

SHIZOFRENIJA – PATOFIZIOLOGIJA, ETIOLOGIJA, EPIDEMIOLOGIJA

SCHIZOPHRENIA – PATHOPHYSIOLOGY, ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY

AVTOR / AUTHOR:

red. prof. dr. Blanka Kores Plesničar,
dr. med., spec. psihiatrije, višja svetnica

*Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana,
Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: blanka.kores@psih-klinika.si

1 UVOD

Shizofrenija je kronična, kompleksna duševna motnja, za katero so značilni obsežen spekter simptomov, izrazita fenotipska variabilnost in genetska heterogenost. Klinični koncept shizofrenije kot širok spekter sindromov z značilnim časovnim potekom je dobro podprt z epidemiološkimi podatki, medtem ko sta patofiziologija in etiologija razdrobljeni. Verjetno bodo raziskave endofenotipov, ki bodo presegle klasične diagnostične meje, lažje razložile te probleme.

POVZETEK

Shizofrenija sodi med najhujše duševne motnje, saj pomembno in dolgotrajno vpliva na človekovo duševnost, njegovo sprejemanje sebe in okolice, okrne njegovo vsakodnevno funkcioniranje in povzroča posamezniku pomembno oškodovanost. Zanj sta značilni fenotipska in genotipska heterogenost, ki v zadnjih letih postajata vse bolj prepoznavni, vendar še vedno ne toliko, da bi omogočali bolj uspešne terapevtske pristope.

KLJUČNE BESEDE:

shizofrenija, simptomi, etiopatogeneza, epidemiologija

POVZETEK

Schizophrenia is one of the most severe mental disorders. In the long run, it may extensively affect one's mentality, self-image, and perception of the environment. It impairs everyday functioning and may cause significant disablement. It is characterised by phenotypic and genotypic heterogeneity that is becoming increasingly recognisable. However, the knowledge is still insufficient to be successfully applied in the improvement of therapeutic approaches.

KLJUČNE BESEDE:

schizophrenia, symptoms, etiopathogenesis, epidemiology

2 KLINIČNA SLIKA

Shizofrenijo opredeljujeta temeljna in značilna izkrivljenost mišljenja in zaznavanje z neustreznim ali ohlapnim afektom (1). Jasna zavest in inteligentnost sta običajno ohranjeni, čeprav se v poteku motnje lahko pojavijo kognitivni primanjkljaji. Spremenjene so številne osnovne funkcije, ki dajejo človeku občutek individualnosti, edinstvenosti in usmerjenosti vase (1).

Shizofrenija se v svojem poteku torej lahko kaže skozi različne klinične slike. Simptomi prve polne epizode psihotične motnje lahko pričnejo postopno (včasih prodromalna

faza traja več let) ali pa izbruhnejo v kratkem času. Diagnozo shizofrenije po Mednarodni klasifikaciji bolezni-10 (MKB-10) lahko postavimo po enem ali več mesecih prisotnosti zahtevanih simptomov (2).

V grobem ločimo t. i. pozitivne in negativne simptome shizofrenije (3). Pozitivno v tem primeru pomeni, da je pri osebi prisotno »nekaj več« kot pri zdravem posamezniku (potenciranje normalno prisotnih funkcij), predvsem v obliki blodenj (največkrat nanašalne in preganjalne) ali halucinacij (najpogosteje slušnih kot glasovi), negativno pa označuje »nekaj manj« kot pri zdravem posamezniku (zmanjšanje ali izguba normalno prisotnih funkcij), kamor prištevamo pomanjkanje volje (hipobulija ali abulija – izguba ali zmanjšanje v cilij usmerjenih aktivnosti) in energije, zastrt afekt ter alogijo (upad oz. zmanjšanje spontanega govora ali težnje po govoru, ki je postal prazen, reven in osiromašen) in motorične motnje (3). Pri shizofreniji se lahko pojavljajo tudi kognitivni simptomi, kot so moten delovni spomin ter motnje učenja, pozornosti, zbranosti, načrtovanja in izvršilnih funkcij (4). Prisotni so lahko še razpoloženski simptomi, kot so izguba motivacije, socialni umik, pomanjkanje empatije in znižano razpoloženje (večinoma sekundarno) ter dezorganizacijski simptomi, kot je spremenjeno vedenje in govor (vse od otročjega vedenja do hude agitacije). Prav tako sta pogosti odsotnost uvida v bolezen (bolnik je prepričan, da je zdrav) in povišana stopnja samomorilnosti (1, 3, 4).

Zgodnji nastop shizofrenije in njen kronični potek posamezniku večinoma onemogočata dobro vsakodnevno funkcioniranje in pomembno okrnita kakovost življenja. Večina duševnega upada se zgodi zgodaj v poteku shizofrenije. Končni izhod je direktno povezan s funkcionalno sposobnostjo pred samim nastopom psihoze, je pa tudi obratno sorazmeren s trajanjem nezdravljene psihoze.

3 ETIOPATOGENEZA SHIZOFRENIJE

V etiologiji shizofrenije ne najdemo enega samega vzroka, podobna nejasnost pa je prisotna tudi v njeni patofiziologiji. Shizofrenija je kompleksna duševna motnja s številnimi specifičnimi podtipi in z izrazito heterogenostjo. Neznana biološka osnova shizofrenije nas vodi v tri glavne hipoteze (1, 5, 6):

- nevrorazvojno
- nevrodegenerativno
- kombinirano

Nevrorazvojna hipoteza temelji na predpostavki, da shizofrenija izhaja iz motenj v zgodnjem razvoju možganov, se pravi že v prenatalnem obdobju. Nevrodegenerativna hipoteza navaja, da do nastopa simptomov shizofrenije pridejo nevrodegenerativni procesi z napredujočo izgubo nevronske funkcije. Nobena od njiju ni dokončno potrjena, zato številni raziskovalci podpirajo kombinirano hipotezo, po kateri je shizofrenija nevrodegenerativni proces, ki se nacepi na nevrorazvojne abnormnosti. To pomeni posameznika v stresno-občutljivostnem razponu, v katerem deluje tudi preplet genetskih in okoljskih dejavnikov, ki se plastijo drug na drugega, vse dokler ni presežen prag, nad katerim se izrazi psihoza.

Za natančno potrditev hipoteze o etiologiji shizofrenije še vedno primanjkuje znanih in potrjenih temeljev.

3.1 NEVROTRANSMITERSKE SPREMEMBE

Duševne motnje niso posledica disfunkcionalnosti enega samega nevrotransmiterskega sistema, temveč oškodovanosti celotne celične nevronske mreže. Abnormnosti v nevrottransmisiji služijo kot osnova teorij o patofiziologiji shizofrenije. Številni dokazi usmerjajo pozornost v vlogo motene regulacije dopaminskega, serotoninkega, glutamatnega, gabaergičnega in holineričnega sistema, kar je pomemben odmik od enostavne, 40 let stare dopaminske hipoteze shizofrenije, ki predpostavlja, da je osnova shizofrenije okvarjena aktivnost dopaminskega sistema (7, 8).

Hiperdopaminergična aktivnost je prisotna v mezolimbicnem sistemu (povezava med ventralnim tegmentalnim delom možganskega debla in limbicnim sistemom) in ima pomembno vlogo v nastopu pozitivnih simptomov shizofrenije (blodnje, halucinacije). Hipodopaminergična aktivnost v mezokortikalnem sistemu (poteka iz ventralnega temporalnega dela možganskega debla v predel prefrontalne skorje in v limbicni sistem) lahko sodeluje pri negativni in kognitivni simptomatiki shizofrenije (pomanjkanje volje, energije, čustvene odzivnosti, motivacije). Nizka dopaminska aktivnost v nigrostriatni poti (iz substance nigre v striatum) verjetno prizadene ekstrapiramidni sistem in povzroča motorične simptome (parkinsonizem in druge motnje gibanja), kot so nenadni zgbiki, okulogirna kriza, tortikolis).

Feniciklidin in ketamin, ki sta nekompetitivna NMDA/glutamatna receptorska antagonista, lahko povzročata shizofreniji podobne simptome (9). Iz tega izhaja hipoteza o glutamatni disfunkciji v shizofreniji, po kateri so receptorji NMDA neaktivni v normalni regulaciji mezokortikalnih nevronov (9). Spremenjeni receptorji NMDA v shizofreniji so v interakciji s številnimi za shizofrenijo občutljivimi geni, kar lahko vodi v NMDA receptorsko disfunkcijo v času možganskega razvoja (10). Nekateri menijo, da je shizofrenija morda celo hipoglutamatna motnja (11). Receptorji NMDA verjetno posredujejo tudi normalno ekscitatorno nevrotansmisijo in neurodegenerativno ekscitotoksičnost. Ekscitotoksičnost je lahko končna pot pri številnih nevroloških in psihiatričnih motnjah, za katere je značilen neurodegenerativni potek. Ekscitotoksični mehanizem na nek način »podivja«, ko določeni patološki procesi spodbudijo izjemno glutamatno dejavnost. Posledica je nevarno odprtje kalcijevih kanalov in povečan dotok kalcija v celico, kar jo lahko zastrupi preko aktivacije znotrajceličnih encimov, ki tvorijo potencialno nevarne radikale (5). Številni radikali v končni fazi ubijejo celico. Ekscitotoksičnost naj bi imela vlogo pri shizofreniji, Alzheimerjevi bolezni in tudi pri možganski kapi (12, 13).

Funkcionalne spremembe v serotoninskem sistemu (pre- in postsinaptične) lahko vplivajo na številne nevrotansmitterske sisteme, saj serotonin sodeluje pri številnih vedenjskih in somatskih funkcijah, ki so v shizofreniji spremenjene: spomin, zaznavanje, pozornost, razpoloženje, agresija, spolni nagon, tek, spanje, endokrine funkcije, raven energije in občutljivost za bolečino (14). Farmakološka manipulacija serotoninskega sistema lahko zmanjša pozitivne in negativne simptome, simptome dezorganizacije in kognitivne simptome ali pa prispeva k njihovemu izbruhu. Zdravila kot so atipični antipsihotiki blokirajo dopaminske in serotoninske receptorje in so učinkoviti v zdravljenju pozitivnih in negativnih simptomov shizofrenije ob zmanjšani pojavnosti ekstrapiramidnih simptomov.

Gamaaminomaslena kislina (GABA) je zaviralni živčni prenašalec, ki modulira sproščanje serotonina, noradrenalina in dopamina v nigrostriatni poti ter verjetno tudi v mezolimbicnih predelih preko negativne povratne zanke. Bolniki s shizofrenijo imajo morda znižano aktivnost gamaaminomaslene kisline, kar lahko izboljšamo z uporabo benzodiazepinov (14).

Hipotetično naj bi bila okvara presinaptične noradrenergične inhibicije alfa2 v osrednjem živčevju povezana s po-

slabšanjem psihoze, motena postsinaptična aktivacija v prefrontalni skorji pa s kognitivnimi motnjami. Čeprav dejavnost acetilholintransferaze pri bolnikih s shizofrenijo ni pomembno zmanjšana v primerjavi z zdravimi odraslimi osebami, verjetno tudi to prispeva k oškodovanosti kognitivnih funkcij teh bolnikov (14).

Sproščanje serotonina, noradrenalina in dopamina v nigrostriatni in verjetno v mezolimbicni poti preko negativne povratne zanke ima še neprepoznano vlogo v patogenezi shizofrenije, podobno pa velja tudi za spremembe v neuropeptidnih, endokanabinoidnih in muskarinskih receptorjih.

3.2 NEVROPATOLOŠKE SPREMEMBE

Slikovne preiskave možganov ugotavljajo razlike med osebami s shizofrenijo in tistimi brez nje. Pri obolelih s shizofrenijo se lahko izrazi povečanje lateralnega in tretjega ventrikla ter zmanjšanje kortikalnega volumna. Zmanjšanje volumna kortikalne sive substance je lahko prisotno že v najzgodnejši stopnji bolezni. Poleg tega je lahko prisotna zmanjšana možganska simetrija predvsem v frontalnem, temporalnem in okcipitalnem lobusu. Raziskave so pokazale tudi zmanjšanje limbičnega sistema (amigdalna telesca, hipokampus in parahipokampalni girus) ter anatomske abnormnosti prefrontalnega korteksa in talamusa (14). Strukturne spremembe možganov so lahko prisotne že v prvi epizodi shizofrenije (1). Raziskave so bolj usmerjene v različne možganske povezave kot pa v lokalizacijo posameznih možganskih predelov. Študije z MRI so pokazale anatomske abnormnosti v mreženju kortikalnih in limbičnih struktur ter progresivne strukturalne spremembe sive in bele substance (15).

3.3 VNETHNE IN IMUNSKJE FUNKCJE

Podatki iz raziskav usmerjajo pozornost na motene funkcije imunskega sistema v shizofreniji (16). Prekomerna aktivacija imunskega sistema (npr. prenatalne infekcije ali postnatalni stres) lahko povzroča prekomerno izraznost citokinov in posledične spremembe možganskih struktur in funkcij. Vnetje bi bilo lahko povezano tako s patofiziologijo shizofrenije kot z mezolimbicnimi spremembami, ki jih opažamo pri bolnikih s shizofrenijo (17).

Študije pri bolnikih s shizofrenijo, ki še niso prejeli antipsihotikov, nakazujejo, da sta sladkorna bolezen in metabolni sindrom povezana s samim stanjem shizofrenije, kar je dobro znano že iz časa pred antipsihotično ero (17, 18). Pri kroničnih bolnikih s shizofrenijo so opazovali pove-



ALI STE VEDELI?

Shizofrenija je duševna motnja, ki:

- V glavnem prizadene mlade ljudi med 16. in 25. letom starosti.
- Vzroki zanjo so hipotetično številni, vendar nobeden zanesljiv.
- Povzroča spremenjeno percepcijo, mišljenje, kognicijo in čustvovanje, s slabim uvidom v bolezen in z oškodovanim vsakodnevnim funkcioniranjem.
- V Sloveniji je okoli 20000 oseb, obolelih za shizofrenijo.
- Shizofrenija je bolezen in ni nekaj namišljenega.
- Zdravljenje pomaga.
- Zgodnja diagnoza in ustrezno zdravljenje lahko izboljšata prognozo bolezni.

čano aktivacijo monocitno/makrofagnega sistema s povečanimi plazemskimi vrednostmi kenokinov, citokinov, tumorskega nekroznega faktorja, adipokinov in leptina (19). Vloga omenjenih spoznanj v samem zdravljenju shizofrenije ostaja neopredeljena.

3.4 OKSIDATIVNI STRES

Oksidativni stres je pogost pri duševnih motnjah. Vse več podatkov kaže, da se v shizofreniji pojavljajo oksidativne poškodbe, ki kot skupen patogenetski proces prispevajo k napredujočemu in slabemu izidu shizofrenije (20). Večina študij, med njimi tudi obsežna slovenska študija Boškovičeve in sodelavcev, potrjuje, da so oksidativni stres in oksidativne poškodbe lahko prisotni v shizofreniji tako pri tistih, ki so prvič zdravljeni, kot v zgodnjih ter kasnih stanjih shizofrenije (21, 22). Različna antioksidativna kapaciteta posameznikov kot posledica različnih genetskih profilov, lahko potencialno poveča pacientovo občutljivost za oksidativne poškodbe. V slovenski populaciji je bil oksidativni stres pomembno povezan tudi z neželenimi ekstrapiramidnimi učinki, kot sta akatizija in tardivna diskinezija, ter s slabšim vsakodnevnim funkcioniranjem (22).

3.5 PERIFERNI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI

Raziskovanje bioloških označevalcev (značilnosti, ki so objektivno merljive in ocenjene kot indikatorji normalnih bioloških procesov, patogenih procesov ali farmakoloških odgovorov na terapevtske posege) ima v shizofreniji velik, a še nepojasnen pomen (23). Še vedno obstajajo številne težave v raziskovanju, kot je npr. sorazmerna nedoslednost

v sami diagnostiki, kar vodi do tega, da ustreznih bioloških označevalcev v shizofreniji še vedno ne poznamo dovolj dobro. Nove študije bioloških označevalcev so usmerjene v mikro RNA (miRNA), ki lahko vpliva na stotine genov (24). Vse več je podatkov, da ima lahko miRNA pomembno vlogo v uravnavanju genske ekspresije v osrednjem živčevju in je spremenjena v razvoju, izraznosti in terapevtskem odgovoru duševnih motenj (24). Zanesljivih rezultatov o vlogi miRNA v shizofreniji sicer še ni, nedvomno pa je to obetavno raziskovalno področje.

3.6 GENETIKA SHIZOFRENIJE

Skozi biologijo želimo prepoznati bazične procese, kot so gensko determinirani fenotipi, učinki interakcij med geni in okoljem v času možganskega razvoja ter biopsihosocialni vplivi v času možganskega dozorevanja. Vzpostavitev ali prepoznavna osi fenotip-genotip-endofenotip duševnih motenj bo pomembno vplivala na prehod opisa »motnja« v opis »bolezen«. Gene in okolje je potrebno proučevati skupaj, predvsem v skladu z naslednjimi modeli: učinek predisponirajočih genov in dejavnikov okolja je aditiven in linearno poveča tveganje za bolezen; geni modulirajo občutljivost možganov za vplive okolja; zaradi vpliva na določene osebnostne značilnosti in z njimi povezano vedenje lahko geni vplivajo na verjetnost izpostavljenosti posameznikov stresnemu okolju (1).

Številni dokazi potrjujejo vlogo genskih dejavnikov pri nastanku shizofrenije, saj je že dolgo znano, da shizofrenija pogosteje nastopa pri bioloških sorodnikih obolelih. Tveganje se poveča s številom obolelih v družini. Sorojenci bolnikov s shizofrenijo imajo od 8 do 10 % možnosti za razvoj shizofrenije, otroci enega obolelega starša in dizigotni dvojčki imajo 12 % možnosti, otroci dveh obolelih staršev 40 % in monozigotni dvojčki 47 % možnosti za razvoj shizofrenije (1, 14).

Genske asociacijske raziskave ocenjujejo povezavo med specifičnimi genskimi variantami in tveganjem za razvoj shizofrenije. Asociacijske študije celotnega genoma (GWAS) so usmerjene na pozicijske in funkcionalne gene pri shizofreniji: gen za nevregulin (1-NRG 1), ki ima številne vloge v razvoju možganov, sinaptične plastičnosti in glutamatnem signaliziranju; gen za disbidin (DTNBP1), ki sodeluje pri sproščanju glutamata; DISC1 (»disrupted-in-schizophrenia genes«) s številnimi vlogami v razvoju, celičnem funkcioniranju in sinaptičnem signaliziranju; gen za katehol-o-metil transferazo (COMT), ki uravnava dopamin-

sko funkcijo v frontalni skorji; gen za dopaminske receptorje D2 in D3 in drugi (1).

Rezultati nekaterih kliničnih študij podpirajo ločitev med shizofrenijo in bipolarno motnjo razpoloženja, druge raziskave pa nakazujejo korelacijo med njima in med drugimi duševnimi motnjami. Raziskovalci, združeni v Psychiatric Genomic Consortium, so v celoviti in do sedaj največji tovrstni genovski raziskavi podrobno analizirali enojne polimorfizme (genomic-wide-single polymorphism) za pet duševnih motenj: motnje avtističnega spektra, motnjo zmanjšane pozornosti in hiperkinetičnega sindroma (Attention Deficit Hyperkinetic Disorder – ADHD), bipolarno motnjo razpoloženja, hudo depresivno motnjo in shizofrenijo pri 33.332 bolnikih in 27.888 zdravih kontrolah (25). Raziskava je pokazala, da so specifični enojni polimorfizmi (single-nucleotide-polymorphisms – SNPs) pomembno povezani tako z duševnimi motnjami, ki se začnejo v otroštvu, kot s tistimi, ki se pojavijo v odrasli dobi. Regija 3p21 ima več kot 30 genov, vendar raziskovalci niso mogli prepoznati vzročnega lokusa. Pogostejši SNPs so bili na 4 lokusnih regijah kromosomov 3p21 in 10q24 ter na regiji za kalcijeve kanalčke. Specifična poligenska analiza je pokazala pomembno prekrivanje med shizofrenijo, bipolarno motnjo razpoloženja in hudo depresivno motnjo ter tudi med vsemi petimi duševnimi motnjami (25). Morda se molekularno genetsko tveganje deli med duševnimi motnjami, nastalimi v otroštvu, in motnjami, nastalimi v odrasli dobi, ob čemer je poudarjena specifična biološka pot – dejavnik v patogenezi duševnih motenj in možna terapevtska tarča pri duševnih motnjah naj bi bilo tudi napetostno signaliziranje kalcijevih kanalčkov (25). Povezave naj ne bi obstajale samo med genskimi lokusi, ki se izražajo v možganih, temveč tudi med tistimi, ki se izražajo v tkivih in so povezani z imunostjo (25).

Nova genetska spoznanja nas v skladu s populacijskimi genetskimi teorijami in genetskimi epidemiološkimi napovedmi usmerjajo v razmišljanje, da imamo številne molekularne genetske podatke, verjetno več tisoč genov, ki pomenijo tveganje za shizofrenijo v populaciji in da genetska občutljivost zajema obsežen spekter rizičnih alelov (26). Ker ne obstaja temeljno in strukturirano razumevanje patofiziologije, k duševnim motnjam pristopamo večinoma deskriptivno in sindromsko. Nova genetska spoznanja močno spreminjajo tudi etiološko bazo trenutnih diagnostičnih pristopov (26).

Epigenetski model shizofrenije naj bi bil rezultat epigenetičnih dogodkov v verigi, ki se začne z epigenetsko spre-

membo v času gametogeneze ali embriogeneze. Ti dogodki naj bi povečali tveganje za shizofrenijo, vendar ne dovolj za povzročitev bolezni. Na stopnjo napačne epigenetske regulacije lahko vplivajo zunanji dejavniki, hormoni in druga tveganja, pri čemer prag bolezni preseže le del oseb, nagnjenih k shizofreniji (14).

3.7 DEJAVNIKI OKOLJA

Geni imajo bolj verjetnostni kot deterministični učinek v razvoju shizofrenije, dejavniki okolja pa so verjetno nujnejši, da se pri številnih, vendar ne tudi pri vseh, motnja izrazi oz. odrazi (1, 14). Med dejavnike okolja sodijo:

- Pred- in obporodni zapleti, kamor prištevamo tudi letni čas rojstva, saj se po nekaterih podatkih shizofrenija pogosteje pojavlja pri tistih, ki so rojeni v zimskih in zgodnjih pomladnih mesecih; možna razlaga je respiratorna virusna infekcija matere v jesenskih in zgodnjih zimskih mesecih, pa tudi slaba prehrana matere.
- Obporodne poškodbe, ki vključujejo težave v nosečnosti, nizko porodno težo in hipoksične poškodbe.
- Dejavniki tveganja je tudi hipotonija v otroštvu oz. v zgodnjih razvojnih fazah.
- Upočasnjen motorični razvoj, težave v pozornosti in procesiranju informacij v neonatalnem obdobju, medosebni problemi (npr. težave v zgodnji socializaciji, šolski problemi, socialna anksioznost, osamljenost in tendence k samotnosti) in druge razvojne težave.
- Družine z visokim emocionalnim indeksom (neprestano in intenzivno izražanje čustev, npr. stalne kritične pripombe, sovražnost, prekomerna vključenost in nadzor) lahko predstavljajo okolje, v katerem je za občutljive posameznike ali tiste s shizofrenijo večje tveganje za ponovitev epizode shizofrenije, vendar podobno kot pri drugih dejavnikih tveganja tudi tukaj težko ločimo med vzrokom in posledico.
- Pomembni so tudi drugi socialni in kulturološki dejavniki ter stres; življenjski dogodki so lahko stresni ne glede na to, ali so prijetni ali ne, saj so bolniki s shizofrenijo za stres zelo občutljivi. Psihiatrični bolniki v primerjavi z drugimi sicer nimajo več pomembnih življenjskih dogodkov, v tednih pred sprejemom v bolnišnico v primerjavi z zdravimi, pa jih imajo. Poslabšanje bolezni je lahko posledica pomembnih življenjskih dogodkov, lahko pa so ti posledica prodromalne faze bolezni.
- Zloraba psihoaktivnih substanc je med bolniki s shizofrenijo bistveno večja kot med tistimi, ki je nimajo, saj je prevalenca te komorbidnosti med 20 in 60 % (27). Zloraba alkohola pomembno poveča število hospitalizacij, med-



tem ko intenzivna uporaba kanabisa poveča tveganje za shizofrenijo za 6-krat v primerjavi z osebami, ki kanabisa ne uživajo (27). Te zlorabe so povezane tudi s slabšim izidom bolezni.

- Pri bolnikih s shizofrenijo moramo poleg bioloških upoštevati tudi psihološke in psihosocialne dejavnike. Psihoanalitični modeli navajajo, da imajo psihotični simptomi poseben simbolni pomen za bolnika, npr. halucinacije in blodnje so regresivne oz. so bolnikov poskus, da si ustvari novo resničnost, ali pa so izraz skritih impulzov in strahov.

4 EPIDEMIOLOGIJA

Življenjska pogostost (prevalenca) shizofrenije je med 0,5 in 1 % (1). Podatki o tem, ali se pogostost razlikuje med posameznimi državami, niso enoznačni, saj na njeno določanje vplivajo tudi številni metodološki dejavniki.

V študijah, v katerih so uporabljali ameriško klasifikacijo Diagnostic and Statistical Manual IV (DSM IV), je bila enoletna pojavnost (incidenca) med 3,6 in 22 prebivalcev na 100.000, v raziskavah po merili MKB-10 pa med 4,8 in 22,6 prebivalcev na 100.000 prebivalcev (1). Incidenca shizofrenije je večja med tistimi, ki so odraščali v urbanem okolju ali so dolgo živeli v mestih, ta dolžina bivanja pa je tudi sama po sebi dejavnik tveganja (1).

Že več kot sto let je znano, da je nastop shizofrenije zgodnejši pri moških kot pri ženskah: povprečna starost ob prvi epizodi je pri moških 21 let, pri ženskah pa 27 let. Med spoloma je enakomerno porazdeljena. Nastop shizofrenije pred 10. letom in po 60. letu starosti je izjemno redek. Kadar se shizofrenija pojavi po 45. letu starosti, govorimo o pozno nastali shizofreniji. Bolniki s shizofrenijo se redkeje poročajo in imajo otroke ter pogosteje zdrsnejo v nižji socialni razred, saj imajo težave v socialnem in poklicnem funkcioniranju. Na splošno je izid shizofrenije pri ženskah ugodnejši kot pri moških, saj ženske boljše funkcionirajo na socialnem področju, moške pa pogosteje prizadenejo negativni simptomi.

Shizofrenija je povezana s pomembno večjo mortaliteto kot je v splošni populaciji. Deloma je to povezano z večjo stopnjo samomora in nesreč, deloma pa s komorbidnimi teles-

nimi obolenji. Približno 20 do 80 % bolnikov s shizofrenijo ima sočasne telesne bolezni (1). Imajo povečano tveganje za infekcije, kot so tuberkuloza, HIV in hepatitis. Imajo višjo stopnjo obolevnosti za sladkorno boleznijo, epilepsijo, aterosklerozo in ishemičnimi srčnimi boleznimi (1). Kot novejši, a pogosti problemi pri shizofreniji, so bili prepoznani tudi debelost, metabolni sindrom in inzulinska rezistenca, predvsem ob uporabi atipičnih antipsihotikov. Povišana stopnja sladkorne bolezni pri bolnikih s shizofrenijo je bila poznana že v obdobju pred uporabo antipsihotikov. Zanimivo je, da pri bolnikih s shizofrenijo opažamo nižjo smrtnost zaradi tumorskih obolenj, predvsem zaradi karcinoma zaradi kajenja pri moških (1). Tragično pa je, da pri mnogih osebah s shizofrenijo sočasne telesne bolezni niso prepoznane, za kar je več razlogov (stigma, ki spremlja osebe z duševnimi motnjami, slab ekonomski status, slabe življenjske navade, slaba zdravstvena oskrba, psihopatološki simptomi).

5 POTEK SHIZOFRENIJE

Shizofrenija je kronična motnja, ki se pojavi zgodaj v življenju in ima dostikrat slab izid. Lahko poteka zelo različno in zato ta pesimistična opredelitev glede njenega izida pri posamezniku ni nujno utemeljena. Obdobje nezdravljene prve psihoze vodi v slabšo prognozo (28). Dalj časa, ko je oseba psihotična in brez zdravljenja, večje je tveganje za težave v vsakodnevem življenju, saj je čas, ko je psihoza nezdravljena, morda pomemben za nadaljnji potek psihoze (28). Obstajajo ocene, da približno ena tretjina bolnikov doživi ponovno psihotično epizodo v obdobju enega do dveh let (1). Prognozo shizofrenije previdno opredeljujemo, posebno če upoštevamo, da je to kronična motnja, ki jo je težko zdraviti, in da ima večina bolnikov določene rezidualne simptome. Splošno na slabo prognozo vplivajo počasen začetek z dolgotrajno simptomatiko, kronični ali rezidualni potek, psihiatrični problemi v anamnezi, čustvena ohlapnost, obsesivno-kompluzivni simptomi, agresivnost, slabi delovni in študijski rezultati, samski stan, višja starost, odsotnost dobrega kliničnega odgovora na zdravljenje, strukturne možganske spremembe, druge komorbidnosti in pomanjkanje družinske podpore.

6 SKLEP

Nevrobiološka osnova shizofrenije je uganka že vse od Kraepelinovih prvih opisov *dementiae praecox*, kot je poimenoval shizofrenijo. Patofiziologija shizofrenije še vedno ni povsem pojasnjena in razumljena, kljub temu, da so bile ugotovljene številne strukturne (nevroanatomske) in funkcionalne (nevrotransmitterske) možganske spremembe. Shizofrenija se kaže v različnih kliničnih slikah ter z različnimi fenotipi, ki izhajajo iz številnih dejavnikov, vključno z genetskimi in okoljskimi vplivi. Pot razumevanja shizofrenije je pot po krožnici; iz izhodišča pridemo vedno na konec, ki je hkrati ponovno izhodišče.

7 LITERATURA

1. Gelder MG, Andreasen NC, Lopez-Ibor Jr JJ, Geddes JR (ur). *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009.
2. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. 10. Revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, Republika Slovenija; 1995.
3. Andreasen NC, Olsen S. Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 789-794.
4. Moore DP. *Textbook of clinical Neuropsychiatry*. 2 nd ed. London: Hodder Arnold; 2008.
5. Ritsner MS. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, vol 1: Conceptual Issues and Neurobiological Advances*. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2011.
6. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopment and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophr Bull* 2014; 40: 721-728.
7. Benes FM. Neural circuitry models of schizophrenia: is it dopamine, GABA, glutamate, or something else? *Biol Psychiatry* 2009; 65(12): 1003-1005.
8. Karam CS, Ballon JS, Bivens NM, et al. Signaling pathways in schizophrenia: emerging targets and therapeutic strategies. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31(8): 381-390.
9. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *P T* 2014; 39(9): 638-645.
10. Snyder MA, Gao WJ. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 31.
11. Cioffi CL. Modulation of NMDA receptor function as a treatment for schizophrenia. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(18): 5034-5044.
12. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2004; 45: 583-595.
13. Plitman E, Nakajima S, de la Fuente-Sandoval C, Gerretsen P, Chakravarty MM; Kobylanski J et al. Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1591-1605.
14. Kores Plesničar B. Shizofrenija in blodnjave motnje. In: Pregelj P, Kores Plesničar B, Tomori M, Zalar B, Zihel S (ur). *Psihiatrija*. Ljubljana: Psihiatrična klinika Ljubljana; 2013.
15. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 2011; 70(1): 88-96.
16. Drexhage RC, Weigelt K, van Beveren N, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, Drexhage HA. Immune and neuroimmune alterations in mood disorders and schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2011; 101: 169-201.
17. Fan X, Goff DC, Henderson DC. Inflammation and schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(7): 789-796.
18. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2): 284-289.
19. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen D. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(12): 1901-1911.
20. Raffa M, Barhoumi S, Atig F, Fendri C, Kerkeni A, Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39(2): 371-375.
21. Bošković M, Vovk T, Saje M, Goričar K, Dolžan V, Kores Plesničar B, Grabnar I. Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF genetic polymorphisms with oxidative stress, neurochemistry, psychopathology, and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *Neurochem Res* 2013; 38(2): 433-442.
22. Bošković M, Grabnar I, Terzič T, Kores Plesničar B, Vovk T. Oxidative stress in schizophrenia patients treated with long-acting haloperidol decanoate. *Psychiatry Res* 2013; 210(3): 761-768.
23. Chana G, Bousman CA, Money TT, Gibbons A, Gillett P, Dean B, Everall IP. Biomarker investigations related to pathophysiological pathways in schizophrenia and psychosis. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 95.
24. Caputo V, Ciolfi A, Macri S, Pizzuti A. The emerging role of microRNA in schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015. (E-pub ahead of print)
25. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013; 381(9875): 1371-1379.
26. Owen MJ. Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38(5): 904-907.
27. Lange EH, Nesvåg R, Ringen PA, et al. One year follow-up of alcohol and illicit substance use in first-episode psychosis: does gender matter? *Compr Psychiatry* 2014; 55: 274-82.
28. Yung AR. Early intervention in psychosis: evidence, evidence gaps, criticism, and confusion. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 7-9.