

Pół wieku obserwacji uczestniczącej w psychiatrii. Część I: schizofrenia

A half-century of participant observation in psychiatry. Part I: schizophrenia

Janusz Rybakowski

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu,
Klinika Psychiatrii Dorosłych i Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego

Summary

In three articles, I discuss the 50 years of my work in psychiatry, in the formula of so-called participant observation. The first one is about schizophrenia. I present important events of the pathogenesis and diagnostics in a recent half-century and my attempts to contribute to the research. Significant for clinical description was distinguishing the positive and negative symptoms of schizophrenia. The evidence for subcortical dopaminergic hyperactivity associated with positive (psychotic) symptoms, and prefrontal dopaminergic hypoactivity, responsible for mental deficits and cognitive impairment, has been obtained. Inhibition of the dopaminergic system (blocking of dopaminergic receptors D2) is the main therapeutic mechanism of antipsychotic drugs. Neurobiological and genetic data also pointed to the role of the glutamatergic system in schizophrenia, which prompted trials of pharmacotherapy. For more than 30 years, the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, assuming the interaction of genetic and environmental factors, leading to the first psychotic episode, has been the most important pathogenetic concept. In the 1990s, under my direction, neurobiological studies on schizophrenia were performed in the context of positive and negative symptoms and differences vs. mood disorders. Verification of the niacin test, a possible diagnostic aid in schizophrenia, was also made. In the recent two decades, molecular-genetic studies in schizophrenia, also using cognitive endophenotypes and eye movements, have been performed. The association of the polymorphism of various genes with schizophrenia or its endophenotype has been demonstrated, frequently, the first time in the world. In recent years, I directed a team implementing the Polish versions of new scales for the assessment of negative symptoms of schizophrenia.

Słowa klucze: psychiatria, schizofrenia

Key words: psychiatry, schizophrenia

Wstęp

Pięćdziesiąt lat temu, czyli w 1970 roku, rozpocząłem pracę w Klinice Psychiatrii Akademii Medycznej w Poznaniu. W ciągu następnego półwiecza byłem świadkiem ewolucji współczesnej psychiatrii. Interesowały mnie zwłaszcza koncepcje patogenezy zaburzeń psychicznych oraz możliwości ich leczenia, głównie farmakologicznego. Po pewnym czasie obserwacji tego, co dzieje się w bieżącej psychiatrii, starałem się wnieść do niej jakąś swoją bardziej lub mniej udaną kontrybucję. Z tej perspektywy chciałyby przedstawić trzy zagadnienia, w które byłem najbardziej zaangażowany, czyli schizofrenię, choroby afektywne i psychofarmakologię.

Badania nad patogenezą schizofrenii w ostatnim półwieczu

Rozpoczęcie tego tryptyku od schizofrenii wydaje się zasadne, jako że 50 lat temu wielu psychiatrów uważało ją za „królową” psychiatrii. Niewątpliwie pacjenci z tym rozpoznaniem królowali na oddziałach psychiatrycznych, stanowiąc większość pensjonariuszy w tego rodzaju placówkach. Objawy psychotyczne schizofrenii były skutecznie leczone za pomocą leków neuroleptycznych, ale często za cenę uciążliwych objawów pozapiramidowych, powodujących łatwą rozpoznawalność czy w obecnym rozumieniu „stygmatyzację” takich pacjentów.

Mimo możliwości terapeutycznych, jakie stwarzały leki neuroleptyczne, schizofrenia wciąż była pojmowana jako psychoza „czynnościowa”, nieposiadająca wyraźnego organicznego substratu mózgowego. Jednakże dzięki nowym metodom neuroobrazowania mózgu zaczęto powoli identyfikować jego elementy. Jako pionierską w tym względzie należy uznać pracę autorów brytyjskich ze szpitala Northwick Park w Londynie (Eva Johnstone i wsp.) [1]. Stosując nowo wprowadzoną metodę tomografii komputerowej, za którą ich krajan Godfrey Hounsfield wspólnie z Amerykaninem Allanem Cormackiem otrzymał w 1979 Nagrodę Nobla, wykazali, że chorzy na schizofrenię mają zwiększoną objętość komór mózgowych, co koreluje u nich z nasileniem zaburzeń poznawczych. Dało to początek identyfikacji zmian mózgowych u chorych na schizofrenię, potwierdzonych w późniejszych badaniach neuroobrazowych zarówno strukturalnych, jak i funkcjonalnych.

W latach osiemdziesiątych XX wieku pojawiły się koncepcje kliniczne i patogenezy schizofrenii, które funkcjonują praktycznie do chwili obecnej. Każda z nich posiada inicjatora brytyjskiego oraz jego odpowiednika po drugiej stronie Atlantyku. Koncepcją kliniczną jest wyodrębnienie wśród symptomów schizofrenii występujących u tego samego chorego objawów tzw. pozytywnych (psychotycznych) i negatywnych (deficytowych). Stanowiło to w pewnym sensie pogodzenie poglądów Emila Kraepelina i Eugena Bleulera, faworyzujących objawy deficytu psychicznego (negatywne), oraz Kurta Schneidera, który za objawy pierwszorzędowe (*first-rank symptoms*) schizofrenii uznał objawy psychotyczne (pozytywne).

Po stronie europejskiej twórcą koncepcji objawów pozytywnych i negatywnych był Timothy Crow ze wspomnianego już szpitala Northwick Park. Crow uznał, że tylko objawy pozytywne (psychotyczne) wykazują reakcję terapeutyczną na leczenie

neuroleptyczne, podczas gdy takiego efektu nie uzyskuje się w wypadku objawów negatywnych. W zależności od przewagi poszczególnych objawów wyróżnił dwa typy schizofrenii [2]. Crow był również autorem wielu sugestii patogenetycznych schizofrenii. Jedną z nich jest teoria zakładająca patogenetyczną rolę czynników infekcyjnych, m.in. retrowirusów [3]. Koncepcja ewolucyjna schizofrenii zaproponowana przez Crowa zakłada, że schizofrenia stanowi pochodną zaburzeń ewolucji języka, również w kontekście nieprawidłowości komunikacji między półkulami mózgowymi i zmian w zakresie chromosomów X i Y [4]. Powyższa idea Crowa została omówiona przy okazji prezentowania ewolucyjnych teorii schizofrenii w trakcie mojej pracy w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu jako przykład tzw. hipotezy nieadaptacyjnej [5]. Timothy Crow kontestował też dychotomiczną koncepcję zaburzeń psychicznych przedstawioną w 1899 roku przez Emila Kraepelina, będąc orędownikiem kontinuum zaburzeń psychicznych. Według niego kontinuum to rozciąga się od choroby afektywnej jednobiegunowej poprzez chorobę afektywną dwubiegunową, psychozę schizoafektywną do schizofrenii, z postępującym nasileniem defektu psychicznego [6]. Ten wybitny współczesny psychiatra był gościem Zjazdu Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego w Warszawie w roku 2004.

W Stanach Zjednoczonych głosicielką teorii objawów pozytywnych i negatywnych stała się Nancy Andreasen, pracująca na Uniwersytecie Iowa, wieloletnia redaktor naczelna pisma „American Journal of Psychiatry” [7]. Jest ona też autorką pierwszych skal psychometrycznych do oceny tych objawów, takich jak *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) i *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) [8, 9]. Preferowała przy tym bardziej skalę SANS, zauważając, że jej akronim nawiązuje do francuskiego słowa określającego brak czegoś. Andreasen stała się też wielką zwolenniczką koncepcji neurorozwojowej schizofrenii, o której będzie mowa w dalszej części artykułu [10].

Nancy Andreasen wchodziła w skład delegacji psychiatrów amerykańskich wizytujących Polskę na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku w ramach wsparcia polskiej transformacji ustrojowej. Z tej okazji odbyły się konferencja naukowa w Krakowie oraz uroczyste spotkanie psychiatrów polskich i amerykańskich (w rezydencji hrabiostwa Roztworowskich w Rybnej koło Krakowa). Na początku XXI wieku Nancy Andreasen napisała książkę *Brave new brain. Conquering mental illness in the era of the genome*, której tytuł nawiązuje do słynnego dzieła Aldousa Huxleya *Brave new world* (*Nowy wspaniały świat*) [11]. Książka amerykańskiej badaczki w 2003 roku została przybliżona polskim czytelnikom jako *Fascynujący mózg* [12]. W swojej kolejnej publikacji, *Creative brain* wydanej w roku 2005, Andreasen wysunęła hipotezę o związku predyspozycji do schizofrenii z geniuszem matematycznym. Przytacza genialnych matematyków wykazujących nasilone cechy schizotypowe, takich jak Albert Einstein i Bertrand Russell, u których w rodzinie występowały przypadki pełnoobjawowej schizofrenii. Współczesny przykład to John Nash, laureat Nagrody Nobla oraz bohater książki i filmu pt. *Piękny umysł* (*A beautiful mind*) [13].

Lata osiemdziesiąte XX wieku to początek kształtowania się koncepcji neurorozwojowej schizofrenii. Istotą tej koncepcji jest założenie, że u chorych na schizofrenię predyspozycja genetyczna oraz zaburzenia czynności mózgu uwarunkowane różnymi

czynnikami, występujące w okresie prenatalnym, okołoporodowym i we wczesnym okresie życia, zaburzają rozwój mózgu i czynią go bardziej podatnym na czynniki stresowe działające w okresie adolescencji i wczesnej dorosłości. W konsekwencji doprowadza to do pierwszego epizodu psychotycznego. Hipotezę tę niezależnie od siebie sformułowali w 1987 roku brytyjski psychiatra Robin Murray, pracujący w Maudsley Hospital w Londynie [14], oraz psychiatra amerykański Daniel Weinberger z National Institutes of Mental Health w Bethesda w stanie Maryland [15]. Weinberger kończył wydział medyczny na Uniwersytecie Pensylwanii w Filadelfii, której to uczelni byłem stypendystą w latach 1976–1977. Obaj badacze gościli później w naszym kraju jako wykładowcy corocznej ogólnopolskiej konferencji poświęconej schizofrenii, organizowanej przez zespół prof. Marka Jaremy. Daniel Weinberger brał udział w konferencji przypadającej na 10-lecie powstania koncepcji neurorozwojowej, w 1997 roku, a Robin Murray na jej 20-lecie, w roku 2007.

Poszczególne elementy koncepcji neurorozwojowej schizofrenii były w kolejnych latach weryfikowane w licznych badaniach. Można uznać, że w zakresie genetyki molekularnej koncepcja neurorozwojowa schizofrenii pierwsze istotne potwierdzenie znalazła w 2002 roku. Wtedy to w badaniu dużej populacji Islandii wykazano asocjację z predyspozycją do schizofrenii genu neureguliny, substancji związanej z rozwojem mózgu [16]. W następnych latach wykazano związek ze schizofrenią licznych genów determinujących rozwój mózgu, najczęściej dotyczących układu glutaminergicznego. Wiele z nich znalazło się na liście wybranych genów najważniejszego jak dotychczas badania genetyczno-molekularnego schizofrenii wykonanego metodą *Genome-wide Association Study* (GWAS) i opublikowanego w piśmie „Nature” w 2014 roku. Badaniem tym objęto 37 tysięcy chorych na schizofrenię i 133 tysiące osób zdrowych, wykazując asocjację predyspozycji do schizofrenii z polimorfizmem 108 genów [17].

Przeprowadzono również wiele badań dotyczących wpływu czynników infekcyjnych działających w okresie ciąży na występowanie schizofrenii. Największym specjalistą w tej dziedzinie jest Alan Brown, obecnie profesor psychiatrii i epidemiologii na Uniwersytecie Columbia w Nowym Jorku. W 1977 roku jako świeżo upieczony rezydent z psychiatrii po ukończeniu Jefferson Medical College w Filadelfii pracował razem ze mną przez pewien okres w laboratorium na Uniwersytecie Pensylwanii. Według niego niewątpliwy wpływ zakażenia w ciąży na predyspozycję do schizofrenii został wykazany w stosunku do wirusa grypy oraz drobnoustroju *Toxoplasma gondii*. Dane dotyczące wirusa opryszczki HSV-2 (*Herpes Simplex Virus Type 2*) są nadal kontrowersyjne. Mechanizm uszkodzenia mózgu związany jest z nadmierną aktywacją układu odpornościowego, której sprzyja predyspozycja genetyczna. W tym względzie wykazano znaczenie genu neureguliny oraz genu *DISC1* (*Disrupted-in-Schizophrenia-1*) [18].

W XXI wieku niezwykłą karierę robi tematyka wpływu traumy wczesnodziecięcej na występowanie i przebieg zaburzeń psychicznych w wieku dorosłym. Trudno oprzeć się wrażeniu, że jest to nawiązanie do koncepcji Zygmunta Freuda sformułowanej przed wiekiem, wedle której traumatyczne sytuacje w okresie dzieciństwa mają istotne znaczenie dla późniejszego występowania zaburzeń psychicznych. Pionierskie pod tym względem badanie dotyczące również schizofrenii pochodzi z 1999 roku, kiedy to

badacze izraelscy wykazali, że utrata rodziców, zwłaszcza przed ukończeniem 9. roku życia, zwiększa 3,8 razy ryzyko zachorowania na schizofrenię. Za ciekawostkę należy uznać fakt, że badanie to, *par excellence* o charakterze psychologicznym, zostało opublikowane w piśmie „Molecular Psychiatry” [19]. Ostatni przegląd tego zagadnienia, przeprowadzony przez autorów niemieckich, wskazuje również na możliwe mechanizmy neurobiologiczne, za pomocą których trauma wczesnodziecięca powoduje zwiększenie ryzyka zachorowania na schizofrenię i jej mniej pomyślny przebieg [20].

W ostatnich dwóch dekadach przedmiotem zainteresowania są też sytuacje sprzyjające inicjacji pierwszego epizodu psychotycznego. Należą do nich m.in. takie czynniki „społeczne”, jak zamieszkiwanie w dużych miastach [21] i zjawisko migracji [22], a także stosowanie substancji psychoaktywnych, w tym również kanabinoidów [23]. Wspólnym efektem końcowym działania tych czynników jest powodowanie wzrostu aktywności dopaminergicznej [24].

Po ponad 30 latach od jej sformułowania koncepcja neurorozwojowa schizofrenii trzyma się mocno. Wskazują na to również jej autorzy, którzy w 30-lecie powstania tej idei opublikowali na ten temat artykuły w 6. numerze pisma „Schizophrenia Bulletin” w roku 2017. Daniel Weinberger dużo miejsca poświęcił czynnikom genetycznym i epigenetycznym. Zwrócił uwagę na znaczenie w schizofrenii mikroskopowych aberracji chromosomalnych powodujących różne powtórzenia fragmentów genomu (*Copy Number Variation* – CNV). Mają one istotne znaczenie dla rozwoju w okresie płodowym, a obok schizofrenii pojawiają się w nadmiarze w takich zaburzeniach rozwojowych jak autyzm, niepełnosprawność intelektualna czy padaczka. Natomiast zaburzenia o charakterze epigenetycznym, takie jak wzmożona metylacja DNA, powodujące modyfikację ekspresji genów bez wpływu na strukturę genomu, występują pod wpływem czynników środowiskowych głównie w początkowym okresie życia [25]. Z kolei Robin Murray skupił się na czynnikach środowiskowych doprowadzających do wyzwolenia pierwszego epizodu schizofrenii, takich jak trauma wczesnodziecięca, wydarzenia stresowe okresu adolescencji, czynniki związane z zamieszkiwaniem i migracją oraz stosowanie substancji psychoaktywnych. Według niego hipotezę neurorozwojową schizofrenii można obecnie określić jako model rozwojowy czynników ryzyka psychozy (*Developmental Risk Factor Model of Psychosis*) [26].

Od niemal 70 lat podstawowe leczenie farmakologiczne schizofrenii polega na podawaniu leków neuroleptycznych (przeciwpowrotkowych). Ich wprowadzenie na początku lat pięćdziesiątych XX wieku [27] stanowiło „kopernikański” przełom w psychiatrii, gdy okazało się, że za pomocą środków farmakologicznych można leczyć objawy psychotyczne. Jednakże przez co najmniej następne dziesięciolecie nikt nie miał zielonego pojęcia, jakie mechanizmy neurobiologiczne są z tym związane. Dopiero w 1963 roku psychofarmakolog z Göteborga Arvid Carlsson (1923–2018) wykazał, że leki te działają na układ dopaminergiczny mózgu [28]. Zapoczątkowało to wielką promocję dopaminy, dotychczas uważanej tylko za substancję będącą prekursorem przy syntezie noradrenaliny, jako samodzielnego neuroprzekaźnika. Przyjęto założenie, że nadczynność dopaminergiczna łączy się z procesem powstawania psychozy, a hamowanie czynności układu dopaminergicznego (blokowanie receptorów dopaminergicznych D2) stanowi główny mechanizm związany z terapeutycznym działaniem

leków przeciwpsychotycznych. Koncepcja związku nadczynności dopaminergicznej z objawami psychotycznymi jest aktualna do dziś, a obecnie praktycznie nie istnieje lek przeciwpsychotyczny, którego mechanizm farmakologiczny nie byłby oparty na działaniu na receptory dopaminergiczne. Za badania nad układem dopaminergicznym w kontekście zaburzeń psychicznych i leków przeciwpsychotycznych Arvid Carlsson został w roku 2000 uhonorowany Nagrodą Nobla.

Gdy idea objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii już okrzepla, teoria dopaminergiczna tej choroby zaczęła przybierać charakter „dwubiegunowy”. W takim ujęciu nadczynność dopaminergiczna w strukturach podkorowych związana jest z generowaniem objawów pozytywnych (psychotycznych), natomiast za deficyty psychiczne i upośledzenie funkcji poznawczych odpowiedzialna jest niedoczynność dopaminergiczna w korze przedczołowej. Hipoteza dwubiegunowych zaburzeń układu dopaminergicznego w schizofrenii zyskuje eksperymentalne potwierdzenie od lat dziewięćdziesiątych XX wieku w związku z rozwojem wysublimowanych metod neuroobrazowych. U chorych z zaostrzeniem schizofrenii wykazano np. zwiększone uwalnianie dopaminy w prążkowie pod wpływem podawania amfetaminy, co korelowało z nasileniem objawów pozytywnych [29]. Ostatnio stwierdzono deficyt w zakresie uwalniania dopaminy w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, którego nasilenie korelowało z upośledzeniem działania pamięci operacyjnej [30]. Co do szczegółowego mechanizmu nieprawidłowości dopaminergicznej w schizofrenii, obecnie uważa się, że prawdopodobnie mamy do czynienia ze wzmożeniem presynaptycznej syntezy dopaminy prowadzącym do jej nadmiernego uwalniania [31]. Niemniej we wspomnianym już badaniu genetycznym jako jeden ze 108 genów związanych z predyspozycją do schizofrenii został zidentyfikowany gen receptora dopaminergicznego D2 [17].

W połowie lat dziewięćdziesiątych XX wieku Olney i Farber [32] sformułowali glutaminergiczną hipotezę schizofrenii zakładającą osłabienie w tej chorobie aktywności receptora glutaminergicznego N-metylo-D-asparginowego (NMDA) [32]. Zwolennikiem koncepcji o istotnej roli deficytu glutaminergicznego w patogenezie schizofrenii stał się również Arvid Carlsson [33]. W późniejszych latach koncepcja glutaminergiczna zyskała potwierdzenie w licznych badaniach genetyczno-molekularnych [34]. Stanowiła też podstawę do podjęcia prób postępowania terapeutycznego, głównie zastosowania inhibitorów miejsca glicynowego, stanowiącego część receptora NMDA, dla potencjalizacji leków neuroleptycznych w terapii objawów negatywnych [35]. Dla leczenia schizofrenii znaczenie badań nad układem glutaminergicznym jest jednak znikome w porównaniu z układem dopaminergicznym.

Równoległe z rozwojem koncepcji neuroprzebieżnikowych patogenezy schizofrenii próbowano rozpoznać zaburzenie biochemiczne, które mogłoby być przydatne w laboratoryjnej diagnostyce tej choroby. Pierwszą taką próbą była identyfikacja za pomocą metody chromatograficznej tzw. różowej plamki (*pink spot*) w moczu chorych na schizofrenię. W sensie chemicznym był to metabolit meskaliny, dimetoksyfenyletylamina (DMPEA), metylowana pochodna dopaminy [36]. Wysunięto hipotezę, że jest to związane z tworzeniem się u chorych na schizofrenię substancji psychomimetycznych, które mogą być odpowiedzialne za występujące u nich objawy psychotyczne, czego nie obserwuje się u osób zdrowych. Pięć lat później na łamach

prestiżowego pisma „Nature” badacze norwescy wykazali, że *pink spot* jest związany z metabolizmem leków stosowanych przez chorych na schizofrenię [37]. Przydatności diagnostycznej *pink spot* nie stwierdzili również w 1977 roku badacze z Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, pracujący pod kierownictwem prof. Stanisława Pużyńskiego [38]. Obecnie o zjawisku *pink spot* w schizofrenii mówi się raczej jak o ciekawostce historycznej.

Za pierwszy test diagnostyczny schizofrenii można by uznać test niacynowy, zaproponowany w 1980 roku przez wybitnego neurobiologa brytyjskiego Davida Horrobina (1939–2003). Test ten polega na podaniu doustnym 250 mg kwasu nikotynowego. Powoduje to zwykle reakcję skórą o charakterze rumienia, podczas gdy u części chorych na schizofrenię reakcja taka nie zachodzi. Horrobin wysunął hipotezę, że u podstaw zjawiska *non-flushing* w schizofrenii leży deficyt syntezy prostaglandyny E1, związany z zaburzeniami aktywności dopaminergicznej [39]. Dalsze badania potwierdziły istnienie podgrupy chorych na schizofrenię, u których nie pojawiał się rumień po niacynie, a jej wielkość oceniano na mniej więcej 1/3 populacji chorych. W latach dziewięćdziesiątych opracowano również wersję testu polegającą na miejscowym podaniu kwasu nikotynowego i ocenie odczynu skórno w miejscu aplikacji [40]. Powstały też koncepcje charakterystyki klinicznej chorych na schizofrenię z grupy *non-flushing* i mechanizmów biochemicznych tego zjawiska. Ostatnio badacze niemieccy wykazali, że osłabiona reakcja na niacynę zachodzi w pierwszym epizodzie schizofrenii, u osób wysokiego ryzyka zachorowania [41]. W mechanizmie tego zjawiska za istotne uważa się zaburzenia metabolizmu fosfolipidów błonowych, a zwłaszcza głównego enzymu w tym procesie, jakim jest fosfolipaza A2 (PLA2). Tak więc po 40 latach od jego wprowadzenia test niacynowy wciąż zachowuje jakąś wartość diagnostyczną.

David Horrobin był wielkim zwolennikiem patogenetycznej roli kwasów tłuszczowych i fosfolipidów błonowych w schizofrenii. W 2001 roku opublikował książkę *The madness of Adam & Eve: How schizophrenia shaped humanity*, w której przedstawił potencjalne znaczenie kwasów tłuszczowych w procesach ewolucji ludzkiego mózgu i ich zaburzeń, jakie mogą leżeć u podłoża schizofrenii [42]. Jako ciekawostkę można podać, że Horrobin urodził się w angielskim mieście Bolton w tym samym roku, co wielki historyk Europy i Polski Norman Davies.

Przyczynki badawcze autora artykułu do patogenetyki i diagnostyki schizofrenii

Początek własnych badań nad patogenetą schizofrenii zbiegł się z objęciem przeze mnie w 1985 roku funkcji kierownika Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy. Badania te wykonywane były w dwóch kontekstach: objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii oraz porównania zaburzeń występujących w schizofrenii z neurobiologicznymi odchyleniami obserwowanymi w chorobach afektywnych. W 1995 roku wróciłem do Poznania, obejmując Klinikę Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego. Wtedy to studia w zakresie neurobiologii schizofrenii zostały poszerzone o dwa istotne aspekty. Pierwszy z nich to badania funkcji poznawczych i ruchów gałek ocznych prowadzone we współpracy z Zakładem

Neuropsychologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy, kierowanym przez prof. Alinę Borkowską. Drugi obszar, dotyczący genetyki molekularnej, został zainicjowany w 1999 roku w związku z powołaniem przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu Pracowni Badań Genetycznych w Psychiatrii pod kierownictwem prof. Joanny Hauser.

W końcu lat osiemdziesiątych XX wieku w Klinice Psychiatrii AM w Bydgoszczy wykonano kilka badań nad możliwością zastosowania w diagnostyce schizofrenii testu Rorschacha [43, 44]. Jedną z głównych metod interpretacji tego testu została opracowana przez pochodzącego z Poznania wybitnego psychologa Zygmunta Piotrowskiego (1904–1985). Początkowo pracował on w Zakładzie Psychologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, a od 1930 roku w różnych ośrodkach w USA. Gdy w trakcie stypendium naukowego w Filadelfii w 1977 roku odbyłem z nim dłuższą rozmowę na temat testu Rorschacha, był profesorem Hahnemann University Hospital w Filadelfii.

W Klinice Psychiatrii w Bydgoszczy podjęto również próbę weryfikacji testu niacynowego. Porównano częstość *non-flushing* po podaniu doustnym 200 mg kwasu nikotynowego u 33 chorych na schizofrenię i 18 pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej. Przed wykonaniem testu u wszystkich badanych odstawiono leki psychotropowe na okres 7 dni. Brak rumienia odnotowano u ¼ chorych na schizofrenię, natomiast nie stwierdzono tego zjawiska u żadnego pacjenta z chorobą afektywną [45]. Za tę pracę, opublikowaną w 1991 roku w „Biological Psychiatry”, otrzymałem nagrodę naukową Ministra Zdrowia. Dwadzieścia lat później w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu wykonano badanie porównawcze u 29 chorych na schizofrenię i 30 osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku. W tym wypadku zastosowano test skórny w postaci 90-sekundowej ekspozycji na podany na skórę plaster z bibułą nasączoną 0,001 M roztworem estru metyloвого kwasu nikotynowego. Chorzy na schizofrenię wykazali niemal dwukrotnie słabszą miejscową reakcję skórą na podanie niacyny w porównaniu z osobami zdrowymi. Wśród chorych nie stwierdzono różnic zależnych od płci, długości choroby i przyjmowania leków przeciwpsychotycznych [46]. Jako korespondującą z koncepcją testu niacynowego można uznać pracę dotyczącą polimorfizmu genu fosfolipazy A2 (PLA2), głównego enzymu metabolizującego fosfolipidy, zlokalizowanego na chromosomie 1p36.13. Przypuszcza się, że zaburzona aktywność PLA2 może być związana z patologicznym wynikiem testu niacynowego u chorych na schizofrenię. W badaniu opublikowanym w 2003 roku wykazano istotną asocjację polimorfizmu genu *PLA2* z markerem endofenotypowym schizofrenii, za jaki uważane jest zaburzenie ruchów gałek ocznych [47].

W początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku przeprowadzono w Klinice Psychiatrii w Bydgoszczy szereg badań neurobiologicznych dotyczących patogenezy schizofrenii. Stosowano takie metody, jak test hamowania deksametazonem, badanie transportu litu przez błonę komórkową oraz oznaczanie aktywności enzymów: adenozynotrifosfatazy (ATP-azy) oraz monofosfatazy inozytolu, na modelu erythrocytu. Badania te wykazały odrębność zaburzeń tych procesów u chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi, natomiast co do chorych na depresję, stwierdzano zarówno podobieństwa, jak i różnice w porównaniu z chorymi na schizofrenię. W wielu wypadkach obserwowano istotne odmienności w zakresie badanych zaburzeń w zależności od płci [48–52].

W 1997 roku na łamach „Psychiatrii Polskiej” przedstawiłem aktualny stan wiedzy na temat badań nad etiopatogenezą schizofrenii. Dotyczył on statusu teorii neurorozwojowej po 10 latach od jej wprowadzenia, aktualnych poglądów na mechanizm powstawania objawów psychopatologicznych, jak również nadziei terapeutycznych, jakie niosło ze sobą wprowadzenie nowej generacji leków przeciwpsychotycznych [53].

Okres mojej działalności w Bydgoszczy zbiegł się ze stopniowym wzrostem na świecie zainteresowania zaburzeniami funkcji poznawczych w schizofrenii, co można było traktować jako powrót do Kraepelinowskiej koncepcji *dementia praecox*. Uznano, że zaburzenia te stanowią podstawowy objaw w schizofrenii i mogą być używane jako endofenotyp do badań genetyczno-molekularnych. Za podobny endofenotyp uznano występujące w tej chorobie zaburzenia ruchów gałek ocznych. We współpracy z Zakładem Neuropsychologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy wykonano wiele badań z zakresu zaburzeń zarówno funkcji poznawczych, jak i ruchów gałek ocznych u chorych na schizofrenię. W jednej z prac parametry te porównywano u 21 chorych na schizofrenię, u ich 33 zdrowych rodziców, 7 rodziców chorych i u 20 zdrowych osób z grupy kontrolnej dobranej pod względem płci i wieku. Wykazano, że u rodziców (krewnych I stopnia) chorych na schizofrenię występują istotne zaburzenia w zakresie czynności poznawczych oraz ruchów gałek ocznych, co pozwala uznać te zaburzenia za endofenotyp schizofrenii [54]. Endofenotyp funkcji poznawczych i zaburzeń ruchów oczu stał się przedmiotem licznych badań genetyczno-molekularnych, o których będzie mowa w dalszej części artykułu.

Działalność Pracowni Badań Genetycznych w Psychiatrii UM w Poznaniu w pierwszej dekadzie XXI wieku została zdominowana przez badania tzw. genów kandydujących (*candidate gene*). Dotyczyły one oceny częstości polimorfizmu genu kodującego daną substancję czy enzym, których znaczenie w patogenezie schizofrenii zaproponowano na podstawie wyników badań biochemicznych lub psychofarmakologicznych. W części były to badania posługujące się endofenotypem poznawczym lub ruchów oczu, a w części typowe badania typu *case-control*, porównujące chorych na schizofrenię z osobami zdrowymi. Niektóre z rezultatów tych badań zostały opisane po raz pierwszy na świecie.

Badanie o charakterze genetyczno-molekularnym stosujące endofenotyp zaburzeń ruchów oczu wykazało, że polimorfizm Ser9Gly genu receptora dopaminergicznego D3, zlokalizowanego na chromosomie 3q13.31, jest związany z nasileniem zaburzeń ruchów gałek ocznych u chorych na schizofrenię, jak również u osób zdrowych. Za pracę tę, opublikowaną w prestiżowym piśmie „Molecular Psychiatry” w 2001 roku, otrzymałem wspólnie z prof. Joanną Hauser nagrodę Ministra Zdrowia [55]. Zastosowanie endofenotypu ruchów oczu zaowocowało wspomnianym już wykryciem asocjacji z polimorfizmem genu *PLA2* [47], z antygenami HLA [56] oraz polimorfizmem genu *COMT* (katechol-O-metyltransferazy). W tym ostatnim wypadku asocjację stwierdzono tylko w grupie mężczyzn chorych na schizofrenię [57].

W kilku badaniach genetyczno-molekularnych jako endofenotyp poznawczy przyjęto wyniki testu *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) mierzącego czynność kory przedczołowej. Wykonano wiele badań nad asocjacją tego endofenotypu poznawczego z genami receptorów dopaminergicznych *DRD1*, *DRD2*, *DRD3* i *DRD4* oraz genami

związanymi z inaktywacją katecholamin, takimi jak *COMT*, *DAT* (gen transportera dopaminy) i *NET* (gen transportera noradrenaliny) [58, 59]. Za najważniejsze osiągnięcie, po raz pierwszy opisane w literaturze psychiatrycznej, można uznać wykazanie asocjacji wyników tego testu z polimorfizmem genu receptora DRD1. Czynność receptora dopaminergicznego D1 w istotny sposób determinuje sprawność funkcji poznawczych, za które odpowiedzialna jest kora przedczołowa.

Kinaza tyrozynowa *FYN* jest związana z czynnością receptora glutaminergicznego NMDA. W badaniu asocjacyjnym z testem WCST wykazano związek polimorfizmu genu *FYN* ze sprawnością poznawczą kory przedczołowej. Może to potwierdzać rolę układu glutaminergicznego w czynnościach poznawczych [60].

Z inspiracji prof. Leszka Kaczmarka z Instytutu Nenckiego w Warszawie podjęliśmy badania nad genem metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (*MMP-9*) w zaburzeniach psychicznych. *MMP-9* pełni ważne funkcje w rozwoju mózgu oraz neuroplastyczności i w kontekście koncepcji neurorozwojowej schizofrenii enzym ten mógłby mieć znaczenie w patogenezie tej choroby. W badaniu typu *case-control* obejmującym 442 chorych na schizofrenię i 558 osób zdrowych zespół z Poznania po raz pierwszy w świecie wykazał asocjację polimorfizmu 1562C/T genu *MMP-9* zlokalizowanego na chromosomie 20q13.12 ze schizofrenią [61].

Na początku XXI wieku jako jeden przedstawiciel Polski miałem zaszczyt dołączyć do międzynarodowego konsorcjum EGRIS (European Group for the Research of Schizophrenia), a w latach 2002–2006 byłem koordynatorem krajowym europejskiego badania pierwszego epizodu schizofrenii (*The European First Episode Schizophrenia Trial* – EUFEST). W badaniu EUFEST porównywano skuteczność atypowych leków przeciwpsychotycznych (amisulprydu, kwetiapiny, olanzapiny, ziprasidonu) oraz małych dawek haloperidolu u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii. W badaniu uczestniczyło 13 krajów europejskich oraz Izrael, w tym cztery ośrodki z Polski (Lublin, Łódź, Poznań, Warszawa). W Polsce zrekrutowano 94 spośród ogółem 498 pacjentów biorących udział w projekcie (19,3%). Wyniki tego badania zostaną omówione w artykule o psychofarmakologii.

W kontekście patogenetycznym schizofrenii ciekawą obserwacją z badania EUFEST było stwierdzenie podwyższonego stężenia prolaktyny u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, również u takich, którzy nigdy nie mieli kontaktu z lekami przeciwpsychotycznymi [62]. Dotychczas rola prolaktyny w schizofrenii była rozważana głównie w kontekście hiperprolaktynemii spowodowanej antydopaminergicznym działaniem tych leków. Istnieje jednak możliwość, że prolaktyna ma znaczenie patogenetyczne w inicjacji schizofrenii, niezależnie od stosowania leków przeciwpsychotycznych. Gen prolaktyny zlokalizowany jest na chromosomie 6p21, którego asocjację ze schizofrenią stwierdzono w licznych pracach. W badaniu typu *case-control* obejmującym 403 chorych na schizofrenię i 653 osoby zdrowe zespół z Poznania po raz pierwszy w świecie wykazał asocjację funkcjonalnego polimorfizmu – 1149G/T genu prolaktyny ze schizofrenią [63].

Jako członek grupy EGRIS uczestniczyłem w procesie implementacji nowych skal do oceny objawów negatywnych schizofrenii. W 2018 roku na łamach „Psychiatrii Polskiej” przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący obrazu klinicznego, pato-

genezy i oceny psychometrycznej tych objawów [64]. W następstwie rekomendacji ekspertów amerykańskich z 2006 roku w ostatnich latach opracowano nowe skale do oceny objawów negatywnych, w tym zarówno skale kliniczne, jak i skale samooceny. W Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu dokonano weryfikacji polskiej wersji *Krótkiej Skali Objawów Negatywnych (Brief Negative Symptom Scale – BNSS)* [65] oraz polskiej wersji *Skali Samooceny Objawów Negatywnych (Self-evaluation of Negative Symptoms – SNS)* [66].

W 2019 roku minęła 120. rocznica sformułowania fundamentalnej koncepcji podziału zaburzeń psychicznych przez Emila Kraepelina. Na łamach pisma „Current Psychiatry Reports” podjąłem próbę oceny jej aktualności [67]. W sensie klinicznym dychotomiczna idea Kraepelina została podważona już w roku 1933, kiedy to Jacob Kasanin wprowadził pojęcie psychozy schizoafektywnej [68], a po ponad 50 latach od tego wydarzenia Timothy Crow psychozę tę umieścił w środku zaproponowanego przez siebie kontinuum zaburzeń psychicznych [6]. Do poważnego zakwestionowania podziału Kraepelina na gruncie neurobiologicznym doszło w latach dziewięćdziesiątych XX wieku, kiedy okazało się, że istnieje znaczny *overlap* genów predyspozycji do schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej oraz że tzw. atypowe leki przeciwpsychotyczne działają terapeutycznie w obu tych chorobach. W artykule skupiłem się m.in. na wykazaniu odrębności neurobiologicznych schizofrenii w porównaniu z chorobą afektywną dwubiegunową w różnych obszarach, zwłaszcza w kontekście teorii neurorozwojowej. Istnieją dowody, że chorzy na schizofrenię podlegają działaniu większej liczby czynników zakłócających rozwój mózgu i wykazują na nie szczególną wrażliwość. W genomie tych chorych istnieją znacznie liczniejsze zmiany typu CNV, większe znaczenie mają czynniki infekcyjne w ciąży, urazy okołoporodowe, niektóre sytuacje społeczne i nadużywanie substancji psychoaktywnych. Według niektórych autorów stanowią one tzw. *second hit* nakładający się na predyspozycję genetyczną. W rezultacie w okresie pierwszego epizodu choroby pacjenci ze schizofrenią wykazują znacznie bardziej nasilone zmiany neuroanatomiczne i zaburzenia czynności poznawczych w porównaniu z pacjentami z chorobą afektywną dwubiegunową.

Jak można by podsumować półwiecze tego, co się działo w dziedzinie patogenezy schizofrenii? Wydaje się, że wyodrębnienie grup objawów schizofrenii (zwłaszcza pozytywnych i negatywnych) pozwoliło na lepsze określenie obrazu klinicznego tej choroby oraz celu oddziaływań terapeutycznych. Teoria neurorozwojowa schizofrenii zakładająca interakcję licznych czynników genetycznych i środowiskowych pozostaje niezagrożona. W kontekście neuroprzekąźnikowo-terapeutycznym zdecydowanie dominujące jest znaczenie układu dopaminergicznego, aczkolwiek w wielu aspektach wykazano istotną rolę układu glutaminergicznego. Znakomicie to podsumowuje tytuł artykułu, którego jednym z autorów jest Arvid Carlsson: *Schizophrenia: From dopamine to glutamate and back* [69].

A jak można by podsumować półwiecze własnego przyczynka do badań nad patogenetą schizofrenii? Jak napisano w niniejszym omówieniu, starałem się wnieść gdzieś tam jakąś małą kontrybucję do naukowego mainstreamu dotyczącego neurobiologii tej choroby. Czy mi się to udało, pozostawiam ocenie czytelników tego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Johnstone EC, Crow TJ, Froth CD, Husband J, Kreel L. *Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia*. *Lancet* 1976; 2(7992): 924–926.
2. Crow TJ. *Molecular pathology of schizophrenia. More than one disease process*. *Br. Med. J.* 1980; 280(6207): 66–68.
3. Crow TJ. *Is schizophrenia an infectious disease?* *Lancet* 1983; 1(8317): 173–175.
4. Crow TJ. *Aetiology of schizophrenia: An evolutionary theory*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 10(Suppl 3): 49–56.
5. Wiener D, Rybakowski J. *Schizofrenia w świetle koncepcji ewolucyjnych*. *Psychiatr. Pol.* 2003; 37(4): 601–613.
6. Crow TJ. *The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene*. *Br. J. Psychiatry* 1986; 149: 419–429.
7. Andreasen NC, Olsen S. *Negative v positive schizophrenia. Definition and validation*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982; 39(7): 789–794.
8. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and theoretical foundations*. *Br. J. Psychiatry* 1989; (7): 49–58.
9. Andreasen NC. *Methods for assessing positive and negative symptoms*. *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry* 1990; 24: 73–88.
10. Andreasen NC. *The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment*. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2010; 12(3): 409–415.
11. Andreasen NC. *Brave new brain. Conquering mental illness in the era of the genome*. New York: Oxford University Press; 2001.
12. Andreasen NC. *Fascynujący mózg*. Lublin: Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o.; 2003.
13. Andreasen NC. *The creating brain. The neuroscience of genius*. New York: Dana Press; 2005.
14. Murray RM, Lewis SW. *Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?* *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1987; 295(6600): 681–682.
15. Weinberger DR. *Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44(7): 660–669.
16. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S i wsp. *Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia*. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71(4): 877–892.
17. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTM, Farh KH, Holmans PA i wsp. *Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci*. *Nature* 2014; 511(7510): 421–427.
18. Brown AS, Derkits EJ. *Prenatal infection and schizophrenia: A review of epidemiologic and translational studies*. *Am. J. Psychiatry* 2010; 167(3): 261–280.
19. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H i wsp. *Environment and vulnerability to major psychiatric illness: A case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia*. *Mol. Psychiatry* 1999; 4(2): 163–172.
20. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B i wsp. *Childhood trauma in schizophrenia: Current findings and research perspectives*. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 274.
21. Kelly BD, O’Callaghan E, Waddington JL, Feeney L, Browne S, Scully PJ i wsp. *Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland*. *Schizophr. Res.* 2010; 116(1): 75–89.

22. Cantor-Graae E, Selten JP. *Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review*. Am. J. Psychiatry 2005; 162(1): 12–24.
23. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraitetta S, Trotta A, Bonomo M i wsp. *Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case-control study*. Lancet Psychiatry 2015; 2(3): 233–238.
24. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. *The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2017; 81(1): 9–20.
25. Weinberger DR. *Future of past days: Neurodevelopment and schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2017; 43(6): 1164–1168.
26. Murray RM, Bhavsar V, Tripoli G, Howes O. *30 years on: How the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia morphed into the developmental risk factor model of psychosis*. Schizophr. Bull. 2017; 43(6): 1190–1196.
27. Delay J, Deniker P, Harl JM. *Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective*. [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. Ann. Med. Psychol. (Paris) 1952; 110(2 1): 112–131.
28. Carlsson A, Lindqvist M. *Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine on mouse brain*. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.) 1963; 20: 140–144.
29. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, Bartolomeis de A i wsp. *Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1997; 94(6): 2569–2574.
30. Slifstein M, Giessen van de E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R i wsp. *Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: A positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study*. JAMA Psychiatry 2015; 72(4): 316–324.
31. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A i wsp. *The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment*. Arch. Gen. Psychiatry 2012; 69(8): 776–786.
32. Olney JW, Farber NB. *Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1995; 52(12): 998–1007.
33. Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML. *A glutamatergic deficiency model of schizophrenia*. Br. J. Psychiatry. Suppl. 1999; (37): 2–6.
34. Carter CJ. *Schizophrenia susceptibility genes converge on interlinked pathways related to glutamatergic transmission and long-term potentiation, oxidative stress and oligodendrocyte viability*. Schizophr. Res. 2006; 86(1–3): 1–14.
35. Balu DT. *The NMDA receptor and schizophrenia: From pathophysiology to treatment*. Adv. Pharmacol. 2016; 76: 351–382.
36. Friedhoff AJ, Winkle van EE. *The characteristics of an amine found in urine of schizophrenic patients*. J. Nerv. Ment. Dis. 1962; 135: 550–555.
37. Closs K, Wad N, Ose E. *The "PINK SPOT" in schizophrenia*. Nature 1967; 214: 483.
38. Willmann PK, Bidziński A, Jakimow B, Puzyński S. *Związki psychomimetyczne w moczu chorych na schizofrenię. I. Badanie pochodnych katecholowych: tzw. Pink Spot i 3,4-dimetoksyfenyletylamina (DMPEA)*. Psychiatr. Pol. 1977; 11(2): 143–149.
39. Horrobin DF. *Schizophrenia: A biochemical disorder?* Biomedicine 1980; 32(2): 54–55.

40. Ward PE, Sutherland J, Glen EM, Glen AI. *Niacin skin flush in schizophrenia: A preliminary report*. Schizophr. Res. 1998; 29(3): 269–274.
41. Langbein K, Schmidt U, Schack S, Biesel NJ, Rudzok M, Amminger GP i wsp. *State marker properties of niacin skin sensitivity in ultra-high risk groups for psychosis – An optical reflection spectroscopy study*. Schizophr. Res. 2018; 192: 377–384.
42. Horrobin DF. *The madness of Adam & Eve: How schizophrenia shaped humanity*. London: Bantam; 2001.
43. Zaniecka M, Rybakowski J. *Test Rorschacha w diagnostyce schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 1989; 23: 300–306.
44. Basińska M, Rybakowski J. *Test Rorschacha a objawy pozytywne i negatywne schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 1991; 25(5): 16–22.
45. Rybakowski J, Weterle R. *Niacin test in schizophrenia and affective illness*. Biol. Psychiatry 1991; 29(8): 834–836.
46. Górniak M, Rybakowski J. *Test niacynowy w schizofrenii: przegląd piśmiennictwa i wstępne wyniki badań własnych*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2012; 28(1): 7–16.
47. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Hauser J. *The study of cytosolic phospholipase A2 gene polymorphism in schizophrenia using eye movement disturbances as an endophenotypic marker*. Neuropsychobiology 2003; 47(3): 115–119.
48. Rybakowski J, Linka M, Matkowski K, Kanarkowski R. *Test hamowania deksametazonem a objawy pozytywne i negatywne schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 1991; 25 (5): 9–15.
49. Rybakowski JK, Lehmann W. *Abnormalities of lithium transport across the erythrocyte membrane in depression and schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1991; 29(4): 340–346.
50. Płocka M, Matkowski K, Lehmann W, Kanarkowski R, Rybakowski J. *Test hamowania deksametazonem u mężczyzn i kobiet z depresją endogenną i schizofrenią*. Psychiatr. Pol. 1992; 26 (5): 373–380.
51. Rybakowski JK, Lehmann W. *Decreased activity of erythrocyte membrane ATPases in depression and schizophrenia*. Neuropsychobiology 1994; 30(1): 11–14.
52. Rybakowski JK, Lehmann W. *Increased erythrocyte inositol monophosphatase activity in schizophrenia*. Eur. Psychiatry 1997; 12(1): 44–45.
53. Rybakowski J. *Postępy w badaniach nad etiopatogenezą schizofrenii w latach dziewięćdziesiątych*. Psychiatr. Pol. 1997; 31(5): 513–526.
54. Rybakowski JK, Borkowska A. *Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients*. Schizophr. Res. 2002; 54(1–2): 105–110.
55. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J. *Dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphism is associated with the intensity of eye movement disturbances in schizophrenic patients and healthy subjects*. Mol. Psychiatry 2001; 6(6): 718–724.
56. Bogacki PA, Borkowska A, Wojtanowska-Bogacka M, Rybakowski JK. *Relationship between class I and II HLA antigens in schizophrenia and eye movement disturbances: A preliminary study*. Neuropsychobiology 2005; 51(4): 204–210.
57. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J. *Eye movement disturbances in schizophrenia and a polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene*. Psychiatry Res. 2002; 113(1–2): 49–57.
58. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Kapelski P, Dmitrzak-Weglarz M, Hauser J. *An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia*. J. Neural. Transm. (Vienna) 2005; 112(11): 1572–1582.

59. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Dmitrzak-Węglarz M, Skibinska M, Kapelski P. *Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET)*. Psychiatry Res. 2006; 143(1): 13–19.
60. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Hauser J. *Polymorphisms of the Fyn kinase gene and a performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia*. Psychiatr. Genet. 2007; 17(3): 201–204.
61. Rybakowski JK, Skibinska M, Kapelski P, Kaczmarek L, Hauser J. *Functional polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2009; 109(1–3): 90–93.
62. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P i wsp.; EUFEST Study Group. *Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis*. Psychol. Med. 2013; 43(12): 2571–2582.
63. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Kapelski P, Hauser J. *Functional – 1149 g/t polymorphism of the prolactin gene in schizophrenia*. Neuropsychobiology 2012; 65(1): 41–44.
64. Wójciak P, Rybakowski J. *Obraz kliniczny, patogeneza i ocena psychometryczna objawów negatywnych schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 2018; 52(2): 185–197.
65. Wójciak P, Górna K, Domowicz K, Jaracz K, Szpalik R, Michalak M, Rybakowski J. *Polska wersja Krótkiej Skali Objawów Negatywnych (Brief Negative Symptom Scale – BNSS)*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(3): 541–549.
66. Wójciak P, Górna K, Domowicz K, Jaracz K, Gołębiwska K, Michalak M, Rybakowski J. *Polska wersja Skali Samooceny Objawów Negatywnych (Self-evaluation of Negative Symptoms – SNS)*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(3): 551–559.
67. Rybakowski JK. *120th anniversary of the Kraepelinian dichotomy of psychiatric disorders*. Curr. Psychiatry Rep. 2019; 21(8): 65.
68. Kasanin J. *The acute schizoaffective psychoses. 1933*. Am. J. Psychiatry 1994; 151(6 Suppl): 144–154.
69. Carlsson ML, Carlsson A, Nilsson M. *Schizophrenia: From dopamine to glutamate and back*. Curr. Med. Chem. 2004; 11(3): 267–277.

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

Otrzymano: 20.02.2020

Zrecenzowano: 20.03.2020

Przyjęto do druku: 21.03.2020