

Natalia Śmierciak<sup>1</sup>, Wirginia Krzyściak<sup>2</sup>, Marta Sz wajca<sup>1</sup>, Grzegorz Kazek<sup>3</sup>,  
Katarzyna Urbanek<sup>1</sup>, Amira Bryll<sup>4</sup>, Maciej Pilecki<sup>1</sup>

Received: 21.10.2018  
Accepted: 23.10.2018  
Published: 09.11.2018

## Wybrane czynniki ryzyka schizofrenii: pomiędzy różnorodnością modeli etiologicznych a psychiatrią spersonalizowaną

Selected risk factors for schizophrenia: between the diversity of aetiological models and personalised psychiatry

<sup>1</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Zakład Diagnostyki Medycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>3</sup> Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych, Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>4</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej Centrum Urazowego Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Katedra Radiologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska  
Adres do korespondencji: Natalia Śmierciak, Klinika Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Katedra Psychiatrii, ul. Kopernika 21A, 31-501 Kraków, tel.: +48 696 054 284, e-mail: nataliasmierciak30@gmail.com

### Streszczenie

Schizofrenia należy do coraz poważniejszych problemów medycznych i społecznych. Pomimo postępu w farmakoterapii i innych formach terapii psychoz pozostaje ona zaburzeniem o chronicznym i degradującym przebiegu. Kilka dekad badań nad jej uwarunkowaniami nie przyniosło odkrycia etiologii choroby. Potwierdzone w badaniach i zweryfikowane w praktyce klinicznej hipotezy nie tłumaczą przyczyn jej powstawania lub ograniczają się do wyjaśnienia tylko części manifestowanych objawów. Przykładem mogą być szeroko znane i opisane modele zaburzenia neurotransmisji dopaminergicznej (teoria dopaminowa) czy serotonergicznnej, na których opiera się współczesna farmakoterapia. Jest to jednak interwencja nie ingerująca w mechanizmy powstawania choroby, lecz tylko usuwająca część objawów, bez wpływu na deficyty poznawcze. Coraz częściej w badaniach nad czynnikami ryzyka schizofrenii – w tym zwłaszcza jej pierwszego epizodu – podnosi się znaczenie interakcji między dysregulacją immunologiczną, zaburzeniami równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej, zakłóceniami bariery jelitowej oraz zjawiskami o charakterze epigenetycznym. Fakt ten wskazuje na konieczność zmodyfikowania klasycznych meta-koncepcji nt. rozwoju schizofrenii o wymiar oddziaływania pomiędzy szeregiem różnorodnych zjawisk biologicznych a zjawiskami psychospołecznymi. W literaturze przedmiotu znaleźć można wiele pojedynczych obserwacji, brakuje jednak przekrojowych badań, w których sprawdzano by zależności między zjawiskami immunologicznymi i zapalnymi, ekspresją genów a dynamiką zmian stanu klinicznego w przebiegu leczenia. Przedstawione w tekście mechanizmy etiopatogenezy choroby stanowią potencjalny cel przyszłych strategii badawczych, które dodatkowo powinny wzmacniać podejście spersonalizowane i potencjał terapii skojarzonych.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, modele etiologiczne, czynniki zapalno-immunologiczne, stres oksydacyjny, bariera jelitowa

### Abstract

Schizophrenia is a very serious and growing medical and social problem. Despite advances in pharmacotherapy and other forms of psychosis therapy, schizophrenia remains a chronic and degrading disorder. Several decades of research on the determinants of schizophrenia brought no insight into its aetiology. Hypotheses confirmed in the studies and verified in clinical practice either fail to account for the causes of schizophrenia or explain only some of its manifestations. The well-known and widely described models of impaired dopaminergic (the dopamine hypothesis) or serotonergic neurotransmission, which provide foundations for the contemporary pharmacotherapy, may serve as an example. However, such an intervention does not interfere with the mechanisms underlying the disease, but only eliminates some of the symptoms, with no effects on cognitive deficits. Studies on risk factors for schizophrenia, its first episode in particular, increasingly emphasise the importance of interactions between immunological dysregulation, oxidant-antioxidant imbalance, disturbances of the intestinal barrier and epigenetic phenomena. This fact points to the need to modify the classical meta-concept of the development of schizophrenia by adding the aspect of interaction between a range of diverse biological and psychosocial phenomena. There are many individual observations in the subject literature, however, studies exploring the relationships between immunological and inflammatory phenomena, gene expression and the dynamics of changes in the clinical condition in the course of treatment are lacking. The presented etiopathogenetic mechanisms of the disease are a potential goal of future research strategies, which may additionally reinforce both the more personalised approach and the potential of combined therapies.

**Keywords:** schizophrenia, aetiological models, inflammatory-immunological factors, oxidative stress, intestinal barrier

## WPROWADZENIE

Wskali świata rozpowszechnienie schizofrenii szacuje się na około 0,80% populacji w wieku powyżej 18. roku życia, co oznacza, że aktualnie żyje około 10 milionów ludzi z różnymi formami psychoz (Shokouhifar *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2016). W świetle przewidywanego wzrostu długości życia liczba ta podwoi się do roku 2030, a potroi – do 2050 (Toulopoulou *et al.*, 2017). Statystyki przebiegu schizofrenii nie podlegają istotnym zmianom pomimo postępów w farmakoterapii i podejmowania różnych form oddziaływania środowiskowego (Pocklington *et al.*, 2014; Smulevich *et al.*, 2017).

Chociaż rocznie publikuje się bardzo wiele prac dotyczących czynników ryzyka rozwoju schizofrenii, jej etiologia pozostaje nieznaną. Ostatnie kilkanaście lat przyniosło znaczącą zmianę w charakterze prowadzonych badań oraz w sposobie konceptualizacji możliwych uwarunkowań zaburzeń psychicznych i schizofrenii w szczególności. Coraz częściej – poza poszukiwaniami bezpośrednich czynników wpływających na modyfikację struktury i czynności mózgu – koncentrują się one na związku pomiędzy funkcjonowaniem centralnego systemu nerwowego a procesami zachodzącymi w innych regionach czy układach organizmu. Do klasycznych w tym względzie powiązań pomiędzy stanem psychicznym a funkcjonowaniem układu endokrynnego dołączają te odnoszące się do procesów zapalnych, immunologicznych, zjawisk oksydacyjnych, związanych z funkcjonowaniem układu trawiennego, w tym z rodzajem posiadanej flory jelitowej. Badania te wskazują na znaczenie wzajemnej komunikacji między mózgiem a innymi regionami ciała czy możliwość występowania zjawisk o charakterze epigenetycznym. Na zaburzenia psychiczne możemy patrzeć jak na proces biologiczny, który należałoby definiować nie tylko poprzez parametry strukturalne związane z działaniem samego mózgu, lecz także poprzez stany energetyczne, które zmieniają się na drodze aktywacji obwodowej. Owa aktywacja jest silnie zależna od stanu energetycznego komórek czy charakterystycznych profili genetycznych związanych z rozwojem zaburzeń psychiatrycznych (Cuperfain *et al.*, 2018; Tropea *et al.*, 2018). Stanowi to przesłankę do podejmowania dalszych wysiłków, pozwalających nam spojrzeć na niektóre parametry – które w przeszłości mogły być uznane za niezwiązane z mózgiem i niespecyficzne dla rozwoju choroby – jako na łączące zaburzenia stanów energetycznych z defektami systemowymi. Zwłaszcza w przypadku schizofrenii związek pomiędzy metabolizmem bioenergetycznym a funkcją mitochondriów wydaje się kluczowym mechanizmem epigenetycznym tej choroby (Cuperfain *et al.*, 2018; Gonçalves *et al.*, 2018; Srivastava *et al.*, 2018). Współczesne badania nad jej etiologią przywracają też do mainstreamu dyskursu naukowego o źródłach zaburzeń psychicznych znaczenie interakcji między substratem biologicznym a czynnikami środowiskowymi, w tym psychospołecznymi. Badania nad wpływem niekorzystnych czynników środowiskowych

na pojawienie się schizofrenii dowodzą, że osoby, które doświadczyły traumy we wczesnym dzieciństwie – w tym przemocy seksualnej, fizycznej i emocjonalnej bądź różnorodnych zaniedbań – są bardziej narażone na rozwój objawów psychotycznych (przeglądy: Morgan i Fisher, 2007; Read *et al.*, 2005). Mechanizmem pośredniczącym może tutaj być aktywacja zjawisk zapalnych (Üçok i Bıkmaz, 2007). Poniżej omówione zostaną najważniejsze kierunki współczesnych badań, wskazujące na rolę opisanych wyżej czynników w etiologii i przebiegu schizofrenii.

## CZYNNIKI IMMUNOLOGICZNE

Literatura przedmiotu dostarcza licznych dowodów na znaczenie zjawisk immunologicznych w etiologii i przebiegu schizofrenii. U pacjentów leczonych z powodu tej choroby wykazano zwiększoną liczbę komórek NK, limfocytów naiwnych B, komórek pamięci CXCR5 i klasycznych monocytów oraz zmniejszoną liczbę komórek dendrytycznych (DC), regulatorowych limfocytów T HLA-DR+ (Treg) i limfocytów pamięci CD4+ (Fernandez-Egea *et al.*, 2016). W przypadku pierwszego epizodu psychotycznego (*first-episode psychosis*, FEP) zaobserwowano zwiększony stosunek limfocytów CD4/CD8, wyższe poziomy CD56 oraz zmniejszenie się liczby CD4/CD8 po leczeniu przeciwpsychotycznym, a także w wyniku nawrotu choroby (Miller *et al.*, 2013). Kluczowymi cząsteczkami sygnalizującymi są cytokiny, które koordynują zarówno wrodzone (granulocyty, monocyty/makrofagi i komórki NK), jak i adaptacyjne (limfocyty B i T) ramiona układu odpornościowego oraz oddziałują na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Markery stanu zapalnego obejmują głównie interleukinę 1 beta (IL-1B), 6 (IL-6), transformujący czynnik wzrostu beta (*transforming growth factor*  $\beta$ , TGF- $\beta$ ). Stężenie tych cząsteczek wzrasta podczas ostrych epizodów psychotycznych, natomiast w okresie stabilizacji klinicznej powraca do normy. IL-12, interferon gamma (INF- $\gamma$ ), czynnik martwicy nowotworu (*tumour necrosis factor*, TNF- $\alpha$ ) oraz receptor 2 (sIL-2R) to markery stanu zapalnego, które są podwyższone zarówno u pacjentów leczonych przewlekłe, jak i u tych w stanie ostrej dekompensacji psychotycznej (Miller *et al.*, 2013). Kluczowym elementem obwodowej komunikacji immunologicznej z OUN jest aktywacja komórek mikrogleju. Stanowią one bowiem pierwszą linię obrony immunologicznej w OUN przed obcymi najeźdźcami (Kettenmann *et al.*, 2011), a w rozwijającym się mózgu komórki te zaangażowane są w pochłanianie i eliminowanie synaps. Po wykryciu zagrożenia szybko zmieniają fenotyp, morfologię i funkcję, tradycyjnie definiowaną jako „aktywacja mikrogleju”. Inne odkrycia potwierdzają, że w przypadku schizofrenii obserwuje się zwiększoną aktywację mikrogleju, która ma rolę patogenną, a jej modulacja odgrywa pewną rolę w leczeniu. Badania *in vitro* wykazały, że stosowanie kilku leków przeciwpsychotycznych – w tym olanzapiny, risperidonu, aripiprazolu, spiperonu, perospironu i ziprazidonu – może hamować aktywację mikrogleju (Bian *et al.*, 2008).

Niezwykle interesujący jest fakt, że mikroglej może zachować pamięć immunologiczną w neuropatologii, co z kolei wiąże się ze zwiększoną reakcją na nowy układowy stan zapalny (Perry *et al.*, 2010). Można więc spekulować, że wczesne przypadki zaburzeń rozwoju OUN lub ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe wykazują działanie pierwotne na mikroglej (Schroeder *et al.*, 2006), co może zwiększyć jego aktywność i ryzyko wystąpienia psychozy po kolejnych zakażeniach. Jest prawdopodobne, że tłumaczyłoby to zaobserwowany fakt częstszego występowania schizofrenii u dzieci matek, które chorowały na grypę w drugim tryestrze ciąży (Mednick *et al.*, 1994), na toksoplazmozę (Brown *et al.*, 2005) bądź różyczkę (Brown *et al.*, 2001).

Ponadto literatura przedmiotu wskazuje, że ważny składnik wrodzonego układu immunologicznego (system dopełniacza) – sieć 30 białek – przyczynia się do patogenezy rozwoju schizofrenii poprzez zakłócenie przycinania synaptycznego podczas kluczowych okresów rozwojowych. Poziom składników C3 – oraz C4 – dopełniacza w grupie pacjentów z FEP był zwiększony w stosunku do pacjentów leczonych przewlekłe, u których z kolei odnotowano zwiększony poziom C4, a obniżony poziom C3. Wzorzec molekularny zwiększonego C4 oraz zmniejszonego C3 korelował z nasileniem objawów zarówno pozytywnych, jak i negatywnych, mierzonych Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Cropley *et al.*, 2018).

Wydaje się, iż kluczowym elementem tej skomplikowanej „układanki” jest także kaskada białek typu *Toll-like receptors* (TLR). TLR można wykryć na błonie makrofagów. Nie uczestniczą one wyłącznie w obwodowych funkcjach immunologicznych. Na przykład TLR3 i TLR4 mają wpływ na rozwój i przeżycie neuronów oraz na plastyczność OUN – poprzez regulowanie interakcji między układem odpornościowym a neuronami w rozwijającym się mózgu. Zgodnie z tą funkcją kilka badań wykazało w schizofrenii zmienioną ekspresję i aktywację receptorów TLR w komórkach odpornościowych i elementach neuronalnych. Obwodowy układ odpornościowy i OUN komunikują się także za pomocą neuroprzekazników, takich jak acetylocholina oraz dopamina, których receptory są „noszone” przez krążące populacje komórek odpornościowych. Coraz częściej uznaje się, że sygnalizacja dopaminowa odgrywa rolę w obwodowym układzie immunologicznym. Okazuje się, że komórki dendrytyczne mają pięć podtypów receptorów dopaminowych i mogą wydzielać dopaminę. Podobnie komórki T wykazują ekspresję receptorów dopaminowych DRD3-5. Uważa się, że sygnalizacja dopaminergiczna moduluje lub warunkuje powstawanie synaps immunologicznych pomiędzy komórkami prezentującymi antygen a limfocytami B. Dane naukowe potwierdzają, że sygnalizacja dopaminergiczna w układzie immunologicznym może być nieprawidłowa u osób leczonych z powodu schizofrenii oraz po leczeniu risperidonem (Kwak *et al.*, 2001). U tych pacjentów wykazano zwiększoną liczbę komórek T CD4+ i CD8+ na powierzchni DRD4 (Brito-Melo *et al.*, 2012). Jednakże wciąż wiele pozostaje do odkrycia w zakresie interakcji pomiędzy obwodową a centralną

sygnalizacją dopaminy. Dowody naukowe sugerują, że u pacjentów z epizodami psychotycznymi oraz rozpoznaną schizofrenią występują wyższe poziomy przeciwciał niż u osób zdrowych (Goldsmith i Rogers, 2008). W szczególności wykazywano autoprzeciwciała w surowicy skierowane do receptora *N*-metylo-*D*-asparagianinu (NMDA), bramkowanego napięciem kanału potasowego u osób z FEP (Zandi *et al.*, 2011). Najnowsze badania sugerują, że w tej grupie pacjentów pojawiają się też w surowicy przeciwciała przeciwko cząsteczkom powierzchni komórek neuronowych oraz autoprzeciwciała przeciwko grupie białek PAGE (*prostate-associated gene*) (m.in. PAGE2B/PAGE2/PAGE5) (Zandian *et al.*, 2017). Ponadto u osób z FEP wykazano wysokie poziomy IgG anty-TRANK1 (*thioredoxin peroxidase-related activator of NF-κB and c-Jun N-terminal kinase*), które prawdopodobnie będą mogły służyć jako biomarker do identyfikacji pacjentów ze schizofrenią (Whelan *et al.*, 2018).

## BIOLOGICZNE KONSEKWENCJE CZYNNIKÓW PSYCHOSPOŁECZNYCH

Badacze dowodzą, że nawet stres przeżywany przez matkę podczas ciąży może się przyczynić do rozwoju podatności na schizofrenię (przegląd: Kinney, 2000). Uważa się, że zarówno on, jak i wielokrotna trauma przeżyta w dzieciństwie powodują strukturalne oraz neurochemiczne zmiany w mózgu, które czynią daną osobę bardziej podatną na późniejsze stresujące wydarzenia w życiu. Ta zaś podatność jest jedną z podstawowych cech schizofrenii (Walker i Diforio, 1997). Przeżycie w dzieciństwie traumy przez pacjentów, u których w przyszłości rozpoznawana jest schizofrenia, powoduje zaburzenia neurorozwojowe, a także dysregulację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (*hypothalamus-pituitary-adrenal axis*, HPA), funkcji hipokampa oraz systemu dopaminergicznego, które wiążą się z objawami psychotycznymi (Read *et al.*, 2005).

Ponadto badacze udowodnili, że osoby z doświadczeniem wczesnej traumy w dzieciństwie są narażone na wyższy wyjściowy stan zapalny oraz wyższe poziomy stanu zapalnego w odpowiedzi na stresujące zdarzenia. Obejmuje to wyższe stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) oraz prozapalnego czynnika transkrypcyjnego NF-κB i zwiększone uwalnianie IL-6 (Carpenter *et al.*, 2010; Danese *et al.*, 2008; Pace *et al.*, 2006). Dennison i wsp. (2012) wykazali, że pacjenci ze schizofrenią, którzy padli ofiarą nadużycia lub zaniedbania w dzieciństwie, cechują się wyższym poziomem IL-6 oraz TNF-α. Okazało się, że stężenie TNF-α jest związane z ciężkością przemocy doświadczanej w dzieciństwie. Należy zaznaczyć, że IL-6 ma zdolność aktywowania osi HPA na każdym jej poziomie (Żarković *et al.*, 2008), wydaje się więc, że jej zaburzenia w przypadkach schizofrenii są powodowane przez prozapalne cytokiny.

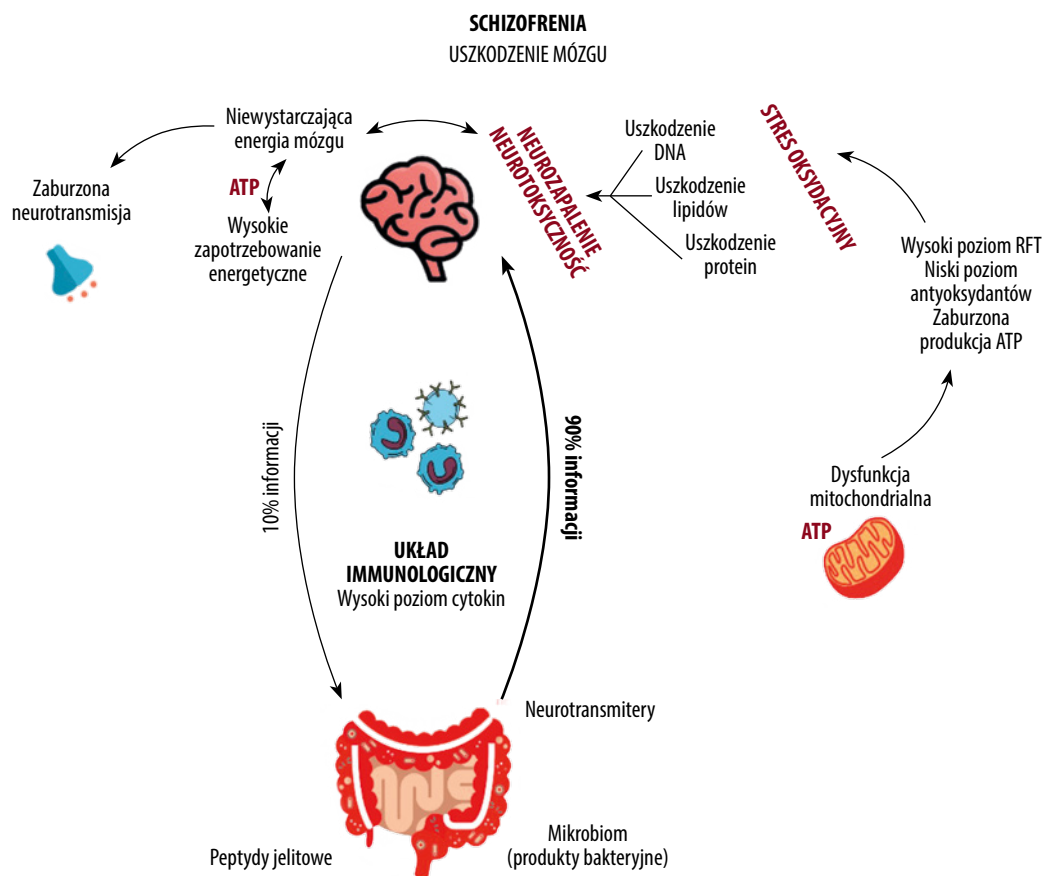
Na podstawie zebranych danych można przypuszczać, że wczesna trauma dziecięca powoduje rozregulowanie układu odpornościowego, które utrzymuje się w późniejszych latach i występuje również w wieku dorosłym.

Komórki zapalne mózgu oraz elementy układu immunologicznego – w tym makrofagi, mikroglej i komórki dendrytyczne – rozwijają nadwrażliwość, która prowadzi do powstania „prozapalnego” fenotypu (Cattaneo *et al.*, 2015).

## CZYNNIKI OKSYDACYJNO-ANTYOKSYDACYJNE

Istotną rolę w rozwoju zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii, odgrywają czynniki oksydacyjno-antyoksydacyjne. Zaburzenie równowagi między natężeniem procesów oksydacyjnych, które indukują wytwarzanie reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species*, ROS), a systemem antyoksydacyjnym (*antioxidant defence system*, AODS) prowadzi do powstania stresu oksydacyjnego (oxidative stress, OxS) lub nitrozacyjnego (*nitrosative stress*, NS). Uszkodzający efekt działania wolnych rodników (*free radicals*, FR) na układy biologiczne występuje w przypadku nadprodukcji ROS/NOS (*nitrosative oxygen species* – nitrozacyjnych

form tlenu) z równoczesną niewydolnością lub niedoborem czynników antyoksydacyjnych (Chestkov *et al.*, 2018). System antyoksydacyjny – którego zadaniem jest przeprowadzanie wolnych rodników tlenowych w ich nieaktywne pochodne bądź hamowanie ich powstawania – tworzą m.in. układy enzymatyczne, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa (*superoxide dismutase*, SOD), katalaza (*catalase*, CAT), peroksydaza glutationu (*glutathione peroxidase*, GPx) oraz reduktaza glutationu (*glutathione reductase*, GR). Do nieenzymatycznych antyoksydantów należą m.in. glutation, bilirubina, albumina, kwas moczowy czy witaminy A, E i C. Zwiększony poziom markerów OxS z upośledzoną funkcją układów antyoksydacyjnych odnotowano we krwi obwodowej (Bai *et al.*, 2018), krwinkach czerwonych (*red blood cells*, RBC) (Đorđević *et al.*, 2017), neutrofilach (Kulaksizoglu i Kulaksizoglu, 2016), płytkach krwi (Dietrich-Muszalska i Kwiatkowska, 2014), płynie mózgowo-rdzeniowym (Coughlin *et al.*, 2017) i w pośmiertnych mózgach (Gawryluk *et al.*, 2011) pacjentów ze schizofrenią.



Ryc. 1. Neurotoksyczne działanie OxS związane z nadprodukcją ROS. Dochodzi do niej w mitochondriach – w wyniku zwiększenia toksycznych produktów ubocznych (tj:  $O_2$  i  $H_2O_2$ ) w łańcuchu oddechowym, na drodze samoutlenienia neuroprzebieżników (głównie dopaminy) lub w efekcie nieprawidłowej autoaktywacji komórek mikrogleju. Takie makrocząsteczki jak fosfolipidy błonowe, białka, węglowodany oraz kwasy nukleinowe (m.in. kwas deoksyrybonukleinowy – DNA, kwas rybonukleinowy – RNA) są podatne na uszkodzenia wolnorodnikowe, które inicjują uszkodzenia neuronalne, będące bezpośrednią przyczyną FEP czy zaostrzenia objawów psychiatrycznych w schizofrenii. Prezentowane czynniki łączą różne hipotezy na temat etiopatogenezy schizofrenii, związane z dysfunkcją mitochondriów, stanem zapalnym neuronów, OxS poprzez proteasomalny kompleks proteolityczny, który selektywnie degradowuje oksydacyjne modyfikacje białek i moduluje aktywację makrofagów w odpowiedzi na neurozapalenie

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS) *in vivo* pokazuje silne korelacje pomiędzy produktami metabolizmu fosfolipidów błonowych płata czołowego i morfologią mózgu a zmniejszonym poziomem glutationu zredukowanego (GSH) czy paraoksonazy 1 (PON1) w przyśrodkowej korze przedczołowej u chorych ze schizofrenią (Gawryluk *et al.*, 2011; Noto *et al.*, 2015). Potwierdzają to badania metabolomiczne, w ramach których u nieleczonych pacjentów ze schizofrenią obserwuje się upośledzenie funkcjonowania bariery antyoksydacyjnej. Częściowo wraca ona do stanu wyjściowego po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych (Liu *et al.*, 2014; Xuan *et al.*, 2011).

Zaburzenia psychotyczne, w tym schizofrenia, charakteryzują się zatem wyczerpywaniem mechanizmów kompensacyjnych związanych z działaniem antyoksydantów. Dochodzi przez to do przesunięcia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej na korzyść czynników prooksydacyjnych, zwiększających uszkodzenia oksydacyjne makrocząsteczek, takich jak białka, lipidy czy kwasy nukleinowe. W szczególności uszkodzenia oksydacyjne białek, lipidów czy DNA stają się bardziej prawdopodobnymi biomarkarami diagnostycznymi rozwoju schizofrenii oraz jej przebiegu, w tym FEP i ostrych epizodów psychozy (Bai *et al.*, 2018). Produkty oksydacyjnych modyfikacji białek czy lipidów są najczęściej rozkładane w cytoplazmie komórek przez proteasomalny kompleks proteolityczny i mitochondrialny system transportu elektronów (Rajasekaran *et al.*, 2015). Mitochondrialny system transportu elektronów w łańcuchu oddechowym, przy ograniczonej dostępności substratów ADP i P<sub>o</sub>, cechuje się zwiększoną różnicą stężeń jonów H<sup>+</sup> w matrix i przestrzeni perimitochondrialnej, co blokuje dalsze przenoszenie równoważników redukujących (Gonçalves *et al.*, 2018; Novaes *et al.*, 2018). Natomiast przy wyższym stężeniu substratów energetycznych dochodzi do zwiększenia toksycznych produktów ubocznych przebiegu łańcucha oddechowego – FR, które inicjują czy potęgują uszkodzenia wolnorodnikowe, zapoczątkowane przez proteasomalny kompleks proteolityczny (Cuperfain *et al.*, 2018). W wyniku tego dochodzi do gromadzenia w mózgu oksydacyjnych modyfikacji białek czy lipidów, które mogą powodować poważne uszkodzenia neuronalne, będące bezpośrednią przyczyną FEP czy zaostrzenia objawów psychotycznych w schizofrenii (Gonçalves *et al.*, 2018; Srivastava *et al.*, 2018) (ryc. 1). Decydujące wydaje się zatem poznanie wzajemnych relacji pomiędzy OxS, proteasomalnym kompleksem proteolitycznym a mitochondrialnym systemem transportu elektronów. Może to bowiem stanowić klucz do zrozumienia mechanizmów molekularnych zaangażowanych w działanie szlaków sygnalizacyjnych, które są istotnym elementem patomechanizmu zaburzeń psychotycznych, w tym schizofrenii (Konradi i Öngür, 2017; Srivastava *et al.*, 2018).

Prawidłowe funkcjonowanie neuronów jest w głównej mierze związane z działaniem mitochondrialnego systemu transportu elektronów w łańcuchu oddechowym.

Generuje on wysokie ilości energii ATP, potrzebnej do utrzymania homeostazy komórkowej i prawidłowych funkcji związanych z aktywnością elektryczną czy przekazywaniem synaptycznym mózgu. Dlatego nawet niewielkie zaburzenia funkcjonowania mitochondriów mogą powodować nieprawidłowe działanie neuronów i przyczyniać się do powstania zaburzeń neuropsychiatrycznych, z późniejszymi konsekwencjami pozamózgowymi i aktywacją alternatywnych szlaków syntezy ATP (Flippo i Strack, 2017; Rollins *et al.*, 2018; Srivastava *et al.*, 2018).

Określenie wzajemnych relacji pomiędzy funkcjonowaniem mitochondriów a działaniem mózgu – w znaczeniu zarówno strukturalnym, związanym z funkcjonowaniem samego mózgu, jak i obwodowym – może stanowić przełom w zrozumieniu etiopatogenezy omawianej choroby. Jak się okazuje, zaburzenia metabolizmu bioenergetycznego w psychozach nie są wynikiem stosowanego leczenia. Stwierdzono bowiem, że niektóre anomalie bioenergetyczne są obserwowane w pierwszych stadiach psychozy, podczas gdy nie obserwuje się ich u nielezonego rodzeństwa. Dowodzi to, że u pacjentów i rodzeństwa energia w postaci ATP jest przechowywana w formie fosfokreatyny w mniejszych ilościach, w przeciwieństwie do NADH (formy zredukowanej dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego), który jest kumulowany u tych pacjentów. Wzrost NADH u osób cierpiących na zaburzenia psychiczne oznacza przekierowanie funkcji mitochondriów z oddychania tlenowego na glikolizę – jako odpowiedź zmniejszająca wydajność mitochondrialnego poziomu ATP.

W badaniach *post mortem* pacjentów schizofrenicznych – pokazujących specyficzne dla regionu mózgu zmniejszenie liczby mitochondriów – powiązano określone typy mutacji w genomie mitochondrialnym (np. mutacja w genie *DISC1*) z zaburzeniami typu psychozy (Cuperfain *et al.*, 2018). Oczywiście na mutacje te może mieć wpływ szereg czynników, takich jak płęć i hormony płciowe, hormony stresu czy wyżej omawiany metabolizm bioenergetyczny. Tak czy owak, prowadzone obecnie badania wskazują na ważną funkcję mutacji w genomie mitochondrialnym – związaną np. z regulacją dystrybucji mitochondrialnej, syntezy ATP i buforowania wapnia, z których wszystkie są upośledzone w zaburzeniach psychotycznych (Clay *et al.*, 2011).

Różne procesy patologiczne związane ze schizofrenią, w tym zaburzenia genetyczne, epigenetyczne, a także stany zapalne, znajdują więc wspólny mianownik w mitochondriach, co sugeruje, że mogą one odgrywać dużą rolę w tych zaburzeniach.

## OXS A ZAPALENIE

Prowadzone w ostatnim czasie intensywne badania sugerują, że zaburzenia psychotyczne, w tym schizofrenia, mogą charakteryzować się wyczerpywaniem mechanizmów kompensacyjnych związanych z działaniem antyoksydantów, przez co dochodzi do przesunięcia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej na korzyść czynników

prooksydacyjnych, zwiększających uszkodzenia oksydacyjne makrocząsteczek – takich jak białka, lipidy czy kwasy nukleinowe – lub nasilających kaskadę zdarzeń prozapalnych (Capuzzi *et al.*, 2017; Flatow *et al.*, 2013).

Wyniki obszernych metaanaliz potwierdzają, że całkowity status antyoksydacyjny związany m.in. z poziomami kwasu dokozaheksaenowego (DHA) jest u pacjentów z FEP znacząco obniżony w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast poziomy czynników prozapalnych, takich jak np. homocysteina, IL-6 czy TNF- $\alpha$ , są znacząco podwyższone u pacjentów z FEP (Fraguas *et al.*, 2018). Dodatkowo zaobserwowano, że różne cytokiny wykazują odmienny profil aktywności, zależnie od rodzaju stosowanej terapii. Poziomy IL-1A, IL-6 i TGF- $\alpha$  są jednak zwiększone głównie u pacjentów z FEP i ostrym nawrotem choroby, podczas gdy poziomy IL-12, IFN- $\alpha$  czy TNF- $\alpha$  pozostają podwyższone również po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych (Capuzzi *et al.*, 2017; Fraguas *et al.*, 2018).

Fakt ten dowodzi tego, że pacjenci z FEP mają przesuniętą równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną w kierunku prooksydantów z wyczerpywaniem poziomów antyoksydantów obwodowych oraz prozapalny brak równowagi.

W ustaleniu związku pomiędzy OxS a powstaniem zapalenia i psychozą bardzo istotna wydaje się koncepcja uwalniania mitochondrialnego DNA, które podczas stresu komórkowego indukuje rozwój zapalenia związanego z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi (Konradi i Öngür, 2017).

Inna koncepcja wiążąca zapalenie i OxS z psychozą proponuje, że choroba ta mogłaby być – przynajmniej częściowo – konsekwencją zaburzenia neuroprzekaznictwa, wywołanego przez OxS i czynniki związane z zapaleniem. Być może wynikałoby to z dysregulacji immunologicznej. Potwierdzeniem tego faktu są analiza asocjacyjna całego genomu i badania pośmiertne, które sugerują, że dysregulacja immunologiczna może stanowić podstawową cechę choroby. Sugeruje to, że zaburzenia równowagi stanu zapalnego – związane z uwalnianiem cytokin prozapalnych aktywujących komórki mikrogleju – wywierają efekt synergistyczny z wieloma wczesnymi czynnikami genetycznymi czy środowiskowymi, które mogą wpływać na pojawienie się w mózgu zmian związanych z psychozą.

Prowadzone metaanalizy określające potencjalne biomarkery FEP wśród czynników stanu zapalnego i OxS dowodzą tego, że istnieje silna korelacja pomiędzy poziomami niektórych cytokin prozapalnych i wskaźników OxS. Sugeruje to więc zwiększone działanie prozapalne i status prooksydacyjny u pacjentów ze schizofrenią. Kwestią dyskusyjną pozostaje jednak to, w jakim stopniu badane wskaźniki mogą prognozować rozwój czy progresję innych postaci choroby oraz czy oznaczanie ich poziomu w trakcie leczenia może dać nam informację o jego powodzeniu.

## ZAKŁÓCENIE BARIERY JELITOWEJ

Sugeruje się, że rozregulowany układ odpornościowy pojawia się przed wystąpieniem FEP. Źródło zapalenia nie jest znane.

Być może ma związek ze zwiększoną liczbą czynników zapalnych u matki czy infekcją w krytycznym okresie rozwoju mózgu. Jednak może ono stanowić także wynik procesów dysbiotycznych zachodzących w jelitach (Weber *et al.*, 2018). Literatura przedmiotu zwraca uwagę na fakt, iż jelita wraz z jelitową florą bakteryjną i OUN są ściśle połączone poprzez oś jelitowo-mózgową (a dokładniej: oś mózg–jelita–mikrobiota), która jest dwukierunkowym szlakiem komunikacyjnym, obejmującym mechanizmy neuronalne, endokrynne i immunologiczne.

Stwierdzono częste współwystępowanie zaburzeń psychicznych z zaburzeniami w obrębie jelit (takimi jak zespół jelita drażliwego) czy z zapalnymi chorobami jelit (m.in. wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego czy chorobą Leśniowskiego–Crohna) (Qin *et al.*, 2010). Wskazuje to na istnienie dużych zależności i interakcji w obrębie osi jelitowo-mózgowej. Zależności tego rodzaju zachodzą w wypadku depresji, zaburzeń lękowych, schizofrenii oraz autyzmu. Już na początku XX wieku pojawiły się hipotezy, iż schizofrenia ma swoje źródło w przewodzie pokarmowym. Badania Buscaino, przeprowadzone *post mortem* u 82 pacjentów chorujących na schizofrenię, ujawniły liczne zmiany zapalne w przewodzie pokarmowym chorych, m.in. zapalenie żołądka u 50%, zapalenie jelita cienkiego u 88% oraz zapalenie jelita grubego u 92% chorych (Buscaino, 1978). Z kolei prof. Henri Baruk – na podstawie swoich ponadpięćdziesięcioletnich, licznych badań – podkreślał znaczenie przewodu pokarmowego, toksyn jelitowych i czynników infekcyjnych w kontekście pojawienia się katatonii i schizofrenii (Baruk, 1953; Baruk i Camus, 1958; Baruk i Fabiani, 1962).

Wiele biologicznie aktywnych produktów pochodzących z mikroflory jelitowej wpływa bezpośrednio lub pośrednio na mózg – w tym dobrze znany, ale niespecyficzny lipopolisacharyd (LPS), składnik ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych. Może on powodować patologiczne zmiany w funkcjonowaniu bariery krew–mózg i neurodegenerację w mózgu, a także współtowarzyszy zaburzeniom psychicznym. Bywa też, że obecny w krwiobiegu LPS oddziałuje na mózg pośrednio, poprzez aktywację komórek układu odpornościowego i produkcję mediatorów zapalenia. Aktywacja, czy też uszkodzenie komórek śródbłonka przez LPS, również jest potencjalnym źródłem czynników działających bezpośrednio na mózg. LPS może też wpływać na pracę mózgu przez oddziaływanie na obwodowy układ nerwowy lub poprzez mediatory uwalniane z uszkodzonych narządów obwodowych, takich jak płuca czy wątroba.

Badania ostatnich lat wykazały, że wysokie stężenia LPS mogą uszkadzać barierę krew–mózg (Bannerman *et al.*, 1999), co umożliwia naciek leukocytów i dyfuzję LPS do mózgu. Mikrobiota jelitowa, wylaniająca się jako ważny neuroimmunomodulator (Foster, 2016), jest również zaangażowana w dojrzewanie i aktywację mikrogleju (Cryan i Dinan, 2015). Warto także wspomnieć o nerwie błędnym, tworzącym drogę komunikacji pomiędzy mikrobiotą a OUN (Yarandi *et al.*, 2016). W 80–90% składa się on z włókien aferentnych, wysyłających sygnały od ścian

jelita do mózgu, a tylko w około 20% – z włókien odprowadzających sygnały „w dół”, tj. z mózgu do jelit (Tubbs i Paulk, 2015). Stwierdzono, że stymulacja tego nerwu ma działanie przeciwdepresyjne u osób z depresją odporną na leczenie (Nahas *et al.*, 2005). Wykazano także, że mikrobiota jelitowa odgrywa pewną rolę w programowaniu rozwojowym mózgu, w szczególności w dojrzewaniu synaps i synaptogenezie (Diaz Heijtz *et al.*, 2011). Sugeruje to, że mikroflora jelit może zaprogramować pewne obwody mózgowe, gdy są skolonizowane przez mikroflorę matki. Przez całe życie głównym regulatorem plastyczności synaptycznej i neurogenezy w mózgu jest neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) (Monteggia *et al.*, 2004). Biorąc pod uwagę jego rolę w regulacji wzmacnienia i przycinania synaptycznego, utrzymanie odpowiednich poziomów BDNF i innych neurotrofin – szczególnie w krytycznych okresach neurorozwojowych – jest kluczowe w przypadku schizofrenii (Nieto *et al.*, 2013). Prebiotyki mogą zmieniać poziomy BDNF (Savignac *et al.*, 2013), zwiększać ekspresję genu BDNF w hipokampie (Burokas *et al.*, 2015) oraz wpływać na poziomy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) (Janik *et al.*, 2016). Bardzo istotną ścieżką komunikacji mikrobiotowo-jelitowo-mózgowej jest zdolność do syntezy neuroprzekazników przez bakterie jelitowe. Spośród badanych szlaków komunikacyjnych najlepiej poznany wydaje się szlak syntezy serotoniny, aminy biogennej wykazującej zróżnicowane działanie w zależności od części ciała, w której się znajduje. W jelitach bowiem kontroluje ich perystaltykę, a w mózgu odgrywa rolę regulatora nastroju i innych funkcji poznawczych. Prekursorem serotoniny jest tryptofan, na którego pojawienie się i metabolizm ogromny wpływ mają bakterie jelitowe. Serotonina i tryptofan są również krytycznymi cząsteczkami sygnałowymi w osi mózg–jelito–mikrobiota (O'Mahony *et al.*, 2017). Pojawiające się dowody sugerują też, że układ serotonergiczny może znajdować się pod wpływem mikroflory jelitowej, w szczególności – ale nie wyłącznie – w okresach przed pojawieniem się stabilnej, podobnej do dorosłej, mikroflory jelitowej (Clarke *et al.*, 2013; Desbonnet *et al.*, 2008).

Badania Bohórqueza i wsp. (2015) pokazują, że komórki jelit komunikują się z układem nerwowym poprzez bezpośrednią interakcję z neuronami. W prowadzonym eksperymencie zaobserwowano, jak komórki pobrane z nabłonka jelit myszy i umieszczone w hodowli razem z neuronami pobranymi z jelita tworzą fizyczne połączenie – określone terminem „neurowypustki” (Bohórquez *et al.*, 2015). Połączenie to zyskało nazwę obwodu neuroenteroendokrynowego, który może być tzw. portem wejściowym dla wirusów atakujących układ nerwowy. Według dostępnych danych literaturowych jest to potencjalna bezpośrednia droga interakcji między pożywieniem, bakteriami jelitowymi a układem nerwowym (Bohórquez i Liddle, 2015; Lombardi *et al.*, 2018). Biorąc pod uwagę dostępne rozwiązania dotyczące dróg komunikacji pomiędzy mikroflorą

jelitową a mózgiem, na uwagę zasługuje kilka potencjalnych dróg, na bazie których mogłoby dochodzić do wpływu mikrobioty na stan psychiczny. Są to – omawiana już wcześniej – bezpośrednia droga komunikacji między komórkami jelit a neuronami, droga poprzez nerw błędny czy wpływ bakterii na poziom tryptofanu i innych substancji neuroaktywnych. Wydaje się jednak mało prawdopodobne, aby zmiany mikroflory miały decydujący wpływ na nasz stan psychiczny. Zazwyczaj oddziaływanie to jest subtelne. Gdyby tak nie było, to np. przy antybiotykoterapii mielibyśmy do czynienia z poważnymi zmianami zachowania i epidemią schizofrenii. Nie można jednak wykluczyć wpływu mikroorganizmów na zachowania istot wyższych. Przykładem jest tu zmiana zachowania szczurów zainfekowanych toksoplazmą, które to w sposób nagły przestają się bać kotów. Inny klasyczny przykład stanowi zachowanie obserwowane u zwierząt zarażonych wścieklizną.

### POMIĘDZY RÓŻNORODNOŚCIĄ MODELI ETIOLOGICZNYCH A PSYCHIATRIĄ SPERSONALIZOWANĄ

Ponadstuletnia historia badań nad schizofrenią owocuje mnogością modeli etiologicznych i czynników etiopatogenetycznych. Jednak potwierdzone w badaniach i zweryfikowane w praktyce klinicznej hipotezy nie tłumaczą wszystkich przyczyn jej wystąpienia lub ograniczają wyjaśnienie działających tu mechanizmów tylko do części manifestowanych objawów. Przykładem mogą być szeroko znane i opisane modele zaburzenia neurotransmisji dopaminergicznej (teoria dopaminowa) czy serotonergicznej, na których opiera się współczesna farmakoterapia psychoz. Jest to jednak interwencja nie ingerująca w mechanizmy powstawania, lecz tylko usuwająca część objawów, bez wpływu na deficyty poznawcze (Howes *et al.*, 2012; Urs *et al.*, 2017). Podobnie szeroko zakrojone badania podłoża genetycznego schizofrenii identyfikują liczne jej warianty genetyczne, jednak żaden z polimorfizmów genetycznych nie jest specyficzny dla tej choroby. Obejmujące około 850 genów markery ryzyka schizofrenii mogą wyjaśniać tylko mniej więcej 10% jej przypadków (Ripke *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2012). Badania ostatnich lat ujawniają kompleksowość i wyjątkową złożoność powiązań różnych procesów patofizjologicznych. Dobrze ilustruje to teoria kynureninowa schizofrenii, która wiąże procesy immunologiczne i zapalne z zaburzeniami neurotransmisji i objawami klinicznymi. Aktywowane cytokinami astrocyty nasilają syntezę kwasu kynureninowego, który wpływa m.in. na modulację neurotransmisji glutaminianergicznej poprzez antagonizm receptora NMDA – to zaś wiąże się z deficytami poznawczymi w schizofrenii (Dantzer *et al.*, 2011; Erhardt *et al.*, 2007; Szymona *et al.*, 2017). Kolejnym niezwykle ważnym kierunkiem badań nad etiologią tej choroby – na co wskazują prowadzone obecnie badania związane z dysfunkcją metaboliczną – jest analiza genetyczna aktywności mitochondrialnej (Cuperfain *et al.*, 2018). W skojarzeniu z neuroobrazowaniem

i ww. badaniami potencjalnych biomarkerów (stresu i zapalenia) badania genetyczne wydają się ważnym pomostem między odkryciami biochemicznymi a korelacjami klinicznymi w chorobie psychicznej.

Weryfikacja hipotez dotyczących etiologii psychoz i schizofrenii nie przynosi jednoznacznych rozstrzygnięć. Znalezienie spójnego, całościowego modelu, który uwzględniałby dobrze potwierdzone w badaniach klinicznych i eksperymentalnych czynniki etiologiczne oraz któremu odpowiadałby każdy pacjent, wydaje się niemożliwe (Wolfers *et al.*, 2018). W psychozach czy w schizofrenii, które prezentują szerokie spektrum zespołów klinicznych definiowanych przez objawy, stwierdza się znaczne różnice międzypersoniczne i niejednorodność biologiczną na poziomie analizowanych grup pacjentów z tą samą diagnozą. Heterogeniczność ta obejmuje szereg zmian neurochemicznych, neurostrukturalnych, genetycznych, metabolicznych czy immunologicznych. Ma to też odzwierciedlenie w ilościowych zmianach coraz bardziej specyficznych markerów biologicznych, dostępnych do diagnostyki w sposób nieinwazyjny lub mało inwazyjny (Chana *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2013). Przykładem takich markerów, które w ostatnich latach nabierają szczególnego znaczenia w badaniach nad schizofrenią, mogą być specyficzne dla procesów neurobiologicznych – takich jak neuroplastyczność czy neurogenеза – cząsteczki mikroRNA pochodzenia mózgowego, a krążące we krwi obwodowej (Lai *et al.*, 2011; Sun *et al.*, 2015). Podobnie rzecz się ma z zaawansowanymi technikami neuroobrazowania, takimi jak np. MRS, pozwalająca na analizę stężenia neuroprzekazników i metabolitów w poszczególnych strukturach neuroanatomicznych, czy czynnościowy rezonans magnetyczny, w którym ocenie można poddać ośrodki neurofunkcjonalne związane z wyższymi funkcjami poznawczymi i wykonawczymi (Kambeitz *et al.*, 2015; Light i Swerdlow, 2015).

Biomarkery te stanowią mogą podstawę indywidualizacji farmakoterapii poprzez zastosowanie leczenia skierowanego, ukierunkowanego na dominujący czy szczególnie nasilony czynnik etiopatogenetyczny, przekładając do praktyki klinicznej osiągnięcia na polu modeli schizofrenii. Wykazano m.in. korzystne efekty stosowania antyoksydantów czy środków przeciwzapalnych i immunomodulujących, takich jak np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, przeciwciała monoklonalne przeciwko cytokinom i receptorom cytokin, tetracykliny, neurosteroidy (Correll *et al.*, 2017; Melbourne *et al.*, 2017). Na podstawie biomarkerów można podjąć próby określenia tzw. biotypów, czyli neurobiologicznie podobnych grup pacjentów, prezentujących specyficzne konstelacje różnorodnych czynników patogenetycznych – w odróżnieniu od dotychczasowych klasyfikacji objawowych (Clementz *et al.*, 2016; Javitt, 2016). Być może ułatwiłoby to opracowanie skuteczniejszej farmakoterapii. Bardzo istotną z klinicznego punktu widzenia właściwością niektórych biomarkerów jest ich zdolność predykcyjna odpowiadania na zastosowane leczenie farmakologiczne oraz ilościowe zmiany ich poziomu pod

wplywem farmakoterapii, co koreluje z objawami klinicznymi (Dazzan *et al.*, 2015; Lai *et al.*, 2016). Stwarza to nowe możliwości podejmowania szybszej i skuteczniejszej interwencji terapeutycznej, dzięki czemu skraca się czas potrzebny na wdrożenie leczenia, które pozwoli na osiągnięcie zadowalającej poprawy klinicznej pacjenta.

Postęp w badaniach nad etiologią psychoz i schizofrenii znajduje także przełożenie na poszukiwanie nowych celów farmakoterapeutycznych i opracowywania nowych leków działających na czynniki etiopatogenetyczne. Ma to szczególne znaczenie w kwestii leczenia przyczyn objawów, w których obecnie stosowane leki wykazują słabe efekty – jak w przypadku upośledzenia funkcji poznawczych. Przykładem mogą być badania nad inhibitorami aminotransferazy kynureninowej II zmniejszającymi poziom kwasu kynureninowego (Abbott *et al.*, 2010) czy nad inhibitorami oksydazy D-aminokwasów jako pośrednich modulatorów transmisji glutaminianergicznej (Lane *et al.*, 2013). Oba te przypadki wpływają na poprawę m.in. upośledzonych funkcji poznawczych w schizofrenii.

Dynamiczny rozwój badań nad identyfikacją i walidacją użyteczności biomarkerów procesów patogenetycznych i neurobiologicznych może również w ogóle przyczynić się do poszerzenia wiedzy nt. dynamiki zmian tych procesów w przewlekłym, trwającym przez całe życie pacjenta procesie chorobowym (De Picker *et al.*, 2017; Heilbronner *et al.*, 2016). Większość teorii i modeli schizofrenii koncentruje się na czynnikach doprowadzających do wystąpienia choroby, takich jak np. teoria neurorozwojowa. Mniej miejsca natomiast poświęca się naturze biologicznej nawrotów oraz możliwych zmian związanych ze starzeniem się organizmu i wpływem stosowanej przewlekle farmakoterapii (Emsley *et al.*, 2013; Husa *et al.*, 2017; Nour i Howes, 2015).

## PODSUMOWANIE

Przedstawione zagadnienia wskazują na potrzebę rewizji postępowania – odżegnania się od jednokierunkowych hipotez i wąskich podejść badawczych, których rezultaty są trudne do przełożenia, na rzecz przyjęcia wielowymiarowej koncepcji biopsychospołecznych ram schizofrenii. Wynika z tego potrzeba rozwoju multidyscyplinarnych badań translacyjnych, które będą równoważyć ryzyko podejścia redukcjonistycznego oraz eklektycznego poprzez ukierunkowanie na najważniejsze problemy występujące w praktyce klinicznej oraz tworzenie podstaw do spersonalizowanego traktowania pacjenta.

Schizofrenia pozostaje jednym z najbardziej tajemniczych schorzeń znanych medycynie. Podejmowane wysiłki terapeutyczne wciąż zmierzają raczej do łagodzenia jej objawów i redukcji szkód niż do trwałego wyleczenia. Przedstawione możliwe podstawowe mechanizmy nie wyczerpują tematu etiopatogenezy schizofrenii. Jednak poza wzmocnieniem podejścia spersonalizowanego i potencjału terapii skojarzonych mogą one też stanowić potencjalny cel przyszłych strategii badawczych.



**Konflikt interesów**

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

**Piśmiennictwo**

- Abbott A, Roberts BM, Turner L et al.: Inhibition of kynurenine aminotransferase II (KAT II) protects against ketamine-induced cognitive impairment and improves spatial working memory. *Soc Neurosci Abstr* 2010; 35: 472.18.
- Bai ZL, Li XS, Chen GY et al.: Serum oxidative stress marker levels in unmedicated and medicated patients with schizophrenia. *J Mol Neurosci* 2018. DOI: 10.1007/s12031-018-1165-4.
- Bannerman DM, Yee BK, Good MA et al.: Double dissociation of function within the hippocampus: a comparison of dorsal, ventral, and complete hippocampal cytotoxic lesions. *Behav Neurosci* 1999; 113: 1170–1188.
- Baruk H: [Digestive and hepatointestinal etiology of the various mental diseases]. *Schweiz Med Wochenschr* 1953; 83 (Suppl): 1517–1518.
- Baruk H, Camus L: [Biliary & hepatic poisons in pathogenesis of schizophrenia; experimental study]. *Confin Neurol* 1958, 18: 254–263.
- Baruk H, Fabiani P: [Study of blood ammonia in periodic psychosis and in the epileptic state. Psychotoxic value of certain digestive disorders therapeutic trials]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1962; 120: 721–726.
- Bian Q, Kato T, Monji A et al.: The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 42–48.
- Bohórquez DV, Liddle RA: The gut connectome: making sense of what you eat. *J Clin Invest* 2015; 125: 888–890.
- Bohórquez DV, Shahid RA, Erdmann A et al.: Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest* 2015; 125: 782–786.
- Brito-Melo GE, Nicolato R, de Oliveira AC et al.: Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 738–742.
- Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J et al.: A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 473–486.
- Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP Jr et al.: Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 767–773.
- Burokas A, Moloney RD, Arboleya S et al.: Targeting the microbiota-gut-brain axis with prebiotics in mice: a novel strategy for stress-related disorders. Poster Session Presented at 45<sup>th</sup> Annual Meeting for Society for Neuroscience, Neuroscience 2015, October 17–21, Chicago, IL, USA. 2015.
- Buscaino GA: The amino-hepato-entero-toxic theory of schizophrenia: an historical evaluation. In: Hemmings G, Hemmings WA (eds.): *The Biological Basis of Schizophrenia*. Springer, Dordrecht 1978: 45–54.
- Capuzzi E, Bartoli F, Crocamo C et al.: Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 77: 122–128.
- Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR et al.: Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2617–2623.
- Cattaneo A, Macchi F, Plazzotta G et al.: Inflammation and neuronal plasticity: a link between childhood trauma and depression pathogenesis. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 40.
- Chana G, Bousman CA, Money TT et al.: Biomarker investigations related to pathophysiological pathways in schizophrenia and psychosis. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 95.
- Chestkov IV, Jestkova EM, Ershova ES et al.: ROS-induced DNA damage associates with abundance of mitochondrial DNA in white blood cells of the untreated schizophrenic patients. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 8587475.
- Clarke G, Grenham S, Scully P et al.: The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 666–673.
- Clay HB, Sullivan S, Konradi C: Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29: 311–324.
- Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP et al.: Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 373–384.
- Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G et al.: Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 675–684.
- Coughlin JM, Hayes LN, Tanaka T et al.: Reduced superoxide dismutase-1 (SOD1) in cerebrospinal fluid of patients with early psychosis in association with clinical features. *Schizophr Res* 2017; 183: 64–69.
- Cropley V, Laskaris L, Zalesky A et al.: O1.6. Increased complement factors C3 and C4 in schizophrenia and the early stages of psychosis: implications for clinical symptomatology and cortical thickness. *Schizophr Bull* 2018; 44 (Suppl 1): S74.
- Cryan JF, Dinan TG: Gut microbiota: microbiota and neuroimmune signalling-Metchnikoff to microglia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 494–496.
- Cuperfain AB, Zhang ZL, Kennedy JL et al.: The complex interaction of mitochondrial genetics and mitochondrial pathways in psychiatric disease. *Mol Neuropsychiatry* 2018; 4: 52–69.
- Danese A, Moffitt TE, Pariante CM et al.: Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 409–415.
- Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA et al.: Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 426–436.
- Dazzan P, Arango C, Fleischacker W et al.: Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: a review of current evidence and directions for future research. *Schizophr Bull* 2015; 41: 574–583.
- De Picker LJ, Morrens M, Chance SA et al.: Microglia and brain plasticity in acute psychosis and schizophrenia illness course: a meta-review. *Front Psychiatry* 2017; 8: 238.
- Dennison U, McKernan D, Cryan J et al.: Schizophrenia patients with a history of childhood trauma have a pro-inflammatory phenotype. *Psychol Med* 2012; 42: 1865–1871.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G et al.: The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 164–174.
- Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F et al.: Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3047–3052.
- Dietrich-Muszalska A, Kwiatkowska A: Generation of superoxide anion radicals and platelet glutathione peroxidase activity in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 703–709.
- Đorđević VV, Lazarević D, Ćosić V et al.: Age-related changes of superoxide dismutase activity in patients with schizophrenia. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74: 31–37.
- Emsley R, Chiliza B, Asmal L: The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 148: 117–121.
- Erhardt S, Schwieler L, Nilsson L et al.: The kynurenine acid hypothesis of schizophrenia. *Physiol Behav* 2007; 92: 203–209.
- Fernandez-Egea E, Vértés PE, Flint SM et al.: Peripheral immune cell populations associated with cognitive deficits and negative symptoms of treatment-resistant schizophrenia. *PLoS One* 2016; 11: e0155631.
- Flatow J, Buckley P, Miller BJ: Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 400–409.
- Flippo KH, Strack S: An emerging role for mitochondrial dynamics in schizophrenia. *Schizophr Res* 2017; 187: 26–32.

- Foster JA: Gut microbiome and behavior: focus on neuroimmune interactions. *Int Rev Neurobiol* 2016; 131: 49–65.
- Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Ayora M et al.: Oxidative stress and inflammation in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2018. DOI: 10.1093/schbul/sby125.
- Gawryluk JW, Wang JF, Andrezza AC et al.: Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 123–130.
- Goldsmith CAW, Rogers DP: The case for autoimmunity in the etiology of schizophrenia. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 730–741.
- Gonçalves VF, Cappi C, Hagen CM et al.: A comprehensive analysis of nuclear-encoded mitochondrial genes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2018; 83: 780–789.
- Heilbronner U, Samara M, Leucht S et al.: The longitudinal course of schizophrenia across the lifespan: clinical, cognitive, and neurobiological aspects. *Harv Rev Psychiatry* 2016; 24: 118–128.
- Howes OD, Kambeitz J, Kim E et al.: The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 776–786.
- Husa AP, Moilanen J, Murray GK et al.: Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort. *Psychiatry Res* 2017; 247: 130–138.
- Janik R, Thomason LAM, Stanisz AM et al.: Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage* 2016; 125: 988–995.
- Javitt DC: Biotypes in psychosis: has the RDoC era arrived? *Am J Psychiatry* 2016; 173: 313–314.
- Kambeitz J, Kambeitz-Illankovic L, Leucht S et al.: Detecting neuroimaging biomarkers for schizophrenia: a meta-analysis of multivariate pattern recognition studies. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 1742–1751.
- Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M et al.: Physiology of microglia. *Physiol Rev* 2011; 91: 461–553.
- Kinney DK: Prenatal stress and risk for schizophrenia. *Int J Ment Health* 2000; 29: 62–72.
- Konradi C, Öngür D: Role of mitochondria and energy metabolism in schizophrenia and psychotic disorders. *Schizophr Res* 2017; 187: 1–2.
- Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S: Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 1999–2005.
- Kwak YT, Koo MS, Choi CH et al.: Change of dopamine receptor mRNA expression in lymphocyte of schizophrenic patients. *BMC Med Genet* 2001; 2: 3.
- Lai CY, Lee SY, Scarr E et al.: Aberrant expression of microRNAs as biomarker for schizophrenia: from acute state to partial remission, and from peripheral blood to cortical tissue. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e717.
- Lai CY, Yu SL, Hsieh MH et al.: MicroRNA expression aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia. *PLoS One* 2011; 6: e21635.
- Lane HY, Lin CH, Green MF et al.: Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 1267–1275.
- Light GA, Swerdlow NR: Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1344: 105–119.
- Liu ML, Zheng P, Liu Z et al.: GC-MS based metabolomics identification of possible novel biomarkers for schizophrenia in peripheral blood mononuclear cells. *Mol Biosyst*. 2014; 10: 2398–2406.
- Lombardi VC, De Meirleir KL, Subramanian K et al.: Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J Nutr Biochem* 2018; 61: 1–16.
- Mednick SA, Huttunen MO, Machón RA: Prenatal influenza infections and adult schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20: 263–267.
- Melbourne JK, Feiner B, Rosen C et al.: Targeting the immune system with pharmacotherapy in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry* 2017; 4: 139–151.
- Miller BJ, Gassama B, Sebastian D et al.: Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 993–999.
- Monteggia LM, Barrot M, Powell CM et al.: Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10827–10832.
- Morgan C, Fisher H: Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma – a critical review. *Schizophr Bull* 2007; 33: 3–10.
- Nahas Z, Marangell LB, Husain MM et al.: Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1097–1104.
- Nieto R, Kukuljan M, Silva H: BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front Psychiatry* 2013; 4: 45.
- Noto C, Ota VK, Gadelha A et al.: Oxidative stress in drug naïve first episode psychosis and antioxidant effects of risperidone. *J Psychiatr Res* 2015; 68: 210–216.
- Nour MM, Howes OD: Interpreting the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia in the context of normal brain development and ageing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: E2745.
- Novaes LS, Dos Santos NB, Dragunas G et al.: Repeated restraint stress decreases Na,K-ATPase activity via oxidative and nitrosative damage in the frontal cortex of rats. *Neuroscience* 2018. pii: S0306-4522(18)30642-0. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.037.
- O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG et al.: Irritable bowel syndrome and stress-related psychiatric co-morbidities: focus on early life stress. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 219–246.
- Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O et al.: Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1630–1633.
- Perry VH, Nicoll JA, Holmes C: Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 193–201.
- Pocklington AJ, O'Donovan M, Owen MJ: The synapse in schizophrenia. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 1059–1067.
- Qin J, Li R, Raes J et al.: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65.
- Rajasekaran A, Venkatasubramanian G, Berk M et al.: Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: pathways, mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 48: 10–21.
- Read J, van Os J, Morrison AP et al.: Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 330–350.
- Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K et al.: Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013; 45: 1150–1159.
- Rollins BL, Morgan L, Hjelm BE et al.: Mitochondrial complex I deficiency in schizophrenia and bipolar disorder and medication influence. *Mol Neuropsychiatry* 2018; 3: 157–169.
- Savignac HM, Corona G, Mills H et al.: Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int* 2013; 63: 756–764.
- Schroeder A, Mueller O, Stocker S et al.: The RIN: an RNA integrity number for assigning integrity values to RNA measurements. *BMC Mol Biol* 2006; 7: 3.
- Shokouhifar A, Askari N, Yazdani S et al.: *DISC1* gene polymorphisms and the risk of schizophrenia in an Iranian population: a preliminary study. *J Cell Biochem* 2018. DOI: 10.1002/jcb.27427.
- Smulevich AB, Romanov DV, Voronova EI et al.: [Evolution of the schizophrenic deficit concept]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2017; 117: 4–14.
- Srivastava R, Faust T, Ramos A et al.: Dynamic changes of the mitochondria in psychiatric illnesses: new mechanistic insights from human neuronal models. *Biol Psychiatry* 2018; 83: 751–760.
- Sun XY, Zhang J, Niu W et al.: A preliminary analysis of microRNA as potential clinical biomarker for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168B: 170–178.

- Szymona K, Zdzisińska B, Karakuła-Juchnowicz H et al.: Correlations of kynurenic acid, 3-hydroxykynurenine, sIL-2R, IFN- $\alpha$ , and IL-4 with clinical symptoms during acute relapse of schizophrenia. *Neurotox Res* 2017; 32: 17–26.
- Toulopoulou T, Picchioni M, Mortensen PB et al.: IQ, the urban environment, and their impact on future schizophrenia risk in men. *Schizophr Bull* 2017; 43: 1056–1063.
- Tropea D, Hardingham N, Millar K et al.: Mechanisms underlying the role of DISC1 in synaptic plasticity. *J Physiol* 2018; 596: 2747–2771.
- Tubbs RS, Paulk PB: Essential anatomy of the head and neck: the complete Delphi Panel list. *Clin Anat* 2015; 28: 423.
- Üçok A, Bıkmaz S: The effects of childhood trauma in patients with first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 371–377.
- Urs NM, Peterson SM, Caron MG: New concepts in dopamine D2 receptor biased signaling and implications for schizophrenia therapy. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 78–85.
- Walker EF, Diforio D: Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev* 1997; 104: 667–685.
- Weber NS, Gressitt KL, Cowan DN et al.: Monocyte activation detected prior to a diagnosis of schizophrenia in the US Military New Onset Psychosis Project (MNOOPP). *Schizophr Res* 2018. pii: S0920-9964(17)30768-5. doi: 10.1016/j.schres.2017.12.016.
- Whelan R, St Clair D, Mustard CJ et al.: Study of novel autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018; 44: 1341–1349.
- Wolfers T, Doan NT, Kaufmann T et al.: Mapping the heterogeneous phenotype of schizophrenia and bipolar disorder using normative models. *JAMA Psychiatry* 2018. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2467.
- Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL et al.: *De novo* gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat Genet* 2012; 44: 1365–1369.
- Xuan J, Pan G, Qiu Y et al.: Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action. *J Proteome Res* 2011; 10: 5433–5443.
- Yang FP, He Y, Wang Z et al.: [Research progress of antipsychotics]. *Yao Xue Xue Bao* 2016; 51: 1809–1821.
- Yang J, Chen T, Sun L et al.: Potential metabolite markers of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 67–78.
- Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ et al.: Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 201–212.
- Zandi MS, Irani SR, Lang B et al.: Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 2011; 258: 686–688.
- Zandian A, Wingård L, Nilsson H et al.: Untargeted screening for novel autoantibodies with prognostic value in first-episode psychosis. *Transl Psychiatry* 2017; 7: e1177.
- Žarković M, Ignjatović S, Dajak M et al.: Cortisol response to ACTH stimulation correlates with blood interleukin 6 concentration in healthy humans. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 649–652.