

Neurobiologiczna etiologia impulsywności w aspekcie zachowań agresywnych w schizofrenii

Neurobiological etiology of impulsivity in the context of aggressive behaviors in schizophrenia

Przemysław Cynkier¹, Filip Tomczuk², Janusz Heitzman¹

¹ Klinika Psychiatrii Sądowej, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Summary

The main aim of the article was to show the importance of impulsivity as a background to aggressive behaviour displayed by people on the schizophrenia spectrum with particular attention to its biological determinants, including genetic ones. Imaging tests of the central nervous system allow for locating the centres responsible for particular types of impulsiveness and for modulating impulsive reactions. Excessive impulsivity may be attributed to disturbances in serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic neurotransmission, as well as disrupted functioning of other neurochemical pathways due to genetic alterations (*COMT*, Ala72Ser, Val158Met, C957T, *SLC6A4*). Features indicating genetic diversity have been observed among people showing different forms of increased impulsiveness: motor, cognitive and lack of planning, which can be explained at the molecular level. Predicted to be among genes that predispose to mental and neurodevelopmental disorders accompanied by intense impulsiveness contributing to aggressive behaviour include neurexins and neuroligins. The basis for such hypotheses is provided by the results of analyses conducted on animal models. It should be assumed that the results of further genetic tests in this area will allow for a more precise determination of the risk of aggression from perpetrators with psychotic disorders. This will lead to development of more effective and individualized therapeutic programmes aimed at reducing the risk of dangerous behaviour in this group of offenders, more efficient implementation of protective measures, and thus reduce costs of psychiatric treatment of insane perpetrators of prohibited acts.

Słowa kluczowe: impulsywność, zachowania agresywne, schizofrenia

Key words: impulsiveness, aggressive behaviours, schizophrenia

Wstęp

Przemoc stanowi jeden z głównych problemów współczesnego świata i dotyka wielu sfer życia człowieka. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego wskazują, że dążenie do zminimalizowania ryzyka zachowań przemocowych należy do ważnych zadań psychiatrii, a zwłaszcza jej subdyscypliny – psychiatrii sądowej [1]. W porównaniu z populacją osób zdrowych ryzyko zachowań agresywnych istotnie wzrasta w grupie osób wykazujących objawy z kręgu schizofrenii [2], używających substancji psychoaktywnych czy przejawiających zaburzenia osobowości [3]. Niektóre osoby z diagnozą schizofrenii jeszcze przed pierwszym epizodem psychotycznym dokonują czynu zabronionego [4], co wskazuje na konieczność poszukiwania innego podłoża zachowań agresywnych niż wynikające z obecności objawów choroby. Przyjęcie, że zagrożenie agresją ze strony tych osób bierze się wyłącznie z obecności objawów psychotycznych, takich jak urojenia czy omamy, stanowi nadmierne uproszczenie. Podłożem agresji w tej grupie mogą być również specyficzne cechy osobowości przedchorobowej, deficyty poznawcze, zaburzenia funkcjonowania społecznego [5], a także podwyższony poziom impulsywności [2, 6], który wpływa negatywnie na czynniki związane z jakością życia osób ze spektrum schizofrenii, utrudniając im bezkonfliktowe funkcjonowanie społeczne (jednocześnie nie można też wykluczyć odwrotnej zależności) [7]. Ponadto osłabiona kontrola impulsywności stanowi obok nadużywania substancji psychoaktywnych, nieprzestrzegania zaleceń medycznych, objawów psychotycznych, objawów zaburzeń nastroju i słabego wsparcia w środowisku rodzinnym istotny predyktor potencjalnej agresji fizycznej w perspektywie długoterminowej u osób ze schizofrenią [8]. Ma to szczególne znaczenie w wypadku niepoczytalnych sprawców, wobec których zastosowano środek zabezpieczający.

Wedle innego podejścia impulsywność (zwłaszcza behawioralna), traktowana jako stała dyspozycja osobowości, w grupie chorych ze schizofrenią przyczynia się do agresywnego zachowania, zwłaszcza przy współwystępowaniu agresji jako cechy osobowości, objawów wytwórczych oraz przy uwzględnieniu czynników środowiskowych zakłócających funkcjonowanie takiej osoby [9]. Takie szerokie ujęcie etiologii zachowań agresywnych potwierdza konieczność dalszego poszukiwania predyktorów agresji w grupie chorych ze spektrum schizofrenii, które mogłyby być wykorzystywane do bardziej precyzyjnego przewidywania ryzyka zachowań agresywnych.

Cel pracy i metoda przeglądu piśmiennictwa

Celem zaprezentowanego w niniejszym artykule narracyjnego przeglądu literatury było przeanalizowanie biologicznych czynników, które identyfikuje się jako możliwe podłoże impulsywności przyczyniającej się do zachowań agresywnych przejawianych przez osoby ze spektrum schizofrenii: zmian strukturalnych w ośrodkowym układzie nerwowym, zaburzeń w funkcjonowaniu neuroprzekaznictwa i uwarunkowań genetycznych. Wiele wskazuje na to, że w przyszłości wyniki badań w tym zakresie będą cennym uzupełnieniem psychologicznych modeli impulsywności.

W okresie od stycznia do lipca 2024 roku przeszukano internetowe bazy danych (głównie PubMed, w mniejszym stopniu polskie bazy bibliograficzne czasopism naukowych) pod kątem odpowiednich artykułów oryginalnych i poglądowych. Używano do tego kombinacji następujących słów kluczowych: *schizophrenia, impulsivity, aggressive behaviour, magnetic resonance imaging, computer tomography, neurotransmitters, genetic factors, neuroligins, neurexins*. Ostatecznie w przeglądzie uwzględniono 63 prace w języku polskim i angielskim, które ukazały się do 2024 roku.

Impulsywność

Impulsywność bywa traktowana jako specyficzna cecha osobowości bądź jako izolowane zachowanie podejmowane pod wpływem zmienionego stanu emocjonalnego, do którego dochodzi nie tylko w przebiegu różnych zaburzeń psychicznych, ale także w szczególnie stresujących sytuacjach lub pod wpływem substancji psychoaktywnych [10]. Wśród psychologicznych modeli impulsywności na pierwszym miejscu wymienia się hierarchiczną teorię Hansa Eysencka, która koncentruje się na znaczeniu równowagi między hamującymi funkcjami ośrodków korowych a wzbudzeniami pochodzącymi ze wstępującego układu siateczkowatego (ekstrawersja) oraz z układu limbicznego (neurotyzm) [10]. W pierwotnej wersji tej teorii impulsywność stanowiła element ekstrawersji, później zaliczono ją do nowo wprowadzonego wymiaru osobowości – psychotyczności, która koreluje z wysokim poziomem neurotyzmu i ekstrawersji [11].

Zdaniem Moellera i wsp. [12] impulsywne zachowanie jest wyrazem predyspozycji osobniczej do szybkich, niezaplanowanych reakcji w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne i wewnętrzne, bez zwracania uwagi na potencjalne negatywne konsekwencje takiego działania. Są one na tyle szybkie, że nie dają możliwości zweryfikowania ich następstw. Jedną z przyczyn impulsywności może być niezdolność danej osoby do trafnej oceny korzyści płynących z odroczenia znacznej gratyfikacji w porównaniu z niewielką, ale natychmiastową nagrodą. Zdaniem przywołanych autorów elementy, które powinny zostać uwzględnione w każdej koncepcji impulsywności, to: niska wrażliwość na możliwe negatywne konsekwencje własnych zachowań, nagłe i nieplanowane reakcje, rozpoczynające się przed zakończeniem analizy bodźca oraz pomijanie długoterminowych konsekwencji własnego postępowania [12].

Barratt wyróżnia trzy formy impulsywności: (1) impulsywność ruchową, której odzwierciedleniem jest np. działanie bez zastanowienia, (2) impulsywność poznawczą, wyrażającą się m.in. szybkim podejmowaniem decyzji oraz (3) impulsywność wynikającą z braku planowania, niemyślenia o przyszłości [za: 13]. Impulsywność motoryczną (behawioralną) można zatem interpretować jako niezdolność do zapanowania nad odpowiedzią na bodziec, a poznawczą jako nieumiejętność prawidłowej oceny konsekwencji teraźniejszych lub przyszłych wydarzeń i działań [14]. Inaczej rzecz ujmując, w wypadku impulsywności behawioralnej można mówić o impulsywnym działaniu (*impulsive action*), natomiast w wypadku impulsywności poznawczej – o impulsywnej decyzji (*impulsive choice*) [15]. Stwierdzono przy tym, że osoby reprezentujące drugi typ impulsywności cechują się niesprawnością pamięci operacyjnej oraz funkcji uwagi [16].

Zmiany w zakresie struktur ośrodkowego układu nerwowego

Zachowanie agresywne może być traktowane nie tylko jako konsekwencja impulsywności, ale również jako swego rodzaju jej kontinuum [17]. Niektóre doniesienia podważają znaczenie impulsywności w generowaniu zachowań agresywnych ujawnianych przez osoby ze schizofrenią [18], inne zaś wskazują na jej ważną rolę w wypadku tej grupy osób [19]. W tym kontekście istotne stają się badania nad podłożem deficytów neuropsychologicznych: za impulsywność poznawczą odpowiadają ośrodki zlokalizowane w brzuszno-przyśrodkowej korze przedczołowej, a za impulsywność behawioralną – obszary grzbietowo-boczne kory przedczołowej [20]. Struktury prążkowie, układu limbicznego i jądro niskowzgórzowe są natomiast odpowiedzialne za poszczególne składowe impulsywności, do których zalicza się: inicjowanie zachowania, analizę bodźców oraz podjęcie działania adekwatnego do zewnętrznych bodźców [21, 22]. Wśród ośrodków modulujących impulsywność wymienia się jądro ogoniaste, które warunkuje proces działania w czasie, oraz miejsce sinawe związane z regulacją hamowania funkcji kory czołowej [23, 24]. Ma to szczególne znaczenie w wypadku chorych ze spektrum schizofrenii, których cechują znaczne problemy, jeśli chodzi o zdolność hamowania silnych odpowiedzi na bodziec [25]. Osoby takie charakteryzuje nieodparte dążenie do natychmiastowej gratyfikacji mniej wartościową nagrodą w porównaniu z opóźnioną, ale większą gratyfikacją, co interpretuje się jako zawężoną zdolność do oceny napływających informacji [26].

Hoptman i wsp. [27] stwierdzili, że dla chorych na schizofrenię o podwyższonym poziomie impulsywności w porównaniu z osobami zdrowymi znamienna jest zmniejszona grubość korowa w brzusznych obszarach przedczołowych, a także osłabiona łączność funkcjonalna pomiędzy brzuszными obszarami przedczołowymi i limbicznymi. Badania obrazowe wskazują również na znaczenie nieprawidłowości w obwodach obejmujących przyśrodkowe obszary skroniowe w odniesieniu do impulsywności i zachowań agresywnych w schizofrenii [6].

Inne badanie ujawniło, że obniżona aktywacja przyśrodkowej kory przedczołowej cechowała osoby ze schizofrenią, które impulsywnie podejmowały próby samobójcze [28]. Z badań Tikàsza i wsp. [29] wynikało, że u chorych na schizofrenię wykazujących zachowania agresywne obecna była zmniejszona aktywacja grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, co wskazywało na obniżone możliwości hamowania reakcji emocjonalnych poprzez funkcje poznawcze.

Wieloośrodkowe badanie (2095 osób z diagnozą schizofrenii) wykorzystujące wyniki rezonansu magnetycznego dowiodło, że zachowania agresywne w tej grupie miały istotny związek ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym: ze zmniejszeniem całkowitej objętości kory, obniżeniem globalnej integralności istoty białej, zmniejszeniem objętości kory przedczołowej grzbietowo-bocznej, zmniejszeniem objętości płata ciemieniowego dolnego i integralności torebki wewnętrznej. Zmianom tym towarzyszyły nasilone objawy psychotyczne oraz zmniejszona kontrola impulsów. Rezultaty badania wskazywały tym samym, że współwystępowanie objawów psychotycznych, osłabionej kontroli impulsów i agresywnego zachowania w schizofrenii należy wiązać z neurobiologicznym podłożem [2].

Badanie dwóch grup chorych na schizofrenię: sprawców zabójstw oraz chorych niewykazujących zachowań agresywnych wykazało, że reprezentanci pierwszej z grup charakteryzowali się znacznie wyższą impulsywnością (mierzoną w skali BIS-11) oraz agresywnością (mierzoną *Kwestionariuszem agresji Bussa-Warrena BWAQ*) [30]. Jak dotąd metody obrazowania mózgu nie pozwalają wszakże na jednoznaczne określenie obszarów, które wiążą się z wysokim poziomem impulsywności mierzonym testami psychologicznymi. Impulsywność wykazaną kwestionariuszem Eysencka łączono z aktywacją prawego zakrętu czołowego dolnego, prawego płacika ciemieniowego dolnego oraz wyspy, potwierdzoną natomiast skalą Barratta – z aktywnością lewego zakrętu skroniowego górnego i zakrętu czołowego środkowego [22], co sugeruje raczej różną lokalizację ośrodków odpowiedzialnych za poszczególne komponenty impulsywności.

Zmiany w zakresie neuroprzebiegów

W etiologii zachowań agresywnych poza hipotezą serotoninową zwraca się uwagę na znaczenie układu dopaminergicznego i wazopresoergicznego. Pewną rolę w tym zakresie przypisuje się również noradrenalinie, kwasowi gamma-aminomasłowemu i neuropeptydowi cholecystokininy (CCK) [31, 32].

Sygnalizacja serotoninowa jest głównym modulatorem zachowania emocjonalnego, nie tylko lęku, ale też impulsywności oraz wiążącej się z nią agresji. Integruje złożone funkcje mózgowe, takie jak aktywność poznawcza i motoryczna oraz przetwarzanie danych sensorycznych, co ma specjalne znaczenie dla obrazu i nasilenia impulsywności. Ustalono, że do obniżenia poziomu 5-HIAA (kwasu 5-hydroksyindolooctowego), będącego metabolitem serotoniny w mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym, dochodzi u osób impulsywnie agresywnych i mających skłonność do aktów autoagresji [33].

Jednocześnie w procesie regulacji poziomu impulsywności następują złożone interakcje między układem serotoninergicznym i dopaminergicznym [15]. Dopaminergiczne jądro półleżące odgrywa istotną rolę w regulacji panowania nad impulsami – ma za zadanie kontrolować zachowania ukierunkowane na konkretny cel [34]. Wzrost aktywności dopaminergicznej wiąże się ze wzmocnieniem reakcji na karę i nagrodę, a zatem z ograniczeniem zachowań będących skutkiem impulsywności poznawczej [35, 36].

Układ noradrenergiczny z kolei wpływa na poziom impulsywności warunkowanej stanem emocjonalnym. W sytuacjach stresowych zwiększa się aktywność noradrenergiczna miejsca sinawego, co neutralizuje funkcje hamujące kory czołowej. Z jednej strony ma to znaczenie obronne w sytuacjach zagrożenia, z drugiej – patologiczne nasilenie tego rodzaju przebiegu skutkuje wzmożoną impulsywnością [37]. Dla kontroli reakcji emocjonalnych istotne jest też funkcjonowanie układu glutaminergicznego – zablokowanie receptora NMDA powoduje pojawienie się zachowań impulsywnych [38].

Genetyczne podłoże impulsywności

Wśród zaburzeń psychicznych najwyższy poziom impulsywności łączy się z diagnozą schizofrenii, zaburzeń schizotypowych oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych [39]. Badanie porównujące poziom impulsywności wśród osób zdrowych, chorych na schizofrenię, na zaburzenia schizoafektywne oraz zaburzenia afektywne dwubiegunowe wykazało, że osoby z zaburzeniami schizoafektywnymi oraz zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi przejawiają istotnie wyższy poziom impulsywności niż chorzy na schizofrenię, a ci ostatni cechują się znacznie wyższym nasileniem impulsywności niż osoby zdrowe [40]. Najbardziej prawdopodobne geny odpowiedzialne za mechanizmy molekularne łączące schizofrenię i zaburzenia depresyjne to: *GRIN1*, *GPM6A*, *SEPTIN4*, *TPH1*, *TPH2*, *CACNA1C*, *CACNB2* i *BCL9*. Komórkowe i molekularne modele leżące u podstaw tych zaburzeń pokazują, że większość z nich można zaliczyć do synaptopatii lub uszkodzeń funkcji synaptycznych i plastyczności [41]. Badanie asocjacyjne całego genomu pięciu głównych zaburzeń psychicznych dowiodło, że pojedynczy nukleotyd wariantu (SNV) w loci chromosomalnych 3p21 i 10q24, a także *CACNA1C* i *CACNB2* w genach kodujących podjednostki kanału wapniowego są w dużej mierze związane ze schizofrenią, chorobą afektywną dwubiegunową, zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) i autyzmem (ASD) [42], a więc tymi stanami, w których przebiegu mamy do czynienia ze wzmożoną impulsywnością oraz towarzyszącymi jej zachowaniami agresywnymi.

Na podstawie badań neuroobrazowych powiązanych z genetycznymi ustalono, że wariacje genetyczne pośredniczą w modulowaniu impulsywności poprzez wpływ na poszczególne obszary mózgu, układy neuroprzekaźników oraz obwodowy układ nerwowy [26]. Potwierdzono związek między polimorfizmami w genach szlaków dopaminergicznych, serotonergicznych i noradrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym, w tym transportera dopaminy, receptorów D2, receptorów D4 i D5, transportera serotoniny SLC6A4 [43] i receptorów serotoniny [44], oraz między hydrolazą tryptofanu [45] i katecholo-O-metylotransferazą (COMT) [46] a różnymi formami zachowań agresywnych.

W wypadku indywidualnych różnic w zachowaniach impulsywnych i agresywnych szczególną rolę odgrywają zmienność genetyczna w zakresie monoaminooksydazy A (MAOA) i jej wpływ na przewodnictwo serotonergiczne w obrębie obwodów korykolimbicznym [47]. Funkcjonalny polimorfizm pojedynczego nukleotydu w genie *COMT*, Ala72Ser, jest powiązany z agresywnym zachowaniem w schizofrenii [48].

W badaniu osób pochodzenia europejskiego przeprowadzonym *Skalą impulsywności Barratta* (BIS-11) jego uczestnicy zostali genotypowani w trzech polimorfizmach pojedynczych nukleotydów związanych z neuroprzekaźnictwem katecholaminergicznym: DRD2/ANKK Taq1A, C957T DRD2 i Val158Met genu *COMT*. Potwierdzono istotny wpływ Val158Met i C957T na wzrost wyników BIS-11, nie znaleziono natomiast znaczących powiązań między wynikami w tej skali a Taq1A [49]. Ustalono, że w wypadku genu Val66Met neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) u nosicieli met na skutek stresu dochodziło do wystąpienia nasilonych objawów psychotycznych przy obniżonych zdolnościach poznawczych. Gen transportera

serotoniny SLC6A4 wiązano natomiast z ryzykiem zwiększonej reaktywności na stres, co może się łączyć z wyzwoleniem impulsywnego działania. Stwierdzono, że stresujące zdarzenia występujące we wczesnym okresie życia u chorych na schizofrenię mogą powodować długotrwałe zmiany neurobiologiczne oraz zmiany w genach związanych z osią podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA). Geny identyfikowane w zaburzeniach psychiatrycznych wchodzi w interakcje z genami osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA), prowadząc do długotrwałego rozregulowania układu hormonów stresu. Efektem tego jest obniżenie zdolności kontroli zachowań [50].

W ostatnich latach coraz większe znaczenie przypisuje się roli neuroligin i neureksyn w wyjaśnianiu biologicznego podłoża impulsywności. U ludzi neuroliginy obejmują grupę genów *S*, które – podobnie jak neureksyny – są dalej różnicowane przez alternatywny splicing. W zależności od rodzaju białka działają na synapsy pobudzające lub hamujące. Warianty genetyczne w genie *NLGN2* stwierdzono u pacjentów ze schizofrenią, autyzmem i zaburzeniami lękowymi, jednak dotychczas nie potwierdzono, aby miały one u ludzi bezpośredni związek z poziomem impulsywności lub agresji. Kwestia ta wymaga dalszych analiz genetycznych, do których zachęcają wyniki badań na modelach zwierzęcych. Badania na zwierzętach pokazują, że *NLGN2* w hipokampie są silnie zaangażowane w utrzymanie równowagi pomiędzy procesem pobudzenia i hamowania w mózgu, przez co wywierają wpływ na modulowanie zachowań społecznych i emocjonalnych [51]. Inne badania na modelach zwierzęcych pozwalają na stwierdzenie, że pojedyncze mutacje genu neurologin 2 (*NLGN2*) kodują cząstkę adhezyjną komórki istotną dla tworzenia synaps gabaergicznych. Zmniejszają one transmisję gabaergiczną w hipokampie i powodują u myszy nasilenie zachowań lękowych, upośledzenie procesu hamowania działań impulsywnych, deficyty poznawcze i zaburzone reakcje na stres [52].

Nieprawidłowa plastyczność synaptyczna w różnych obszarach mózgu, w tym w ciele migdałowatym, prowadzi do deficytów kontroli impulsów, które spotyka się w ADHD, schizofrenii, depresji i uzależnieniach. W wypadku zwierząt określono locus impulsywności (*Impul*) zawierający gen neurogiliny 3 (*NRG3*), którego poziom ekspresji określa poziom kontroli hamowania. MikroRNA (*miRNA*) są silnymi regulatorami ekspresji genów, lecz ich rola w impulsywności, a także w kontroli ekspresji *NRG3* lub nieprawidłowego funkcjonowania ciała migdałowatego nie została jeszcze dobrze poznana [53].

Neureksyny to rodzina synaptycznych białek adhezyjnych zaangażowanych w tworzenie i utrzymanie struktur synaptycznych, a ponadto w funkcje synaptyczne. Są one obecne w błonie presynaptycznej zarówno synaps hamujących, jak i pobudzających. Neureksyny wiążą się z innymi białkami: neuroliginami, dystroglikanami, neuronalnymi białkami transbłonowymi, cerebeliną, kalsynteninami, latrofilinami i neuroeksofilinami. Większe delecje, duplikacje, ale też mutacje zmiany znaczenia stwierdzono u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu i schizofrenią [54]. Podejrzewa się, że deregulacja transkryptyczna i splicingowa genów kodujących neureksyny ma znaczenie w występowaniu chorób neurorozwojowych nie tylko u pacjentów z rzadkimi wariantami tych genów, lecz również u osób niebędących nosicielami wariantów genetycznych, które są narażone na działanie inicjujących proces chorobowy czynników środowiskowych, np. używanie narkotyków [55].

Omówienie

Przewidywanie zachowań agresywnych w wypadku osób z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii, które stanowią dominującą grupę nie poczytalnych sprawców czynów zabronionych, jest jednym z zadań psychiatrii sądowej [1]. Niedoskonałości w ocenie tego ryzyka z jednej strony mogą dotyczyć samych sprawców, z drugiej zaś powodować negatywne konsekwencje społeczne (ponowne naruszanie prawa, nowe hospitalizacje psychiatryczne, rosnące koszty psychiatrii sądowej). W świetle wyników badań nad biologicznym podłożem agresji w tej grupie sprawców szacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia agresji wyłącznie na podstawie analizy obrazu psychopatologicznego sprawcy, cech jego osobowości, deficytów poznawczych czy zaburzeń funkcjonowania społecznego staje się niewystarczające [2].

Jednym z czynników, które mogłyby poprawić ocenę zagrożenia ze strony osób z zaburzeniami schizofrenicznymi, jest analiza ich impulsywności, zwłaszcza w powiązaniu z objawami afektywnymi [40]. Otwartą kwestią pozostaje, który z psychologicznych modeli impulsywności może być najbardziej użyteczny w ocenie prawdopodobieństwa agresji w tej grupie sprawców, choć jako jeden z najbardziej przydatnych uznaje się ten opracowany przez Barratta [9, 13]. Skala ta mogłaby mieć rutynowe zastosowanie w ocenie impulsywności podczas badań sądowo-psychiatrycznych i psychologicznych w sprawach karnych [9].

Podczas opiniowania sądowo-psychiatrycznego sprawców czynów zabronionych, u których są obecne objawy schizofreniczne, na ogół poddaje się ich badaniom obrazowym mózgu, jednak robi się to prawie wyłącznie w celach diagnostyki klinicznej (służą one do potwierdzenia lub wykluczenia organicznego podłoża zaburzeń psychotycznych). W dalszym ciągu wyniki tych badań nie mogą być wykorzystywane do oceny biologicznych determinantów impulsywności. Co prawda niektóre badania dotyczące obrazowania mózgu sugerują powiązania między określonymi ośrodkami w ośrodkowym układzie nerwowym a impulsywnością wśród osób z zaburzeniami schizofrenicznymi [24, 27, 29], ale ich rezultaty są na tyle niejednoznaczne, że nie można ich dziś wykorzystać ani w praktyce klinicznej, ani tym bardziej sądowo-psychiatrycznej. Należy się spodziewać dalszego rozwoju badań w tym zakresie, co być może w przyszłości umożliwi ich użycie podczas szacowania ryzyka zachowań agresywnych w tej grupie sprawców czynów zabronionych.

Istotnym poszerzeniem wiedzy na temat biologicznego podłoża impulsywności są dane na temat nieprawidłowości w funkcjonowaniu poszczególnych układów neuroprzekazników. Przede wszystkim wskazuje się na dysfunkcjonalność w układzie serotonergicznym, dopaminergicznym i noradrenergicznym oraz nieprawidłowe relacje między nimi [33]. Bardziej dokładne określenie tych zaburzeń w kontekście impulsywności zapewne ułatwi ustalenie adekwatnej farmakoterapii ukierunkowanej na poprawę nie tylko objawową, ale także behawioralną.

Coraz więcej uwagi poświęca się znaczeniu genetycznych uwarunkowań impulsywności, w tym także wśród chorych ze spektrum schizofrenii. Optymistyczne są wyniki badań nad wyjaśnieniem molekularnych mechanizmów łączących schizofrenię i inne zaburzenia psychiczne. Badania genetyczne potwierdzają, że poszczególne

wariancje genetyczne pośredniczą w modulowaniu impulsywności, w różnych obszarach i na różnych poziomach układu nerwowego [26]. Ich pogłębieniem są badania genetyczne nad relacjami pomiędzy poszczególnymi szlakami neuroprzekazników a różnymi formami impulsywności i zachowań agresywnych [56].

Na celowniku badaczy zajmujących się wyjaśnieniem etiologii impulsywności znalazły się też neuroliginy oraz neureksyny i choć badania prowadzone są na modelach zwierzęcych, to ich wyniki są na tyle obiecujące, że należy się spodziewać, iż w niedługim czasie mogą dostarczyć wielu ważnych informacji dotyczących także ludzi [55].

Zrozumienie złożonej podstawy molekularnej impulsywnego zachowania wymaga jednak opracowania sieci systemowej, aby można było rozpoznać wzajemne oddziaływanie genów i ich produktów. Badania nad genetycznym podłożem impulsywności dezorganizującej zachowanie w kontekście nieprawidłowości synaptycznych będą krokiem w kierunku diagnozowania szczególnie groźnych pacjentów ze spektrum schizofrenii. Prawdopodobnie pozwolą również na określenie poziomu biologicznego determinowania poszczególnych form impulsywności (motorycznej, poznawczej i wynikającej z braku planowania), które stanowią podłoże zachowań agresywnych. Osoby, u których zostanie potwierdzone występowanie przede wszystkim etiologii genetycznej impulsywności, będą się przypuszczalnie cechować jej stałym zwiększonym poziomem oraz zmniejszoną odpornością na stres [50]. W ich wypadku należy się spodziewać zwiększonego ryzyka zachowań agresywnych. U chorych bez potwierdzonego podłoża genetycznego należałoby oczekiwać nie tyle impulsywności jako stałej cechy, ile jedynie pewnej skłonności do reakcji impulsywnych towarzyszącej innym problemom psychicznym. Rozgraniczenie tych dwóch grup poza możliwością bardziej precyzyjnej oceny ryzyka agresji przyczyni się zapewne do trafniejszego wyboru metod terapeutycznych, skrócenia przymusowej hospitalizacji, a w efekcie do obniżenia kosztów leczenia sprawców czynów zabronionych [6]. Badania genetyczne w obrębie chorób neuropsychiatrycznych poczyniły znaczne postępy, dostarczając nowych informacji na temat genetycznej etiologii zaburzeń psychicznych i tym samym torując drogę do stworzenia „psychiatrii precyzyjnej”, w której kluczową rolę będą odgrywać indywidualne profile genetyczne pacjenta [57].

Wiele badań odnosi się do indywidualnego charakteru zaburzeń, natomiast te najnowsze wskazują, że oprócz kwestii dziedzicznych są to zaburzenia heterogeniczne, gdzie obserwujemy tysiące współdziałających ze sobą wariantów genetycznych. Badania całogenomowe (*Genome Wide Association Studies* – GWAS) przeprowadzone na wielkich próbach pacjentów doprowadziły do identyfikacji specyficznych loci genów powiązanych z występowaniem poważnych zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii, autyzmu i silnych zaburzeń nastroju. Interpretacja takich wielkoskalowych wyników pozwoliła na sformułowanie jednej z bardziej przekonujących konkluzji odnoszących się do zmian funkcji synaptycznych w zaburzeniach ze spektrum autyzmu i schizofrenii [58]. Dla przykładu można przywołać opisywane już tutaj cząsteczki adhezyjne, takie jak neureksyny (NRXN) w miejscu presynaptycznym i ich ligandy, neuroliginy (NLGN) w miejscu postsynaptycznym, które są głównymi białkami organizującymi tworzenie i funkcjonowanie synaps. Stwierdzono, że mutacje w genach *NRXN*, *NLGN* i *SHANK* są czynnikami wysokiego ryzyka dla rozwoju zaburzeń neuropsychiatrycznych [59].

Kierunku rozwoju i przyszłości genetyki w psychiatrii należy upatrywać w naturze związku genotyp-fenotyp, w odniesieniu do biologii konkretnych zaburzeń psychicznych, co jeszcze nie zostało do końca odkryte [60]. Przybliżyć nas do tego może sekwencjonowanie całego genomu (WGS), przeprowadzane na ściśle określonych grupach pacjentów. Do zalet WGS należą jego kompleksowość, obejmująca analizę sekwencji kodujących i niekodujących, lepsze pokrycie sekwencji, a w zasadzie całych genów, których wcześniej nie można było łatwo zsekwencjonować, a także wykrywanie zmienności genetycznej w obrębie grupy badanej. Zapewnia to również zwiększenie wydajności diagnostycznej. Ponadto powinno umożliwić stworzenie katalogu zmienności niekodującej, co do której zakłada się, że w istotny sposób przyczynia się do rozwoju zaburzeń psychicznych [57].

Podążając za tym podejściem, można się spodziewać postępu w ocenie interakcji gen-gen, sieci genów w ocenie podejść systemowych oraz wpływu czynników środowiskowych na genom pacjenta. Oczekuje się zatem, że analiza epigenomu jako interfejsu/pomostu między genomem a środowiskiem zapewni kluczowy wkład w rozwój zaburzeń psychicznych. Ocena znaczników epigenetycznych, takich jak metylacja DNA lub modyfikacje chromatyny, obejmująca cały genom, stała się możliwa dzięki postępowi metod sekwencjonowania DNA i jest stale rozwijana [61].

Jedną z barier ograniczających rozwój wnikliwej analizy neurorozwoju był brak dostępu do tkanki ludzkiego mózgu, którą to barierę obecnie można przezwyciężyć dzięki podejściu opartemu na komórkach macierzystych, umożliwiającemu badanie neuronów (pochodzących z pluripotencjalnych komórek macierzystych pobieranych od pacjentów) w hodowlach komórkowych *in vitro*. Również badania organoidów OUN (hodowle 3D) jako układów modelowych może otworzyć nowe możliwości precyzyjnego śledzenia procesów zachodzących na poziomie komórkowym. Może to doprowadzić do zrewolucjonizowania leczenia farmakologicznego, ponieważ w pewnym stopniu powinno odwzorować stan komórek neuronalnych pacjenta [62, 63]. Postęp technologiczny daje nam ogromne możliwości dogłębnego badania zaburzeń neuropsychiatrycznych. Znajomość tych zagadnień i innowacyjnych koncepcji badawczych silnie wpłynie na rozwój genetyki psychiatrii i poprawę zrozumienia biologii neurozaburzeń.

Podsumowując, w ciągu ostatnich kilkunastu lat nastąpił wyraźny wzrost zainteresowania impulsywnością, traktowaną jako podłoże zachowań agresywnych ujawnianych przez osoby z zaburzeniami psychicznymi, w tym ze spektrum schizofrenii. Analizuje się nie tylko psychologiczne uwarunkowania impulsywności, ale też jej biologiczne podłoże. Niektóre badania skupiają się na wybranych pojedynczych aspektach impulsywności, inne zajmują się analizą kombinacji między różnymi czynnikami etiologicznymi: psychologicznymi, biologicznymi, sytuacyjnymi i środowiskowymi. Choć obecnie większość badań genetycznych ma charakter teoretyczny (wiele z nich jest opartych na modelach zwierzęcych), wyniki są na tyle obiecujące, że należy przewidywać ich dalszy dynamiczny rozwój, który pozwoli w przyszłości wykorzystać je w praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Völlm BA, Clarke M, Herrando VT, Seppänen AO, Gosek P, Heitzman J i wsp. *European Psychiatric Association (EPA) guidance on forensic psychiatry: Evidence based assessment and treatment of mentally disordered offenders*. Eur. Psychiatry 2018; 51: 58–73.
2. Lamsma J, Raine A, Kia SM, Cahn W, Arold D, Banaj N i wsp. *Structural brain abnormalities and aggressive behaviour in schizophrenia: Mega-analysis of data from 2095 patients and 2861 healthy controls via the ENIGMA consortium*. medRxiv [Preprint]. 2024 Feb 5: 2024.02.04.24302268. Doi: 10.1101/2024.02.04.24302268.
3. Yu R, Geddes JR, Fazel S. *Personality disorders, violence, and antisocial behavior: A systematic review and meta-regression analysis*. J. Pers. Disord. 2012; 26(5): 775–792.
4. Hodgins S. *Aggressive behavior among persons with schizophrenia and those who are developing schizophrenia: Attempting to understand the limited evidence on causality*. Schizophr. Bull. 2017; 43(5): 1021–1026.
5. Gosek P, Kotowska J, Rowinska-Garbien E, Bartezak D, Heitzman J. *Factors influencing length of stay of forensic patients: Impact of clinical and psychosocial variables in medium secure setting*. Front. Psychiatry 2020; 11: 810. Doi: 10.3389/fpsy.2020.00810.
6. Hoptman MJ. *Impulsivity and aggression in schizophrenia: A neural circuitry perspective with implications for treatment*. CNS Spectr. 2015; 20(3): 280–286. Doi: 10.1017/S1092852915000206.
7. Sagayadevan V, Satghare P, Jeyagurunathan A, Koh YS, Shafie S, Chang S i wsp. *Mediating effect of symptom severity on the relationship between aggression, impulsivity and quality of life outcomes among patients with schizophrenia and related psychoses*. Front. Psychiatry 2023; 14: 1154083. Doi: 10.3389/fpsy.2023.1154083.
8. Watts D, Mamak M, Moulden H, Upfold C, Azevedo Cardoso de T, Kapczynski F i wsp. *The HARM models: Predicting longitudinal physical aggression in patients with schizophrenia at an individual level*. J. Psychiatr. Res. 2023; 161: 91–98. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.02.030.
9. Gao L, Yang R, Fan HZ, Wang LL, Zhao YL, Tan SP i wsp. *Correlation between aggressive behavior and impulsive and aggressive personality traits in stable patients with schizophrenia*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2023; 19: 801–809. Doi: 10.2147/NDT.S404176.
10. Turek A, Machalska K, Chrobak AA, Siwek M, Dudek D. *Impulsiveness and cyclothymic traits of affective temperament as predictors of risky gambling behavior*. Psychiatr. Pol. 2020; 54(3): 537–552. Doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/110472.
11. Eysenck SB, Eysenck HJ. *The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description*. Br. J. Soc. Clin. Psychol. 1977; 16(1): 57–68.
12. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. *Psychiatric aspects of impulsivity*. Am. J. Psychiatry 2001; 158(11): 1783–1793.
13. Grzesiak M, Beszlej JA, Szczeciński M. *Skala impulsywności Barratta*. Post. Psychiatr. Neurol. 2008; 17(1): 61–64.
14. Crisp ZC, Grant JE. *Impulsivity across psychiatric disorders in young adults*. Compr. Psychiatry 2024; 130: 152449. Doi: 10.1016/j.comppsy.2023.152449.
15. Jakubczyk A, Wojnar M. *Impulsywność, definicje, teorie, modele*. Post. Psychiatr. Neurol. 2009; 18(4): 349–356.
16. Fabio RA, Bianco M, Capri T, Marino F, Ruta L, Vagni D i wsp. *Working memory and decision making in children with ADHD: An analysis of delay discounting with the use of the dual-task paradigm*. BMC Psychiatry 2020; 20(1): 272. Doi: 10.1186/s12888-020-02677-y.

17. Khan A, Lindenmayer JP, Insel B, Seddo M, Demirli E, DeFazio K i wsp. *Computerized cognitive and social cognition training in schizophrenia for impulsive aggression*. Schizophr. Res. 2023; 256: 117–125. Doi: 10.1016/j.schres.2022.11.004.
18. Sakanaka S, Tsujii N, Morimoto H, Shirakawa O. *Aggressiveness is associated with excitement on the five-factor model of the positive and negative syndrome scale and prefrontal function in patients with stable schizophrenia*. Psychiatry Res. 2020; 290: 113054. Doi: 10.1016/j.psychres.2020.113054.
19. Faay MDM, Sommer IE. *Risk and prevention of aggression in patients with psychotic disorders*. Am. J. Psychiatry 2021; 178(3): 218–220.
20. Bechara A. *The neurology of social cognition*. Brain 2002; 125(8): 1673–1675.
21. Pattij T, Vanderschuren LJ. *The neuropharmacology of impulsive behaviour*. Trends Pharmacol. Sci. 2008; 29(4): 192–199.
22. Congdon E, Canli T. *A neurogenetic approach to impulsivity*. J. Pers. 2008; 76(6): 1447–1484.
23. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. *Impulsivity: A link between bipolar disorder and substance abuse*. Bipolar Disord. 2004; 6(3): 204–212.
24. Mattavelli G, Gorrino I, Tornaghi D, Canessa N. *Cognitive and motor impulsivity in the healthy brain, and implications for eating disorders and obesity: A coordinate-based meta-analysis and systematic review*. Cortex 2024; 171: 90–112. Doi: 10.1016/j.cortex.2023.10.008.
25. Nolan KA, D’Angelo D, Hoptman MJ. *Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls*. Psychiatry Res. 2011; 187(1–2): 301–303.
26. Wong NML, Lee TMC. *Genetic and neural relationship underpinning impulsivity*. Int. J. Psychol. Res. 2013; 6: 80–93.
27. Hoptman MJ, Antonius D, Mauro CJ, Parker EM, Javitt DC. *Cortical thinning, functional connectivity, and mood-related impulsivity in schizophrenia: Relationship to aggressive attitudes and behavior*. Am. J. Psychiatry 2014; 171(9): 943–948.
28. Potvin S, Tikász A, Richard-Devantoy S, Lungu O, Dumais A. *History of suicide attempt is associated with reduced medial prefrontal cortex activity during emotional decision-making among men with schizophrenia: An exploratory fMRI study*. Schizophr. Res. Treatment 2018; 2018: 9898654. Doi: 10.1155/2018/9898654.
29. Tikász A, Potvin S, Richard-Devantoy S, Lipp O, Hodgins S, Lalonde P i wsp. *Reduced dorso-lateral prefrontal cortex activation during affective Go/NoGo in violent schizophrenia patients: An fMRI study*. Schizophr. Res. 2018; 197: 249–252. Doi: 10.1016/j.schres.2017.11.011.
30. Balcioglu YH, Balcioglu SSK, Oncu F, Tutcan A, Yormulaz AC. *Impulsive and aggressive traits and increased peripheral inflammatory status as psychobiological substrates of homicide behavior in schizophrenia*. Eur. J. Psychiatry 2022; 36(3): 207–214.
31. Yanowitch R, Coccaro EF. *The neurochemistry of human aggression*. Adv. Genet. 2011; 75: 151–169.
32. Huber N, Korhonen S, Hoffmann D, Leskelä S, Rostalski H, Remes AM i wsp. *Deficient neurotransmitter systems and synaptic function in frontotemporal lobar degeneration-Insights into disease mechanisms and current therapeutic approaches*. Mol. Psychiatry 2022; 27(3): 1300–1309. Doi: 10.1038/s41380-021-01384-8.
33. Vetulani J. *Neurochemia impulsywności i agresji*. Psychiatr. Pol. 2013; 47(1): 103–115.
34. Kutlu MG, Zachry JE, Melugin PR, Tat J, Cajigas S, Isiktas AU i wsp. *Dopamine signaling in the nucleus accumbens core mediates latent inhibition*. Nat. Neurosci. 2022; 25(8): 1071–1081. Doi: 10.1038/s41593-022-01126-1.

35. Gaalen van MM, Koten van R, Schoffelman AN, Vanderschuren LJ. *Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making*. Biol. Psychiatry 2006; 60(1): 66–73.
36. Wagner B, Mathar D, Peters J. *Gambling environment exposure increases temporal discounting but improves model-based control in regular slot-machine gamblers*. Comput. Psychiatr. 2022; 6(1): 142–165. Doi: 10.5334/cpsy.84.
37. Tomassini A, Hezemans FH, Ye R, Tsvetanov KA, Wolpe N, Rowe JB. *Prefrontal cortical connectivity mediates locus coeruleus noradrenergic regulation of inhibitory control in older adults*. J. Neurosci. 2022; 20; 42(16): 3484–3493. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1361-21.2022.
38. Srivastava S, Arenkiel BR, Salas R. *Habenular molecular targets for depression, impulsivity, and addiction*. Expert. Opin. Ther. Targets 2023; 27(9): 757–761. Doi: 10.1080/14728222.2023.2257390.
39. Hjell G, Rokicki J, Szabo A, Holst R, Tesli N, Bell C i wsp. *Impulsivity across severe mental disorders: A cross-sectional study of immune markers and psychopharmacotherapy*. BMC Psychiatry 2023; 23(1): 659. Doi: 10.1186/s12888-023-05154-4.
40. Nanda P, Tandon N, Mathew IT, Padmanabhan JL, Clementz BA, Pearlson GD i wsp. *Impulsivity across the psychosis spectrum: Correlates of cortical volume, suicidal history, and social and global function*. Schizophr. Res. 2016; 170(1): 80–86.
41. Shnyder NA, Novitsky MA, Neznanov NG, Limankin OV, Asadullin AR, Petrov AV i wsp. *Genetic predisposition to schizophrenia and depressive disorder comorbidity*. Genes (Basel) 2022; 2; 13(3): 457. Doi: 10.3390/genes13030457.
42. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genome-wide analysis*. Lancet 2013; 381(9875): 1371–1379.
43. Reif A, Rösler M, Freitag CM, Schneider M, Eujen A, Kissling C i wsp. *Nature and nurture predispose to violent behavior: Serotonergic genes and adverse childhood environment*. Neuropsychopharmacol. 2007; 32(11): 2375–2383.
44. Svob Strac D, Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Nenadic-Sviglin K, Konjevod M, Grubor M i wsp. *The association between HTR1B gene rs13212041 polymorphism and onset of alcohol abuse*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2019; 24; 15: 339–347. Doi: 10.2147/NDT.S191457.
45. Strekalova T, Svirin E, Waider J, Gorlova A, Cespuaglio R, Kalueff A i wsp. *Altered behaviour, dopamine and norepinephrine regulation in stressed mice heterozygous in TPH2 gene*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2021; 108: 110155. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110155.
46. Kulikova MA, Maluchenko NV, Timofeeva MA, Shlepzova VA, Schegolkova JV, Sysoeva OV i wsp. *Effect of functional catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on physical aggression*. Bull. Exp. Biol. Med. 2008; 145(1): 62–64.
47. Dorfman HM, Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW. *Neurobiological mechanisms for impulsive aggression: The role of MAOA*. Curr. Top Behav. Neurosci. 2014; 17: 297–313.
48. Martínez-Magaña JJ, Genis-Mendoza AD, González-Covarrubias V, Juárez-Rojop IE, Tovilla-Zárate CA, Soberón X i wsp. *Association of FAAH p.Pro129Thr and COMT p.Ala72Ser with schizophrenia and comorbid substance use through next-generation sequencing: An exploratory analysis*. Braz. J. Psychiatry 2022; 44(2): 164–170. Doi: 10.1590/1516-4446-2020-1546.
49. Bühler K, Rincon-Perez I, Calleja-Conde J, Albert J, Hinojosa JA, Gine E i wsp. *The genetics of self-reported trait impulsivity: Contribution of catecholaminergic gene variants in European ancestry individuals*. Pers. Individ. Differ. 2023; 200: 111906. doi.org/10.1016/j.paid.2022.111906.

50. Pruessner M, Cullen AE, Aas M, Walker EF. *The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2017; 73: 191–218. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.013.
51. Kohl Ch, Riccio O, Grosse J, Zanoletti O, Fournier C, Schmidt MV i wsp. *Hippocampal neurexin-2 overexpression leads to reduced aggression and inhibited novelty reactivity in rats*. PLoS ONE 2013; 8(2): e56871. Doi: 10.1371/journal.pone.0056871.
52. Jiang DY, Wu Z, Forsyth CT, Hu Y, Yee SP, Chen G. *GABAergic deficits and schizophrenia-like behaviors in a mouse model carrying patient-derived neurexin-2 R215H mutation*. Mol. Brain 2018; 11(1): 31. Doi: 10.1186/s13041-018-0375-6.
53. Pietrzykowski AZ, Spijker S. *Impulsivity and comorbid traits: A multi-step approach for finding putative responsible microRNAs in the amygdala*. Front. Neurosci. 2014; 8: 389. Doi: 10.3389/fnins.2014.00389.
54. Armstrong EC, Caruso A, Servadio M, Andreae LC, Trezza V, Scattoni ML i wsp. *Assessing the developmental trajectory of mouse models of neurodevelopmental disorders: Social and communication deficits in mice with Neurexin 1a deletion*. Genes Brain Behav. 2020; 19(4): e12630. Doi: 10.1111/gbb.12630.
55. Tromp A, Mowry B, Giacomotto J. *Neurexins in autism and schizophrenia – A review of patient mutations, mouse models and potential future directions*. Mol. Psychiatry 2021; 26(3): 747–760.
56. Widom CS, Miller D, Li X, Gordon D, Brzustowicz L. *Childhood maltreatment, serotonin transporter gene, and risk for callous and unemotional traits: A prospective investigation*. Psychiatry Res. 2020; 291: 113271. Doi: 10.1016/j.psychres.2020.113271.
57. Hoehe MR, Morris-Rosendahl DJ. *The role of genetics and genomics in clinical psychiatry*. Dialogues Clin. Neurosci. 2018; 20(3): 169–177. Doi: 10.31887/DCNS.2018.20.3/mhoehe.
58. Andreassen OA, Hindley GFL, Frei O, Smeland OB. *New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: Discoveries, challenges and clinical implications*. World Psychiatry 2023; 22(1): 4–24. Doi: 10.1002/wps.21034.
59. Wang X, Christian KM, Song H, Ming GL. *Synaptic dysfunction in complex psychiatric disorders: From genetics to mechanisms*. Genome Med. 2018; 10(1): 9. Doi: 10.1186/s13073-018-0518-5.
60. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Børglum AD, Breen G i wsp.; for the Psychiatric Genomics Consortium. *Psychiatric genomics: An update and an agenda*. Am. J. Psychiatry 2018; 175(1): 15–27. Doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030283.
61. Kular L, Kular S. *Epigenetics applied to psychiatry: Clinical opportunities and future challenges*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2018; 72(4): 195–211. Doi: 10.1111/pcn.12634.
62. Vadodaria KC, Amatya DN, Marchetto MC, Gage FH. *Modeling psychiatric disorders using patient stem cell-derived neurons: A way forward*. Genome Med. 2018; 10(1): 1. Doi: 10.1186/s13073-017-0512-3.
63. Shirinian M, Chen C, Uchida S, Jadavji NM. *Editorial: The role of epigenetics in neuropsychiatric disorders*. Front. Mol. Neurosci. 2022; 15: 985023. Doi: 10.3389/fnmol.2022.985023.

Autor korespondencyjny: Przemysław Cynkier
e-mail: pnj.cynk@gmail.com