

Czy we wszystkich zaburzeniach psychicznych obowiązuje model rozwojowy?

Is the developmental model accurate for all psychiatric disorders?

Filip Rybakowski, Andrzej Rajewski

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Rajewski

Summary

In the 1980's a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia was proposed. Since that time, the role of early developmental age as a risk period for action of etiological factors in psychosis was confirmed. Additionally, many disturbances of pre-schizophrenic persons in the developmental age were demonstrated. Recently published longitudinal cohort studies indicate that majority of the psychiatric disorders other than schizophrenia are preceded by occurrence of psychiatric disorders in childhood and early adolescence. Moreover, in numerous studies of adult anxiety and mood disorders, the role of early risk factors was observed and temperament, neurophysiological and psychopathological disturbances in early age were reported. The resulting developmental model of psychiatric disorders may help in the understanding of their pathogenesis. Subsequently, detection and treatment of early life disturbances may hypothetically prevent severe psychopathological symptoms in adulthood.

Słowa kluczowe: psychiatria rozwojowa, wczesne czynniki ryzyka, czynniki predykcyjne, temperament

Key words: developmental psychiatry, early-life risk factors, predictors, temperament

Wstęp

W połowie lat 80. XX wieku Murray i wsp. [1] oraz Weinberger [2] zaproponowali tzw. „neurorozwojową” hipotezę schizofrenii. Zgodnie z nią pewne niesprecyzowane czynniki uszkadzające o charakterze środowiskowym i/lub ekspresja określonych genów, mające miejsce we wczesnym okresie rozwoju osobniczego, prowadzą do zmian w kształtowaniu się obwodów neuronalnych, odpowiedzialnych za istotne funkcje psychiczne. Powyższe zmiany nie podlegają ekspresji, w postaci objawów psychotycznych, do okresu adolescencji, kiedy to zaczynają się przejawiać jako zaburzenia myślenia i objawy wytwórcze. Zatem tak naprawdę „neurorozwojowa hipoteza” schizofrenii nie jest specyficzną hipotezą etiologiczną, a bardziej sugestią, by zainteresować się dwoma istotnymi zjawiskami, które mają miejsce w okresie rozwojowym.

Po pierwsze: w okresie rozwojowym (od poczęcia do adolescencji) działają czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia schizofrenii. Intensywne poszukiwania takich czynników etiologicznych prowadzone zarówno przed sformułowaniem „hipotezy neurorozwojowej”, jak i później, przyniosły wiele istotnych danych. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia schizofrenii zwiększają m.in. czynniki działające w okresie prenatalnym na organizm matki – zakażenia, niedożywienie, stresory [3, 4, 5, 6], czynniki działające w okresie perinatalnym – powikłania okołoporodowe, niedotlenienie [7], oraz czynniki działające w dzieciństwie – zakażenia ośrodkowego układu nerwowego [8] i urazy głowy [9]. Jednocześnie istnieje wiele danych wskazujących na to, że przynajmniej niektóre warianty genetyczne (spośród kilkunastu lub większej liczby genów) predysponujące do zachorowania na schizofrenię ulegają ekspresji we wczesnym okresie życia, co może wpływać na proces rozwojowy [10]. Działanie tych czynników prawdopodobnie w sposób subtelny zmienia trajektorię procesu rozwojowego, wpływając na suboptymalne funkcjonowanie dojrzewających układów neuroreceptorowych, które następnie pogarsza się w trakcie początkowych dwóch dekad życia.

Po drugie: pomimo iż w schizofrenii działanie wczesnych czynników szkodliwych nie przejawia się występowaniem objawów psychotycznych, w okresie rozwojowym istnieje wiele nieprawidłowości anatomicznych, neurofizjologicznych, poznawczych, a także określonych cech i zachowań, oraz objawów podprogowych, którymi osoby, u których w przyszłości wystąpi schizofrenia, różnią się od osób z populacji ogólnej.

W ostatnich latach opublikowano kilka wieloletnich prospektywnych obserwacji dużych reprezentatywnych kohort. Oceniano częstość zaburzeń psychicznych u tych samych osób w różnych okresach rozwojowych oraz występowanie zaburzeń psychicznych w wieku rozwojowym u tych, u których zaburzenia psychiczne pojawiły się potem w wieku dorosłym [11, 12, 13, 14]. W badaniach tych stwierdzono, że u 90% osób, u których w wieku 26 lat występowały jakiegokolwiek zaburzenia psychiczne, do 21 roku życia, można było nie tylko zaobserwować niektóre objawy psychopatologiczne, ale postawić rozpoznanie zaburzenia psychicznego, a u ponad połowy osób dorosłych z zaburzeniami psychicznymi rozpoznanie różnych zaburzeń z tej grupy można było postawić w wieku 11–15 lat. Wyniki te wskazują na fakt, że również inne poza schizofrenią zaburzenia psychiczne mogą manifestować się w różny sposób w okresie rozwojowym. Proces patogenetyczny prowadzący do zachorowania zaczyna się więc na wiele lat przed wystąpieniem psychopatologii w życiu dorosłym, a bardzo prawdopodobne jest, że ryzyko jej wystąpienia zwiększają czynniki działające we wczesnym okresie życia. Ze względu na fakt, że ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych jest różne w różnych okresach życia, wprowadzono rozróżnienie pomiędzy tzw. ciągłością homotypową (homotypic continuity), czyli występowaniem tego samego rodzaju zaburzeń w różnych okresach życia – taką cechą charakteryzują się np. zaburzenia lękowe – a ciągłością heterotypową (heterotypic continuity), bardziej właściwie określaną jako współzachorowalność sekwencyjna (sequential comorbidity), czyli poprzedzanie jednego zaburzenia przez inne u tej samej osoby, np. zespół nadruchliwości i deficytu uwagi poprzedza wystąpienie zaburzeń osobowości typu antyspołecznego.

Rozpowszechnienie i znaczenie zaburzeń mających swój początek w dzieciństwie

W niedawnym badaniu Costello i wsp. [13] oceniali częstość występowania zaburzeń psychicznych w reprezentatywnej grupie dzieci w wieku od 9 do 16 lat. Wywiady diagnostyczne powtarzano co roku dla ustalenia zmian częstości występowania poszczególnych zaburzeń oraz poznania ciągłości homo- i heterotypowej. Ponieważ kryteria DSM-IV nie wymagają w przypadku każdego zaburzenia występowania upośledzenia funkcjonowania, autorzy wprowadzili pojęcie SED (serious emotional disturbance) – definiowane jako występowanie zaburzenia psychicznego i istotnego upośledzenia funkcjonowania. Stwierdzono, że częstość występowania SED w ciągu ostatnich 3 miesięcy wzrastała w kolejnych latach obserwacji i wynosiła 4,6% w wieku 9–10 lat i 8,6% w wieku 16 lat. U 36,7% wszystkich badanych dzieci do 16 roku życia wystąpiło co najmniej jedno zaburzenie psychiczne. Zaobserwowano ciągłość występowania zaburzeń psychicznych – u osób, które miały uprzednio jakiekolwiek zaburzenie psychiczne, istniało 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia takiego zaburzenia w kolejnych obserwacjach. Zaobserwowano istotną ciągłość homotypową dla wszystkich zaburzeń z wyjątkiem fobii specyficznej. Uwzględniając współwystępowanie jednoczesowe zaburzeń, dokonano oceny ciągłości heterotypowej. Stwierdzono, że występowanie depresji zwiększało ryzyko zaburzeń lękowych i vice versa. Zaburzenia lękowe, ale nie depresja, zwiększały prawdopodobieństwo nadużywania substancji psychoaktywnych, natomiast ADHD zwiększało ryzyko wystąpienia zaburzeń opozycyjno-buntowniczych. Zarówno ciągłość homo-, jak i heterotypowa była większa w przypadku dziewcząt. Autorzy wyciągają następujące wnioski: w badanej reprezentatywnej grupie 1 z 6 dzieci w każdym momencie obserwacji ma zaburzenia psychiczne, a 1 z 3 ma co najmniej 1 zaburzenie psychiczne do 16 roku życia. Wraz z wiekiem rośnie upośledzenie funkcjonowania związane z zaburzeniami psychicznymi, a szczególnie w przypadku dziewcząt wystąpienie zaburzenia psychicznego wiąże się z istotnie większym ryzykiem zaburzeń psychicznych w przyszłości.

W innym badaniu Kim-Cohen i wsp. [14] dokonali oceny częstości występowania zaburzeń psychicznych w wieku dziecięcym i młodzieżowym i ich związków z zaburzeniami psychicznymi rozpoznawanymi w wieku 26 lat. Stwierdzono, że wśród pacjentów, u których w wieku 26 lat występowały zaburzenia psychiczne, u 3/4 rozpoznanie co najmniej jednego zaburzenia psychicznego można było postawić do 18 roku życia, a u połowy z nich zaburzenia psychiczne występowały do 15 roku życia. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi w wieku 26 lat do 15 roku życia częściej niż u pozostałych osób występowały zaburzenia lękowe (2,9 razy), depresja (3,3 razy), ADHD (2,2 razy), zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia opozycyjno-buntownicze (2,2 razy). W przypadku osób, u których występowała depresja w wieku 26 lat, częściej niż u pozostałych występowały w dzieciństwie i wczesnej adolescencji: zaburzenia lękowe (1,9 razy), depresja (2,5), zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia opozycyjno-buntownicze (1,5). W przypadku nadużywania substancji psychoaktywnych w wieku 26 lat częstsze były zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia opozycyjno-buntownicze (3,5 razy). W występujących zaburzeniach osobowości w wieku 26 lat częstsze niż

u pozostałych były zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia opozycyjno-buntownicze (5,8 razy); w manii w wieku 26 lat – zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia opozycyjno-buntownicze (2,5 razy), depresja (3,3); w schizofrenii i zaburzeniach o typie schizofrenii w wieku 26 lat – zaburzenia lękowe (2,5 razy), depresja (7,4), ADHD (4,5), zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia opozycyjno-buntownicze (2,8); w zaburzeniach jedzenia w wieku 26 lat – zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia opozycyjno-buntownicze (4,6 razy). Wyniki te wskazują na ciągłość homotypową w przypadku zaburzeń lękowych, depresji oraz zaburzeń osobowości typu antyspołecznego (z zaburzeniami zachowania), jednocześnie – na znaczącą współzachorowalność sekwencyjną, która w przypadku schizofrenii dotyczyła zaburzeń lękowych, depresji, ADHD oraz zaburzeń zachowania i/lub zaburzeń opozycyjno-buntowniczych, co wskazuje na duże uogólnienie deficytów rozwojowych związanych ze schizofrenią. Zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia opozycyjno-buntownicze stanowiły element rozwojowy wszystkich zaburzeń psychicznych w dorosłości. Wyniki te są zgodne z badaniami Hofstry i wsp. [12], którzy dokonali oceny występowania zaburzeń psychicznych w wieku dorosłym w kohorcie 1587 dzieci i młodzieży (w wieku 4 do 16 lat), obserwowanej przez 14 lat. W badaniach tych duża liczba problemów emocjonalnych i zaburzeń zachowania była związana z występowaniem zaburzeń psychicznych w dorosłości, a najsilniejszym predyktorem wystąpienia zaburzeń psychicznych w wieku dorosłym było zachowanie niezgodne z zasadami społecznymi. W innym badaniu tej samej kohorty stwierdzono, że 41% spośród dzieci i młodzieży spełniającej kryteria nieprawidłowego zachowania ocenianego za pomocą kwestionariusza zachowania dziecka (Child Behavior Checklist) spełniało kryteria nieprawidłowego zachowania w wieku dorosłym (Young Adult Behavior Checklist) [11].

Wyniki powyższych badań wskazują, że w ogromnej większości przypadków zaburzenia psychiczne wieku dorosłego rozpoczynają się istotnie wcześniej, choć nie zawsze początkowy obraz kliniczny przypomina objawy, z którymi do psychiatrów zgłaszają się pacjenci w wieku dorosłym. Tak więc słuszne wydaje się przyjęcie zasady, że czynników ryzyka i predyktorów poszczególnych zaburzeń psychicznych należy poszukiwać w okresie rozwojowym.

Rozwojowe uwarunkowania zaburzeń lękowych

W badaniach nad temperamentem zaobserwowano, że już w wieku 2 lat istnieją znaczące różnice pomiędzy dziećmi w reagowaniu na nowe bodźce. Kagan i wsp. [15] zaobserwowali, że około 10–15% dzieci 2-letnich zachowuje się w sposób wycofany i lękliwy w przypadku kontaktu z nieznanymi osobami, sytuacjami lub wydarzeniami. Takie zachowania cechują się stałością w rozwoju osobniczym i wykazują odziedziczalność sięgającą 41–70%. Zostały one określone mianem zahamowania behawioralnego (behavioral inhibition – BI). Dzieci z zahamowaniem behawioralnym różnią się od innych dzieci podstawowym i stymulowanym pobudzeniem autonomicznego układu nerwowego i poziomem kortyzolu w ślinie [16]. W kilku badaniach wykazano, że u dzieci z wysokim poziomem BI występuje zwiększone ryzyko zespołu lęku społecznego i prawdopodobnie innych zaburzeń związanych z unikaniem sytuacji

społecznych. Szacuje się, że u prawie 1/3 dzieci z nasilonym zahamowaniem behawioralnym wystąpi do 14 roku życia zespół lęku społecznego [17]. Hayward i wsp. [18] w badaniu retrospektywnym 2000 uczniów szkół średnich stwierdzili, że wynik w skali mierzącej BI powyżej 15 percentyla wiązał się z ponad 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zespołu lęku społecznego. W opublikowanym niedawno badaniu, Schwartz i wsp. [19] stwierdzili, że dorośli, którzy w wieku 2 lat byli określani jako zahamowani, cechują się większym obustronnym pobudzeniem jąder migdałowatych w odpowiedzi na pobudzenie (widok nieznanymi twarzy) niż dorośli, określani w dzieciństwie jako niezahamowani. Wcześniej podobne różnice zaobserwowano pomiędzy osobami z zespołem lęku społecznego a osobami zdrowymi z grupy kontrolnej [20].

U ponad 50% pacjentów z zaburzeniami lękowymi w 26 roku życia w wieku 11–15 lat występuje co najmniej jedno zaburzenie psychiczne [14]. Spośród 8 wymiarów kwestionariusza zachowania dziecka (CBC), stosowanego w reprezentatywnej grupie dzieci od 4 do 16 roku życia, największe znaczenie dla wystąpienia zaburzeń lękowych po 14 latach obserwacji mają zaburzenia funkcjonowania społecznego [21]. Czynnikiem zwiększającym wystąpienie zaburzeń lękowych i depresyjnych w przyszłości jest występowanie zespołu lęku separacyjnego we wczesnym okresie życia, jednocześnie stres związany z przeżywaniem rozłąki z matką może powodować aktywację osi stresowej i wczesnodziecięce uszkodzenie hipokampu spowodowane hiperkortyzolemią. Ten mechanizm patogenetyczny został bardziej szczegółowo omówiony w podrozdziale dotyczącym depresji.

Zaburzenia lękowe są, uwarunkowaną częściowo genetycznie, grupą zespołów psychopatologicznych, które rozpoczynają się we wczesnym okresie życia i cechują się istotną ciągłością homotypową. Prawdopodobnie ekspresja części genów odpowiedzialnych za wystąpienie zaburzeń lękowych prowadzi do zmian reaktywności niektórych szlaków neuronalnych: szczególnie obejmujących jądro migdałowate, prążkowie, podwzgórze i jego połączenia z autonomicznym układem nerwowym. Wyniki niedawnych badań wskazują, że jednym z wariantów genetycznych ulegających ekspresji we wczesnym okresie rozwojowym, wpływającym na czynność szlaków neuronalnych związanych z lękiem i wpływających na wymiar zahamowania behawioralnego, może być allel genu kortykoliberyny [22].

W retrospektywnych badaniach Puzyńskiej i wsp. [23] stwierdzono, że wśród osób w wieku 14–19 lat, hospitalizowanych z powodu zaburzeń nerwicowych, częstość występowania różnorodnych czynników uszkodzających OUN w okresie rozwojowym jest zbliżona do częstości ich występowania w schizofrenii. Może to wskazywać na znaczenie uszkodzających czynników środowiskowych w etiopatogenezie zaburzeń lękowych.

Prawdopodobnie zmiany w czynności niektórych struktur OUN znajdują odzwierciedlenie już w wieku 2 lat w takich cechach temperamentu, jak zahamowanie behawioralne. U najmłodszych dzieci ten rodzaj temperamentu przejawia się unikaniem nieznanymi obiektów, rówieśników i dorosłych, i wzywaniem pomocy matki; u dzieci w wieku przedszkolnym – wycofaniem i podporządkowaniem się przy spotkaniu z nieznanymi osobami dorosłymi, a u dzieci w wieku szkolnym – trudnościami w kontaktach rówieśniczych. Trudność w kontaktach społecznych może powodować

negatywną samoocenę, nadmierną samokrytykę, pogłębienie trudności społecznych i agresję ze strony rówieśników, co w konsekwencji może prowadzić do postrzegania otoczenia jako niebezpiecznego i zagrażającego [24]. Tak więc, przynajmniej w niektórych przypadkach, do zaburzeń lękowych (szczególnie o charakterze lęku społecznego) może prowadzić kaskada wydarzeń, rozpoczynająca się w bardzo wczesnym okresie rozwojowym.

Rozwojowe uwarunkowania depresji

Depresja jest przewlekłym, nawracającym zaburzeniem, które występuje z największą częstością wśród osób w młodym wieku, szczególnie płci żeńskiej. W badaniu Kesslera i wsp. [25], obejmującym grupę osób od 15 do 54 roku życia, największa częstość depresji w ciągu ostatnich 30 dni przed badaniem występowała w grupie wiekowej 15–24 (6,1%). U ponad połowy osób, u których w wieku 26 lat występowały zaburzenia depresyjne, w wieku 11–15 lat występowały zaburzenia psychiczne. W tej grupie ponad 30% stanowiły zaburzenia lękowe, a ponad 15% zaburzenia depresyjne [14]. Jest to zgodne z obserwacją, że spośród osób, u których w okresie całego życia występują zaburzenia depresyjne i zaburzenia lękowe, w niemal 70% przypadków pierwsze rozwijają się zaburzenia lękowe i poprzedzają one wystąpienie zaburzeń depresyjnych o prawie 10 lat [21]. Bomba i Jaklewicz [26] wskazują na znaczącą ciągłość homotypową depresji w wieku dziecięcym. Objawy depresji oceniane u dzieci w wieku 6 lat utrzymywały się u wszystkich badanych dziewczynek ($n = 6$) oraz u 61,5% chłopców ($n = 26$) w wieku 13 lat.

Podobnie jak w przypadku zaburzeń lękowych, również w przypadku depresji istnieją mocne dowody na uwarunkowanie genetyczne, przejawiające się cechami temperamentalnymi. Na podstawie badań bliźniąt wielu autorów wskazuje na możliwość istnienia genów wspólnej predyspozycji do zaburzeń depresyjnych i lękowych, których działanie przejawia się w różny sposób w różnych okresach rozwojowych [27]. Spośród temperamentalnych wymiarów, które mogą predysponować do wystąpienia depresji, najbardziej przydatny do określenia podatności na depresję może być wymiar neurotyzmu Eysencka lub unikania urazów Cloningera. Istnieje wiele danych dotyczących genetycznego podłoża neurotyzmu, a zwiększać jego nasilenie mogą warianty genów ulegających ekspresji we wczesnym okresie życia, takich jak gen transportera serotoniny [28] i czynnika wzrostu neuronów pochodzenia mózgowego (BDNF – Brain Derived Neurotrophic Factor) [29]. Jednocześnie wiadomo, że czynniki genetyczne tłumaczą zaledwie około 50% wariacji w obrębie tego wymiaru temperamentu. Prawdopodobne wydaje się, że mogą na niego mieć wpływ niekorzystne wydarzenia we wczesnym okresie życia [30].

Bez względu na to, czy mamy do czynienia z pośredniczącym udziałem neurotyzmu, czy nie, istnieje obecnie wiele danych wskazujących, że czynniki rozwojowe, zarówno działające prenatalnie, jak i we wczesnym okresie życia, zwiększają ryzyko wystąpienia depresji. Do działających pre- i perinatalnie czynników ryzyka depresji należą m.in. niedożywienie matki w czasie ciąży [31], niska masa urodzeniowa dziecka [32], a także tak nieswoisty czynnik, jak urodzenie się w mieście [33]. Na

znaczenie czynników uszkodzających OUN w patogenezie zaburzeń afektywnych o początku w wieku rozwojowym świadczą wyniki uzyskane przez Rabe-Jabłońską [34], która stwierdziła objawy takiego uszkodzenia u 39,2% spośród 173 badanych osób z objawami depresji w okresie rozwojowym.

W ostatniej dekadzie mamy do czynienia z bardzo dużą liczbą badań wskazujących na wpływ wczesnych urazów psychicznych na ryzyko wystąpienia depresji. Wykazano, że ryzyko wystąpienia depresji zwiększają: nadużywanie seksualne oraz maltretowanie fizyczne i psychiczne w dzieciństwie, a także wydarzenia życiowe, takie jak utrata rodzica [35]. W badaniu przeprowadzonym z udziałem dobrze dobranej grupy kontrolnej stwierdzono, że utrata rodzica przed 17 rokiem życia (z powodu śmierci rodzica lub separacji rodziców) zwiększa prawie 3,8-krotnie ryzyko wystąpienia depresji w wieku dorosłym; dla schizofrenii oraz dla zaburzeń dwubiegunowych współczynnik ten wynosił odpowiednio 3,8 oraz 2,6 [36]. Niektóre wyniki wskazują na to, że silne stresory działające w okresie wczesnodziecięcym uwrażliwiają osobę podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową na działanie stresów w późniejszym życiu [37]. Tak więc niektóre zaburzenia czynności osi PPN mogłyby stanowić rozwojowy marker ryzyka wystąpienia depresji w wieku późniejszym. Wydaje się, że depresja, w której patogenezie uczestniczą urazy we wczesnym dzieciństwie, jest bardziej podatna na leczenie za pomocą psychoterapii niż farmakoterapii, choć wyniki te wymagają potwierdzenia [38]. Pomimo że niektóre badania wskazują na większe znaczenie czynników ryzyka, działających w okresie dzieciństwa i dorastania, w depresji o wczesnym początku niż w depresji, której pierwszy epizod występuje w wieku dorosłym [39], większość badaczy jest zgodna, że do wystąpienia wszystkich postaci depresji mogą predysponować czynniki działające w pierwszych dwóch dekadach życia, a także, że istnieją markery świadczące o predyspozycji do zachorowania we wczesnej fazie życia [40].

Rozwojowe uwarunkowania zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Jeszcze w latach 70. XX wieku uznawano, że zaburzenia afektywne dwubiegunowe nie występują u dzieci przed okresem pokwitania, a w okresie dojrzewania są niezmiernie rzadkie. Natomiast Lewinsohn i wsp. [41] stwierdzili, że u adolescentów w wieku od 14 do 18 lat częstość występowania zaburzeń dwubiegunowych wynosi około 1% (głównie zaburzenie typu II). Ponadto wielu badaczy zaburzeń afektywnych wskazuje na nieadekwatność kryteriów rozpoznawania manii w okresie rozwojowym. Szczególne kontrowersje budzi stawianie określonego rozpoznania u dzieci cechujących się skrajnie nasiloną drażliwością oraz bardzo szybkimi zmianami nastroju. Niektórzy badacze uważają, że fazy depresyjne i maniakalne mogą występować na przemian w ciągu jednego dnia. Z tego względu zaproponowano, by w przypadku bardzo szybkiej zmiany faz odróżnić pojęcie cyklu (zmiany fazy) od pojęcia epizodu. Zgodnie z tą propozycją, szczególnie wśród pacjentów w okresie rozwojowym, wiele zmian faz mogłoby występować w czasie jednego epizodu zaburzenia [42]. Szacuje się, że u pacjentów w wieku dziecięco-młodzieżowym, u których występują objawy zaburzeń dwubiegunowych, współzachorowalność z zaburzeniami z kręgu ADHD wynosi od 60% do 90%. Tak duże współwystępowanie tych dwóch rodzajów zaburzeń

może wskazywać na wspólne podłoże temperamentalne. Hirschfeld-Becker i wsp. [43] zasugerowali, że rozhamowanie behawioralne może stanowić wspólne, uwarunkowane genetycznie podłoże temperamentalne dziecięcych zaburzeń zachowania i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. W badaniach longitudinalnych częstość występowania zaburzeń zachowania w wieku 11–15 lat była 2,5-krotnie wyższa u osób, u których wystąpiła mania do 26 roku życia, niż u osób, u których nie występowały zaburzenia psychiczne w wieku 26 lat (dla depresji współczynnik ten wynosił 3,3) [14]. Ponadto Akiskal [44] postuluje, że początek depresji w wieku młodzieńczym jest wskaźnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń dwubiegunowych w przyszłości.

W kilku badaniach kohortowych stwierdzono, że niektóre czynniki ryzyka działające we wczesnym okresie życia nie są specyficzne dla schizofrenii, a mogą zwiększać również ryzyko zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. W niedawnej metaanalizie Tsuchiya i wsp. [45] stwierdzili, że ryzyko wystąpienia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych zwiększają prawdopodobnie następujące czynniki: powikłania ciąży i okołoporodowe, urodzenie się w okresie zimowo-wiosennym, niekorzystne wydarzenia we wczesnym okresie życia oraz urazy ośrodkowego układu nerwowego, jednakże, jak zauważają autorzy, dowody nie są na tyle silne, jak w przypadku schizofrenii, i konieczne są dalsze badania.

Implikacje patogenetyczne

Przedstawione powyżej wyniki badań pozwalają na wyciągnięcie kilku istotnych wniosków.

Po pierwsze – rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych w okresie rozwojowym jest znaczne. W każdym momencie obserwacji zaburzenia psychiczne występują u co piątego dziecka. Niektóre z tych zaburzeń, takie jak mimowolne moczenie się czy zespół nadruchości i deficytu uwagi, z wiekiem występują rzadziej, ale zastępują je inne zaburzenia. Zaburzenia zachowania u chłopców w okresie dojrzewania mogą coraz częściej współwystępować, albo być zastępowane przez nadużywanie substancji psychoaktywnych, natomiast u dziewcząt w tym okresie stopniowo wzrasta częstość występowania depresji i zaburzeń lękowych. Niektóre zaburzenia, takie jak depresja, zaburzenia lękowe i antyspoleczne zaburzenia osobowości, cechują się istotną ciągłością homotypową, podczas gdy inne następują po sobie w sekwencyjny sposób, np. ADHD poprzedza zaburzenia typu opozycyjno-buntowniczego.

Po drugie – zaburzenia psychiczne w wieku rozwojowym są istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych w wieku dorosłym. U ponad połowy osób dorosłych z zaburzeniami psychicznymi ten sam lub inny rodzaj psychopatologii występuje przed 15 rokiem życia.

Podsumowując, okres rozwojowy jest krytyczny dla wystąpienia różnych zaburzeń psychicznych (nie tylko schizofrenii). W większości zaburzeń psychicznych istotną rolę pełnią czynniki etiologiczne działające we wczesnym okresie życia, a wystąpienie zaburzeń psychicznych w wieku dorosłym poprzedzają różnorodne odchylenia, które niekiedy określone są jako zaburzenia psychiczne, a niekiedy mają postać predyspozycji temperamentalnej, zaburzeń funkcjonowania w grupie rówieśniczej, swoistych zaburzeń umiejętności szkolnych czy odchyleń neurofizjologicznych.

Wobec wczesnej manifestacji większości zaburzeń psychicznych powstaje pytanie, czy zaburzenia psychiczne są zdeterminowane genetycznie (i/ lub spowodowane wcześniej działającym czynnikiem środowiskowym), a na kolejnych etapach rozwoju osobniczego pojawia się coraz większa liczba objawów procesu, który ostatecznie doprowadza do zachorowania? Odpowiedź na to pytanie mogą przynieść badania dwu zjawisk: roli interakcji czynników genetycznych i środowiskowych oraz analizy korelacji czynników genetycznych i środowiskowych. W większości zaburzeń psychicznych obowiązuje model etiologiczny oparty na addytywnym współdziałaniu czynników genetycznych i środowiskowych – określona liczba predysponujących genów lub czynników środowiskowych, lub obu rodzajów przyczyn działających jednocześnie, po przekroczeniu progu możliwości kompensacyjnych powoduje wystąpienie objawów zaburzenia psychicznego. W przeciwieństwie do tego, mechanizm interakcji zakłada odmienne działanie danego czynnika środowiskowego w zależności od występowania określonego podłoża genetycznego lub np. konieczności wystąpienia określonego czynnika środowiskowego do ujawnienia się predyspozycji genetycznej. Natomiast mechanizm korelacji czynników genetycznych i środowiskowych (o charakterze czynnym) polega na tym, że ze względu na występowanie pewnej predyspozycji genetycznej niektóre osoby są poddane działaniu określonych czynników środowiskowych. Znaczenie tych mechanizmów zostało potwierdzone w dwóch niedawnych badaniach nad etiopatogenezą depresji. W pierwszym z nich [46] stwierdzono, że ryzyko wystąpienia zaburzeń depresyjnych zwiększają niekorzystne czynniki środowiskowe, ale dzieje się tak tylko u osób posiadających określony wariant genu transportera serotoniny. W innym badaniu [47] wykazano, że osoby z wysokim poziomem neurotyzmu (czynnika temperamentalnego predysponującego do depresji) są bardziej narażone na występowanie niekorzystnych wydarzeń życiowych.

Włączenie dwóch powyższych mechanizmów do rozwojowego modelu patogenetycznego zaburzeń psychicznych pozwala na rozumienie rozwoju zaburzeń psychicznych jako postępującej kaskady patologicznych procesów rozwojowych, prowadzących od predyspozycji genetycznej do zachorowania. W takim modelu działające wcześniej czynniki środowiskowe, takie jak np. urazy psychiczne, mogą przyczyniać się do powstawania temperamentalnego podłoża zachorowania, a takie cechy, jak neurotyzm czy zahamowanie behawioralne przyczyniają się do większej podatności na niekorzystne oddziaływanie środowiska rówieśniczego lub innych stresorów.

Implikacje terapeutyczne

Wyniki longitudinalnych badań dużych kohort, jak również badania nad rozwojowymi predyktorami zaburzeń psychicznych, mają istotne następstwa dla praktyki klinicznej. Niektóre, lekceważone do tej pory, zaburzenia wieku rozwojowego, jak zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia opozycyjno-buntownicze mogą stanowić istotny cel terapeutyczny w profilaktyce wielu zaburzeń psychicznych, takich jak zaburzenia lękowe, depresja, zaburzenia afektywne dwubiegunowe czy schizofrenia. Podjęcie znaczących wysiłków na rzecz wczesnego wykrywania i odpowiedniego leczenia objawów zaburzeń psychicznych występujących u osób w młodym wieku

może zapobiec dużej części zaburzeń psychicznych w wieku dorosłym. Wskazuje to na konieczność prowadzenia aktywnych badań przesiewowych w placówkach podstawowej opieki pediatrycznej oraz w szkołach i opracowania skutecznych metod zahamowania kaskady procesów rozwojowych, która może prowadzić do wystąpienia psychopatologii w wieku dorosłym. Rozważenia wymaga również przypuszczenie, że do zwiększenia się częstości niektórych zaburzeń psychicznych wieku dorosłego (np. depresji) może przyczyniać się większa częstość występowania szkodliwych czynników środowiskowych w okresie rozwojowym. Przyjęcie rozwojowego modelu zaburzeń psychicznych może pomóc w lepszym zrozumieniu ich patogenezy, a wykrywanie i leczenie wczesnych odchyłeń może prawdopodobnie zapobiegać występowaniu nasilonych objawów psychopatologicznych w wieku dorosłym.

Во всех ли психических нарушениях обязывает модель развития?

Содержание

В половине 1980-х годов предложена гипотеза нейроразвития шизофрении. С той поры подтверждено значение периода развития для этиологических факторов при этом заболевании. Кроме того, описано много отклонений в периоде развития у лиц, у которых в будущем появится психоз. Недавно опубликованные исследования больших когорт указывают, что остальные психические нарушения, в значительной мере, появляются в детском возрасте и ранней молодости. Многие исследования относящиеся к таким нарушениям как фобии и нарушения настроения, указывают также на действие факторов риска в ранней фазе жизни человека. Это отражается на появлении отклонений в темпераменте, нейрофизиологических и психопатологических нарушений перед развитием полной синдроматической психопатологии во взрослом возрасте. Принятие гипотезы модели развития психических нарушений может помочь в лучшем понимании их патогенеза. Диагностирование и лечение нарушений, появляющихся в детском возрасте и у подростков может, по-видимому, предупреждать появление тяжелых психопатологических симптомов у взрослых.

Gilt in allen psychischen Störungen ein Entwicklungsmodell?

Zusammenfassung

Mitte der 80-er Jahren wurde die Hypothese der Neuroentwicklung der Schizophrenie vorgeschlagen. Seit dieser Zeit wurde die Bedeutung der Entwicklungszeit für die ätiologischen Faktoren in dieser Störung bestätigt. Außerdem wurden viele Abweichungen im Entwicklungsalter bei Personen beschrieben, bei denen sich in der Zukunft eine Psychose entwickelt. Die vor kurzem veröffentlichten Ergebnisse der Studien an großen Gruppen weisen hin, dass die restlichen psychischen Störungen im großen Teil das Auftreten der psychischen Störungen in der Kindheit und früher Jugendzeit vorangeht. Viele Studien an den Störungen wie Angststörungen, Stimmungsstörungen zeigen auch auf die Wirkung der Risikofaktoren in der frühen Lebensphase und auf das Auftreten von Temperamentabweichungen, neurophysiologischen und psychopathologischen Abweichungen vor dem Auftreten der Psychopathologie mit allen Symptomen im Erwachsenenalter. Die Annahme des Entwicklungsmodells der psychischen Störungen kann beim besseren Verstehen ihrer Pathogenese helfen, und die Nachweisung und Behandlung der Störungen, die in der Kindheit und Pubertät auftreten, kann wahrscheinlich dem Auftreten von intensiven psychopathologischen Symptomen im Erwachsenenalter vorbeugen.

Le modèle du développement est-il obligatoire dans tous les troubles psychiques?

Résumé

Au cours des années 80 du XX siècle on a formulé l'hypothèse du neuro-développement de la schizophrénie. Aujourd'hui on a confirmé l'importance du rôle de la période du développement pour l'action des facteurs étiologiques dans ce trouble. De plus on a décrit plusieurs troubles du développement chez les personnes malades dans l'avenir. Les recherches publiées récemment démontrent que les autres troubles psychiques sont précédés des troubles mentaux pendant l'enfance et l'adolescence des patients. Plusieurs recherches concernant des troubles anxieux et d'humeur soulignent l'activité des facteurs du risque pendant l'enfance et l'apparition des troubles du tempérament, neurophysiologiques et psychopathologiques avant la maladie avec les symptômes complets à l'âge mûr. L'acceptation du modèle du développement dans les troubles psychiques peut faciliter la compréhension de leur pathogenèse et la détection et la thérapie des troubles de l'enfance et de l'adolescence peut probablement prévenir les symptômes psychopathologiques graves chez les adultes.

Piśmiennictwo

1. Murray RM, Lewis SW. *Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?* Brit. Med. J. 1987; 295: 681–682.
2. Weinberger DR. *Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia.* Arch. Gen. Psychiatry 1987; 44: 660–669.
3. Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N. *Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia.* Acta Psychiatr. Scand. 2003; 107: 331–335.
4. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, Gorman JM. *Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence.* Arch. Gen. Psychiatry 1996; 53: 25–31.
5. van Os J, Selten JP. *Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of the Netherlands.* Brit. J. Psychiatry 1988; 172: 324–326.
6. Rybakowski F. *Znaczenie zakażeń wirusowych w etiopatogenezie schizofrenii.* Wiad. Psychiatr. 2000; 3: 169–173.
7. Cannon M, Jones PB, Murray RM. *Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review.* Am. J. Psychiatry 2002; 159: 1080–1092.
8. Rantakallio P, Jones P, Moring J, Von Wendt L. *Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up.* Int. J. Epidemiol. 1997; 24: 837–843.
9. AbdelMalik P, Husted J, Chow EW, Bassett AS. *Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families.* Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 231–236.
10. Jones P, Murray RM. *The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment.* Brit. J. Psychiatry 1991; 158: 615–623.
11. Hofstra MB, Van der Ende J, Verhulst FC. *Child and adolescent problems predict DSM-IV disorders in adulthood: a 14-year follow-up of a Dutch epidemiological sample.* J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2002; 41: 182–187.
12. Hofstra MB, van der Ende J, Verhulst FC. *Continuity and change of psychopathology from childhood to adulthood: a 14-year follow-up study.* J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2000; 39: 850–858.
13. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. *Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence.* Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 837–844.

14. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. *Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective- longitudinal cohort.* Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 709–717.
15. Kagan J, Reznick JS, Snidman N. *Biological bases of childhood shyness.* Science 1988; 240: 167–171.
16. Kagan J, Snidman N. *Early childhood predictors of adult anxiety disorders.* Biol. Psychiatry 1999; 46: 1536–1541.
17. Schwartz CE, Snidman N, Kagan J. *Adolescent social anxiety an outcome of inhibited temperament in childhood.* J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1999; 38: 1008–1015.
18. Hayward C, Killen JD, Kraemer HC, Taylor CB. *Linking self-reported childhood behavioral inhibition to adolescent social phobia.* J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1998; 37: 1308–1316.
19. Schwartz CE, Wright CI, Shin LM, Kagan J, Rauch SL. *Inhibited and uninhibited infants „grown up”: adult amygdala response to novelty.* Science 2003; 300: 1952–1953.
20. Stein MB, Goldin PR, Sareen J, Zorrilla LT, Brown GG. *Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia.* Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 1027–1034.
21. Roza SJ, Hofstra MB, van der Ende J, Verhulst FC. *Stable prediction of mood and anxiety disorders based on behavioral and emotional problems in childhood: a 14-year follow-up during childhood, adolescence, and young adulthood.* Am. J. Psychiatry 2003; 160: 2116–2121.
22. Smoller JW, Rosenbaum JF, Biederman J, Kennedy J, Dai D, Racette SR, Laird NM, Kagan J, Snidman N, Hirschfeld-Becker D, Tsuang MT, Sklar PB, Slaugenhaupt SA. *Association of a genetic marker at the corticotropin-releasing hormone locus with behavioral inhibition.* Biol. Psychiatry 2003; 54: 1376–1381.
23. Pużyńska E, Witkowska-Ulatowska H, Iwanek A, Namysłowska I. *Obciążenia organiczne i psychopatologia rozwojowa w grupie 100 hospitalizowanych pacjentów młodzieżowych.* Psychiatr. Pol. 1993; 27: 443–452.
24. Salmon G, James A, Smith DM. *Bullying in schools: self reported anxiety, depression and self-esteem in secondary school children.* Brit. Med. J. 1998; 317: 924–925.
25. Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, Hughes M, Swartz M, Blazer DG. *Sex and depression in the National Comorbidity Survey. II: Cohort effects.* J. Affect. Disord. 1994; 30: 15–26.
26. Bomba J, Jaklewicz H. *Prospektywne badania nad depresją u dzieci.* Psychiatr. Pol. 1997; 31: 677–689.
27. Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. *The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women.* Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 929–937.
28. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. *Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region.* Science 1996; 247: 1527–1531.
29. Sen S, Nesse RM, Soltenberg SF, Li S, Gleiberman L, Chakravarti A, Weder AB, Burmeister M. *A BDNF coding variant is associated with NEO personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression.* Neuropsychopharmacol. 2003; 28: 397–401.
30. Kitamura T, Fujihara S. *Understanding personality traits from early life experiences.* Psychiatr. Clin. Neurosc. 2003; 57: 323–331.
31. Brown AS, van Os J, Driessens C, Hoek HW, Susser ES. *Prenatal famine and the spectrum of major psychiatric disorders.* Psychiatr. Ann. 1999; 29: 145–150.
32. Gale CR, Martyn CN. *Birth weight and later risk of depression in national birth cohort.* Brit. J. Psychiatr. 2004; 184: 28–33.

33. Marcellis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten JP, van Os J. *Urbanization and psychosis: a study of 1942–1978 birth cohorts in the Netherlands*. Psychiatr. Med. 1998; 28: 871–879.
34. Rabe-Jabłońska J. *Organiczne zaburzenia depresyjne u dzieci i młodzieży*. Psychiatr. Pol. 1991; 25: 141–147.
35. Gilmer WS, Mc Kinney WT. *Early experience and depressive disorders: human and non-human primate studies*. J. Affect. Disord. 2003; 75: 97–113.
36. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, Troudart T, Bloch M, Heresco-Levy U, Lerer B. *Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia*. Mol. Psychiatry 1999; 4: 163–172.
37. Gutman DA, Nemeroff CB. *Persistent central nervous system effects of an adverse early environment: clinical and preclinical studies*. Physiol. Behav. 2003; 79: 471–478.
38. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush JA, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough JP Jr., Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB. *Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma*. PNAS 2003; 100: 14293–14296.
39. Jaffe SR, Moffitt TE, Caspi A, Fombonne E, Poulton R, Martin J. *Differences in early risk factors for juvenile-onset and adult onset depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 215–222.
40. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM, Biederman J, Goldsmith H, Kaufman J, Lewinsohn PM, Hellander M, Hoagwood K, Koretz DS, Nelson CA, Leckman JF. *Development and natural history of mood disorders*. Biol. Psychiatry 2002; 52: 529–542.
41. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. *Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample*. Bipol. Disord. 2000; 2: 281–293.
42. Tillman R, Geller B. *Definitions of rapid, ultrarapid, and ultradian cycling and of episode duration in pediatric and adult bipolar disorders: a proposal to distinguish episodes from cycles*. J. Child. Adolesc. Psychopharm. 2003; 13: 267–271.
43. Hirschfeld-Becker DR, Biederman J, Calltharp S, Rosenbaum ED, Faraone SV, Rosenbaum JF. *Behavioral inhibition and disinhibition as hypothesized precursors to psychopathology: implications for pediatric bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2003; 53: 985–999.
44. Akiskal HS. *Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions pre-bipolar?* J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1995; 34: 754–763.
45. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. *Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review*. Bipol. Disord. 2003; 5: 231–242.
46. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin M, Barithwaite A, Poulton R. *Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene*. Science 2003; 301: 386–389.
47. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. *Personality and the experience of environmental adversity*. Psychol Med. 2003; 33: 1193–1202.

Otrzymano: 16.02.2004
Zrecenzowano: 3.03.2004
Przyjęto do druku: 26.10.2005

Adres: Filip Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży AM
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33