this article, we will try to present theories and hypotheses, often complementary, sometimes contradictory, that try to explain the causes of this puzzle. We will look at the evidence that allows us to treat schizophrenia as an adaptive advantage, but also that which considers it an unfavorable, although inevitable, product of brain evolution. We will point to potential genetic, metabolic, and social factors that may be involved in perpetuating the “evolutionary paradox” of schizophrenia mentioned above.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, geny, ewolucja

**Key words:** schizophrenia, genes, evolution

#### **Wstęp**

W 1975 roku Doris i David Jonasowie w swoim artykule w „Schizophrenia Bulletin” pisali: „Wszystko czym teraz jesteśmy – łącznie z naszą anatomią, funkcjami życiowymi i emocjami – wynika z przeszłych form i jako takie jest kształtowane zarówno przez odległą przeszłość, jak i niedawne wydarzenia oraz terażniejszość. Dlatego trudno zrozumieć, dlaczego psychiatria tak mało uwagi poświęca procesom ewolucyjnym. Być może zaniedbanie to można przypisać temu, że człowiek tak długo

uważał się za organizm wyjątkowy, a darwinowska idea jego jedności z resztą świata żywego liczy sobie dopiero około stu lat” [1].

Z całą pewnością powyższe spostrzeżenia dotyczą także schizofrenii. Ewolucyjne pochodzenie tego jednego z najbardziej dramatycznych i pozornie szkodliwych fenotypów behawioralnych jest tajemnicze [2]. Nie ulega wątpliwości, że czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w patogenezie schizofrenii [3]. Wskazuje na to między innymi częste rodzinne występowanie tej choroby [4]. Wpływy środowiska nie mogą całkowicie wyjaśnić tego faktu, ponieważ badania ujawniają zwiększone ryzyko zachorowania u adoptowanych krewnych osób chorych na schizofrenię [5]. Ponadto ryzyko wystąpienia choroby jest wyższe u bliźniąt monozygotycznych (blisko 40%) w porównaniu z bliźniętami dzygotycznymi (około 15%) [6]. Częstość występowania schizofrenii wynosi około 1%, niezależnie od epoki i kultury. Wydaje się ona chorobą wyłącznie ludzką, nieobecną u innych bliskich gatunków, takich jak wielkie małpy człekokształtne [7]. Sugeruje się więc związek między schizofrenią a niedawną selekcją ewolucyjną pod kątem cech ludzkich specyficznych gatunkowo [8, 9]. Datowanie tych procesów nie jest obecnie możliwe [10]. Badacze zwrócili jednak uwagę na to, że australijscy Aborygeni, u których również obserwuje się występowanie tej choroby, zostali skutecznie odizolowani od reszty ludzkości około 60 tysięcy lat temu [11]. Obecność schizofrenii we wszystkich kulturach, z podobną częstością, wskazuje, że schorzenie to pojawiło się prawdopodobnie przed powstaniem najstarszych genetycznie izolowanych enklaw rasowych [12].

Ze schizofrenią związane jest też zjawisko tak zwanego paradoksu ewolucyjnego. Dotyczy ono sytuacji, w której warianty genetyczne predysponujące do zachorowania utrzymują się w populacji pomimo pogorszenia sprawności osób dotkniętych tą chorobą, wczesnego początku choroby, większej śmiertelności oraz zmniejszenia możliwości reprodukcyjnych [13]. Zachodzą zatem procesy niezgodne z klasyczną darwinowską teorią ewolucji, w myśl której w przebiegu doboru naturalnego następuje zachowanie wariantów genetycznych związanych z przeżyciem i przewagą rozrodczą, natomiast z puli genowej eliminowane są warianty genetyczne związane z niską sprawnością [14].

Dlaczego więc chorujemy na schizofrenię? Czy u nosicieli tych genów istnieje przewaga kompensacyjna, która ujawnia się poza mózgiem (np. zwiększona odporność) lub w domenie społecznej? Czy geny związane ze schizofrenią przenoszą korzyści w zakresie przeżycia lub rozmnażania, czy też łączą się z innym efektem plejotropowym? [15]. A może specyficznie ludzkie mechanizmy społeczne chronią osoby nieprzystosowane, pozwalając na dalsze przekazywanie tych cech [1]?

W niniejszym artykule postaramy się przybliżyć różne, często przeciwstawne, koncepcje i hipotezy dotyczące ewolucyjnych aspektów schizofrenii.

Zanim jednak przejdziemy do dalszych rozważań, wskazać należy na niezwykle poważne ograniczenie prezentowanych teorii, które czytelnik powinien mieć na uwadze – mianowicie na to, co tak naprawdę oznacza wielokrotnie użyte tutaj pojęcie schizofrenii i czy za każdym razem jest to ta sama choroba. Jak wskazują Craddock i Owen [16], istnieją współcześnie liczne dane podważające zasadność klasyfikacji dychotomicznych. Autorzy w swoich rozważaniach wskazują na pacjentów, którzy

otrzymują jedną diagnozę w jednym czasie lub od jednego zespołu, a alternatywną w innym czasie lub od innego zespołu. Obserwacje te wspierają wyniki badań neuroobrazowych, neuropatologicznych i neuropsychologicznych, w szczególności zaś badania genetyczne, których wyniki są sprzeczne z poglądami dychotomicznymi i sugerują wzajemne przenikanie się podatności na różne schorzenia sfery psychicznej. Wspomniani badacze wskazują także na ograniczenia współczesnych neokraepelinowskich systemów klasyfikacyjnych, które wszakże z wielu powodów (organizacyjnych, ekonomicznych, badawczych) stanowią nadal podstawę pracy psychiatrii. Według nich zbliża się czas, kiedy kryteria opisowe zastąpione zostaną kryteriami biologicznymi, co może doprowadzić do przewrotu w psychiatrii, również w zakresie naszego postrzegania i opisywania schizofrenii, oraz do weryfikacji przedstawionych poniżej hipotez [16].

### Kilka słów o genetyce schizofrenii

Od czasu zakończenia „Projektu poznania ludzkiego genomu” (*Human Genome Project* – HGP), mającego na celu identyfikację i mapowanie wszystkich genów ludzkiego genomu, oczekiwano, że badania genetyczne pozwolą odkryć w końcu konkretne geny odpowiedzialne za schizofrenię. Do tej pory potwierdzono, że ponad 100 loci w DNA jest powiązanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tej choroby, ale ich wpływ, zarówno wspólny, jak i indywidualny, odpowiada jedynie za niewielką część odziedziczalności schizofrenii. Zjawisko to określane jest mianem „luki odziedziczalności” (*missing heritability*) [17, 18]. Warianty genetyczne zwiększające ryzyko wystąpienia złożonego zaburzenia można scharakteryzować na podstawie częstości ich występowania w populacji (powszechne lub rzadkie) i rodzaju ich zmienności. Warianty powszechne (zwane także „polimorfizmami”) charakteryzują się częstością występowania allelu mniejszego (mniej powszechnego allelu genu) wynoszącą co najmniej 1% w populacji, natomiast warianty rzadkie to te, które występują z częstością mniejszą niż 1% [19]. Rzadkie allele o małej częstości nie są uważane za część obecnego polimorfizmu genetycznego populacji, ponieważ mogą być wynikiem niedawnych mutacji z bardzo niskim prawdopodobieństwem utrzymania się w puli genowej [19]. Wydaje się, że zarówno powszechne, jak i rzadkie, specyficzne warianty genetyczne zwiększają ryzyko schizofrenii. Zgodnie z dominującymi teoriami patofizjologicznymi wśród powiązanych loci znalazły się geny receptora dopaminy D2, geny kanałów wapniowych bramkowanych napięciem, geny zaangażowane w transmisję glutaminergiczną, a także geny odpowiedzialne za odporność nabytą (główny układ zgodności tkankowej), co podkreśla rolę układu odpornościowego w etiologii schizofrenii [20].

Dotychczas zgromadzone dowody sugerują, że geny ryzyka schizofrenii działają poprzez wpływ na mechanizmy neurorozwojowe, które następnie ujawniają się jako nieefektywna lub zaburzona komunikacja neuronalna [2]. Mamy zatem do czynienia z mechanizmem poligenowym, związanym z wieloma genami, które same w sobie mają niewielki indywidualny wpływ. Kumulacja ich działania może wynikać z przypadku, kojarzenia asortatywnego lub innych mechanizmów, zwiększając ryzyko zachorowania na

schizofrenię [21]. Tak więc geny te mogą wpływać na procesy pamięciowe, uwagę, język lub inne funkcje poznawcze poprzez niewielki wpływ na funkcje neuroprzekaźników, organizację strukturalną mózgu lub łączność, gdy wchodzi w interakcje z czynnikami niegenetycznymi [2]. Możliwe, że to, co jest dziedziczone, nie jest schizofrenią jako taką, ale wysoce niekorzystną kombinacją występujących drobnych „poprawek”. Niekoniecznie są one wystarczająco niekorzystne, aby były selekcjonowane indywidualnie, mogą także być neutralne lub przynosić niewielkie korzyści. W ten sposób allele podatności mogą się utrzymywać, ponieważ znajdują się „poniżej radaru” selekcji. Nie są to „dysfunkcje”, ale składniki normalnej zmienności i pozostają zachowane prawdopodobnie dlatego, że są użyteczne w określonych okolicznościach lub w określonym środowisku [2]. Pearson i Folley [2] porównują ten mechanizm do modelu „odwróconego automatu do gry” (*reverse slot machine*), w którym pojedyncza alleliczna „wisienka” przyczynia się do obecności takich ukrytych cech endofenotypowych, jak zmniejszona amplituda P300, zaburzenia ruchów gałek ocznych, lub (bardziej spekulatywnie) do pozytywnych domniemanych endofenotypów, takich jak zwiększona kreatywność. Dwie „wisienki” przyczyniają się do schizotypii, a kilka do klinicznie jawnej schizofrenii. Statystycznie około 15% populacji wykazuje obecność co najmniej jednej cechy endofenotypowej charakterystycznej dla tej choroby [2].

W kontekście ewolucyjnym pojawiają się sugestie, że schizofrenia może być psychiatrycznym dopełnieniem tak zwanego oszczędnego genu (*thrifty gene*) odpowiedzialnego za choroby cywilizacyjne, takie jak cukrzyca insulinozależna, otyłość i nadciśnienie [22], który był korzystny w określonym środowisku przodków, ale może być niekorzystny lub powodować ryzyko choroby w innym środowisku [2].

Podsumowując, odkryte do tej pory allele związane ze schizofrenią wydają się wyjaśniać jedynie niewielką część dziedziczności tej choroby. Poza wspomnianymi powyżej czynnikami istotne mogą być również znaczna objawowa różnorodność schizofrenii, często uważanej obecnie za grupę kilku schorzeń o różnej etiologii [23], oraz wysoki stopień korelacji genetycznej między schizofrenią a innymi zaburzeniami psychicznymi, zwłaszcza takimi jak choroba afektywna dwubiegunowa, duża depresja i zespół nadpobudliwości ruchowej [24].

Zgodnie z klasycznymi zasadami dziedziczenia szkodliwe mutacje są usuwane z puli genowej, ciągle jednak pojawiają się nowe mutacje. Hipoteza wielogenowej równowagi mutacji i selekcji (*the polygenic mutation-selection balance hypothesis*) zakłada, że utrzymywanie się schizofrenii i innych dziedzicznych zaburzeń psychicznych można przypisać ciągłemu występowaniu nowych mutacji. Szacuje się, że u ludzi występuje średnio 500 mutacji mających wpływ na funkcjonowanie mózgu w sposób zmniejszający jego sprawność, które nie zostały jeszcze usunięte w drodze selekcji [25]. Bilans selekcji i mutacji wydaje się najbardziej prawdopodobnym ewolucyjnym wyjaśnieniem utrzymywania się zmienności genetycznej w wypadku zaburzeń psychicznych charakteryzujących się spadkiem zdolności reprodukcyjnej, takich jak schizofrenia [26]. Hipotezę tę może potwierdzać obserwowany w odniesieniu do schizofrenii efekt wieku ojca, związany ze wzrostem ryzyka zachorowania u potomstwa starszych ojców [27]. Badania sekwencyjne wykazały, że wiek ojca w momencie poczęcia jest powiązany z liczbą mutacji *de novo* u potomstwa [28].

## Szympany i człowiek (czyli od kiedy „mamy” schizofrenię)

Schizofrenia wydaje się schorzeniem specyficznym dla ludzi. Zasadna więc może być hipoteza, że w rozwoju tej choroby istotną rolę odegrać mogła ewolucja ludzkiego mózgu [29]. Pojawia się tym samym pytanie, kiedy i co takiego się wydarzyło, że nasz najbliższy genetycznie krewny – szympan, z którym dzielimy wspólnie 98,5% genomu [30], nie doświadcza najprawdopodobniej objawów psychotycznych oraz deficytowych. W świetle badań antropogenetycznych postęp poznawczy człowieka ma zaledwie 5–6 milionów lat, wtedy bowiem dzieliliśmy z szympanami ostatniego wspólnego przodka. Według standardów ewolucyjnych jest to data bardzo niedawna [28]. Mesulam [31] argumentuje, że sam zwiększony rozmiar mózgu człowieka nie jest w stanie w pełni wyjaśnić spektakularnego postępu poznawczego, jaki nastąpił u naszych bezpośrednich przodków w tym krótkim okresie. Sugeruje, że to procesy reorganizacji mózgu i łączności neuronalnej umożliwiły ten ogromny skok ewolucyjny, zarówno poznawczy, jak i społeczny, w okresie 150–40 tysięcy lat temu.

Według van den Heuvela i wsp. [29] specyficzne dla człowieka cechy konektomu mogły zostać w przebiegu ewolucji wzbogacone o zmiany łączności neuronalnej powiązane z patogenezą schizofrenii. Autorzy ci postawili hipotezę, że modyfikacje ludzkiego mózgu umożliwiające jego lepsze i sprawniejsze funkcjonowanie mogły potencjalnie uczynić mózg podatnym na pojawienie się różnych dysfunkcji. Obserwacje innych badaczy wskazywały, że większy rozmiar mózgu naczelnych wiąże się ze zmniejszoną łącznością międzypółkulową i zwiększoną łącznością wewnątrzpółkulową [32], przy czym encefalizacja prowadzi do wzrostu zależności mózgu od skuteczności nowych ewolucyjnie połączeń [33]. Tej presji selekcyjnej na skuteczny transfer informacji między odległymi obszarami mózgu mogło towarzyszyć rosnące ryzyko zakłóceń w tych obwodach i wspieranych przez nie funkcjach poznawczych mózgu [29]. W interesującym wielośrodkiem badaniu porównano dane neuroobrazowe *in vivo* pochodzące od osób chorych na schizofrenię, zdrowej grupy kontrolnej oraz szympanów. Badanie wykazało, że w porównaniu z szympansem połączenia neuronalne obecne tylko u ludzi wykazały statystycznie większy udział w patologii schizofrenii niż większość połączeń wspólnych dla obu gatunków. Połączenia typowe dla człowieka obejmowały obszary związane z funkcjami językowymi, poznawczymi, poznaniem społecznym, procesami emocjonalnymi oraz zachowaniami afiliacyjnymi, czyli funkcjami uważanymi powszechnie za upośledzone w przebiegu schizofrenii. Co interesujące, autorzy badania nie stwierdzili podobnego udziału połączeń specyficznych dla człowieka w schorzeniach takich jak autyzm, duża depresja, choroba afektywna dwubiegunowa (z wyjątkiem trendu obserwowanego dla chorych ze znacznym udziałem objawów psychotycznych), zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, choroba Alzheimera i łagodne zaburzenia poznawcze (*Mild Cognitive Impairment* – MCI). Może to sugerować, że procesy ewolucyjne modyfikujące wzorzec połączeń mózgowych skutkowały zwiększoną podatnością specyficzną na psychozę. Potwierdzeniem tej obserwacji może być występowanie takich objawów psychopatologicznych, jak obniżenie nastroju, depresja lub lęk u zwierząt [29, 34], gdyż związana z tymi objawami patologia dotyczy najprawdopodobniej innych obszarów mózgu [35]. W konkluzji

swojego badania van den Heuvel i wsp. [29] wskazują, że uzyskane wyniki zdają się potwierdzać hipotezę, że zaburzenia łączności neuronalnej typowe dla schizofrenii pojawiły się po oddzieleniu ludzi od ich wspólnego przodka z szympansem, inne zaś gatunki naczelnych nie wyewoluowały układu konektomu podatnego na zaburzenia łączności neuronalnej charakterystycznej dla zaburzeń psychiatrycznych.

### **Paradoks ewolucyjny – przypadek, zaniedbanie czy dar przyrody dla człowieka?**

Jak już wspomniano, zespół różnorodnych objawów określanых wspólnym mianem psychozy schizofrenicznej zaburza wiele obszarów funkcjonowania osobistego i społecznego człowieka, zmniejszając jego zdolności adaptacyjne i rozrodcze, niekiedy wręcz zagrażając istnieniu biologicznemu. Wydaje się więc, że allele ryzyka schizofrenii powinny podlegać selekcji negatywnej. Jednak schorzenie to jest zaskakująco powszechne i dotyka około 1% osób na całym świecie. Mamy więc do czynienia z tak zwanym paradoksem ewolucyjnym schizofrenii [13]. W poprzednim rozdziale próbowaliśmy przybliżyć odpowiedź na pytanie, kiedy rozpoczęły się te procesy i co się właściwie takiego wydarzyło w ewolucji ludzkiego mózgu. Najtrudniejszą zagadką pozostaje wszakże – dlaczego?

Już w latach siedemdziesiątych ubiegłego stulecia cytowani wcześniej Doris i David Jonasowie próbowali zainteresować świat nauki aspektami ewolucyjnej natury psychozy. Te wczesne teorie miały charakter zdecydowanie hipotetyczny i spekulatywny, ale warto przybliżyć ogólne ramy rozważań pionierów psychiatrii ewolucyjnej. Według tych autorów wyobrażenia paranoiczne są klasycznym mechanizmem pozostawania w gotowości na potencjalne niebezpieczeństwo, prawie każde zwierzę w swoim naturalnym otoczeniu musi walczyć lub uciekać [1]. Podobne reakcje występują także u ludzi, lecz konwencje społeczne sprzyjające zaufaniu do bliźnich pomagają tłumić te zachowania. Są one częścią adaptacyjnego repertuaru, przy czym u osób ze schizofrenią ten pierwotny odruch nie jest wystarczająco hamowany przez relacje społeczne, które są produktem późniejszych faz rozwoju człowieka. Rozwinięta ewolucyjnie zdolność do tłumienia bodźców, filtrowania informacji i hamowania reakcji pozwala skoncentrować się na jednej sekwencji myślowej oraz wybierać spośród alternatywnych rozwiązań. W kontekście ewolucyjnym mechanizmy te ułatwiają procesy poznawcze i możliwości komunikacji, są one jednak filogenetycznie późniejsze. Obserwowane w schizofrenii nieprawidłowości prowadzą do zaburzeń poznania i komunikacji językowej. Przewaga myślenia metaforycznego nad logicznym nie jest przydatna we współczesnym społeczeństwie technologicznym. Niezdolność do logicznego i skutecznego używania języka nie pozostawia osobom chorym na schizofrenię innego wyboru niż komunikacja niewerbalna. W świecie zwierząt jest ona podstawą kontaktu i co do zasady prowadzi do podwyższonej percepcji zmysłowej. Według wybitnego amerykańskiego psychiatry pochodzenia włoskiego Silvana Arietiego [36] chorzy na schizofrenię zachowują się tak, jakby mieli psychologiczny radar, który pozwala im rejestrować i wykrywać wrogość świata znacznie lepiej niż przeciętny człowiek. Druga strona medalu jest taka, że obserwowana często u chorych zmniejszona percepcja zmysłowa może mieć

charakter mechanizmu obronnego przed wyjściowym przeciążeniem bodźcami [36]. Podsumowując, według Doris i Davida Jonasów [1] z ewolucyjnego punktu widzenia wiele objawów diagnozowanych w schizofrenii ma charakter normalnych reakcji osób znajdujących się pod wpływem stresu w obcym środowisku.

Współcześnie ewolucyjne spojrzenie na schizofrenię można podzielić na dwa główne nurty: teorie zakładające, że schizofrenia jest w pełni niekorzystnym produktem ewolucji ludzkiego mózgu, oraz teorie głoszące korzyści ewolucyjne związane z tą chorobą [10]. W tym drugim wypadku coraz częściej różni autorzy zaznaczają, że korzyści te są jednak „mocno wątpliwe” [37].

### Schizofrenia jako przewaga adaptacyjna

Ta ryzykowna i kontrowersyjna hipoteza nadal ma wielu zwolenników, z istic pirotowską skrupulatnością poszukujących dowodów w różnych obszarach biologii i życia społecznego człowieka.

Dla Cariagi-Martinez i wsp. [37] punktem wyjścia rozważań jest fakt istnienia wielu różnych subklinicznych obrazów psychozy, określanymi między innymi mianem podatności, doświadczeniem psychotycznym, schizotypią, stanem ryzyka rozwoju psychozy, co sugeruje, że chociaż częstość występowania klinicznej psychozy jest niska, częstość występowania objawów może być znacznie wyższa, nawet jeżeli nie uważa się ich za istotne funkcjonalnie [38]. Należy zatem przypuszczać, że istnieje fenotyp psychozy wyrażający się na kontinuum obejmującym spektrum od łagodnych, subklinicznych doświadczeń psychotycznych do pełnoobjawowych zaburzeń [39]. Zakładając, że czynnikiem modyfikującym nasilenie powyższych procesów jest obecność stresujących wydarzeń życiowych, psychozę traktować można jako adaptacyjną odmianę funkcjonowania mózgu, co wyjaśnia, dlaczego dobór naturalny pozwala na przetrwanie genów schizofrenii w ludzkim genomie, niezależnie od obniżenia płodności i wyższej śmiertelności w tej populacji. Tak więc według autorów obraz kliniczny schizofrenii jest kompromisem, jaki ludzie płacą za przystosowanie do środowiska [37].

Teorię tę uzupełnili Scheepers i wsp. [40]. W ich ujęciu psychoza jest stanem umysłu, w którym tracimy zdolność do racjonalnej oceny rzeczywistości. Stan ten jest jednak znacznie bardziej złożony, niż gdyby chodziło tylko o zbiór dysfunkcyjnych objawów. Żeby utracić granice między wewnętrznym „ja” a światem zewnętrznym, musimy mieć świadomość świata wewnętrznego, innymi słowy – musimy mieć samoświadomość. Samoświadomość różni się od świadomości, która istnieje również u zwierząt i jest stosunkowo prostym mechanizmem rozumienia zjawisk zachodzących w środowisku zewnętrznym. Samoświadomość z fizjologicznego punktu widzenia to zdolność do nawiązywania kontaktu ze sobą, zdolność do refleksji, obserwacji lub obiektywizacji własnych myśli, zachowań i ciała z perspektywy trzeciej osoby [39]. Autorzy przytaczają poglądy wybitnego niemieckiego filozofa, przedstawiciela antropologii filozoficznej Helmutha Plessnera, według którego istoty ludzkie są nie tylko swoimi ciałami (jak rośliny), ale też posiadają swoje ciała i korzystają z nich (jak zwierzęta), a ponadto mają „doświadczenia poza ciałem”. Może to wyjaśniać

zdolność do rozwijania złożonych doświadczeń psychotycznych [41]. Tak więc objawy psychotyczne mogą być zjawiskiem normalnym, związanym z istnieniem samoświadomości, czego potwierdzeniem wydają się obserwacje wskazujące na występowanie takich objawów u około 17% zdrowej populacji w ciągu życia [42], jak również u od 44% do 66% młodzieży w okresie dojrzewania – mają wtedy charakter zwiwnych doznań i nie prowadzą do poważnych dysfunkcji [43]. We wspomnianej koncepcji to właśnie w okresie dojrzewania i wczesnej młodości objawy psychotyczne mogą mieć najbardziej adaptacyjny charakter. Nastolatek przygotowuje się do opuszczenia bezpiecznego środowiska domowego, w nowym środowisku musi rozpoznać, które miejsca są bezpieczne, a które nie, którym ludziom można ufać, a którym nie, które znaki i sygnały są ważne, a które można zignorować. Polegać może jedynie na doświadczeniach z przeszłości. Wymaga to czasu i jest stresujące. Bycie „paranoikiem” może być najlepszym sposobem przetrwania w tym zupełnie nowym świecie. „Psychoza” w tej perspektywie może być funkcjonalnym i naturalnym mechanizmem obronnym pozwalającym na opuszczenie domu i rozpoczęcie własnego życia, a jednocześnie zmniejszającym ryzyko nawiązania kontaktu z niewłaściwymi (potencjalnie wrogimi) osobami. Systemem kontroli lub hamowania psychozy może być zdolność i szybkość adaptacji do nowego środowiska. Każda stresująca zmiana w środowisku lub równowadze hormonalnej i neuroprzebieżnikowej (rozpad związku, wyjazd na studia, zakochanie) prowadząca do poczucia wykluczenia społecznego u osoby z obniżonymi zdolnościami adaptacyjnymi może uruchomić psychotyczne mechanizmy obronne, które są konieczne, aby przetrwać w tej sytuacji [40].

Powyższe rozważania, przynajmniej w pewnym zakresie, znajdują potwierdzenie w znanych mechanizmach neurobiologicznych. Objawy psychotyczne ulegają złagodzeniu na skutek blokowania receptorów dopaminergicznych [44]. Jednocześnie stan równowagi między oksytocyną (związaną z przywiązaniem oraz relacją matka–dziecko) a testosteronem (związanym między innymi z zachowaniami towarzyskimi), których uwalnianie jest regulowane przez dopaminę [45], może zostać zaburzony w psychozie, co może sugerować związek tych zaburzeń z interakcjami społecznymi [46]. Jeżeli uznamy objawy psychotyczne za naturalną reakcję obronną, to może ona stać się patologiczna w razie wystąpienia dodatkowych czynników deregulujących. Badania oceniające wpływ czynników środowiskowych wskazują na większe ryzyko rozwoju psychozy u osób, które doświadczyły traumy we wczesnym dzieciństwie [47], po imigracji [48] lub w wypadku dorastania w środowisku wysoko zurbanizowanym [49]. Wszystkie te czynniki wydają się powiązane z wykluczeniem społecznym lub wyobcowaniem z grupy. Potwierdzają to badania Seltena i wsp. [50] nad związkiem między wykluczeniem społecznym a mechanizmami dopaminowymi w psychozie.

Koncepcje bardziej biologiczne, sugerujące utrzymywanie się genów schizofrenii jako korzyści ewolucyjnej, odnoszą się zazwyczaj do trzech obszarów: indywidualnego, krewniaczego i grupowego. Adaptacja ewolucyjna funkcjonuje przede wszystkim na poziomie jednostki. Jednostki konkurują ze sobą, a te, które są najbardziej „sprawne”, przeżywają i posiadają potomstwo. Choć zazwyczaj jest to mniej widoczne niż adaptacja indywidualna, konkurencja ewolucyjna może także wystąpić w obrębie rodzin lub między grupami. U ludzi rywalizacja grupowa prawdopodobnie zachodziła

między plemionami łowieckimi i zbierackimi. W pewnych okolicznościach nawet cecha niekorzystna dla jednostki, taka jak altruizm, może przetrwać, jeżeli krewni lub grupa czerpią z tego korzyści [10].

Pierwszą koncepcję korzyści indywidualnych związanych z utrzymywaniem się schizofrenii przedstawili w 1964 roku Huxley i wsp. [51]. Autorzy ci postulowali, że schizofrenia reprezentuje polimorfizm genetyczny, któremu towarzyszą korzystne i niekorzystne cechy. I tak na przykład zmniejszona płodność w schizofrenii jest kompensowana wyższą odpornością na wstrząs, alergie i infekcje. Tak więc, w ocenie autorów, istnieje jakaś korzystna jakość fenotypowa pozwalająca utrzymać genotyp [51]. Późniejsze próby potwierdzenia tych spekulacji przynoszą mocno niejednoznaczne rezultaty. Badania wskazują na różnice w aktywności układu odpornościowego w schizofrenii [51], ale nie jest jasne, w jakim stopniu ta cecha jest korzystna [13]. Wydaje się, że schizofrenia wiąże się z niższym ryzykiem rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów [53], ale jednocześnie z większym ryzykiem innych chorób autoimmunologicznych, w tym tyreotoksykozy, celiakii, śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego, zespołu Sjögrena i nabytej niedokrwistości hemolitycznej [54]. Istnieją doniesienia wskazujące na zmniejszoną podatność osób chorych na schizofrenię na rozwój nowotworów. Oprócz możliwego ochronnego działania leków przeciwpsychotycznych [55] brano pod uwagę również potencjalnie protekcyjne działanie nadmiaru dopaminy [56], zwiększonej apoptozy [57] oraz zwiększonej aktywności komórek NK [58]. Pojawiają się jednak dane wskazujące na częstsze występowanie niektórych nowotworów w schizofrenii [59].

Do wyjaśnienia utrzymywania się genów schizofrenii w kontekście korzyści indywidualnych wykorzystano też potencjalny związek między wyjątkowymi zdolnościami a chorobą psychiczną. W kulturze zachodniej łączenie kreatywności z zaburzeniami sfery psychicznej sięga czasów Arystotelesa [59]. Bardziej współcześnie wskazuje się na związek kreatywności z aktywnością dopaminergiczną, co w odniesieniu do schizofrenii jest o tyle istotne, że udowodniono powiązania między polimorfizmem receptora dopaminy D2 a ryzykiem rozwoju tej choroby [18]. Potwierdzeniem może być obserwowany wzrost kreatywności u osób z chorobą Parkinsona leczonych agonistami receptora D2 [60, 61]. W opublikowanym w 1974 roku przez Karlssona [62] badaniu krewni pacjentów chorych na schizofrenię osiągnęli lepsze wyniki w nauce w porównaniu z grupą kontrolną. Atutem badania było jego przeprowadzenie w stabilnej i względnie izolowanej populacji Islandii oraz zastosowanie różnorodnych metod pomiaru inteligencji twórczej. Autor pracy zasugerował, że twórczy krewni osób chorych byli superadaptacyjnymi heterozygotami [62]. Co ciekawe, wydaje się, że nie każdy rodzaj np. artystycznej kreatywności wiąże się w tym samym stopniu ze schizofrenią. W interesującym badaniu dużej populacji szwedzkich nastolatków zaobserwowano silniejszy związek z chorobą w grupie, która wybrała studia związane z „tworzeniem sztuki” (np. sztuki wizualne), w porównaniu z grupą zajmującą się bardziej „interpretacją” (np. tańcem) [63]. Nescic i wsp. [19] sugerują, że kreatywność może zwiększać indywidualną atrakcyjność w kontekście rozmnażania (atrakcyjność seksualna, zdolność rozwiązywania problemów), jednakże jej związek z ryzykiem schizofrenii w świetle mechanizmów ewolucyjnych może

w przyszłości być czynnikiem ograniczającym dalszy nieograniczony twórczy rozwój ludzkiego umysłu.

Niektórzy badacze zwrócili uwagę na potencjalne korzyści rodzinne związane ze schizofrenią. W swoich analizach odwołują się do genetycznego mechanizmu zrównoważonego polimorfizmu. W klasycznym modelu anemii sierpowatokrwinkowej geny powiązane ze szkodliwymi fenotypami mogą przetrwać, jeżeli heterozygota wykaże pewną przewagę nad powiązanymi z nią homozygotami. Heterogenni nosiciele allelu są stosunkowo lepiej chronieni przed zakażeniem malarią, a kobiety nosicielki hemofilii cechuje prawdopodobnie zwiększona płodność, podczas gdy u chorych mężczyzn płodność jest ograniczona [64]. W podobnym kontekście Huxley i wsp. [51] zasugerowali, że osoby chore na schizofrenię, szczególnie kobiety, mogą mieć nieznaczną przewagę reprodukcyjną. Jako wsparcie dla takiej hipotezy wskazuje się wyniki badania, w którym analiza retrospektywna śmiertelności dzieci osób chorych na schizofrenię w szpitalach stanu Nowy Jork wskazywała na większą przeżywalność dzieci płci żeńskiej (od urodzenie do 15. roku życia) w porównaniu ze współczynnikami umieralności kobiet z rodzin nieschizofrenicznych [65].

Potencjalne korzyści grupowe związane z utrzymywaniem się genów podatności na schizofrenię w ludzkiej populacji sięgać mogą początków formowania się grup i społeczności stanowiących fundament funkcjonowania współczesnego człowieka. Stevens i Price wysunęli interesującą „hipotezę podziału grupy” (*group-splitting hypothesis*). Według tych autorów [66] powiększające się społeczności plemienne musiały w końcu ulec podziałowi, żeby utrzymać optymalną dla przeżycia liczebność. Cechy schizotypowe, pojawiające się u niektórych wybitnych członków społeczności, mogły okazać się niezbędne do przetrwania nowej, oddzielonej grupy. W hipotezie tej pojawia się postać „szamana”, który posługując się urojeniami, paranoją, motywami religijnymi, a nawet neologizmami, skupiał wokół siebie członków grupy, tworząc między nimi więź, a w końcu prowadząc do jej oddzielenia się od pierwotnego zbiorowiska. Według badaczy ten typ przywództwa jest zasadniczo altruistyczny i dlatego jest utrzymywany przez dobór grupowy. W nieco innym, głównie religijnym, kontekście rolę szamana widzą Polimeni i Reiss [67]. Objawy schizofrenii mogły zwiększać zdolność szamana do przeprowadzania rytuałów opartych na religii. Pozostając w podobnym kręgu rozważań, Kellet [68] zasugerował, że cechy osobowości związane ze schizofrenią, takie jak pomysłowość i zdolność do tolerowania niskiego poziomu stymulacji przy zachowaniu czujności, mogły być przydatne w kontekście instynktu terytorialnego wczesnego człowieka, podczas gdy zaburzenia afektywne mogły pomagać w negocjowaniu napięć hierarchicznych. Nieco inaczej postrzegają schizofrenię Allen i Sarich [69], według których jej przetrwanie jako choroby należy łączyć ściśle z symptomatologią, która w dużej mierze objawia się w domenie społecznej. W ich koncepcji schizofrenia jest chorobą cywilizacyjną, gdyż im bardziej złożone jest społeczeństwo i im dalej od pradawnej egzystencji łowiecko-zbierackiej, tym bardziej tolerowane są stany patologiczne lub odstępstwa od normy. Większa tolerancja dysfunkcji społecznych w nowoczesnym społeczeństwie może zatem wyjaśniać utrzymywanie się genów podatności na schizofrenię.

### **A może jednak „produkt ewolucji mózgu – niekorzystny, ale nieunikniony” [13]?**

Patrząc z tej perspektywy, mamy do czynienia z zaburzeniem, czyli fenotypem całkowicie niekorzystnym dla chorej osoby. Zgodnie z tym poglądem wysoką częstość występowania schizofrenii można wytłumaczyć pozytywną selekcją pod kątem wariantów genetycznych, które umożliwiają rozwój funkcji poznawczych wyższego rzędu, pomimo kosztów predyspozycji do psychozy [13].

Charakter, przyczyny oraz mechanizm tych zmian w kontekście ewolucji ludzkiego mózgu budziły i nadal budzą zainteresowanie szerokiego grona badaczy, czego konsekwencją są liczne teorie i hipotezy, które w skrócie postaramy się przedstawić.

W schizofrenii obserwujemy zaburzenia połączeń funkcjonalnych i strukturalnych umożliwiających komunikację różnych obszarów w obrębie kory mózgowej oraz z głębszymi strukturami podkorowymi, wyznaczającymi ramy tak zwanego mózgu społecznego. Jednocześnie ewolucja mózgu hominidów przebiegała pod znaczną pozytywną presją selekcyjną, aby móc sobie poradzić w coraz bardziej wyrafinowanym świecie. Według tej koncepcji psychozy stanowią kosztowny produkt uboczny ewolucji mózgu społecznego u homo sapiens. Model ten podkreśla głęboko społeczny charakter niepełnosprawności towarzyszącej zaburzeniu psychiatrycznemu. Osoba cierpiąca na schizofrenię znajduje się w niekorzystnej sytuacji w zakresie najprawdopodobniej najtrudniejszej i najważniejszej funkcjonalnej zdolności człowieka, czyli zdolności do angażowania się i odpowiedniego reagowania na świat społeczny, w którym żyje [70]. Doskonale rozumiał ten mechanizm Erich Fromm, który pisał w 1942 roku: „niespełnienie najbardziej podstawowej ludzkiej psychologicznej potrzeby łączenia się z innymi oznacza ryzyko mentalnej dezintegracji, a tam, gdzie nie ma przynależności ani powiązania, a jedynie samotność i wyobcowanie, jesteśmy świadkami szaleństwa i nieznośnego cierpienia” [71].

Nieco łagodniej objawy schizofrenii potraktował Farley [72], który sugerował, że mogą one być skrajnym wariantem normalnego zachowania społecznego. Biorąc pod uwagę znaczne różnice w ludzkich zachowaniach społecznych, wysnuł on przypuszczenie, że umiejętności te muszą mieć charakter poligeniczny. W konsekwencji na skraju kontinuum znajdowały się osoby nieprzystosowane, nadmiernie pobudliwe lub podatne na kryzysy psychiatryczne. Wiele objawów schizofrenii, takich jak urojenia paranoidalne i zaburzenia myślenia, można postrzegać jako skrajny wariant normalnego zachowania społecznego [72]. Zasadniczo z ewolucyjnego punktu widzenia wszystkie fenotypy można uznać za kompromis. Ewolucja nie dąży do doskonałości, raczej kieruje cechy w sposób zbalansowany w stronę optymalnych możliwości. Przykładowo układ odpornościowy mógłby być bardziej agresywny, ale tylko kosztem uszkodzenia własnych tkanek [73]. Tak więc możliwe, że schizofrenię można by wyeliminować w drodze doboru naturalnego, lecz kosztem utraty cennych umiejętności poznawczych [13]. Podobnie kompromisowe podejście reprezentują Dodgson i Gordon [74], według których halucynacje można uznać za ewolucyjny produkt uboczny rozwoju systemu poznawczego, zaprojektowanego do wykrywania zagrożeń. Lepiej bowiem byłoby

błędnie uwierzyć, że zagraża nam zbliżający się drapieżnik, niż nie rozpoznać go w sytuacji realnego zagrożenia.

Bardziej w kierunku potencjalnych „błędów” ewolucji zmierzają koncepcje Millara [75]. Wykorzystał on teorię trójjedynego mózgu Paula MacLeana (*concept of the triune brain*) [76] do spekulacji na temat etiologii schizofrenii. Według MacLeana ludzki mózg zawiera ewolucyjne pozostałości trzech mózgów: gadziego (pień mózgu i rdzeń kręgowy), paleossacczego (układ limbiczny) i neossacczego, nazywanego też mózgiem racjonalnym (kora mózgowa). Model ten zakłada, że pojawienie się każdego kolejnego piętra rozwojowego wiązało się z koniecznością włączenia i modyfikacji wcześniej nabytych funkcji. Millar sugeruje, że schizofrenia może odzwierciedlać zaburzenia integracji między układem limbicznym a korą [75]. Crow [77] w swojej często cytowanej hipotezie zakłada, że pozytywna selekcja pod kątem elastyczności mózgu podczas ewolucji człowieka pozwoliła na pojawienie się języka, jednakże produktem ubocznym tych procesów były u części osób zmiany w funkcjonowaniu psychicznym, w skrajnych sytuacjach prowadzące do zaburzeń osobowości, a nawet schizofrenii, którą autor nazywa „ceną, jaką Homo sapiens płaci za język”. Yeo i wsp. [78] w swojej teorii niestabilności rozwojowej (*the developmental instability theory*) postulują modyfikujący wpływ czynników środowiskowych i genetycznych na kształtowanie się zapisanego w genach wzorca organizmu. Osoby o mniejszej zdolności do buforowania szkodliwych skutków mutacji oraz wpływu patogenów lub toksyn są bardziej podatne na rozwój schizofrenii.

Interesującą teorię tak zwanej porażki neotenu (*failure of neoteny*) zaproponował Bemporad [79]. Definicja neotenu zakłada zachowanie cech osobników młodocianych przez osobniki dorosłe. W wypadku ludzi mogą to być takie cechy fizjologiczne, jak względny brak owłosienia, zaokrąglony kształt ludzkiej czaszki i ostatecznie wielkość mózgu. W odniesieniu do zachowania sugerowano, że żartobliwość, ciekawość i inteligencja wynikają także ze zwrotu w ewolucji człowieka w kierunku neotenu. Tak więc obserwowane w schizofrenii deficyty ciekawości oraz inne zaburzenia behawioralne mogą wskazywać na wspomnianą wyżej „porażkę neotenu”.

Zgodnie z koncepcją skandynawskiej badaczki Letten Saugstad [80] objawy schizofrenii są powiązane z opóźnieniem dojrzewania mózgu, prowadzącym do ograniczenia ilości połączeń nerwowych, rozgałęzień dendrytów oraz liczby neuronów. Intrygująco wpisuje się to w obserwacje Ewalda Heckera, ucznia Karla Ludwiga Kahlbauma, który w 1871 roku, opisując hebefrenię, wskazywał, że charakteryzuje się ona brakiem dojrzewania i utrzymywaniem się patologicznie trwałego stanu niedojrzałości [81].

Inni autorzy, wspierając koncepcję schizofrenii jako niekorzystnego efektu ewolucji mózgu, wskazują, że może mieć ona charakter produktu granicznego związanego z doborem płciowym. W tym kontekście widoczne cechy ludzkiego ciała mogły ewoluować jako wskaźniki sprawności rozrodczej [82]. Według Shanera i wsp. [83] również cechy psychiczne i behawioralne człowieka mogły podlegać podobnym procesom ewolucji. Jako przykład podają werbalne zachowania zalotne, takie jak „przyciąganie partnerów poprzez opowiadanie zabawnych historii z kreatywnością, wrażliwością społeczną i ekspresją emocjonalną”. W tym mechanizmie schizofrenia

reprezentuje nieatrakcyjną i dysfunkcyjną skrajność wysoce zmiennej cechy ukształtowanej przez dobór płciowy.

Innym dowodem na „pograniczny” charakter schizofrenii może być mechanizm tak zwanego przycinania synaptycznego (*synaptic pruning*). Jest to normalny proces rozwojowy polegający na selektywnej eliminacji słabych lub zbędnych połączeń neuronalnych, który występuje głównie w dzieciństwie i okresie dojrzewania. Jego konsekwencją jest poprawa sprawności umysłowej, nadmierna jednak redukcja połączeń synaptycznych może skutkować spontaniczną i autonomiczną aktywnością mózgową, prowadząc do halucynacji i innych objawów wytwórczych. Możliwe, że optymalny poziom przycinania synaptycznego leży tuż poniżej progu, powyżej którego może wywołać psychozę. Procesy ewolucyjne mogły więc zmierzać w stronę maksymalnego przycinania synaptycznego, mimo potencjalnego ryzyka przekroczenia cienkiej granicy prowadzącej do patologii [84].

Za podsumowanie tej części naszych rozważań służyć może doskonale opinia Nesic i wsp. [19]. Badacze ci wskazują, że złożona architektura genetyczna, molekularna, strukturalna i funkcjonalna, która ewoluowała w celu wspierania wyjątkowych ludzkich zdolności umysłowych, może także sprawiać, że ludzie są podatni na zaburzenia psychiczne. Tak więc – wzrost złożoności systemu może być powiązany ze spadkiem jego stabilności [19].

### **Lipidy, NMDA, mitochondria i inne teorie**

Zbliżając się do podsumowania, należy też wspomnieć o teoriach, które skłaniają się raczej do traktowania schizofrenii jako niezamierzonej konsekwencji przypadkowych błędów i niedoskonałości trwającego tysiące lat procesu ewolucji. Wpisują się one dobrze w wyniki współczesnych badań nad patogenezą tej choroby.

Zgodnie z teoriami łączności nerwowej etiologia schizofrenii wiąże się z zaburzeniami w zakresie połączeń nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Nieprawidłowości pojawiają się podczas migracji komórek płodowych, ale klinicznie ujawniają się w okresie dojrzewania lub wczesnej młodości, kiedy dobiegają końca procesy mielinizacji [85]. Według Horrobina [86] głównym czynnikiem sprawczym tych nieprawidłowości jest defekt metabolizmu lipidów, który pojawił się podczas stosunkowo niedawnej ewolucji hominidów. W ciągu ostatnich 2 milionów lat większa dostępność niektórych niezbędnych kwasów tłuszczowych (kwasu arachidonowego i kwasu dokozaheksaenowego) w połączeniu z mutacjami fosfolipazy mogła skutkować zmianami w mikropołączeniach neuronalnych. Mogło to w konsekwencji potencjalnie generować większą kreatywność, ale też w skrajnych wypadkach prowadzić do poważnych zaburzeń psychicznych, być może z powodu nieprawidłowego wzrostu i niewystarczającej mielinizacji neuronów u tych osób. Liczne dowody na zaburzenia metabolizmu lipidów, zarówno mózgowych, jak i systemowych, w schizofrenii zdają się potwierdzać patofizjologiczny aspekt tej koncepcji [87, 88].

Według Risona [89] schizofrenię można wyjaśnić brakiem prawidłowego przejścia z formy płodowej na postać dorosłą receptorów NMDA w okresie dojrzewania, co skutkuje nadmierną transmisją synaptyczną pobudzającą. Koszt

niewystarczającego przycięcia płodowych receptorów NMDA, czyli psychoza, być może w pewnym zakresie jest równoważony względną ochroną przed procesami neurodegeneracyjnymi.

Jednym z sugerowanych czynników etiologicznych schizofrenii są zaburzenia metabolizmu energetycznego. W toku ewolucji ludzkiego mózgu doszło do wzrostu zapotrzebowania na energię, co wymagało koewolucji układu mitochondrialnego [90]. Ludzki mózg jest w dużym stopniu zależny od fosforylacji oksydacyjnej jako głównego źródła energii niezbędnej do jego funkcji [91]. Mózg człowieka wykorzystuje 20% całkowitego zużycia tlenu przez organizm w spoczynku, w porównaniu z 13% w wypadku małych człokształtnych i 2–8% w wypadku innych gatunków ssaków [92]. Badania wskazują, że nieprawidłowości w zakresie fosforylacji oksydacyjnej mogą zwiększać podatność na rozwój psychozy [93]. U chorych na schizofrenię obserwuje się zaburzenia metabolizmu glukozy (nieprawidłowa tolerancja glukozy i zwiększona insulinooporność w porównaniu z grupą kontrolną), a także obniżenie metabolizmu mózgowego, szczególnie w korze przedczołowej [93, 94]. Wszystko to wskazuje na dysfunkcję mitochondriów w zakresie wspomagania wyrafinowanych procesów poznawczych, między innymi pamięci roboczej i funkcji wykonawczych, lub zniuansowanej korowej regulacji struktur podkorowych takich jak ciało migdałowate [90]. Pojawiają się sugestie, że mitochondrialne DNA może mieć związek z ewolucyjnym paradoksem schizofrenii. Niektóre badania wskazują, że schizofrenia jest częściej dziedziczona w linii matczynej niż ojcowskiej, co jest zgodne ze sposobem transmisji mitochondrialnego DNA [95]. Łagodniejszy przebieg choroby u kobiet może wynikać z buforującego działania estrogenów na ekspresję genomu mitochondrialnego [96]. Doi i wsp. [97] sugerują, że wystąpienie schizofrenii jest wynikiem interakcji między szkodliwymi mutacjami w genomie mitochondrialnym a allelami chroniącymi w genomie jądrowym.

### Podsumowanie

Pomimo posiadania coraz nowocześniejszych narzędzi badawczych w naukach biologicznych, w tym także w psychiatrii, nadal jest więcej pytań niż odpowiedzi. Dotyczy to również omawianych powyżej zagadnień. Według Brūnego [15] żadna z hipotez ewolucyjnych nie tłumaczy w sposób przekonujący mechanizmu zachowania genów w puli genowej człowieka związanych ze schizofrenią. Proponowane aktualnie teorie przypominają czasami „pogoń za iluzją” [15]. Jak twierdzą Weiss i Luchins [98], powszechnym błędem w psychiatrii ewolucyjnej jest założenie, że cecha ma charakter adaptacyjny ze względu na swoje istnienie lub rozpowszechnienie. Cechy mogą być również powszechne w populacji ze względu na procesy niezwiązane z adaptacją, takie jak przypadkowa mutacja, dryf genetyczny lub dryf mejotyczny [98].

Co więcej, należy przyznać, że nie ma jednego objawu psychopatologicznego, biochemicznego lub strukturalnego markera, który byłby specyficzny lub unikalny dla schizofrenii. Co w sytuacji, jeżeli okaże się, że nasz system diagnostyczny opiera się na arbitralnych i empirycznie wadliwych kategoriach [15]? Wtedy istotne będzie nie tylko pytanie, jak szukamy, ale też – czego właściwie szukamy. Większość wspomnianych

teorii zakłada, że schizofrenia jest oddzielnym biologicznym bytem. Lecz w świetle na przykład teorii jednej psychozy (*unitary model of psychosis*) [16] stosowane obecnie kategorie diagnostyczne zaburzeń psychicznych mogą być arbitralne i wydaje się prawdopodobne, że wiele wariantów genetycznych może się przyczyniać do ryzyka wystąpienia wielu zaburzeń jednocześnie [13].

Powyższe zastrzeżenia nie powinny wszakże zniechęcać do dalszych poszukiwań, których kierunek wyznaczył sam Karol Darwin, gdy pisał w 1859 roku w swoim fundamentalnym dziele *O powstawaniu gatunków*: „W odległej przyszłości widzę otwarte pole dla znacznie ważniejszych badań. Psychologia będzie opierać się na nowym fundamencie stopniowego zdobywania każdej siły i zdolności umysłowej. Światło padnie na pochodzenie człowieka i jego historię” [14,].

Na koniec zasadne wydaje się zadanie jeszcze jednego pytania – czy psychiatria ewolucyjna ma jakieś praktyczne znaczenie, czy omawiane powyżej teorie przyniosą jakąś korzyść chorym? Tego też jeszcze nie wiemy, ale z całą pewnością pomogą zaspokoić ten jakże ważny produkt naszej ewolucji – ludzką ciekawość.

### Piśmiennictwo

1. Jonas AD, Jonas DF. *An evolutionary context for schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1975; 1(12): 33–41.
2. Pearlson GD, Folley BS. *Schizophrenia, psychiatric genetics, and Darwinian psychiatry: An evolutionary framework*. Schizophr. Bull. 2008; 34(4): 722–733.
3. McGuffin P, Owen MJ, Farmar AE. *Genetic basis of schizophrenia*. Lancet 1995; 346(8976): 678–682.
4. Kendler KS, Gardner CO. *The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: A comparison of three independent studies*. Psychol. Med. 1997; 27(2): 411–419.
5. Tienari PJ, Wynne LC. *Adoption studies of schizophrenia*. Ann. Med. 1994; 26(4): 233–237.
6. Torrey EF, Bowler AE, Taylor EH, Gottesman II. *Schizophrenia and manic-depressive disorder*. New York: Basic Books; 1994.
7. Insel TR. *Rethinking schizophrenia*. Nature 2010; 468(7321): 187–193.
8. Shaner A, Miller G, Mintz J. *Schizophrenia as one extreme of a sexually selected fitness indicator*. Schizophr. Res. 2004; 70(1): 101–109.
9. Tonna M, Lucarini V, Borrelli DF, Parmigiani S, Marchesi C. *Disembodiment and language in schizophrenia: An integrated psychopathological and evolutionary perspective*. Schizophr. Bull. 2023; 49(1): 161–171.
10. Polimeni J, Reiss JP. *Evolutionary perspectives on schizophrenia*. Can. J. Psychiatry 2003; 48(1): 34–39.
11. Mowry BJ, Lennon DP, De Felice CN. *Diagnosis of schizophrenia in a matched sample of Australian aborigines*. Acta Psychiatr. Scand. 1994; 90(5): 337–341.
12. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE i wsp. *Schizophrenia: Manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study*. Psychol. Med. Monogr. Suppl. 1992; 20: 1–97.

13. Dongen van J, Boomsma DI. *The evolutionary paradox and the missing heritability of schizophrenia*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2013; 162B(2): 122–136.
14. Darwin C. *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*, 1<sup>st</sup> ed. London: John Murray; 1859.
15. Brüne M. *Schizophrenia – An evolutionary enigma?* Neurosci. Biobehav. Rev. 2004; 28(1): 41–53.
16. Craddock N, Owen MJ. *Rethinking psychosis: The disadvantage of a dichotomous classification now outweighs the advantages*. World Psychiatry 2007; 6(2): 84–91.
17. Crow TJ. *The missing genes: What happened to the heritability of psychiatric disorders*. Mol. Psychiatry 2011; 16(4): 362–364.
18. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA i wsp.; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Biological insights from 108 schizophrenia – Associated genetic loci*. Nature 2014; 511(7510): 421–427.
19. Nesic MJ, Stojkovic B, Maric NP. *On the origin of schizophrenia: Testing evolutionary theories in post-genomic era*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2019; 73(12): 723–730.
20. Flint J, Munafò M. *Schizophrenia: Genesis of a complex disease*. Nature 2014; 511(7510): 412–413.
21. Cannon TD. *The inheritance of intermediate phenotypes for schizophrenia*. Curr. Opin. Psychiatry 2005; 18(2): 135–140.
22. Neel JV. *Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “Progress”?* Am. J. Hum. Genet. 1962; 14(4): 353–362.
23. Arnedo J, Svrakic DM, Del Val C, Romero-Zaliz R, Hernández-Cuervo H, Fanous AH i wsp. *Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: Confirmation in three independent genome-wide association studies*. Am. J. Psychiatry 2015; 172(2): 139–153.
24. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L i wsp.; Brainstorm Consortium. *Analysis of shared heritability in common disorders of the brain*. Science 2018; 360(6395): eaap8757. Doi: 10.1126/science.aap8757.
25. Keller MC, Miller G. *Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: Which evolutionary genetic models work best?* Behav. Brain 2006; 29(4): 385–404.
26. McClellan JM, Susser E, King MC. *Schizophrenia: A common disease caused by multiple rare alleles*. Br. J. Psychiatry 2007; 190: 194–199.
27. Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, Berman A, Harkavy-Friedman J, Yale S i wsp. *Paternal age and sporadic schizophrenia: Evidence for de novo mutations*. Am. J. Med. Genet. 2002; 114(3): 299–303.
28. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G i wsp. *Rate of de novo mutations and the importance of father’s age to disease risk*. Nature 2012; 488(7412): 471–475.
29. Heuvel van den MP, Scholtens LH, Lange de SC, Pijnenburg R, Cahn W, Haren van NEM i wsp. *Evolutionary modifications in human brain connectivity associated with schizophrenia*. Brain 2019; 142(12): 3991–4002.
30. Wildman DE, Grossman LI, Goodman H. *Functional DNA in humans and chimpanzees shows they are more similar to each other than either is to apes*. W: Goodman M, Moffat AS. red. *Probing human origins*. Cambridge, MA: American Academy of Arts and Sciences; 2002. S. 1–10.
31. Mesulam M. *Brain, mind, and the evolution of connectivity*. Brain Cogn. 2000; 42(1): 4–6.
32. Rilling JK, Insel TR. *Differential expansion of neural projection systems in primate brain evolution*. Nuroreport 1999; 10(7): 1453–1459.

33. Hofman MA. *Evolution of the human brain: When bigger is better*. Front. Neuroanat. 2014; 8: 15.
34. Coleman K, Pierre PJ. *Assessing anxiety in nonhuman primates*. Ilar J. 2014; 55(2): 333–346.
35. Lange de SC, Scholtens LH, Berg van der LH, Boks MP, Bozzali M, Cahn W i wsp.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Shared vulnerability for connectome alterations across psychiatric and neurological brain disorders*. Nat. Hum. Behav. 2019; 3(9): 988–998.
36. Arieti S. *An overview of schizophrenia from a predominantly psychological approach*. Am. J. Psych. 1974; 131(3): 241–249.
37. Cariaga-Martinez AE, Gutiérrez KJ, Alelú-Paz R. *Rethinking schizophrenia through the lens of evolution: Shedding light on the enigma*. Res. Ideas Outcomes 2018; 4: e28459.
38. Os van J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. *A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: Evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder*. Psychol. Med. 2009; 39(2): 179–195.
39. Steen van der Y, Myin-Germeys I, Nierop van M, Ten Have M, Graff de R, Dorsselaer van S i wsp. *"False-positive" self-reported psychotic experiences in the general population: An investigation of outcome, predictive factors and clinical relevance*. Epidemiol. Psychiatr. Sci. 2019; 28(5): 532–543.
40. Scheepers FE, Mul de J, Boer F, Hoogendijk WJ. *Psychosis as an evolutionary adaptive mechanism to changing environments*. Front. Psychiatry 2018; 9: 237.
41. Plessner H. *Die Stufen des Organischen und der Mensch*. Berlin–New York, NY: de Gruyter; 1975.
42. Linscott RJ, Os van J. *An update and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: On the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders*. Psychol. Med. 2012; 43(6): 11331149.
43. Verdoux H, Os van J, Maurice-Tison S, Gay B, Salamon R, Bourgeois M. *Is early adulthood a critical developmental stage for psychosis proneness? A survey of delusional ideation in normal subjects*. Schizophr. Res. 1998; 29(3): 247–254.
44. Li P, Snyder GL, Vanover KE. *Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: Past, present and future*. Curr. Top. Med. Chem. 2016; 16(29): 3385–3403.
45. Anders van SM, Goldey KL, Kuo PX. *The steroid/peptide theory of social bonds: Integrating testosterone and peptide response for classifying social behavioural contexts*. Psychoneuroendocrinology 2011; 36(9): 1265–1275.
46. Crespi BJ. *Oxytocin, testosterone, and human social cognition*. Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. 2015; 91(2): 390–408.
47. Isvoranu AM, Borkulo van CD, Boyette LL, Wigman JTE, Vinkers CH, Borsboom D; Group Investigators. *A network approach to psychosis: Pathways between childhood trauma and psychotic symptoms*. Schizophr. Bull. 2017; 43(1): 187–196.
48. Veling W, Susser E, Os van J, Mackenbach JP, Selten JP, Hoek HW. *Ethnic density of neighbourhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants*. Am. J. Psychiatry 2008; 165(1): 66–73.
49. Pedersen CB, Mortensen PB. *Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58(11): 1039–1046.
50. Selten JP, Booij J, Buwalda B, Meyer-Lindenberg A. *Biological mechanism whereby social exclusion may contribute to the etiology of psychosis: A narrative review*. Schizophr. Bull. 2017; 43(2): 287–292.

51. Huxley J, Mayr E, Osmond H, Hoffer A. *Schizophrenia as a genetic morphism*. Nature 1964; 204: 220–221.
52. Strous RD, Shoenfeld Y. *Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: A comprehensive model updated and revisited*. J. Autoimmun. 2006; 27(2): 71–80.
53. Gorwood P, Pouchot J, Vinceneux P, Puéchal X, Flipo RM, De Bandt M i wsp.; Club Rhumatisme et Inflammation. *Rheumatoid arthritis and schizophrenia: A negative association at a dimensional level*. Schizophr. Res. 2004; 66(1): 21–29.
54. Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E i wsp. *Association of schizophrenia and autoimmune diseases: Linkage of Danish national registers*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(3): 521–528.
55. Carrillo JA, Benitez J. *Are antipsychotic drugs potentially chemopreventive agents for cancer?* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999; 55(6): 487–488.
56. Basu S, Dasgupta PS. *Role of dopamine in malignant tumor growth*. Endocrine 2000; 12(3): 237–241.
57. Catts VS, Catts SV. *Apoptosis and schizophrenia: Is the tumor suppressor gene p53, a candidate susceptibility gene?* Schizophr. Res. 2000; 41(3): 405–415.
58. Yovel G, Sirota P, Mazeh D, Shakhar G, Rosenne E, Ben-Eliyahu S. *Higher natural killer cell activity in schizophrenic patients: The impact of serum factors, medication and smoking*. Brain Behav. Immun. 2000; 14(3): 153–169.
59. Goldacre MJ, Kurina LM, Wotton CJ, Teates D, Seagroatt V. *Schizophrenia and cancer: An epidemiological study*. Br. J. Psychiatry 2005; 187(4): 334–338.
60. Waddell C. *Creativity and mental illness: Is there a link?* Can. J. Psychiatry 1998; 43(2): 166–172.
61. Faust-Socher A, Kenett YN, Cohen OS, Hassin-Baer S, Inzelberg R. *Enhanced creative thinking under dopaminergic therapy in Parkinson disease*. Ann. Neurol. 2014; 75(6): 935–942.
62. Karlsson JL. *Inheritance of schizophrenia*. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1974; 247: 77–88.
63. MacCabe JH, Sariaslan A, Almqvist C, Lichtenstein P, Larsson H, Kyaga S. *Artistic creativity and risk for schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depression: A Swedish population-based case-control study and sib-pair analysis*. Br. J. Psychiatry 2018; 212(6): 370–376.
64. Allison AJ. *Protection afforded by the sickle cell trait against subtertian malarial infection*. Br. Med. J. 1954; 1(4857): 290–294.
65. Erlenmeyer-Kimling L. *Mortality rates in the offspring of schizophrenic parents and a physiological advantage hypothesis*. Nature 1968; 220(5169): 798–800.
66. Stevens A, Price J. *Evolutionary psychiatry*. London–Philadelphia: Routledge 2000.
67. Polimeni J, Reiss J. *How shamanism and group selection may reveal the origins of schizophrenia*. Med. Hypotheses 2002; 58(3): 244–248.
68. Kellert JM. *Evolutionary theory for dichotomy of the functional psychoses*. Lancet 1973; 301(7808): 860–863.
69. Allen JS, Sarich VM. *Schizophrenia in an evolutionary perspective*. Perspect. Biol. Med. 1998; 32(1): 132–153.
70. Burns JK. *Psychosis: A costly by-product of social brain evolution in Homo sapiens*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2006; 30(5): 797–814.
71. Fromm E. *Fear of freedom*. London: Routledge and Kegan Paul; 1942. Reprint: London: Routledge Classics; 2003.
72. Farley JD. *Phylogenetic adaptations and the genetics of psychosis*. Acta Psychiatr. Scand. 1976; 53(3): 173–192.

73. Nesse RM. *Darwinian medicine and mental disorders*. Int. Congr. Ser. 2006; 1296: 83–94.
74. Dodgson G, Gordon S. *Avoiding false negatives: Are some auditory hallucinations an evolved design flaw?* Behav. Cogn. Psychother. 2009; 37(3): 325–334.
75. Millar TP. *Schizophrenia: An etiological speculation*. Perspect. Biol. Med. 1987; 30(4): 597–607.
76. MacLean PD. *Man and his animal brains*. Modern Medicine 1964; (Feb 3): 95–106.
77. Crow TJ. *A theory of the evolutionary origins of psychosis*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1995; 5 Suppl: 59–63.
78. Yeo RA, Gangestad SW, Edgar C, Thoma R. *The evolutionary genetic underpinnings of schizophrenia: The developmental instability model*. Schizophr. Res. 1999; 39(3): 197–206.
79. Bemporad JR. *Dementia praecox as a failure of neoteny*. Theor. Med. 1991; 12(1): 45–51.
80. Saugstad LF. *A lack of cerebral lateralization in schizophrenia is within the normal variation in brain maturation but indicate late, slow maturation*. Schizophr. Res. 1999; 39(3): 183–196.
81. Hecker E. *Die Hebefrenie*. Arch. Pat. Anat. (Berlin) 1871; 52: 394–429. (English translation by Sedler MJ. *The legacy of Ewald Hecker: A new translation of “Die Hebefrenie”*. published in the Am. J. Psychiatry 1985; 142(11): 1265–1271).
82. Perrett DI, May KA, Yoshikawa S. *Facial shape and judgements of female attractiveness*. Nature 1994; 368(6468): 239–242.
83. Shaner A, Miller G, Mintz J. *Schizophrenia as one extreme of a sexually selected fitness indicator*. Schizophr. Res. 2004; 70(1): 101–109.
84. Hoffman RE, McGlashan TH. *Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated “voices” in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1997; 154(12): 1683–1689.
85. Randall PL. *Schizophrenia as a consequence of brain evolution*. Schizophr. Res. 1998; 30(2): 143–148.
86. Horrobin DF. *Lipid metabolism, human evolution and schizophrenia*. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1999; 60(5–6): 431–437.
87. Soares JC, Innis RB. *Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1999; 46(5): 600–615.
88. Wójcicki P, Domowicz K, Rybakowski JK. *Metabolic indices in schizophrenia: Association of negative symptoms with higher HDL cholesterol in female patients*. World J. Biol. Psychiatry 2020; 22(7): 552–556.
89. Rison RA. *Schizophrenia and N-methyl-D-aspartate receptors: Evolutionary adaptations from malfunctioning molecules?* Neuropsychiat. Neuropsychol. Behav. Neurol. 1998; 11(4): 236–240.
90. Gonçalves VF, Andreatza AC, Kennedy JL. *Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: An evolutionary perspective*. Hum. Genet. 2015; 134(1): 13–21.
91. Blass JP. *Glucose/mitochondria in neurological conditions*. Int. Rev. Neurobiol. 51: 325–376.
92. Mink JW, Blumenschine RJ, Adams DB. *Ratio of central nervous system to body metabolism in vertebrates: Its constancy and functional basis*. Am. J. Physiol. 1981; 241(3): R203–R212.
93. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E, Justicia A, Garcia-Rizo C, Esmajtes E i wsp. *Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia*. Schizophr. Res. 2008; 103(1–3): 110–113.
94. Ben-Shachar D. *The interplay between mitochondrial complex I, dopamine and Sp1 in schizophrenia*. J. Neural Transm. 2009; 116(11): 1383–1396.
95. Verge B, Alonso Y, Valero J, Miralles C, Vilella E, Matrorell L. *Mitochondrial DNA (mtDNA) and schizophrenia*. Eur. Psychiatry 2011; 26(1): 45–56.

96. Gonçalves VF, Cuperfain AB, Kennedy JL. *Sex differences in schizophrenia: Estrogen and mitochondria*. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44: 216–217.
97. Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M i wsp. *Paradox of schizophrenia genetics: Is a paradigm shift occurring?* *Behav. Brain Funct.* 2012; 8: 28.
98. Weiss Lane L, Luchins DJ. *Evolutionary approaches to psychiatry and problems of method*. *Compr. Psychiatry* 1988; 29(6): 598–603.

Autor do korespondencji: Paweł Wójciak  
e-mail: p.wojciak@ump.edu.pl