

# DISKRÉTNÍ A SPOJITÉ V KONCEPTUALIZACI BIPOLÁRNÍ PORUCHY A SCHIZOFRENIE

## CONCEPT OF BIPOLAR DISORDER AND SCHIZOPHRENIA: DISCRETE AND CONTINUOUS ASPECTS

PAVLA STOPKOVÁ, CYRIL HÖSCHL

*Psychiatrické centrum Praha, Praha 8  
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha 10  
Centrum neuropsychiatrických studií*

### SOUHRN

Diagnostické oddělení bipolární afektivní poruchy a schizofrenie podle současných klasifikačních systémů ICD-10 i DSM IV má počátek v Kraepelinově definici poruch „dementia praecox“ a „maniodepresivní psychóza“. Autoři porovnávají obě poruchy a shrnují jejich podobnosti a rozdíly v mnoha charakteristikách od psychopatologie po nálezy zobrazovacích metod s důrazem na genetické nálezy, které jsou v současnosti hlavním zdrojem důkazů o určité míře spojitosti mezi bipolární poruchou a schizofrenií.

*Klíčová slova:* bipolární afektivní porucha, schizofrenie, rizikové faktory, genetická predispozice, kandidátní geny

### SUMMARY

The diagnostic distinction of bipolar affective disorder and schizophrenia in current classification systems ICD-10 and DSM IV is based on Kraepelin's definition of „dementia praecox“ and „maniodepressive psychosis“. The authors review the similarities and distinctions between both disorders in a wide range from psychopathology to neuroimaging methods with an emphasis on genetic findings as a major source of evidence of an overlap between bipolar disorder and schizophrenia.

*Key words:* bipolar affective disorder, schizophrenia, risk factors, genetic liability, candidate genes

Stopková P, Höschl C. Diskrétní a spojité v konceptualizaci bipolární poruchy a schizofrenie. *Psychiatrie* 2007;11(3): 160–168

Současné klasifikační systémy ICD-10 i DSM IV rozlišují bipolární afektivní poruchu a schizofrenii jako dvě zcela oddělené poruchy, s navzájem rozeznatelným klinickým obrazem, odlišnou etiologií a jinou léčbou. Toto rozdělení má počátek v Kraepelinově definici poruch „dementia praecox“ a „maniodepresivní psychóza“ a v psychiatrické diagnostice se objevuje více než 100 let. V posledních letech však narůstají důkazy o sdíleném genetickém riziku pro obě poruchy, které poskytují hlavní průkaz určitého stupně kauzální spojitosti obou nemocí. Nepřímé důkazy částečně sdílené patofyziologie mohou poskytovat nálezy podobných morfologických, neuropsychologických a vývojových charakteristik, podobná epidemiologická data a sdílení účinných farmakoterapeutických postupů. Tento článek podává přehled současných genetických nálezů u bipolární poruchy a schizofrenie a shrnuje podobné a rozdílné nálezy u obou poruch od psychopatologie po výsledky zobrazovacích metod.

### Psychopatologie

Z hlediska současného pojetí jsou obě poruchy diagnostikovány jako diskrétní kategorie: schizofrenie je klasifikována jako porucha psychotická a bipolární porucha jako porucha afektivní. Manická fáze i hluboká depresivní fáze však mohou být spojeny s psychotickými příznaky; psychotická deprese je častější u bipolární poruchy než u unipolární deprese. Podle Diagnostického a statistického manuálu klasifikace duševních poruch (DSM-IV) mohou pacienti v akutní mánii dokonce prožívat Schneiderovy příznaky prvního řádu, jako je vkládání a vysílání myšlenek (American Psychiatric Association, 2000). Také výskyt afektivních příznaků u schizofrenie je častý, u první epizody schizofrenie je deprese přítomna u 75 % pacientů (Hafner et al., 1999).

U bipolární poruchy i u schizofrenie se tedy můžeme setkat s psychotickými příznaky, a to včetně symptomů

Rámeček 1: *Bipolárně afektivní spektrum* (upraveno podle Ketter et al., 2004).

- Poruchy nálady s mánií bez psychózy – bipolární porucha typu I a II
- Poruchy nálady s mánií a s psychózou - bipolární porucha typu I s mániemi, s psychotickými příznaky odpovídajícími a neodpovídajícími náladě
- Poruchy s afektivními a psychotickými příznaky – schizoaektivní porucha - bipolární nebo depresivní typ
- Poruchy s psychózou a plochým nebo nepřiměřeným afektem – chronická schizofrenie dezorganizovaného typu
- Poruchy s psychózou a relativně zachovalým afektem - chronická schizofrenie paranoidního typu

inkongruentních s náladou, dále s poruchami nálady a katatonními příznaky.

Kromě toho pozitivní symptomy schizofrenie, jako je inkohereční a nelogická řeč, bludy, halucinace, ztráta asociací a inkongruentní afekt, jsou analogické manickým příznakům překotné řeči, myšlenkového trysku, bludů, halucinací a poruchy asociací. Negativní symptomy, jako je snížení motivace, anhedonie, sociální stažení, oploštění afektu a pokles energie, mohou připomínat symptomy deprese. V obou případech může správná diagnostika činit u pacientů s netypickým průběhem nemoci obtíž. Je to tím, že je mezi uvedenými příznaky skutečná souvislost nebo jsou příčinou nedokonalé diagnostické nástroje, které mají psychiatři k dispozici?

Odpověď na tuto otázku možná skýtá pozorování studie Kravarit et al. (2005), ve které byly hodnoceny exekutivní funkce ve 4 skupinách pacientů. Ve dvou skupinách byli pacienti se schizofrenií buď s převažujícími symptomy dezorganizace nebo ochuzení a v dalších dvou skupinách byli pacienti s bipolární poruchou typu I s převládajícími symptomy mánie nebo deprese (N v každé skupině = 15). Rozdíly ve výkonu byly přítomny zjištěny mezi skupinami uvnitř každé diagnózy – schizofrenní pacienti se symptomy dezorganizace byli méně přesní v sémantické verbální fluenci než pacienti s negativními symptomy, a bipolární pacienti s mánií byli rychlejší, ale méně přesní v dokončování vět než pacienti s depresí. Mezi skupinami s příznaky „excesu“ (schizofrenie s poruchou myšlení a bipolární porucha s mánií) nebo mezi skupinami s „deficientními“ příznaky (schizofrenie s negativními symptomy a bipolární porucha s depresí) rozdíly ve výkonu zjištěny nebyly. Statisticky byl zjištěn trend k asociaci „excesu – deficitu“ s dvěma hodnotami přesnosti výkonu. Tato studie tedy ukazuje, že exekutivní funkce mohou mít větší vztah spíše k profilu symptomů než k diagnóze.

Z jiného úhlu pohledu je možné vytvořit na základě přítomnosti a nepřítomnosti příznaků psychózy a poruchy nálady model hypotetického bipolárně-schizofrenního spektra (rámeček 1). Toto spektrum sahá od poruchy nálady s mánií bez psychotických příznaků přes schizoaektivní poruchu až k psychotické poruše s relativně zachovalým afektem.

### Komorbidity

Klinický překryv mezi bipolární poruchou a schizofrenií je možné pozorovat i ve studiích mortality a somatické komorbidity. Bipolární porucha a schizofrenie sdílejí jako hlavní příčiny morbidity a mortality zejména vysokou sebevražed-

nost, kardiovaskulární poruchy, obezitu, diabetes a abúzus psychoaktivních látek (Ösby et al., 2000, 2001).

### Epidemiologie

Obě poruchy patří mezi celoživotní, rekurentní nemoci, jejichž exacerbace v epizodách jsou oddělené částečnými nebo úplnými remisemi. Schizofrenie a bipolární porucha typu I jsou rozšířené celosvětově. Prevalence schizofrenie je asi 1% (Jablensky, 1997). Údaje o prevalenci bipolární poruchy se pohybují vzhledem k vyvíjejícím se diagnostickým kritériím v širším rozsahu. V případě bipolární poruchy „klasického“ typu I je udávána prevalence také kolem 1%, při rozšíření o bipolární poruchu typu II dosahuje prevalence 5,5% (Angst, 1998). Poměr mužů a žen je u bipolární poruchy i schizofrenie 1:1. Obě nemoci mají podobný věk začátku v časně dospělosti; věk začátku schizofrenie je však u mužů nižší. Obě sdílejí některé etiologické rizikové faktory svědčící o narušení prenatálního vývoje, jako je sezónnost narození, abnormní dermatoglyfy a zřejmě také zvýšený výskyt perinatálních komplikací. Odlišný je výskyt v geografických izolátech, přítomnost drobných tělesných abnormalit a pravděpodobně vliv psychosociálních faktorů, urbanicity a užívání kanabisu.

### Geografické izoláty

Nejvýraznější odlišností v prevalenci bipolární poruchy a schizofrenie je častější záchyt bipolární poruchy v geografických izolátech (Torrey, 1999). Geografický izolát je zeměpisně nebo jinak ohraničená populace, ve které byl pozorován výrazně zvýšený výskyt určité nemoci. Taková populace může být inbrední, to znamená, že v ní dochází k příbuzenským sňatkům a tím ke zvýšení homozygotnosti. Taková populace je velmi zajímavá pro výzkum, protože mívá vysokou incidenci nových nebo vzácných nemocí nebo neobvyklou prevalenci dobře známé poruchy.

Jediný popis geografického izolátu s výskytem schizofrenie pochází ze severního Švédska. U bipolární poruchy však byly geografické izoláty popsány uvnitř Starého řádu Amishů ve

Rámeček 2: *Náboženská komunita Starého řádu Amishů.*

Komunita Starého řádu Amishů má původ ve 30 rodinách, které přišly do USA v 1. polovině 18. století ze Švýcarska z církve Mennonitů neboli Anabaptistů. Anabaptisté se stavěli proti jednotě církve a státu a neschvalovali křtění novorozeneckých dětí. Křtili lidi až v dospělosti kolem 18. roku života. Křest dospělého byl v 16. století zločinem trestaným vhozením do vody v pytlí, mezi Anabaptisty bylo proto mnoho mučedníků. Příchodem do Spojených států získala tato komunita útočiště před pronásledováním.

Dnes žije většina Amishů v jihovýchodní Pensylvánii. Amishové dodržují dodnes velmi přísný způsob života. Sňatky se odehrávají pouze mezi členy jejich komunity a jsou stejné jako porody a úmrtí pečlivě zaznamenávané, je tedy možné sestavovat přesné rodokmeny sahající daleko do minulosti. Žení a vdávají se relativně brzy – mají pouze 8letou školní docházku, v rodině tedy žijí příslušníci až 4 generací. Rodinné svazky jsou velmi pevné. Amishové se živí zemědělstvím, oblékají do tradičního čenobílého oblečení zapínaného na háčky, nikoli na knoflíky, udržují si svůj jazyk, náboženství a přísnou morálku. Drogy a alkohol jsou zcela zakázané, stejně tak používání automobilů, elektriny a telefonů.

Spojených státech (rámeček 2), v Quebecu, v Kostarice, ve Finsku a v Etiopii. Náboženská komunita Hutteritů, žijící ve Spojených státech a Kanadě, má naopak nižší prevalenci bipolární poruchy i schizofrenie.

### Psychosociální aspekty

Odlišnou roli hrají u obou poruch psychosociální ukazatele, bipolární porucha je zřejmě častější u vyšších socioekonomických skupin, zatímco rozvoj schizofrenie má vztah spíše k příslušnosti k minoritním skupinám a k migraci. Souvislost schizofrenie a migrace dokládá vysoká frekvence této nemoci u karibských černochů ve Velké Británii, u lidí původem ze Surinamu, Antil a Maroka v Holandsku a u všech migrantů v Dánsku, hlavně u těch, kteří pocházejí z Austrálie, Afriky a Grónska (Cantor-Graae a Selten, 2005). Podle metaanalýzy dostupných studií, které zahrnovaly první i druhou generaci migrantů, dosahuje průměrná velikost účinku (effect size) rizika rozvoje schizofrenie u migrantů přibližně 3. Selektivní migrace (tedy že se do nové země více stěhují lidé s predispozicí k nemoci) přitom tato pozorování nevysvětluje, jak ilustruje příklad emigrantů ze Surinamu s pětkrát vyšší incidencí schizofrenie. Z této země totiž do Holandska odešla více než třetina surinamské populace.

### Sezónnost

Rizikovým faktorem společným pro bipolární poruchu i schizofrenii je období narození, pacienti s oběma poruchami jsou častěji narozeni v období zimy a jara (Torrey, 1999). Celkem 86 studií s 437 710 pacienty se schizofrenií jasně prokázalo, že o 5–8% více pacientů je narozeno v zimě a na jaře. U bipolární poruchy ukázala studie 18 021 pacientů 6% nárůst porodů v období prosince až března. Sezónnost má vliv také na hospitalizace, u obou poruch k nim dochází častěji v létě.

### Perinatální komplikace

Rozsáhlá literatura uvádí, že mnohé porodní komplikace zvyšují riziko schizofrenie, ale ne bipolární poruchy (nebo alespoň ne tak výrazně – viz níže) (Clarke et al., 2006). Účinek tohoto rizikového faktoru je malý, sloučený poměr šancí vlivu porodní komplikace na další rozvoj schizofrenie je asi 2,0. Termín „porodní komplikace“ přitom zahrnuje širokou škálu událostí, které je možné na základě jejich podobného způsobu ovlivnění dalšího vývoje rozdělit do tří skupin: 1. komplikace během těhotenství – krvácení, diabetes, inkompatibilita Rh faktoru, preeklampsie, 2. retardace růstu a vývoje plodu – nízká porodní váha, vrozené malformace, menší obvod hlavičky, 3. komplikace při porodu – atonie dělohy, asfyxie, naléhavý císařský řez.

Několik populačních studií však častější výskyt porodních komplikací u lidí se schizofrenií neprokázalo. Příčinou protichůdných nálezů může být rozdílná definice porodních komplikací v jednotlivých studiích, odlišné retrospektivní nebo prospektivní uspořádání studií, rozdíly mezi použitými škálami a ve velikosti a výběru studovaného souboru. Podstatnějším problémem je však ovlivnění pozorované asociace mezi porodními komplikacemi na straně matky a schizofrenií heterogenitou (růzností) stupně genetického rizika matky v souborech vybraných přes pacienty se schizofrenií. Protože zranitelnost mozku při porodním traumatu může být spojena se zvýšenou citlivostí vyvíjejícího se mozku na porodní traumata, může odlišný stupeň přenášeného rodičovského genetického rizika vést k různému prahu pro účinek porodní komplikace, v závislosti na jeho načasování, závažnosti a lokalizaci (Jablensky et al., 2005).

U bipolární poruchy máme k dispozici méně prací o perinatálních komplikacích, jejich výsledky jsou nadto rozporné. S výjimkou jedné práce nebyla zjištěna asociace s perinatálními komplikacemi, pozitivní byly pouze některé z více studií zaměřených na široce definovanou afektivní psychózu (Murray et al., 2004).

Ve studiích zaměřených na sledování perinatálních komplikací u dětí žen se schizofrenií se častěji nacházejí porodní komplikace, předčasné porody, nízká porodní váha a samovolné potraty a smrt novorozence, schizofrenie u otce přítom nemá vliv (Bennedsen et al., 2001). U matek se schizofrenií i bipolární poruchou byly častější placentární abnormality a předporodní krvácení, pouze u matek se schizofrenií pak nižší porodní hmotnost dítěte a častější vrozené malformace kardiovaskulárního systému (Jablensky et al., 2005).

### Drobné tělesné anomálie a abnormní dermatoglyfy

U bipolární poruchy i schizofrenie byly zkoumány mírné tělesné anomálie a abnormní dermatoglyfy, oboje jako indikátory vývojových abnormalit během nitroděložního vývoje. Mezi mírné tělesné anomálie patří asymetrie obličeje a končetin, vlasový vír, nízko posazené uši, jemné vlasy, epikantus, vysoké patro, jazyk s hladkými nebo naopak drsnými skvrnami, abnormální palmární linie, velká mezera mezi I. a II. prstem na noze, II. prst na noze delší než I. prst. Maximum pozorovaných anomálií je v kraniofaciální oblasti. Přítomnost mírných tělesných anomálií u jedinců se schizofrenií byla potvrzena v mnoha studiích (Torrey et al., 1999). Naproti tomu podobné studie pacientů s bipolární poruchou mírné tělesné anomálie neshledaly, týkaly se však malého počtu pacientů (celkově do 50).

Pacienti se schizofrenií mají také podle mnoha studií významně více abnormních dermatoglyfů než kontroly (Torrey et al., 1999). Dvě studie celkem 210 pacientů s bipolární poruchou našly ve výskytu abnormních dermatoglyfů významný rozdíl ve srovnání s kontrolami, jedna z nich také srovnávala bipolární pacienty se schizofrenními a rozdíl mezi nimi nenašla.

### Urbanicita

Více než 10 studií konzistentně prokázalo, že asi třetina incidence schizofrenie může mít vztah k dosud neznámému environmentálnímu vlivu v městském prostředí, který má dopad na vyvíjející se děti a adolescenty a zvyšuje pozdější rozvoj psychotických poruch (Krabbendam a van Os, 2005). Incidence schizofrenie v městských oblastech je asi 2× vyšší než na venkově. Dostupné důkazy se přiklánějí k tomu, že větší roli má příčinný vztah (město způsobuje psychózu) než selekce (riziková jedinci se více stěhují do měst), protože změna v urbanicitě během dětství se úměrně odráží ve změně rizika rozvoje schizofrenie. Vliv urbanicity dále závisí na genetickém riziku, pravděpodobně tedy dochází k interakci genů a prostředí. Sloučená velikost účinku z metaanalýzy jednotlivých studií je 1,72.

Zprávy o riziku urbanicity pro bipolární poruchu jsou inkonzistentní a je jich méně. U afektivní psychózy jedna práce identifikovala urbanicitu jako riziko, ale ne tak vysoké jako u schizofrenie (Marcelis et al., 1998). V souladu s touto prací našla nedávná studie populační kohorty více než 7000 jedinců vyšší výskyt bipolární poruchy ve městech, ale zároveň byla zjištěna silná interakce mezi komorbidní psychózou a úrovní urbanicity, která ukazovala na to, že čím vyšší je stupeň psychiatrické komorbidity s psychózou, tím vyšší je velikost účinku urbanicity (Kaymaz et al., 2006). U bipolární poruchy bez psychózy nebyl vliv urbanicity patrný.



Tabulka 1: *Epidemiologické charakteristiky a rizikové faktory rozvoje schizofrenie (SCH) a bipolární poruchy (BP).*

	SCH	BP
Muži : ženy	1:1	1:1
Psychosociální faktory	+ (?)	+ (?)
Výskyt nemoci v geografických izolátech	+	++
Sezónnost narození	+	+
Sezónnost hospitalizace	+	+
Perinatální komplikace	++	+ (?)
Abnormity dermatoglyfů	+	+
Drobné tělesné abnormity	+	- (?)
Urbanicita	+	- (?)
Užívání kannabisu	+	- (?)

**Legenda:** + - pozitivní nálezy, (?) – nedostatek adekvátních studií

### Kannabis

Všech 7 publikovaných prospektivních studií zaměřených na asociaci mezi kannabidem a psychózou zjistilo, že užívání kannabisu konzistentně zvyšuje riziko rozvoje psychózy. Metaanalýzami těchto studií určený poměr šancí (odds ratio) dosahuje velikosti 2–9, tedy užívání kannabisu zvyšuje riziko rozvoje pozdější schizofrenie minimálně 2× (Arseneault et al., 2004; Semple et al., 2005). Tento vztah není možné vysvětlit reverzní kauzalitou (tedy že jedinci s predispozicí k rozvoji schizofrenie začínají užívat kannabis jako určitou samoléčbu) ani zavádějícím efektem jiného faktoru (jako je věk, pohlaví, sociální vrstva, etnická skupina, psychiatrická porucha v rodinné anamnéze, urbanicita a užívání jiných psychoaktivních látek).

Jedna populační studie zjistila, že užívání kannabisu zvyšuje riziko rozvoje mánie (Henquet et al., 2005). Více údajů není u bipolární poruchy známo.

Přehled rizikových faktorů ovlivňujících rozvoj schizofrenie a bipolární poruchy ukazuje tabulka 1. Mnohé epidemiologické znaky jsou u obou poruch stejné, na základě podobných epidemiologických charakteristik však není možné usuzovat na vztah obou nemocí. Takovéto úvahy je však možné opřít o genetické údaje.

### Genetika

Bipolární porucha a schizofrenie patří mezi takzvané komplexní poruchy. Na jejich vzniku se podílejí genetické faktory v kombinaci s vlivy prostředí. Odhady míry dědičnosti u obou nemocí určené pomocí studií dvojčat a rodinných a adopčních studií se pohybují kolem 80 %. Přesný způsob dědičnosti nebyl dosud určen, je ale jasné, že se nejedná o monogenní mendelovský způsob dominantní nebo recesivní dědičnosti. Podle způsobu přenosu v rodinách odpovídá dědičnosti bipolární poruchy i schizofrenie nejlépe oligogenní nebo polygenní typ dědičnosti. Podle tohoto modelu se na vzniku těchto nemocí v případě oligogenní dědičnosti podílí malý počet genů (do deseti) nebo v případě polygenní dědičnosti značně velký počet genů (až stovky).

Nálezy genetických studií přinášejí stále více důkazů o přesahu genetické predispozice u bipolární poruchy

a schizofrenie. Obě nemoci se dědí v rodinách, ale kromě toho se v rodinách pacientů se schizofrenií častěji vyskytuje bipolární porucha a v rodinách pacientů s bipolární poruchou se častěji vyskytuje schizofrenie. Schizoafektivní porucha se pak vyskytuje častěji v rodinách pacientů se schizofrenií i s bipolární poruchou, a obě nemoci jsou častější v rodinách pacientů se schizoafektivní poruchou (Craddock et al., 2006).

### Chromozomální abnormality

U bipolární poruchy ani schizofrenie není známa jednoznačná asociace s chromozomální aberací. U většího počtu jedinců však byly nalezeny dvě chromozomální aberace a je zajímavé, že jsou obě spojené právě s rozvojem bipolární poruchy i schizofrenie. Jedná se o balancovanou reciproční translokaci částí chromozomů 1 a 11 t(1,11) a o delecii části chromozomu 22q11, popisovanou jako velokardiofaciální syndrom (MacIntyre et al., 2003). Ostatní chromozomální abnormality popsané u pacientů se schizofrenií nebo s bipolární poruchou se týkají pouze velmi malého počtu (jednoho až pěti) případů.

Balancovaná reciproční translokace (1,11)(q42,q14.3) byla popsána ve velké skotské rodině s mnoha členy postiženými schizofrenií, bipolární poruchou a depresivní poruchou (St Claire et al., 1990). V místě translokace byly identifikovány dva geny, pojmenovány DISC1 a DISC2 („Disrupted in Schizophrenia“). Funkce DISC1 je kompatibilní s dosavadními poznatky o patogenezi schizofrenie (např. ovlivnění vývoje kortexu a synaptické plasticity). Některé studie našly pozitivní asociaci různých variant genu DISC1 s bipolární poruchou a schizofrenií.

Velokardiofaciální syndrom (VCFS), také nazývaný Di-Georgův syndrom nebo Sphrintzenův syndrom, je způsobený intersticiální delecí zhruba 3 milionů párů bazí na chromozomu 22q11 (Papolos et al., 1997). Je charakterizovaný dysmorfrickým obličejem, abnormalitami patra, vrozenými srdečními poruchami, nižším intelektem (průměrné IQ 70; rozsah od normy po 50) a více než čtyřiceti dalšími tělesnými abnormalitami. Tento syndrom je spojený s vyšším rizikem rozvoje schizofrenie a bipolární poruchy. Tyto nemoci se odhadem vyskytují u 25–30 % jedinců s VCFS. Prevalence VCFS je asi 1:4000 porodů, není tedy častou příčinou schizofrenie (pouze asi u 0,3–2 % případů).

### Vazebné studie

Vazebné studie hledají takové části chromozomů, označené chromozomálními markery, které se přenášejí s nemocí v rodinách se dvěma nebo více postiženými členy. Srovnáním velkého množství chromozomálních markerů mezi zdravými a nemocnými členy rodiny je možné určit tzv. genetickou vazbu neboli pravděpodobnou pozici hledaného genu na chromozomu, a to zcela bez znalosti funkce daného genu či etiologie nemoci.

Vazebné studie jsou vhodné pro detekci genů velkého účinku, ale k detekci genů středního nebo malého účinku, jaké se u bipolární poruchy a schizofrenie předpokládají, mají studie vazby malou sílu (power) a k určení lokalizace genu je potřeba velkého množství rodin. Z tohoto důvodu nejsou výsledky dosavadních studií i přes intenzivní, více než desetileté úsilí velké a jsou jen zřídka replikovány, a to hlavně kvůli malému počtu vzorků v jednotlivých studiích.

Mezi částí chromozomů s vazebnými signály, které se podařilo replikovat alespoň ve dvou studiích, patří u bipolární poruchy oblasti 1q, 4p, 6p, 10p, 10q, 12q, 13q, 18p, 18q, 21q, 22q a Xq (Baron, 2002), v případě schizofrenie oblasti 6p24–

22, 1q21–22, 13q32–34, dále 8p21–22, 6q21–25, 22q11–12, 5q21–q33, 10p15–p11 a 1q42 (Owen et al. 2004).

Sílu vazebných studií výrazně zvyšují metaanalýzy dosavadních výsledků. Několik oblastí s průkazem vazby k bipolární poruše a schizofrenii bylo určeno pomocí dvou nedávných metaanalýz s rozdílným designem.

Metaanalýza „Multiple Scan Probability“ hodnotí hodnoty p výsledných pozitivních oblastí určených v jednotlivých studiích. Badner a Gershon (2002) touto metodou analyzovali 11 kompletních genomových scanů pro bipolární poruchu a 18 genomových scanů pro schizofrenii (celkem asi 1900 jedinců). Výsledky metaanalýzy u bipolární poruchy odhalily oblasti s nejsilnější vazbou na dvou chromozomech 13q a 22q. Tyto oblasti se překrývaly s výsledky u schizofrenie: 8p, 13q a 22q. Je zajímavé, že v těchto překrývajících se oblastech se nalézají geny s možným biologickým vztahem k neuropatologii bipolární poruchy i schizofrenie, a to gen pro katechol-O-methyltransferázu na 22q11 a G72/G30 na 13q33.

Druhým přístupem je „Genome Scan meta-analysis“, který složitějším způsobem hodnotí výsledky všech, nejen pozitivních, oblastí. Segurado et al. (2003) provedl tuto metaanalýzu na 18 bipolárních studiích (které neměl Badner a Gershon k dispozici). Nejvíce signifikantní hodnoty byly nalezeny na chromozomech 9p22.3-22.1, 10q11.21-22.1 a 14q24.1-32.12. Přesah s výsledky u schizofrenie (2q, 1q, 3p, 5q, 6p, 8p, 11q, 14p, 20q a 22q) nebyl v tomto případě nalezen (Lewis et al., 2003).

### Studie genové exprese

U schizofrenie jsou v dosavadních studiích popsány tři hlavní oblasti změn genové exprese: downregulace (utlumení) klíčových genů pro myelinizaci a pro oligodendrocyty, změny exprese genů ovlivňujících presynaptickou a postsynaptickou funkci a genů kódujících metabolické enzymy (Katsel et al., 2005).

Studie Tkacheva et al. (2003) zkoumala genovou expresi vždy v 15 mozcích pacientů s bipolární poruchou, se schizofrenií a zdravých kontrol. Pomocí mikroaraye a real-time kvantitativního PCR bylo v obou skupinách pacientů shodně identifikováno celkem 8 genů se vztahem k myelinizaci, mezi nimi např. neuregulínový receptor ERBB3, transferin a SOX10 – transkripční faktor ovlivňující terminální diferenciaci oligodendrocytů (který se mimochodem mapuje se na 22q11-13, oblast postiženou u velokardiofaciálního syndromu). Je tedy možné, že právě porucha myelinizace je společným patogenetickým podkladem pro bipolární poruchu i schizofrenii.

### Jednotlivé geny

Konvergence pozitivních vazebných studií vedla k několika detailnějším mapováním oblastí se zjištěnou vazbou. Některé z nich vedly k nalezení specifických genů a jejich funkce.

Tabulka 2 ukazuje míru dostupných průkazů role jednotlivých kandidátních genů v rozvoji schizofrenie a bipolární poruchy. Ve většině případů byl predispoziční gen nejprve zaznamenán ve studiích schizofrenie a důkazy jsou také pro tuto nemoc nejsilnější. Mezi geny s největším vztahem k oběma nemocem zároveň patří dysbindin, neuregulín 1 (NRG1), Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) a G72/G30 (Craddock et al., 2006). Nálezy u těchto genů poskytují velmi silné důkazy pro existenci genetických oblastí, které zvyšují predispozici přes Kraepelinovo rozhraní schizofrenie a bipolární poruchy.

Dysbindin je v současnosti spolu s NRG1 genem s nejvíce prokázaným vztahem k rozvoji schizofrenie. Ve studiích

Tabulka 2: Přehled současných průkazů nejsilnějších genů implikovaných v patogenezi bipolární poruchy a schizofrenie (podle Craddock et al., 2006, upraveno).

Gen	Umístění na chromozómu	Důkazy u SZ	Důkazy u BP s psychózou	Důkazy u BP	Funkce genu
<i>PRODH</i>	22q11	(+)			
<i>RGS4</i>	1q23	++			
<i>Dysbindin</i>	6p22	+++++	+	+	
<i>NRG 1</i>	8p12	++++	+	+	
<i>DISC 1</i>	1q42	+++	++	+	
<i>G72/G30</i>	13q33	++		++	
<i>COMT</i>	22q11	+		+	
<i>BDNF</i>	11p13	+		+	
<i>XBP1</i>	22q12			(+)	
<i>PIP5K2A</i>	10p12	(+)		(+)	

**Legenda:** Čím více +, tím více důkazů. Hodnocení je přibližné. Tučně – geny nejsilněji implikované u obou poruch zároveň. Červeně – místa chromozomů s vazbou potvrzenou vazebnými studiemi nebo jejich metaanalýzami. (+) – nereplikované studie nebo studie s nekonzistentními výsledky.

**Zkratky:** *PRODH* – prolindehydrogenáza, *RGS4* – Regulator of G-protein Signalling 4, *NRG 1* – neuregulín 1, *DISC 1* – Disrupted in Schizophrenia 1, *COMT* – katechol-O-methyltransferáza, *BDNF* – Brain Derived Neurotrophic Factor, *XBP1* – Xhol site-binding Protein 1, *PIP5K2A* – fosfatidylinositol 5-kináza

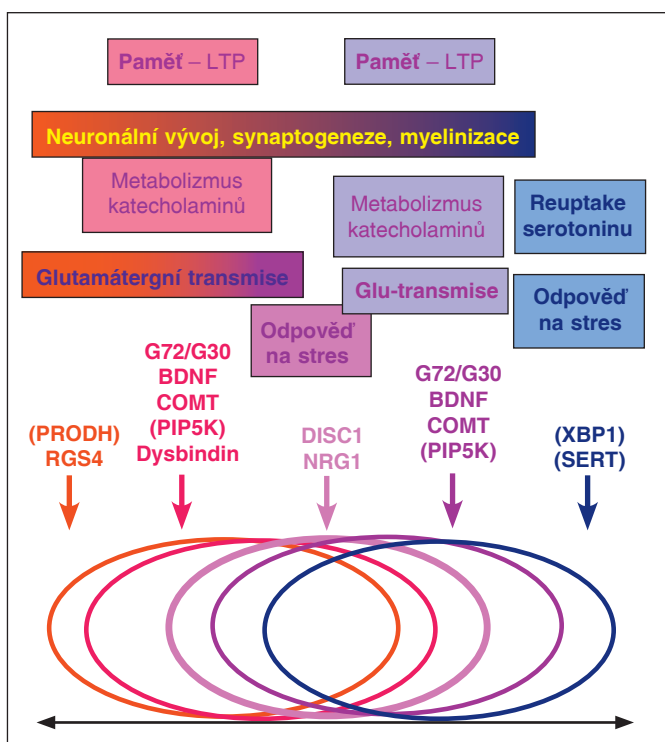
pacientů s bipolární poruchou byla nejprve zjištěna mírná asociace v podskupině pacientů s převládajícími psychotickými epizodami, asociaci s bipolární poruchou typu I identifikovala jedna nedávná studie (Breen et al., 2006).

NRG1 je jedním z genů s nejlépe prokázaným kandidátním genem pro schizofrenii a jsou důkazy pro jeho asociaci také s bipolární poruchou. NRG1 kóduje mnoho typů mRNA a zhruba 15 proteinů s širokým spektrem funkcí, které zahrnují mezibuněčnou signalizaci, interakci s ErbB-receptory, vedení axonu, synaptogenezu, diferenciaci glií, myelinizaci a neurotransmisí (Corfas et al., 2004).

Vztah DISC1 ke schizofrenii a bipolární poruše je podložen mnoha studiemi, nachází se na chromozomu 1, kde je přerušena translokací (1,11) ve skotské rodině s výskytem schizofrenie, bipolární poruchy a depresivní poruchy (viz výše). Funkce DISC1 není podrobně známa, mezi jeho funkce patří ovlivnění růstu neuritu, regulace cytoskeletu, a pravděpodobně se také podílí na řízení migrace neuronů při vývoji kortexu, remodelaci synapsí a na regulaci translace (Ishizuka et al., 2006).

G72/G30 je v současnosti nejlépe doložený kandidátní gen pro bipolární poruchu s pozitivními studiemi též u schizofrenie (Kato, 2007). Produkt G72 interaguje s D-amino-acid oxidázou (DAO nebo DAAO) a ovlivňuje v mozku hladinu D-serinu, endogenního modulátoru glycinového vazebného místa na N-methyl-D-aspartátovém glutamátovém receptoru. G72/G30 zřejmě predisponuje k psychotickému syndromu přítomnému v rámci schizofrenie nebo bipolární poruchy.

Model vztahu mezi klinickým fenotypem, dosud známými kandidátními geny a jejich možnou funkcí ukazuje obrázek 1.



**Legenda:** Elipsy znázorňují překrývající se sety genů. Červeně – geny ovlivňující rozvoj SCH, odstíny fialové – geny pro poruchy s psychotickými a afektivními symptomy a modře – geny ovlivňující poruchy nálady; SERT – serotoninový transportér, dále viz zkratky u tabulky 2. (Upraveno podle Craddock et al., 2006).

*Obrázek 1: Vztah mezi klinickým fenotypem, kandidátními geny a jejich funkcí.*

tí, sociálního a emočního vývoje a v oblasti chování (Cannon et al., 2002). Pokud je narušení vývoje přítomno u afektivní psychózy, pak nemá takový vliv a týká se pouze případů s časným začátkem věku (van Os et al., 1997). U bipolární poruchy nebo mánie není dostupných tolik studií, stávající ale ukazují odlišný obraz. Například v kohortě mužů z Izraele byly nalezeny deficity v intelektu a chování u těch jedinců, u kterých později došlo k rozvoji schizofrenie. Hospitalizování pro nepsychotickou bipolární poruchu se nelišili však od zdravých vrstevníků (Reichenberg et al., 2002). Tento nálezn potvrzují i další studie.

V souladu s vyšším narušením vývoje u schizofrenie ve srovnání s bipolární poruchou je také studie Dunedin birth cohort. V ní bylo u dětí s později rozvinutou schizofrenií zjištěno narušení všech studovaných oblastí, tedy sociálního a emočního vývoje, chování, motorického vývoje, jazyka a kognitivních funkcí. Naproti tomu se u dětí s později rozvinutou bipolární poruchou objevily potíže v sociálním a emočním vývoji a chování, ne ale v motorické oblasti, jazyka a kognitivních funkcích (Cannon et al., 2002). Nabízí se otázka, zda je u schizofrenie větší vliv genů řídících neuronální vývoj.

### Strukturální vyšetření mozku

#### Rozdíly šedé hmoty

Při morfometrickém porovnávání nálezů u bipolární poruchy a schizofrenie je nevýhodou méně dostupných studií zaměřených na bipolární poruchu. Zobrazovací studie u schizofrenie ukazují zmenšení celkového objemu mozku, konkrétně pak hipokampu, temporálního laloku a amygdaly a zvětšení postranních komor a třetí komory (Wright et al., 2000; McDonald et al., 2005). U bipolární poruchy může být zmenšení temporálního laloku a zvětšení komor podobně jako u schizofrenie přítomné, dosahuje však menšího stupně a nálezy nejsou tak konzistentní jako u schizofrenie (Bearden et al., 2001; McDonald et al., 2005). Změny velikosti mozku a hipokampu nebyly u bipolární poruchy přesvědčivě prokázány (Geuze et al., 2005). U bipolární poruchy jsou popisovány změny objemu amygdaly, některé studie našly zvětšení objemu amygdaly ve srovnání s kontrolami (Brambilla et al., 2001; Frangou et al., 2002), jedna studie našla naopak zmenšení objemu amygdaly (Blumberg et al., 2003). Při přímém porovnání s pacienty se schizofrenií bylo také zjištěno relativní zvětšení amygdaly u bipolárních pacientů (Altshuler et al., 1998; Strakowski et al., 1999), ne však ve všech studiích (Swayze et al., 1992; Pearlson et al., 1997).

#### Rozdíly bílé hmoty

U bipolární poruchy patří mezi nejlépe popsané abnormality bílé hmoty vyšší výskyt hyperintenzit v subkortikální a periventrikulární oblasti (Bearden et al., 2001). Podobná pozorování byla publikována i u schizofrenie (Davis et al., 2003), ale několik dostupných studií zaměřených na porovnání hyperintenzit u bipolární poruchy a schizofrenie svědčí o častějším výskytu hyperintenzit u bipolární poruchy (Hickie et al., 1995; Swayze et al., 1990; Lewine RR et al., 1995). Podle dvou přehledových článků existuje jen málo důkazů asociace schizofrenie s hyperintenzitami bílé hmoty (Pearlson et al., 1999; Videbech et al., 1997).

Volumetrické změny bílé hmoty u obou nemocí byly zkoumány méně zevrubně než změny šedé hmoty. U schizo-

### Neuropsychologie

U schizofrenie se popisuje mírné, ale celkové snížení kognitivních funkcí, které může být podkladem patologie této nemoci (Heinrichs a Zakzanis, 1998). U pacientů se schizofrenií je přítomno narušení exekutivních funkcí a paměti, hlavně její verbální složky. U pacientů se schizofrenií bylo oproti pacientům s bipolární poruchou a kontrolám zjištěno také snížení verbální fluence (frontotemporální okruh), u obou skupin pacientů byl nalezen horší výkon ve Wisconsin Card Sorting Test (cingulo-frontální okruh), u schizofrenních pacientů byl však tento pokles výraznější (Frangou et al., 2006). Kognitivní deficit je u pacientů se schizofrenií přítomný během akutních epizod i v období remise.

V mnoha studiích byl nalezen kognitivní deficit u pacientů s bipolární poruchou v afektivní fázi s psychotickými příznaky. V remisi ale podávají euthymní pacienti s bipolární poruchou ve většině kognitivních testů lepší výkon než pacienti se schizofrenií, jejich kognitivní funkce jsou nenarušené s výjimkou možných deficitů ve verbální paměti (Quraishi a Frangou, 2002).

### Vývoj

Jak dokládá rozsáhlá literatura, vývojové poruchy v dětském věku předcházejí rozvoj schizofrenie. Jde o poruchy v oblasti kognitivních funkcí, jazyka, motorických schopnos-



frenie bylo nalezeno zmenšení objemu bílé hmoty ve fronto-temporálních a parietálních oblastech a v corpus callosum (Sigmundsson et al., 2001; Spalletta et al., 2003). Podobně u bipolární poruchy bylo ve studii dvojčat nalezeno zmenšení objemu bílé hmoty ve frontálních oblastech (Kieseppa et al., 2003), jiná studie však změny bílé hmoty nepotvrdila (Lopez-Larson et al., 2002). Nedávná volumetrická studie porovnávající pacienty se schizofrenií a bipolární poruchou s psychotickými příznaky zjistila u obou poruch defekty bílé hmoty ve stejných oblastech – v longitudinálních a interhemisferických traktech a v přední části capsula interna (McDonald et al., 2005).

---

### Farmakoterapie a farmakologické mechanismy

---

V léčbě schizofrenie a bipolární poruchy je možné nalézt mnoho podobností i rozdílů (přehled viz Post, 1999). Nejdůležitějšími léky používanými v léčbě bipolární poruchy jsou stabilizátory nálady a naopak, stěžejními medikamenty léčby schizofrenie jsou neuroleptika a atypická antipsychotika. Toto kategorické rozdělení však není zcela přesné a jeho hranice jsou při bližším pohledu rozostřeny mnoha podobnými farmakologickými mechanismy.

Schizofrenie i mánie mohou být indukovány látkami zvyšujícími uvolňování dopaminu, jako je amfetamin a kokain (Jacobs a Silverstone, 1986) a zvýšená mezolimbická dopaminová transmise je dobře doloženým podkladem pozitivních symptomů psychózy jako takové. Léky působící antidopaminergně, tedy typická antipsychotika (neuroleptika) a antipsychotika 2. generace (atypická antipsychotika), se používají v léčbě schizofrenie i bipolární poruchy.

Neuroleptika jsou účinná v léčbě akutních epizod i profylaxi schizofrenie, jejich použití v léčbě bipolární poruchy je však omezené. Typická antipsychotika mají antimanický účinek, ale nepůsobí antidepresivně, naopak mohou zvyšovat intenzitu, délku i frekvenci depresivních fází (Ahlfors et al., 1981). Bipolární pacienti mají také oproti pacientům se schizofrenií při použití typických neuroleptik vyšší riziko rozvoje nežádoucích účinků – akutních extrapyramidových symptomů a tardivní dyskinezy (Nasrallah et al., 1988; Kane a Smith, 1982).

Atypická antipsychotika mají prokázanou účinnost v akutní i profylaktické léčbě schizofrenie i bipolární poruchy. Konkrétně bylo u bipolární poruchy prokázáno antimanické působení u olanzapinu, risperidonu, quetiapinu, ziprasidonu a aripiprazolu, antidepresivní účinek má olanzapin a quetiapin a v udržovací a profylaktické léčbě bipolární poruchy byla účinnost prokázána u olanzapinu a aripiprazolu (Jarema et al., 2005). Některá atypická antipsychotika jsou tedy v současnosti používána jako stabilizátory nálady. Toto jejich široké indikační zaměření odpovídá spojitému modelu bipolární poruchy a schizofrenie.

Respondéry na profylaxi atypickými antipsychotiky však představuje zřejmě pouze podskupina pacientů s bipolární poruchou (Grof, 2003). Tito pacienti jsou charakterizováni atypickými rysy v mánii a depresi, časté jsou symptomy inkongruentní s náladou. V rodinné anamnéze se nalézají psychotické poruchy nebo chronická psychiatrická onemocnění. Mezi epizodami mánie a deprese se u těchto pacientů nacházejí residuální příznaky, v dlouhodobém průběhu převládají mánie. Častá je komorbidita s jinými psychiatrickými poruchami, hlavně s alkoholizmem a abúzem návykových látek.

Atypická antipsychotika sdílejí ve srovnání s neuroleptiky v léčbě bipolární poruchy a schizofrenie mnohé charakteristiky: u obou skupin pacientů mají méně vedlejších nežádoucích účinků, jejich spektrum účinku je širší, u schizofrenie zahrnuje negativní symptomy a u bipolární poruchy depresivní nepychotické fáze bipolární poruchy. S antidepresivní účinností mohou souviset ojedinělé případy exacerbace mánie riperidonem (Diaz, 1996; Koek a Kessler, 1996; Schnierow a Graeber, 1996; Barkin et al., 1997) a olanzapinem (Reeves et al., 1998; London, 1998), ale ne klozapinem.

Léky používané v psychiatrii primárně jako stabilizátory nálady, tedy lithium, a antiepileptika karbamazepin a valproát, však mají v léčbě schizofrenie omezené užití. V léčbě akutní schizofrenie se mohou použít pouze adjuvantně, a i tak s nejednoznačnými výsledky. Karbamazepin byl s úspěchem použit u pacientů s agresí a násilným chováním a valproát přidáný k olanzapinu nebo risperidonu pacientům s akutní atakou schizofrenie vedl k signifikantnímu snížení závažnosti schizofrenních symptomů (Casey et al., 2003). Lithium jako adjuvantní medikace může posilovat účinnost antipsychotik u nemocných s rezistentní schizofrenií, zlepšovat afektivní symptomy a kontrolovat impulzivitu nebo násilné chování (Seifertová et al., 2003). Žádný ze stabilizátorů nálady není účinný v prevenci dalších epizod schizofrenie. Relativní omezení účinnosti lithia, valproátu a karbamazepinu na bipolární poruchu odpovídá diskretnímu modelu bipolární poruchy a schizofrenie.

Diskretní model podporuje také další rozdíl, a sice v použití kalciových blokátorů, jako je verapamil a nimodipin. Tyto léky mohou být účinné v léčbě akutní mánie (Höschl a Kožený, 1989), ale mohou vést k exacerbaci symptomů schizofrenie (Pickar et al., 1987).

Antidepresiva a benzodiazepiny se používají u obou poruch jako přídatné léky. Mezi nové léky, které se zdají být účinné u bipolární poruchy i schizofrenie, patří inhibitor proteinkinázy C tamoxifen a omega-3 nenasycené mastné kyseliny (Bebchuk et al., 2000; Stoll et al., 1999).

Značné podobnosti jsou u obou nemocí v oblasti nefarmakologických postupů. Dobře prokázanou, vysoce úspěšnou léčbou u těžké deprese, mánie i schizofrenie je ECT (Fink, 1979). Také v případě repetitivní transkraniální magnetická rezonance jsou pozitivní výsledky studií zaměřených na léčbu psychotické symptomatiky i bipolární deprese a kazuistiky ukazují možnost účinnosti i v léčbě mánie.

V oblasti farmakoterapie tedy nacházíme mnohé společné i odlišné rysy. Diskretnímu modelu bipolární poruchy a schizofrenie odpovídají odlišnosti v akutní terapii obou nemocí – neuroleptika nemají prokázanou účinnost v léčbě depresivní fáze, monoterapie lithiem a antiepileptiky není účinná v léčbě schizofrenní psychózy. Se spojitým modelem je konzistentní antimanické, antidepresivní a profylaktické působení v léčbě bipolární poruchy, které je prokázáno u některých atypických antipsychotik.

---

### Závěr

---

Skutečnost, že určitá část genetické predispozice pro schizofrenii a bipolární poruchu je oběma poruchami sdílená, je v současné době konzistentně doložena rodinnými, vazebnými i molekulárně genetickými studiemi. Sdílená predispozice je pravděpodobně podkladem společných pa-

tofyziologických mechanismů, které se odrážejí například v analogické symptomatice a v existenci terapeutických postupů účinných u obou poruch. K rozvoji plně vyjádřené nemoci je však zřejmě nutná kombinace těchto společných genetických činitelů s dalšími genetickými a jinými faktory, které určují rozvoj nemoci směrem k bipolární poruše nebo schizofrenii, a jsou pro tyto poruchy unikátní. Tyto faktory vedou nejen k odlišnostem v klinické prezentaci a léčbě obou nemocí, ale u pacientů se schizofrenií se projevují

také větším postižením vývoje, kognitivních funkcí a sedé i bílé hmoty mozkové.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR8564.*

MUDr. Pavla Stopková  
Psychiatrické centrum Praha  
Ústavní 91, Praha 8 – Bohnice, 181 03  
Tel.: 266003331, fax 266003366  
E-mail: stopkova@pcp.lf3.cuni.cz

Do redakce došlo: 21. 12. 2006  
K publikaci přijato: 20. 3. 2007

## LITERATURA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (text revision) 2000. Washington, DC: Author.
- Ahlfors UG, Baastup PC, Dencker SJ, Elgen K, Lingjaerde O, Pedersen V, et al. Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. A comparison with lithium *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1981;64:226-37.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998;55, 663-664.
- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998 Sep;50(2-3):143-51.
- Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry.* 2004 Feb;184:110-7.
- Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2002;7(4):405-11.
- Barkin JS, Pais Jr. VM, Gaffney MF. Induction of mania by risperidone resistant to mood stabilizers. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997;17, 57-58.
- Baron M. Manic-depression genes and the new millennium: poised for discovery. *Mol Psychiatry.* 2002;7(4):342-58.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar disorder: a critical review. *Bipolar Disorders* 2001, 3, 106-150.
- Bebchuk JM, Arfken CL, Dolan-Manji S, Murphy J, Hasanat K, Manji HK. A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(1):95-7.
- Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV, Henriksen TB. Congenital malformations, stillbirths, and infant deaths among children of women with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(7):674-9.
- Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003;60, 1201-1208.
- Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients. *J. Psychiatr. Res.* 2001;35, 313-322.
- Breen G, Prata D, Osborne S, Munro J, Sinclair M, Li T, Staddon S, Dempster D, Sainz R, Arroyo B, Kerwin RW, St Clair D, Collier D. Association of the dysbindin gene with bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry.* 2006;163(9):1636-8.
- Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, Poulton R. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(5):449-56.
- Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):12-24.
- Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:182-192.
- Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006;32(1):3-8.
- Corfas G, Velardez MO, Ko CP, Ratner N, Peles E. Mechanisms and roles of axon-Schwann cell interactions. *J Neurosci.* 2004 Oct 20;24(42):9250-60.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull.* 2006 Jan;32(1):9-16.
- Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, Buxbaum J, Haroutunian V. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Archives of General Psychiatry* 2003, 60, 443-456.
- Diaz SF. Mania associated with risperidone use. *J. Clin. Psychiatry* 1996;57, 41-42.
- Egeland JA. An epidemiologic and genetic study of affective disorders among the Old Order Amish. In: Papolos DF, Lachman HM, eds. Genetic studies in affective disorders: overview of basic methods, current directions, and critical research issues. John Wiley, New York, 1994;pp.70-90.
- Fink M. Efficacy of ECT. *Lancet.* 1979;2(8155):1303-4.
- Frangou S, Dakhil N, Landau S, Kumari V. Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia. *Bipolar Disord.* 2006;8(1):47-55.
- Frangou S, Hadjulis M, Chitnis X, Baxter D, Donaldson S, Raymont V. The Maudsley bipolar disorder project: brain structural changes in bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2002;4, 123-124.
- Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, Denicoff K, Dunn RT, Kimbrell TA, Cora-Locatelli G, Post RM. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord.* 1998;48(2-3):91-104.
- Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2005; 10:160-184.
- Grof P. Selecting effective long-term treatment for bipolar patients: monotherapy and combinations. *J Clin Psychiatry* 2003;64[suppl 5]:53-61.
- Hafner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, der Heiden W. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1999 Aug;100(2):105-18.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 1998;12(3):426-45.
- Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, ten Have M, van Os J. Cannabis use and expression of mania in the general population. *J Affect Disord.* 2006 Oct;95(1-3):103-10.
- Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37 (3): 151-160.
- Hoschl C, Kozény J. Verapamil in affective disorders: a controlled, double-blind study. *Biol Psychiatry.* 1989;25(2):128-40.
- Ishizuka K, Paek M, Kamiya A, Sawa A. A review of Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC1): neurodevelopment, cognition, and mental conditions. *Biol Psychiatry.* 2006;59(12):1189-97.



- Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997 Dec 19;28(2-3):111-25.
- Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):79-91.
- Jacobs D, Silverstone T. Dextroamphetamine-induced arousal in human subjects as a model for mania. *Psychol Med*. 1986;16(2):323-9.
- Jarema M., Hotujac L., Oral E.T., Rybakowski J., Sartorius N., Svestka J. Treatment of Bipolar Disorders with Second Generation Antipsychotic Medications. *Neuroendocrinol Lett Vol.26 (Suppl.1) August 2005*.
- Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Archives of General Psychiatry* 1982;39:473-81.
- Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Feb;61(1):3-19.
- Katsel P, Davis KL, Haroutunian V. Variations in myelin and oligodendrocyte-related gene expression across multiple brain regions in schizophrenia: A gene ontology study. *Schizophr Res* 2005;79:157-173
- Kaymaz N, van Os J, de Graaf R, Ten Have M, Nolen W, Krabbendam L. The impact of subclinical psychosis on the transition from subclinical mania to bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006; [Epub ahead of print]
- Ketter TA, Wang PW, Becker OV, Nowakowska C, Yang Y. Psychotic bipolar disorders: dimensional similar to or categorically different from schizophrenia? *J Psychiatr Res*. 2004;38(1):47-61.
- Kieseppa T, van Erp TG, Haukka J, Partonen T, Cannon TD, Poutanen VP, Kaprio J, Lonnqvist J. Reduced left hemispheric white matter volume in twins with bipolar I disorder. *Biological Psychiatry* 2003, 54, 896-905.
- Koek RJ, Kessler CC. Probable induction of mania by risperidone. *J. Clin. Psychiatry* 1996;57, 174-175.
- Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence-conditional on genetic risk. *Schizophr Bull*. 2005;31(4):795-9.
- Kravariti E, Dixon T, Frith C, Murray R, McGuire P. Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2005;74(2-3):221-31.
- Lewine RR, Hudgins P, Brown F, Caudle J, Risch SC. Differences in qualitative brain morphology findings in schizophrenia, major depression, bipolar disorder, and normal volunteers. *Schizophr Res* 1995; 15 (3): 253-259.
- Lewis CM, Levinson DF, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2003;73(1):34-48.
- London JA. Mania associated with olanzapine. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1998;37, 135-136.
- Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2002, 52, 93-100.
- MacIntyre DJ, Blackwood DH, Porteous DJ, Pickard BS, Muir WJ. Chromosomal abnormalities and mental illness. *Mol Psychiatry*. 2003;8(3):275-87.
- Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten JP, Van Os J. Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol Med*. 1998;28(4):871-9.
- McDonald C, Bullmore E, Sham P, Chitnis X, Suckling J, MacCabe J, Walshe M, Murray RM. Regional volume deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: computational morphometry study. *Br J Psychiatry*. 2005;186:369-77.
- Murray RM, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2004;71(2-3):405-16.
- Nasrallah HA, Churchill CM, Hamdan-Allan GA. Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1988;145:1455-6.
- Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res*. 2000;45(1-2):21-8.
- Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(9):844-50.
- Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*. 2004;9(1):14-27.
- Papoulos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R, Shprintzen RJ. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry*. 1996;153(12):1541-7.
- Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, Federman EB, Chase GA, Petty RG, Tien AY. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 1997;41, 1-14.
- Pearlson GD. Structural and functional brain changes in bipolar disorder: a selective review. *Schizophr Res* 1999; 39 (2): 133-140.
- Pickar D, Wolkowitz OM, Doran AR, Labarca R, Roy A, Breier A, Narang PK. Clinical and biochemical effects of verapamil administration to schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(2):113-8.
- Post RM. Comparative pharmacology of bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Res*. 1999 Sep 29;39(2):153-8.
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*. 2002;72(3):209-26.
- Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, Mark M, Kaplan Z, Davidson M. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(12):2027-35.
- Reeves RR, McBride WA, Brannon GE. Olanzapine-induced mania. *J. Am. Osteopath. Assoc*. 1998;98, 549-550.
- Schnierow BJ, Graeber DA. Manic symptoms associated with initiation of risperidone. *Am. J. Psychiatry* 1996;153, 1235-1236.
- Segurado R, Detera-Wadleigh SD, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul;73(1):49-62.
- Seifertová D, Praško J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch. 2003. Psychiatrické centrum Praha.
- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*. 2005 Mar;19(2):187-94.
- Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *American Journal of Psychiatry* 2001;158, 234-243.
- Spalletta G, Tomaiuolo F, Marino V, Bonaviri G, Trequattrini A, Caltagirone C. Chronic schizophrenia as a brain misconnection syndrome: a white matter voxel-based morphometry study. *Schizophrenia Research* 2003, 64, 15-23.
- St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Gosden C, Evans HJ. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*. 1990;336(8706):13-6.
- Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999;56, 254-260.
- Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, Cress KK, Marangell LB. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(5):407-12
- Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Ehrhardt JC, Yuh WT. Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder. Ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47 (11): 1054-1059.
- Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 1992;31, 221-240.
- Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*. 2003;362(9386):798-805.
- Torrey EF. Epidemiological comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 1999;39(2):101-6.
- van Os J, Jones P, Lewis G, Wadsworth M, Murray R. Developmental precursors of affective illness in a general population birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(7):625-31.
- Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96 (3): 157-168.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):16-25.