

Neurorozwojowe koncepcje schizofrenii – badania przedkliniczne

Neurodevelopmental theories of schizophrenia – preclinical studies

Małgorzata Lechner¹, Ewa Taracha¹, Aleksandra Wiśłowska²,
Małgorzata Zienowicz², Piotr Maciejak¹, Anna Skórzewska¹,
Adam Płaźnik^{1,2}

¹Z Zakładu Neurochemii IPiN w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Płaźnik

²Z Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej AM w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Członkowski

Summary: Schizophrenia is a complex disorder of unknown origin, characterised by abnormalities in the realms of perception, thinking and the experience of emotions that onset is restricted to young adulthood. Many techniques that range from neuropathology to neuroimaging identified subtle brain abnormalities particularly in frontal, temporal cortex, hippocampus, basal ganglia and cerebellum. Neurodevelopmental models of schizophrenia test hypotheses that this disease is caused by a defect in cerebral development which results in altered neural connectivity, brain neurochemistry and aberrant behaviour observed in adult life. Recent evidence indicates that neonatal hippocampal damage may affect prefrontal neuronal integrity. The developmental lesion model appears to have predictive validity because treatment with antipsychotic drugs normalises some abnormal behaviour changes. Therefore it will be a useful paradigm in the work on new therapies and in providing new insights about pathophysiology and etiology of schizophrenia.

Słowa klucze: model neurorozwojowy schizofrenii, zaburzenia neuroprzekazywania, zaburzenia pamięci i selektywnej uwagi

Key words: neurodevelopmental model, neurotransmitter dysfunction, deficits in memory and selective attention

Wstęp

Psychozy schizofreniczne określane mianem schizofrenii (gr. rozszczepienie umysłu) należą do najważniejszych problemów psychiatrii klinicznej. Obejmują one grupę zaburzeń, które charakteryzuje występowanie zróżnicowanych symptomów, niejednakowy przebieg choroby i etiologia. Na schizofrenię, która zwykle rozpoczyna-

na się w okresie dojrzewania, choruje około 1% populacji [1]. Głównymi objawami klinicznymi choroby są: tzw. objawy negatywne – spłylenie reakcji emocjonalnych, niski poziom zainteresowania, motywacji i pobudzenia emocjonalnego, zaburzenia mowy, dezorganizacja w kontrolowaniu zachowania, oraz tzw. objawy pozytywne – omamy (halucynacje), zaburzenia myślenia [2]. W przebiegu tej choroby często występują zaburzenia percepcji bodźców, z czym wiąże się odmienne postrzeganie rzeczywistości, pogorszenie funkcji kognitywnych, brak koordynacji czynności psychicznych. Konsekwencją tych zjawisk może być osłabienie więzi społecznych oraz postępująca utrata kontaktu ze światem zewnętrznym, zmniejszenie się zdolności do samodzielnej egzystencji, nasilenie reakcji lękowych [1]. Przyczyny zachorowania na schizofrenię nie są do końca wyjaśnione. Uważa się, że za rozwój choroby odpowiedzialne są predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe [2]. Współcześnie w ramach badań etiopatogenetycznych schizofrenii dominują teorie neurorozwojowe, które zakładają, że schizofrenia może być efektem oddziaływania wielu niekorzystnych bodźców w okresie pre- i okołonatalnym, prowadzących do zaburzeń układu nerwowego dotyczących głównie kory mózgowej [3–7].

Zwierzęce modele symptomatologii schizofrenicznej

Biorąc pod uwagę złożoność zjawisk występujących w schizofrenii, trudno wypracować taki model zwierzęcy, który w pełni naśladowałby sposób percepcji bodźców, możliwości poznawcze czy emocjonalność osób cierpiących na schizofrenię [5]. Pewne jednak aspekty dotyczące zaburzeń w procesie przetwarzania i filtracji informacji docierających do mózgu mogą być oceniane na podstawie tych samych parametrów zarówno u pacjentów, jak i w modelach zwierzęcych. Cechą charakterystyczną schizofrenii jest między innymi zaburzenie tzw. „selektywnej uwagi”. Osoby zdrowe łatwo wygaszają reakcję na znane lub nieistotne bodźce (habitacja) i reagują tylko na bodźce nieoczekiwane lub ważne. U chorych na schizofrenię zdolność odróżniania bodźców ważnych od obojętnych jest wyraźnie zakłócona. Specyficzną formą testowania, która służy jako model tego typu reakcji, jest zjawisko utajonego hamowania, tzw. latent inhibition (LI), i zjawisko bramkowania sensomotorycznego (prepulse inhibition PPI) [8].

Utajone hamowanie jest procesem, w którym wielokrotna ekspozycja na określony bodziec powoduje osłabienie reakcji warunkowania na ten bodziec. LI jest miarą selektywnej uwagi i hierarchizacji informacji. Wyraża zdolność do ignorowania bodźców mało istotnych. W przypadku chorych taka reakcja jest znacznie zaburzona, mówi się wówczas o spadku LI [8]. Sugeruje się, że mechanizm neuronalny tego procesu związany jest z jądrami półleżącymi przegrody i obszarami z nimi powiązanymi, m.in. obszarem brzuszno-prądkowia [9].

Zjawisko bramkowania sensomotorycznego (PPI) polega z kolei na osłabianiu reakcji odruchowego wzdygnięcia się ciała, pod wpływem silnego bodźca sensorycznego (słuchowego lub wzrokowego), przez poprzedzający go bodziec o słabym natężeniu. Proces ten umożliwia selekcję informacji dochodzących do organizmu i zachowanie dostosowane do zmieniających się warunków środowiska. U chorych obserwuje się

brak osłabienia tej reakcji [8]. W regulację tego procesu zaangażowane są wstępujące i zstępujące szlaki dopaminergiczne układu korykoloimbicznego [9]. Są to najważniejsze modele procesów ulegających zaburzeniom w schizofrenii. Służą do analizy zaburzeń zachowania zwierząt w przedklinicznych badaniach tej psychozy.

W badaniach przedklinicznych stosuje się także inne modele behawioralne: sprawności pamięci operacyjnej, aktywności ruchowej i badanie zachowań społecznych.

Pamięć operacyjna określa zdolność przechowywania informacji (koniecznej do kontroli zachowania) przez krótki okres (kilka sekund) i może być badana u zwierząt w teście opóźnionej alternacji z zastosowaniem labiryntu w kształcie litery T. Należy podkreślić, że większość pacjentów także przejawia upośledzenie pamięci operacyjnej, co związane jest prawdopodobnie z dysfunkcją transmisji dopaminergicznej w korze mózgu [6, 9].

Uważa się, że pobudzenie aktywności ruchowej związane jest z nasileniem się transmisji dopaminergicznej w jądrach półleżących przegrody, natomiast stereotypia jest efektem nasilenia się uwalniania dopaminy w prążkowiu. Dlatego substancje dopaminomimetyczne (amfetamina, ketamina, fencyklidyna) wywołujące m.in. pobudzenie ruchowe służą do modelowania niektórych objawów schizofrenii w modelach zwierzęcych (pobudzenie psychoruchowe). Modele te są stosowane do oceny potencjalnych leków antypsychotycznych (leki antypsychotyczne blokują efekty substancji pschostymulujących) [7, 9].

W teście interakcji socjalnych niekompetytywni antagoniści receptora NMDA wywołują upośledzenie zachowań społecznych zwierząt. Objawy deficytu znoszone są przez klozapinę, ale nie przez haloperidol, co dowodzi, że test ten może odzwierciedlać negatywne objawy schizofrenii związane z osłabieniem więzi społecznej [9].

Neuroanatomiczne i biochemiczne markery zmian patologicznych

Badania neuropatologiczne i obrazowe u pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią wskazują na istnienie nieprawidłowości w wielu rejonach mózgu, głównie w korze czołowej, skroniowej, hipokampie, j. podstawy, mózdzku i we wzgórzu [3, 4]. Zmiany te korelują z osłabieniem funkcji poznawczych, takich jak pamięć operacyjna, skupienie uwagi, możliwości pamięci semantycznej (rodzaj pamięci długotrwałej, świadomej, dotyczącej faktów i wyobrażeń) [3, 10, 11]. W badaniach post mortem zaobserwowano zaburzenia w polu CA3, CA2, CA4 hipokampa (zmniejszenie się gęstości włókien mszystych) [10]. Wydaje się, że duże znaczenie w powstawaniu tych zaburzeń mają projekcje docierające z ciała migdałowatego (nieprawidłowa transmisja GABAergiczna) [12, 13].

Badania neuroanatomiczne dostarczyły dowodów na istnienie zmian w cytoarchitekturze mózgu potwierdzających neurorozwojowe podłoże zaburzeń schizofrenicznych [3, 10]. Badania pośmiertne wykazały występowanie w korze mózgowej niewłaściwie rozmieszczonych neuronów o nieprawidłowej budowie, co sugeruje błąd w migracji komórek we wczesnym okresie rozwojowym. Stwierdzono zahamowanie migracji komórek w części przedczołowej kory i płata skroniowego znakowanych NADPH (fosforan dwunukleotydu nikotynamidoadeninowego) [14]. Źródłem tego zjawiska

może być zaburzenie procesu apoptozy, tzn. programowanej śmierci neuronów. Pośmiertne badanie hipokampów wykazało redukcję mRNA kodującego białka związane z pęcherzykami synaptycznymi: synapsynę i synaptofizynę, które stanowią znacznik gęstości i dystrybucji synaps [10]. W korze przedczołowej stwierdzono także zmiany w ilości białka synaptycznego SNAP-25 zaangażowanego w procesy synaptogenezy i uwalniania neuroprzebieżników [15]. W schizofrenii nie obserwuje się jednak typowych zmian histopatologicznych, takich jak w chorobach neurodegeneracyjnych. Teoria ekscytotoksyczności w schizofrenii zakłada, że w wyniku zahamowania funkcji receptora NMDA i transmisji GABAergicznej (być może wskutek degeneracji hamujących interneuronów GABAergicznych) dochodzi do nadmiernej stymulacji receptorów AMPA/ kainowych [10, 16]. Deficyty transmisji NMDA/GABA mogą wywoływać zaburzenia w przepływie jonów, naruszać równowagę energetyczną, w efekcie powodować tworzenie się wolnych rodników tlenowych i indukować powolną apoptozę [17], która jest związana z redukcją neuronów odpowiedzialnych za procesy hamulcowe o.u.n. [9].

Dopamina

Badaniom układu dopaminergicznego w schizofrenii poświęcono wiele czasu. Ich wyniki wskazują, że deficytom transmisji dopaminergicznej w korze mózgowej, związanym z objawami negatywnymi i zaburzeniami funkcji kognitywnych, towarzyszy funkcjonalny nadmiar dopaminy (halucynacje) w strukturach podkorowych [9]. Uważa się, że zaburzenia funkcji układu mezolimbicznego odgrywają znaczącą rolę w podatności na stres, rozwijaniu odpowiedzi na bodźce awersyjne i w etiopatogenezie schizofrenii [5, 6]. Zarówno w badaniach za pomocą PET, jak i w badaniach post mortem, a także w modelach zwierzęcych zaobserwowano zwiększony wzrost wiązania ligandów do receptorów D1 w korze przedczołowej, istocie czarnej i grzbietowej części prądkowia [6, 9]. Receptorom tym przypisuje się podstawową rolę w modelowaniu funkcji poznawczych i pamięci operacyjnej [5, 6]. Wiadomo z kolei, że agoniści receptorów D2 nasilają objawy schizofrenii u ludzi. Zaobserwowano, że występuje korelacja między kliniczną skutecznością leków przeciwpsychotycznych a blokowaniem receptora D2 [2]. Stwierdzono także istnienie związku między polimorfizmem genu kodującego COMT (metylotlenotransferaza katecholowa – enzym unieczynnający monoaminy), wynikającymi stąd różnicami w metabolizmie dopaminy, a sprawnością pamięci operacyjnej [11]. Badania immunocytochemiczne wykazały ponadto zmniejszenie się gęstości aksonów dopaminowych w warstwach V/VI płata czołowego i skroniowego kory mózgowej [18].

Kwas glutaminowy

Kompleksowe badania dostarczają dowodów, że zaburzenia przekazywania glutaminergicznego mają istotne znaczenie dla rozwoju schizofrenii. W badaniach post mortem obserwowano znaczną redukcję stężenia glutaminianu w korze przedczołowej i hipokampie [18]. W hipokampach i innych rejonach płata skroniowego

zaobserwowano spadek mRNA dla podjednostek receptora NMDA – GluR1 i GluR2 [11]. Odnotowano również znaczny wzrost stężenia NAAG w hipokampie (N-acetyloaspartylglutaminianu), peptydu, który jest prekursorem glutaminianu i zarazem endogennym antagonistą transmisji glutaminergicznej [3, 11].

Z zaburzeniami transmisji glutaminergicznej wiążą się nieprawidłowości w układzie DA. Wyniki badań Semby i wsp. [19] sugerują, że blokada receptora NMDA w okresie neonatalnym wywołuje długotrwałe zaburzenia w mezolimbicznym układzie dopaminergicznym, których konsekwencją było nasilenie się stereotypii oralnej po podaniu metamfetaminy [19]. Mechanizmy interakcji DA/Glutaminian, jak również udział receptorów glutaminergicznych NMDA i nie NMDA w tych interakcjach nie są do końca poznane. Wyjaśnienie tych wątpliwości wydaje się istotne, zwłaszcza biorąc pod uwagę koncepcję roli neurorozwojowych zaburzeń obejmujących obszar: kora przedczołowa–prążkowie–układ limbiczny [20]. Wydaje się, że ważną rolę w regulacji transmisji glutaminergicznej mogą odgrywać receptory metabotropowe dla kwasu glutaminowego, które kontrolują synaptogenezę i wzrost połączeń synaptycznych w czasie rozwoju kory, a w dojrzałej korze regulują wzrost kolców dendrytycznych, modulując tym samym plastyczność synaps [21, 22]. U chorych na schizofrenię stwierdzono znaczny wzrost receptorów metabotropowych dla glutaminianu w stosunku do ilości transportera aminokwasów pobudzających (mGluR/EAAT2) w warstwie komórek piramidowych w korze przedczołowej (pole 9, 10, 11 Brodmanna) [22]. W modelu zwierzęcym schizofrenii (fencyklidynowym) wykazano, że agoniści receptorów metabotropowych (mGluR2) odwracają efekty fencyklidyny i normalizują reakcję bramkowania sensomotorycznego [21].

GABA

GABA jest głównym neuroprzekaźnikiem hamującym w o.u.n., regulującym uwalnianie innych neuroprzekaźników. W patogenezie schizofrenii szczególną rolę przypisuje się nieprawidłowościom interakcji glutaminian/GABA w korze mózgu, prążkowie, w obrębie ciał migdałowatych, hipokampach, jądrach podstawnych [13]. Neurony GABAergiczne w prążkowie mają zakończenia we wzgórzu i tworzą rodzaj bramy dla bodźców czuciowych [2]. Postuluje się, że zbyt mało glutaminianu lub nadmiar dopaminy zakłóca funkcjonowanie tej bramy i umożliwia dostęp do kory mózgowej impulsom, które powinny być zahamowane, co prowadzi do wystąpienia symptomów choroby (m. in. zaburzeń postrzegania) na skutek przeładowania informacjami kory mózgu [2, 23]. W zgodzie z tą koncepcją w badaniach post mortem stwierdzono zmniejszoną liczbę neuronów należących do subpopulacji parwalbuminopozytywnych interneuronów GABAergicznych w korze przedczołowej i hipokampach [9, 13] w obszarach ważnych z punktu widzenia teorii neurorozwojowej schizofrenii [22]. U chorych zaobserwowano również zmniejszoną aktywność GAD67 (izoenzym dekarboksylazy kwasu glutaminowego) w korze przedczołowej, zmniejszone stężenie GABA w korze czołowej i skroniowej, j. półleżącym, wzgórzu, ciałach migdałowatych i hipokampach [10, 13, 23]. Zmianom tym towarzyszy zwiększona ekspresja podjednostki $\alpha 1$ receptorów GABA_A i zmniejszona ekspresja transportera GABA

[22]. W ostatnim czasie zidentyfikowano i sklonowano kilka podtypów transportera GABA u ludzi i wykazano, że skład podjednostek zmienia się wraz z wiekiem. Nasuwa to przypuszczenie, że zaburzenia rozwojowe mogą powodować powstanie zakłóceń w funkcji transportera GABA [22].

Badania kliniczne i badania na modelach zwierzęcych wskazują, że neuroleptyki (np. haloperidol, klozapina) znoszą hamujący efekt dopaminy na interneurony GABAergiczne w korze i wzgórzu (jądro siatkowate), zwiększając w ten sposób uwalnianie GABA, co korzystnie wpływa na regulację projekcji neuronalnej wzgórza–kora [23].

Inne neuroprzekazniki

Coraz więcej badaczy łączy powstawanie nieprawidłowości w korze przedczołowej w schizofrenii z zaburzeniami układu serotonergicznego [24]. Wpływ receptorów serotonergicznych na funkcjonowanie kory przedczołowej jest mało znany; przypisuje się im udział w procesach poznawczych i pamięci operacyjnej [24]. Wiadomo, że serotonina moduluje aktywność dróg dopaminergicznych, a leki blokujące receptory dopaminowe blokują również receptory 5-HT₂. Pośrednio o roli receptorów 5-HT_{2a} świadczy fakt, że coraz częściej stosowane w leczeniu schizofrenii neuroleptyki atypowe, np. risperidon, blokują ten typ receptora serotonergicznego [24]. Dane potwierdzają znaczenie polimorfizmu genu receptora 5-HT₂ w patomechanizmie schizofrenii.

Ponadto, badania post mortem wskazują, że osoby chore na schizofrenię mają podwyższoną gęstość receptorów 5-HT_{1A} w korze przedczołowej i płatach skroniowych.

Ostatnio pojawiają się doniesienia świadczące o prawdopodobnej roli zaburzeń w układzie cholinergicznym w schizofrenii. Presynaptyczne receptory α_7 nikotynowe regulują nie tylko uwalnianie acetylocholiny, ale również glutaminianu, GABA, serotoniny, dopaminy i noradrenaliny. Stwierdzono, że podawanie agonistów tych receptorów poprawia dysfunkcje poznawcze u pacjentów cierpiących na schizofrenię [25].

Postuluje się także, że zwiększona aktywność dróg noradrenergicznych (oceniana na podstawie poziomu białka c-fos w jądrze miejsca sinawego, wywołana podaniem olanzapiny i klozapiny) może odgrywać istotną rolę w modelowaniu funkcji poznawczych i łagodzeniu negatywnych symptomów w schizofrenii [26].

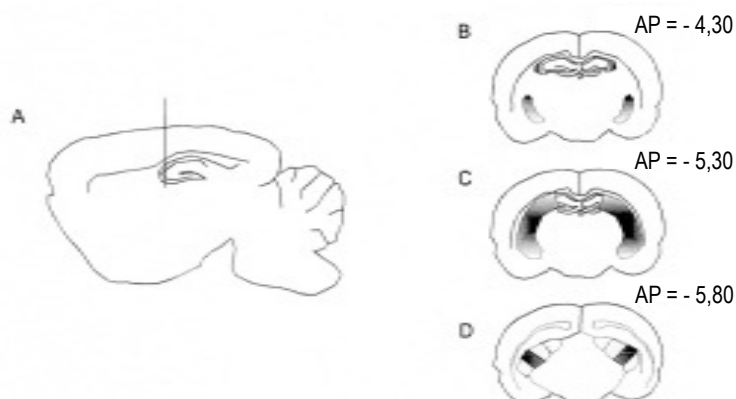
Należy wspomnieć, że w kontroli syntezy i uwalniania neurotransmiterów biorą ponadto udział neuropeptydy mózgowe, np. cholecystokinina, neurotensyna, somatostatyna, opioidy, γ -endorfyny itp. Jest to temat ciągle jeszcze oczekujący na systematyczną analizę.

Model neurorozwojowy schizofrenii

Wraz z rozwojem koncepcji dotyczących patogenezy schizofrenii zmieniały się modele zwierzęce tej choroby. Przez wiele lat do badań stosowano modele uzyskane przez manipulacje farmakologiczne w obrębie układu dopaminergicznego. Ostatnio

zainteresowania badawcze skupiają się wokół zaburzeń neurorozwojowych, nieprawidłowości funkcjonowania układu glutaminianergicznego i modeli genetycznych. Od lat 90. szeroko stosowany jest model z blokowaniem receptorów NMDA przez antagonistów tego receptora: np. fencyklidynę, ketaminę, dizocylpinę. Wiadomo, że receptory NMDA uczestniczą w prawidłowym rozwoju sieci neuronalnej i synaptogenezie. Zablockowanie ich funkcji wywołuje objawy przypominające schizofrenię [27]. Model neurorozwojowy zakłada z kolei, że lezje ekscytotoksyczne określonych struktur mózgu (kora przedczołowa, hipokamp, ciało migdałowe) w krytycznym okresie rozwoju mózgu (np. siódmy dzień po urodzeniu, P7) naśladują uszkodzenia spowodowane działaniem szkodliwych czynników środowiskowych, sprzyjających powstawaniu schizofrenii [5, 6, 10]. U szczurów w pierwszym tygodniu życia zachodzą procesy proliferacji oligodendrocytów i intensywne procesy mielinizacji neuronów, co zmienia własności aksonów i projekcje hipokampalne. Hipokamp w 7 dniu życia wykazuje już dojrzałą morfologię, jednak w zakręcie zębatym zjawiska neurogenezy zachodzą aż do okresu dojrzewania i wczesnej młodości (21–28 dni). W korze czołowej, która otrzymuje intensywną projekcję z hipokampa, wzrost dendrytów, tworzenie się specyficznych połączeń synaptycznych trwa do 28 dnia życia. W rozwoju osobniczym mózgu człowieka kształtowanie się kresomózgowia (hipokamp, prążkowie, ciała migdałowe) zaczyna się ok. 6 tygodnia, natomiast kory mózgu w 3 miesiącu życia zarodka [28]. Proces różnicowania kory i tworzenie się połączeń synaptycznych trwa do okresu dorosłości, trudno więc bliżej określić okres krytyczny u ludzi, który odpowiada fazie P7 u szczurów.

Najczęściej lezje ekscytotoksyczne wykonuje się podając kwas ibotenowy (neurotoksyna selektywnie uszkadzająca neurony) w rejon obszaru brzuszego hipokampa mózgu szczura (rysunek 1). U ludzi obszar ten odpowiada przedniemu obszarowi hipokampa – stopie, który u osób cierpiących na schizofrenię wykazuje wiele nieprawidłowości anatomicznych [6, 7, 10].



Rys. 1 A. Lokalizacja lezji obszaru brzuszego hipokampa u 7-dniowych zwierząt. Koordynaty AP=-3,0; ML=±3,5; VD=5,0 względem bregmy B, C, D. Efekty lezji w wieku dorosłym; jaśniejsze i ciemniejsze pola odpowiadają mniejszej lub większej lezji (wg Al.-Amin i wsp. Behav. Pharmacol. 2000)

Zarówno model lezji neonatalnych hipokampa, jak i blokada receptora NMDA mają wiele podobieństw (tabela 1). Wykazano, że chroniczna blokada receptora NMDA w okresie neonatalnym powoduje upośledzenie bramkowania sensomotorycznego, spowolnienie procesu uczenia się, zwiększenie poziomu lęku [9], a także zmiany w metabolizmie monoamin w prążkowie i korze mózgu u dorosłych zwierząt [29]. Powyższe zaburzenia wskazują na upośledzenie transmisji glutaminianergicznej/GABAergicznej, co może leżeć u podstaw procesu sensytyzacji behawioralnej, która manifestuje się wzmożoną aktywnością ruchową i wzrostem pobudliwości na bodźce.

Tabela 1

Objawy schizofreniczne w wybranych modelach zwierzęcych
(zmodyfikowana tabela wg: Lipska i Weinberger, Neuropsychopharmacol. 2000)

	Model amfetaminowy	Model z blokowaniem receptora NMDA	Model lezji neonatalnych
Objawy behawioralne	Uwyżepowienie nad pobudliwość ruchową i stereotypii Deficyty reakcji PPI/ LI Cechy lęku i interakcji społecznych	Nad pobudliwość ruchową Nad lękiem i stereotypii Deficyty reakcji PPI/ LI Bramkowanie sensoryczne I pamięć operacyjną Zaburzenia społeczne	Nad pobudliwość ruchową Deficyty reakcji PPI/ LI Deficyty pamięci operacyjnej (test operacyjnej alternatywy) Zaburzenia społeczne
Reakcja wywołana przez określone substancje	Hamowanie po budzeniu ruchowego po halo-peridolu i klozapinie	Nad aktywność ruchową wywołaną podaniem amfetamin	Nad aktywność ruchową wywołaną podaniem amfetamin, amantyny, dizocypiny i fenetylidyny Zmniejszenie hamowania po halo-peridolu
Zmiany na poziomie molekularnym w korze czółowej	Zaburzenia funkcji neuronów po lokalnej iniekcji amfetamin Zwiększenie podniecania podanym noradreality Zwiększenie indukcji c-fos mRNA (cz. ośrodkowa kory czółowej)	Uwyżepowienie w traktach móżdżkowych podanym dopaminą, glutaminą, noradrenaliną i acetylocholiną Cechy lęku i transmisji dopaminergicznej Spadek mRNA dla GAD67 (zależnym od ekspresji w kwasu glutaminowym)	Spadek syntezy NMDA (N-acetylo-L-asparaginianu) Spadek mRNA GAD67 (zależnym od ekspresji w kwasu glutaminowym) Spadek mRNA dla BDNF (czynnik wzrostu pochodzący z mózgu)

Model ekscytotoksycznych neonatalnych lezji obszaru brzuszego hipokampa wydaje się wiernie odzwierciedlać zarówno negatywne, jak i pozytywne symptomy schizofrenii uwiadaczające się w okresie dojrzewania osobniczego. Zwierzęta po lezjach neonatalnych w wieku dorosłym wykazują zwiększoną aktywność lokomotoryczną po podaniu antagonistów receptorów NMDA (np. fencyklidyny, dizocypiny), zaburzenia

filtracji (selekcji) bodźców, osłabienie procesów habituacji, zaburzenia komunikacji socjalnej i pamięci – objawy często występujące u osób chorych na schizofrenię [5, 6, 7]. Uważa się, że uszkodzenie hipokampów we wczesnym okresie życia wpływa na prawidłowy rozwój połączeń bezpośrednio wysyłających projekcję do kory przedczołowej [3, 6, 7]. Zachowanie dorosłych szczurów po lezjach neonatalnych wskazuje na dysfunkcję mezokortykalnego i mezolimbicznego systemu dopaminergicznego, a zmiany morfologiczne widoczne w korze przedczołowej przypominają nieprawidłowości, jakie widać w mózgu osób cierpiących na schizofrenię (zredukowana długość dendrytów i kolców dendrytycznych neuronów piramidowych kory przedczołowej) [5, 7]. Neonatalne lezje uszkadzają funkcje środkowej części kory przedczołowej związane z regulacją procesów emocjonalnych i pamięciowych. Tego rodzaju zmian nie obserwuje się po lezjach przeprowadzonych u dorosłych zwierząt [6, 7]. Ponadto wiarygodność modelu została potwierdzona badaniami molekularnymi, elektrofizjologicznymi i farmakologicznymi [20, 30, 31, 32]. Lezje neonatalne zmieniają odpowiedź neuronów obszaru środkowej części kory przedczołowej na elektryczną stymulację połączeń GABA-dopaminergicznego układu kortykolimbicznego [30]. Wielokrotnie podania neuroleptyków odwracają deficyty reakcji PPI (klozapina, olanzapina, risperidon) [20, 31, 32].

Wykazano również, że lezje neonatalne w obszarze obejmującym jądro podstawno-boczne ciała migdałowatego mogą trwale zmieniać rozwój struktur z nim powiązanych (kora przedczołowa, obszar brzuszny hipokampa) [12]. W wieku dorosłym zwierzęta po lezjach charakteryzuje nasilenie się ruchów stereotypowych, osłabienie zachowań socjalnych, zmieniona odpowiedź na stres, zaburzenia reakcji PPI (bodziec akustyczny), wzmożona aktywność po podaniu apomorfiny i fencyklidyny [12]. Dochodzi więc do uwrażliwienia względem efektów agonistów dopaminergicznych i antagonistów receptorów NMDA. Wspólnym mianownikiem opisanych zmian jest nasilenie się transmisji dopaminergicznej.

Interesujący z punktu poszukiwania substratu biologicznego schizofrenii wydaje się model przejściowych lezji neonatalnych obszaru brzuszno-hipokampa wywołany podaniem tetrodotoksyny, która jest specyficznym blokerem napięci-zależnych kanałów sodowych i przejściowo (30–120 minut po iniekcji) dezaktywuje funkcje hipokampa [7]. Jak wykazano, taka chwilowa utrata funkcji przez hipokamp w okresie krytycznym (P7) indukuje trwałe zmiany w układzie dopaminergicznym i glutaminergicznym kory przedczołowej. U zwierząt obserwuje się zwiększoną aktywność motoryczną po podaniu amfetaminy i dizocylpiny, nasiloną reakcję stresową w teście neofobii [7]. Dotychczasowa wiedza nie pozwala jednak na dokładne wytłumaczenie zmian spowodowanych lezjami przejściowymi. Przypuszcza się, że utrzymanie właściwej aktywności bioelektrycznej neuronów w hipokampie, strukturze, która wysyła silną projekcję do kory przedczołowej, jest warunkiem koniecznym do jej prawidłowego rozwoju [7]. Wydaje się, że model lezji przejściowych może być przydatny w badaniu wielu aspektów schizofrenii, bez poważnej ingerencji anatomicznej wywołanej lezjami trwałymi (kwas ibotenowy czy kainowy).

Podsumowanie

Wyniki prac wskazują, że neurorozwojowy model schizofrenii może odegrać znaczącą rolę w poszukiwaniu nowych terapii tego schorzenia, wyjaśniając jego patomechanizm i tym samym stwarzając warunki do weryfikowania nowych metod leczniczych. W dotychczasowych badaniach wykazano, że predyspozycje genetyczne nie wyjaśniają w pełni skłonności do schizofrenii. Poligeniczna natura schorzenia i różnorodność zewnętrznych czynników (biologicznych i psychospołecznych) powodujących występowanie choroby są zgodne z założeniem koncepcji neurorozwojowej. Omawiany model zakłada, że w efekcie wczesnych uszkodzeń niektórych określonych struktur mózgu dochodzi do powstania niekorzystnych zmian adaptacyjnych, które poważnie naruszają rozwój mózgu (szczególnie kory). Wiele oczekiwań z punktu widzenia poznania mechanizmów schizofrenii wiąże się z modelem, który obejmowałby również mutacje czy modyfikacje genowe i ich interakcje z czynnikami środowiskowymi.

Íláđíēiāc=Íñęćł ęiōłd'ōcč nōúññč řčęiōdłicč:
d'đlāęęčicč=Íñęćł čññēlāiāricč

Niāldćriēł

Čřāriēł: Đđč=čír čřāiēlārlēññč řčęiōdłicčē āi nčō d'đđ ĩññř,ññ' íł'ñiē. Ęñāi āriiúō óęřčúārtñ íř óřęñ, +ñi řčęiōdłicč' nā'čřír n ířđōrlícč' ēč đřčācñč' íłđāiē nčññlēú. Ýññ óřęñ d'đčāiācñ ę đ'i'āēliēčł íłēđiōcčē=Íñęčō, řiřñiēč=Íñęčō č āyōiāčđřēüiúō ĩñęęiłicčē, ęiñđūł ēiēi iřāēřārnū ó āčđiñēúō ēřālē.

Ęłñiā: Ā đřāñł íānōčāłiú ĩñiāú ęiōłd'ōcč íłēđiđřčācñč' řčęiōdłicč íř ĩñiāriēčē ęēčicč=Íñęčō d'đlāđiēiēłicčē č ēiālēč íř čēāñiúō, d'đčēli' lēúł ā đ'iñēlāiāłl āđlē'. Ęiēđ'ūñłđiúł čññēlāiāricč' č đ'iñēłđñiúł čññēlāiāricč' ēiēčār āiēüiúō đ'iāñāłđčārtñ đ'i'āēliēł ālēčęřñiúō řiřñiēč=Íñęčō ĩñęęiłicčē ā đ'đlāēiāiē ęiđł, ācñi=iē iāēřññč, āčđ'đ'řēđ'ł, āřčřēüiúō 'āđřō, ēiēčł=ęř.

Āúāiāú: Đłčōēüñřñú đřāñł đ'iñēlāiāłl āđlēłicč óęřčúārtñ íř íāññi'ñlēüññāi, +ñi ýęñčñiēñč=Íñęćł đ'iāđłčāliē' ĩñđłęř āđřñiāi āčđ'đ'řēđ'ł āēč' tñ íř čññlāđřñčāiúł óóięōcč ēiēčāiāiē ęiđū ó āčđiñēúō. Ęiālēú íłēđiđřčācñč' đ'iāđłčāliēčē ēiēłñ āññū nōúłññāliēē ęēčicč=Íñęiē =łđñiē ātēłicč: đ'iñęiēüęō řiñčđ'ñčōčřñđč=Íñęćł đ'đłđ'đřñū iđēřēččđōtñ āyōiāčđřēüiúł čęēłiłicč'. Čñđ'iēüčāřicčł čióđiđēřōcē đ'řñiōččēiēiāc=Íñęiāi đ'đđ' āęř č ýñčēiēiācč řčęiōdłicčē ēiāōñ d'đē=čičññ' ā đřčđřāiñęł nīāđlēłiúō ēłñiāiā ēł=łicč' čřāiēlāriēč'.

Neuroentwicklungstheorien der Schizophrenie; vorklinische Studien

Zusammenfassung

Die Ursache der Erkrankung an Schizophrenie bleibt unbekannt. Viele Angaben zeigen darauf, dass Schizophrenie mit der Störung der Entwicklung des Nervensystems verbunden ist, die das Auftreten der neurochemischen, anatomischen und behavioralen Unrichtigkeiten im erwachsenen Alter verursachen. In der Arbeit wurden die Grundsätze der Neuroentwicklungstheorie der Schizophrenie in der Anlehnung an klinische Voraussetzungen und tierische Modelle besprochen, die in der letzten Zeit angewandt wurden. Die Techniken der bildlichen Darstellung und postmortale Gehirnuntersuchungen der Patienten bestätigten das Auftreten der winzigen anatomischen Unrichtigkeiten in der präfrontalen, temporalen Rinde, im Hippokampus, Nuclei der Basis, Kleinhirn. Die Ergebnisse der Arbeiten aus den letzten Jahren zeigen, dass exzitotoxische Lesionen des Bauchbereiches vom Hippokampus beeinflussen die Integrationsfunktionen der Rinde im erwachsenen Alter. Das Neuroentwicklungsmodell der Lesion scheint einen signifikanten prädiktiven Wert haben, weil die antipsychotiven Medikamente die beha-

vioralen Veränderungen normalisieren. Indem man die Informationen über Pathophysiologie und Ätiologie der Schizophrenie gibt, kann man zur Bearbeitung der neuen Therapien dieser Erkrankung beitragen.

Les conceptions neurologiques du développement de schizophrénie – études précliniques

Résumé

Les causes de schizophrénie restent inconnues. Plusieurs recherches suggèrent qu'elle se lie avec les troubles du développement du système nerveux qui causent les anomalies neurochimiques, anatomiques, du comportement observées à l'âge adulte. Ce travail présente les principes des conceptions neurologiques du développement de schizophrénie basant sur les dernières recherches cliniques et les modèles animaux. Les techniques modernes de l'image neurologique et les examens posthumes des cerveaux des patients confirment l'existence de subtiles anomalies anatomiques – du cortex frontal, temporal, d'hippocampe, des ganglions de base, du cervelet. Les résultats de plusieurs recherches des années dernières indiquent que les lésions néonatales de l'hippocampe influent sur les fonctions du cortex des adultes. Le modèle neurologique des lésions semble avoir la valeur prédictive car les médicaments antipsychotiques normalisent les comportements anormaux. Ce modèle peut contribuer à l'élaboration des thérapies nouvelles de cette maladie car il fournit des information sur sa pathophysiologie et son étiologie.

Piśmiennictwo

1. Bilikiewicz A. *Psychozy schizofreniczne*. W: Bilikiewicz A, red. *Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny*, wyd.2. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1998, s. 233–255.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter J. *Leki przeciwpsychotyczne* W: Wielosz M., red. wyd. pol. *Farmakologia kliniczna*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2001, s. 533–543.
3. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. *Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence*. Arch. Gen. Psychiatry 1986; 43: 114–124.
4. Andreasen NC. *Schizophrenia the fundamental questions*. Brain Res. Rev. 2000; 31: 106–112.
5. Lipska BK, Weinberger DR: *To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test*. Neuropsychopharmacol. 2000; 23: 223–239.
6. Lipska BK, Aultman JM, Verma A, Weinberger DR, Moghaddam B. *Neonatal damage of the ventral hippocampus impairs working memory in the rat*. Neuropsychopharmacol. 2002; 27: 47–54.
7. Lipska BK, Halim ND, Segal PN, Weinberger DR. *Effects of reversible inactivation of the neonatal ventral hippocampus on behavior in the adult rat*. J. Neurosci. 2002; 27: 2835–2842.
8. De Hert M, Ellenbroek B. *Animal models of schizophrenia*. Neurosc. Res. Comm 2000; 26: 279–287.
9. Fijał K. *Wpływ blokady receptora NMDA w okresie neonatalnym na zachowanie zwierząt dorosłych w eksperymentalnych modelach psychoz*. Praca doktorska. Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 2002.
10. Weinberger DR. *Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia*. 1999; 45: 395–402.
11. Egan FE, Weinberger DR. *Neurobiology of schizophrenia*. Curr. Opin Neurobiol. 1997; 7: 701–707.
12. Deane EW, Van der Heyden JA, Kruse CG, Wolterink G, Van Ree JM. *Adaptation and habitu-*

- ation to an open field and responses to various stressful events in animals with neonatal lesions in the amygdala or ventral hippocampus. *Brain Res.* 2001; 918: 153–165.
13. Berretta S, Munno DW, Benes FM. Amygdalar activation alters the hippocampal GABA system: 'Partial' modelling for post mortem changes in schizophrenia. *J. Comp. Neurol.* 2001; 431: 129–138.
 14. Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50: 169–177.
 15. Thompson PM, Sower AC, Perrone-Bizzozero NI. Altered levels of the synaptosomal associated protein SNAP-25 in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1998; 43: 239–243.
 16. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacol.* 1997; 17: 205–229.
 17. Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Mastroianni J. A revised excitotoxic hypothesis of schizophrenia: therapeutic implications. *Clin. Neuropharmacol.* 2001; 24: 43–49.
 18. Akil M, Pierri JN, Whitehead RE, Edgar CL, Mohila C, Sampson AR, Lewis DA. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1580–1589.
 19. Semba J, Tanaka N, Wakuta M, Suhara T. Neonatal phencyclidine treatment selectively attenuates mesolimbic dopamine function in adult rats as revealed by methamphetamine-induced behavior and c-fos mRNA expression in the brain. *Synapse* 2001; 40: 11–18.
 20. Al-Amin HA, Weinberger DR, Lipska BK. Exaggerated MK-8012-induced motor hyperactivity in rats with the neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behav. Pharmacol.* 2000; 11: 269–278.
 21. Grauer SM, Marquis KL. Intracerebral administration of metabotropic glutamate receptor agonists disrupts prepulse inhibition of acoustic startle in Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacol.* 1999; 405–412.
 22. Ohnuma T, Augood SJ, Arai H, McKenna PJ, Emson PC. Expression of the human excitatory amino acid transporter 2 and metabotropic glutamate receptors 3 and 5 in the prefrontal cortex from normal individuals and patients with schizophrenia. *Mol. Brain Res.* 1998; 56: 207–217.
 23. Blum BP, Mann JJ. The GABAergic system in schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002; 5: 159–179.
 24. Nocjar C, Roth BL, Pehek EA. Localization of 5-HT (2A) receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neurosci.* 2002; 11: 163–176.
 25. Stahl SM. Paying attention to your acetylcholine, part 2. The function of nicotinic receptors. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61: 628–629.
 26. Dawe GS, Huff KD, Vandergriff JL, Sharp T, O'Neill MJ, Rasmussen K. Olanzapine activates the rat locus coeruleus: in vivo electrophysiology and c-Fos immunoreactivity. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 510–520.
 27. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1991; 149: 1301–1308.
 28. Bochenek A, Reicher M. *Anatomia człowieka*. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, PZWL; 1981, s. 23–47.
 29. Gorter JA, De Bruin JP. Chronic neonatal MK-801 treatment results in an impairment of spatial learning in the adult rat. *Brain Res.* 1992; 580: 12–17.
 30. O'Donnell P, Lewis BL, Weinberger DR. Neonatal hippocampal damage alters electrophysiological properties of prefrontal cortical neurons in adult rats. 2002; 12: 975–982.
 31. Le Pen G, Moreau JL. Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol.

Neuropsychopharmacol. 2002; 27: 1–11.

32. Sams-Dodd F, Lipska B, Weinberger DR. *Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behavior in adulthood*. Psychopharmacol. 1997; 132: 303–310

Otrzymano: 9.12.2002

Zrecenzowano: 11.03.2003

Przyjęto do druku: 31.03.2003

Adres: Adam Płaźnik
Zakład Neurochemii, Instytut Psychiatrii i Neurologii,
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 9
Tel.: (22) 642 45 98, 32 13 441, Fax: (22) 32 13 471
E-mail: adaplaz@yahoo.com

