

Preklad

Rozdielne genetické pozadie schizofrénneho spektra psychóz: Štúdia dvojčiat

Podľa pôvodnej práce Franzek, E., Beckmann, H.:

Different Genetic Background of Schizophrenia Spectrum Psychoses: A Twin Study.

(Am. J. Psychiatry, 155, 1998, č. 1, s. 76–83)

spracoval Matej Koniar

Súhrn

Cieľ: Autori referujú o systematickej štúdií indexu dvojčiat trpiacich psychózou zo schizofrénneho spektra. Pomocou rôznych diagnostických systémov skúmali konkordanciu dvojčiat, rodinnú anamnézu, frekvenciu a závažnosť pôrodných komplikácií u 22 párov jednovaječných a 23 párov dvojvaječných dvojčiat.

Metóda: Všetky dvojčatá v regióne Dolné Franky (Nemecko) narodené po roku 1930 a hospitalizované pre psychiatrickú diagnózu. Zygocita bola založená na molekulovogenetických metodikách a dotazníku zygocity. Dvaja psychiatri pracujúci nezávisle od seba formulovali diagnózy podľa DSM-III-R kritérií a Leonhardovej nozológie.

Výsledky: Zistila sa významne rozdielna konkordancia v diagnostických podskupinách – konkordancia monozygotných dvojčiat bola výrazne vyššia ako pri dizygotných iba v dvoch z nasledujúcich piatich podskupín (podskupiny 1 a 3):

1. striktné schizofrénie podľa DSM-III-R: monozygotné 85,7 %, dizygotné 25,0 %,
2. schizofreniformné (schizoformné), schizoafektívne a bludové (paranoidné) poruchy a psychotické poruchy inak bližšie nešpecifikované podľa DSM-III-R: monozygotné 47,1 %, dizygotné 30,8 %,
3. nesystematické schizofrénie podľa Leonharda: monozygotné 88,9 %, dizygotné 25,0 %,
4. systematické schizofrénie podľa Leonharda: monozygotné páry chýbali, dizygotné 0 %,
5. cykloidné psychózy podľa Leonharda: monozygotné 38,5 %, dizygotné 36,4 %. Pri cykloidných psychózach a menej výrazných alebo nápadných podmienkach podľa DSM-III-R schizofreniformných, schizoafektívnych, bludových (paranoidných) poruchách a inak nešpecifikovaných psychotických poruchách. Postihnuté dvojčatá trpeli podstatne závažnejšími pôrodnými komplikáciami než ich zdravé dvojčatá. Ani jednému z 37 jednovaječných dvojčiat nebola diagnostikovaná systematická schizofrénia, kým 6 z 25 dizygotných dvojčiat malo túto diagnózu.

Záver: Výsledky štúdie naznačujú, že schizofrénne spektrum psychóz môže pozostávať z klinicky a etiologicky heterogénnych podskupín s odlišným genetickým pozadím.

Kľúčové slová: dvojčatá, psychóza, schizofrénia, Leonhardova nozológia, psychiatria.

Diagnostický koncept schizofrénie je od začiatku otvorený pre diskusiu. Výrazne to nezmenili ani moderné funkčné a teoretické diagnostické systémy. Ako stručne zdôrazňuje nasledujúci citát, k nápadnému pokroku vo výskume schizofrénie stále niečo chýba: „Momentálne máme k dispozícii výkonné genetické, biochemické a mozog zobrazovacie techniky. Napriek tomu je tu rozširujúca sa priepasť medzi týmto vývojom a pokrokom v našom chápaní etiológie schizofrénie.“ Leonhardova klasifikácia endogénnych psychóz je pomerne neznáma, napriek tomu mnoho štúdií poukazuje na jej validitu a reliabilitu.

Táto klasifikácia je vysokooperacionalistická a je založená na sofistikovanom klinickom opise a hierarchicky štruktúrovanej symptomatike vyskytujúcej sa počas dlhoročného priebehu psychiatrických ochorení. Diagnózy založené na Leonhardovom triedení môžu byť stanovené len v prípade, ak sú prítomné všetky klinické symptómy; t. j., diagnóza nesmie byť pridelená, ak chýbajú charakteristické symptómy. To je hlavný rozdiel medzi Leonhardovým triedením a operacionálnymi diagnostickými symptómami, ktoré vyžadujú prítomnosť niektorých, ale nie všetkých, špecifických symptómov z triedy symptómov. Podľa Leonharda symptomatika schizofrénii (DSM-III-R, kritéria A) má byť

delená do troch jednoznačných klinických a nozologických podskupín: cykloidné psychózy, nesystematické a systematické schizofrénie.

Cykloidné psychózy majú fázový priebeh, podobný bipolárnej poruche. „Schizofrénne symptómy“ sú často zvýraznené v priebehu akútnych fáz. Úplná remisia a absencia reziduálnych symptómov sú charakteristické vlastnosti cykloidných psychóz. Pre ich polymorfny klinický obraz ich možno nájsť v mnohých diagnostických kategóriách s použitím kritérií DSM-III-R, od bipolárnych porúch nálad s psychotickou symptomatikou až po striktno definovanú schizofréniu. Obzvlášť v raných fázach choroby sa cykloidné psychózy podobajú systematickým schizofréniam.

Skúsení a vyškolení psychiatri ľahko odlišujú nesystematické schizofrénie od cykloidných psychóz. Nesystematické schizofrénie sú tiež rozšírené v širokom rozsahu DSM-III-R. Väčšinou ale splňajú „prísne“ DSM-III-R kritériá pre schizofréniu. Systematické schizofrénie majú obvyčajne záľadnú začiatok s chronickým priebehom, sú progresívne a bez remisie. Dajú sa spoľahlivo odlišiť od nesystematických schizofrénii. Podľa DSM-III-R takmer všetky systematické schizofrénie naplňajú prísne kritériá pre schizofréniu. Rodinné štúdie odhalili vysokú familiárnu záťaž pre nesystematické schizofrénie, ale nižšiu rodinnú záťaž pre sústavne (systematické) schizofrénie a cykloidné psychózy.

V najnovšej literatúre sa rozporné výsledky získané výskumom schizofrénie obvykle prijímajú ako indikácia polygénneho a heterogénneho prenosu v kombinácii s nepriaznivými faktormi prostredia. Napriek tomu otázka, ktorá musí byť zodpovedaná, znie, či a ako schizofrénia a kvázischizofrénne psychózy predstavujú v skutočnosti kontinuum chorôb bez jasnej hranice, alebo nakoľko predstavujú rôzne ochorenia s rôznou etiológiou.

Štúdie dvojčiat sa usilujú o prínos v tejto oblasti. Diagnostiky boli určené podľa DSM-III-R kritérií a Leonardovou klasifikáciou endogénnych psychóz. Skúmala sa konkordancia u monozygotných a dizygotných dvojčiat, výskyt duševných ochorení v rodinách a frekvencia a závažnosť pôrodných komplikácií.

Metóda

Vzorka zahŕňa všetky dvojčatá narodené po roku 1930 najmenej raz prijaté na jednu z regionálnych psychiatrických kliník. Psychiatrické diagnostiky sa pridelovali podľa ICD-9. Začali výberom všetkých dvojčiat pomocou ICD-9 diagnostiky schizofrénie (kategórie 295.0–295.9) a paranoidných syndrémov (297.0–297.9). Na začiatku štúdie musel index dvojčiat spĺňať DSM-III-R kritériá pre nasledovné poruchy: schizofrénie (295,1, 295,2, 295,3, 295,6, 295,9), bludné (paranoidné) poruchy (297,10), inak neuvedené psychotické poruchy (298), schizofreniformné poruchy (295,4) a schizoafektívne poruchy (295,7) – a teda kategórie zo schizofrénneho spektra, podľa definície psychózy. Toto diagnostické obmedzenie vylúčilo so štúdie pacientov s cykloidnou psychózou podľa DSM-III-R kritérií pre bipolárnu afektívnu poruchu so psychotickými symptómami. Na štúdiu sa zúčastnili iba dvojčatá rovnakého pohlavia. Diagnostika zygocity bola pevne určená molekulovou genetickou

metódou s vysokopolymorfnými mikrosatelitmi a dotazníkom zygocity.

Diagnóza

Diagnostickú prácu vykonávali dvaja skúsení psychiatri, ktorí osobne dvojčatá skúmali. Prvý autor kontaktoval dvojčatá listom a telefonicky. Po získaní súhlasu bola väčšina z dvojčiat navštívená doma, alebo prišli do nemocnice. Prvý autor diagnostikoval jedno z dvojčiat a pokým nemal sformulovanú jeho diagnózu, druhé dvojča nebolo diagnostikované druhým autorom. Druhý autor nezískal informácie o diagnóze od prvého autora, pokým sa nezaangažoval do špecifických diagnóz podľa DSM-III-R a Leonhardovej klasifikácie. Dostali sa k nemu však všetky relevantné informácie okrem rodinnej anamnézy, záznamu o matkiných pôdoch a psychickým stave druhého dvojčaťa.

Bol použitý metodologický prístup, ktorý minimalizoval pravdepodobnosť ovplyvnenia diagnózy jedného dvojčaťa druhým, čo by bolo možné, pokiaľ by obe dvojčatá z páru boli vyšetřované jedným psychiatrom. Keďže druhý autor poznal počas svojej práce iba jedno dvojča, nebol schopný diagnostikovať zygocitu. Keďže prvý autor poznal obe dvojčatá, mohol vyvodiť závery týkajúce sa zygocity porovnaním vzhľadom na dvojčiat. Rovnako ako druhý autor tiež nepoznal diagnózu zygocity na základe molekulovogenetickej metódy. Leonhardove diagnostiky boli založené na jeho pôvodnom opise endogénnych psychóz. V predchádzajúcich štúdiách reliability boli dosiahnuté vysoké kappa hodnoty použitím DSM-III-R kritérií a Leonhardovej klasifikácie.

Vymedzenie konkordancie dvojčiat

Konkordancia dvojčiat môže byť vypočítaná buď párovou alebo probandovou metódou. Párová hodnota je vhodná pre štatistické hodnotenie sadzby konkordancie jednovaječných a dvojvaječných dvojčiat. Z probandovej metódy vyplýva, že páry, kde sú postihnuté obe dvojčatá, musia byť započítané dvakrát. Táto metóda výpočtu predpokladá, že index dvojčiat sa systematicky zisťoval, a tak umožnil presné porovnanie konkordancných škál s hodnotami rodinnej záťaže v rodinných štúdiách.

Zhoda kritérií bola odstupňovaná podľa definícií Gotesmana, Shieldsa a Fischera a. i. do troch skupín: K1 (presné definície), K2 (stredné definície) a K3 (široká definícia). Zhoda skupín podľa DSM-III-R. K1 (striktné): diagnóza oboch bola totožná. K2 (uprostred): dvojča malo diagnostikovanú schizofréniu a druhé diagnózu z kategórie 295.4, 295.7, 297, alebo 298. K3 (široká definícia): druhé dvojča trpí alebo trpelo inými príslušnými duševnými poruchami podľa DSM-III-R, okrem mentálnej retardácie a demencie. Pár bol definovaný ako disharmonický, teda v nezhode, pokiaľ druhé dvojča nikdy netrpelo duševnou poruchou a v čase vyšetřovania bolo posúdené ako zdravé. Zhoda skupín podľa Leonarda. K1 (striktné): diagnóza dvojčiat bola totožná. K2 (uprostred): Diagnóza dvojčiat nie je totožná, ale druhé dvojča trpelo inou psychózou schizofrénneho spektra. K3 (široký), definície a nesúlad kritérií boli rovnaké ako pri DSM-III-R.

Rodinná anamnéza

Vyšetrovanie výskytu duševných ochorení v rodinách dvojčiat bolo založené na štúdiu rodinnej anamnézy. Všetci žijúci členovia rodín trpiaci nejakým duševným ochorením osobne prešli pološtruktúrovaným interview (SADS-LA). K dispozícii boli všetky nemocničné záznamy živých i mŕtvych rodinných členov, ktorí niekedy boli psychiatricky hospitalizovaní.

Všetky žijúce matky (78 %) a otcovia (38 %) boli osobne preverení pomocou SADS-LA. Pre zhodnotenie rodinnej zaťažky boli použité len údaje o rodičoch a súrodencoch. Choré dvojčatá z párov neboli započítané.

Pôrodné komplikácie

Autori preskúmali nemocničné záznamy, kládli otázky dvojčatám samotným a všetkým ešte žijúcim matkám. Tento prístup sa zdal dostatočný pre prínos validných a reliabilných výsledkov. Pôrodné komplikácie sa hodnotili stanovením rozsahu závažnosti pôrodných komplikácií. Potom sa porovnali zdravé dvojčatá s chorými v disharmonických pároch a vážnejšie postihnuté dvojčatá so svojim dvojčaťom v zhodnom páre. Definícia toho, ktoré dvojča trpelo závažnejším postihnutím, bola založená na veku, v ktorom ochorenie prepuklo, frekvencii a trvaní hospitalizácie, sociálnych kompetenciách a základnom klinickom dojme v čase vyšetrovania.

Výsledky

Od roku 1960 do roku 1989 sa systematicky skúmalo viac ako 25 000 nemocničných záznamov a našlo sa 371 dvojčiat, ktoré boli hospitalizované najmenej raz v skúmanom regióne. To znamená, že jeden zo 67 pacientov bolo dvojča, čo je približne v súlade so všeobecným výskytom dvojčiat v populácii.

Podľa záznamov bolo zo zvyšných 321 párov 50 dvojčiat z páru zosnulých, 204 bolo rovnakého pohlavia a 117 opačného. Podľa tabuliek bolo 101 dvojčiat rovnakého pohlavia postihnutých endogénnou psychózou, kým iné mali diagnózy, ako neuróza, porucha osobnosti, užívanie drog alebo alkoholu, demencia alebo iné organické ochorenie mozgu.

63 dvojčiat z 52 párov malo jednu z nasledujúcich ICD-9 diagnóz: schizofrénne psychózy (kategórie 295.0 až 295.9) alebo paranoidné syndrómy (297.0 až 297.9). Od roku 1989 registrovala štátna nemocnica Lohr počítačovým programom všetky dvojčatá. Roku 1994 to vyústilo v nájdení 12 párov dvojčiat rovnakého pohlavia, z čoho 14 ich spĺňalo kritériá pre štúdiu. V štyroch zo 64 párov jedného pohlavia, ktoré boli k dispozícii, bolo jedno dvojča mŕtve. 10 párov zo zostávajúcich 60 párov sa na štúdiu odmietli podieľať. V piatich pároch nespĺňalo dvojča DSM-III-R kritériá pre niektorú psychózu zo schizofrénneho spektra. Tak sa získali dáta pre 45 párov rovnakého pohlavia (22 ženy, 23 muži).

Demografické údaje

Priemerný vek 45 párov dvojčiat zúčastnených na štúdiu bol v čase vyšetrovania 40 rokov (SD = 13, rozsah = 22–

65). Priemerný vek 22 párov jednovaječných dvojčiat bol 41 rokov (SD = 12, rozsah = 22–63) a u 23 párov dvojvaječných to bolo 40 rokov (SD = 14, rozsah = 20–65). Priemerný vek v čase prvej hospitalizácie bol 20 rokov u mužov a 22 rokov u žien. Prepuknutie choroby a prvá hospitalizácia sa konala zvyčajne približne v rovnakom čase. U 58 (93,5 %) zo 62 psychotikov predchádzalo od vypuknutia ochorenia k vyšetreniu obdobie viac ako 5 rokov. U 26 z nich (41,9 %) bolo toto obdobie dlhšie ako 19 rokov.

Diagnostika zygocity

Výskumníkom sa podarilo získať vzorky krvi od oboch dvojčiat v 39 pároch (87 %). Diagnóza určovaná na základe molekulovogenetických a dotazníkových metód bola identická v 38 prípadoch (97,4 %). Dvojčatá z piatich párov odmietli poskytnúť vzorky krvi. V jednom prípade nebola získaná krv vhodná pre molekulovú genetickú analýzu. V šiestich (13 %) z 45 párov bola preto diagnóza zygocity založená výhradne na dotazníku. V štúdiu sa vyskytlo teda 22 monozygotných a 23 dizygotných párov.

Konkordancia dvojčiat

Spomedzi 17 zhodných párov, kde sa u oboch dvojčiat rozvinula psychóza schizofrénneho spektra, sa zistil interval kratší než 1 rok v štyroch pároch (23,5 %), menej než 5 rokov v deviatich pároch (52,9 %) a menej než 9 rokov v troch pároch (17,6 %). Iba v prípade jedného páru (5,9 %) bol interval dlhý 16 rokov.

Výsledky sú sumarizované v tabuľkách. Tabuľka 1 ukazuje párovú konkordanciu a tabuľka 2 prezentuje všetky zložky štatistického hodnotenia týchto dát. Tabuľka 3 znázorňuje konkordanciu medzi probandmi. 4 páry sa zhodovali v zhode s K3 kritériami. 4 dvojčatá z tejto skupiny mali diagnózu poruchy osobnosti (podľa DSM-III-R) a jedno z nich trpelo viac ako 10 rokov chronickou nespavosťou.

Obe konkordancie celkovej skupiny so schizofréniou (skupina K1+K2) sa líšili iba nevýznamne od konkordancií metaanalýz štúdií dvojčiat z rokov medzi 1928 a 1991 (prob. konkordancia pre monozygotné dvojčatá: 65 % v tejto štúdiu, proti 58 % v metaanalýzach; dizygotné: 28 % vs. 15 %, párová konkordancia pre monozygotné: 50 % vs. 55 %; dizygotné: 22 % vs. 11 %).

Použitím konzervatívnych testov pre proporcie sa získali štatisticky významné rozdiely na úrovni 5 % medzi konkordanciou monozygotných a dizygotných dvojčiat v skupine nesystematických schizofrénii podľa Leonhardovej klasifikácie. Tak to bolo aj v skupine, ktorá spĺňala striktné kritériá pre schizofréniu podľa DSM-III-R. Pri použití Fisherovho presného testu pravdepodobnosti s presnými hodnotami p, boli štatisticky významné rozdiely potom ešte evidentnejšie. Pre schizofrénne spektrum psychóz, skupinu K1: $p = 0,02$, K1+K2: $p = 0,02$, K1+K2+K3: $p = 0,006$; pre striktné DSM schizofrénie, K1: $p = 0,01$, K1+K2: $p = 0,01$, K1+K2+K3: $p = 0,0002$; pre nesystematické schizofrénie, K1: $p = 0,008$, K1+K2: $p = 0,008$, K1+K2+K3: $p = 0,006$.

Tabuľka 1. Párová konkordancia 45 monozygotných a dizygotných párov pre schizofrénne spektrum psychóz.

	konkordantné skupiny	monozygotné páry			dizygotné páry			proporčný test (p)
		n	%	zhodnosť veku %	n	%	zhodnosť veku %	
Schizofrénne spektrum psychóz; 22 monozygotných, 23 dizygotných	K1	10	46	50	4	17	24	<0,10
	K1+K2	11	50	55	5	22	31	<0,10
	K1+K2+K3	14	64	70	6	26	37	<0,05
DSM-III-R								
Schizofrénia; 9 monozygotných, 12 dizygotných	K1	6	67	67	2	17	18	<0,10
	K1+K2	7	78	78	3	25	27	<0,05
	K1+K2+K3	9	100		3	25	27	<0,01
Schizofreniformné, schizoafektívne, paranoidné poruchy, inak nešpecifikované psychotické poruchy; 13 monozygotných, 11 dizygotných	K1	4	31	36	2	18	21	nesignif.
	K1+K2	4	31	36	2	18	21	nesignif.
	K1+K2+K3	5	39	45	3	27	32	nesignif.
Leonhardova klasifikácia								
Systematické schizofrénie; 0 monozygotných, 6 dizygotných	K1	0	0		0	0		
	K1+K2	0	0		0	0		
	K1+K2+K3	0	0		0	0		
Nesystematické schizofrénie; 11 monozygotných, 8 dizygotných	K1	9	82	82	2	25	27	<0,05
	K1+K2	9	82	82	2	25	27	<0,05
	K1+K2+K3	11	100		4	50	53	<0,05
Cykloidné psychózy; 11 monozygotných, 9 dizygotných	K1	3	27	33	2	22	26	nesignif.
	K1+K2	3	27	33	2	22	26	nesignif.
	K1+K2+K3	3	27	33	2	22	26	nesignif.

Konkordancia je striktne vymedzená v skupine K1 a široko v skupine K1+K2+K3. Skupiny K1+K2 sú v strede a sú najvhodnejšie pre porovnanie s najdôležitejšími štúdiami dvojčiat v literatúre.

Tabuľka 2. Štatistické vyhodnotenie párovej konkordancie 45 párov dvojčiat pre schizofrénne spektrum psychóz, podľa konzervatívneho-proporčného testu.

Diagnostická skupina	konkordantné skupiny	Štandardná odchýlka		95% interval spoľahlivosti		Proporčný test		
		monozyg.	dizygot.	monozyg.	dizygot.	z	p	
Celkovo	K1	0.11	0.08	24-68	1-33	1.77	0.08	
	K1+K2	0.11	0.08	28-72	4-40	1.65	0.10	
	K1+K2+K3	0.10	0.09	44-88	8-44	2.26	0.002	
DSM-III-R								
Schizofrénia	K1	0.16	0.11	36-98	0-39	1.88	0.06	
	K1+K2	0.14	0.13	59-100	1-50	1.97	0.05	
	K1+K2+K3	0.00	0.13	100	0-50	2.99	0.003	
Schizofreniformné, schizoafektívne, paranoidné poruchy, inak nešpecif. psychotické poruchy	K1	0.13	0.12	6-56	0-41	0.26	nesignif.	
	K1+K2	0.13	0.12	6-56	0-41	0.26	nesignif.	
	K1+K2+K3	0.14	0.13	12-66	2-52	0.19	nesignif.	
Leonhardova klasifikácia								
Nesystematické schizofrénie	K1	0.12	0.15	59-100	0-55	2.02	0.04	
	K1+K2	0.12	0.15	59-100	0-55	2.02	0.04	
	K1+K2+K3	0.00	0.18	100	15-85	2.07	0.04	
Cykloidné psychózy	K1	0.13	0.14	2-53	0-49	0.26	nesignif.	
	K1+K2	0.13	0.14	2-53	0-49	0.26	nesignif.	
	K1+K2+K3	0.13	0.14	2-53	0-49	0.26	nesignif.	

Tabuľka 3. Konkordancia monozygotných a dizygotných probandov pre schizofréne spektrum psychóz.								
	konkordantné skupiny	monozygotní			dizygotní			Pomer monozyg./dizyg.
		N	%	zhodnosť veku %	N	%	zhodnosť veku %	
Schizofréne spektrum psychóz; 31 monozygotných, 25 dizygotných	K1	19	61	65	6	24	33	2.54
	K1+K2	20	65	69	7	28	38	2.32
	K1+K2+K3	23	74	79	8	32	44	2.31
DSM-III-R								
Schizofrénia; 14 monozygotných, 12 dizygotných	K1	11	79	79	2	17	18	4.65
	K1+K2	12	86	86	3	25	27	3.44
	K1+K2+K3	14	100		3	25	27	4.00
Schizofreniformné, schizoafektívne, paranoidné poruchy, inak nešpecif. psychotické poruchy; 17 monozygotných, 13 dizygotných	K1	8	47	36	4	31	35	1.52
	K1+K2	8	47	36	4	31	35	1.52
	K1+K2+K3	9	53	45	5	39	44	1.36
Leonhardova klasifikácia								
Systematické schizofrénie; 0 monozygotných, 6 dizygotných	K1	0	0		0	0		
	K1+K2	0	0		0	0		
	K1+K2+K3	0	0		0	0		
Nesystematické schizofrénie; 18 monozygotných, 8 dizygotných	K1	16	89	89	2	25	27	3.56
	K1+K2	16	89	89	2	25	27	3.56
	K1+K2+K3	18	100		4	50	53	2.00
Cykloidné psychózy; 13 monozygotných, 11 dizygotných	K1	5	39	45	4	36	41	1.08
	K1+K2	5	39	45	4	36	41	1.08
	K1+K2+K3	5	39	45	4	36	41	1.08

Široká definícia konkordancie (skupiny K1+K2+K3) v monozygotných pároch vedie k nárastu konkordancie až k 100 % pre obe nesystematické schizofrénie a schizofréniu podľa DSM-III-R. V dizygotných pároch to nevedlo k zmene konkordancie pre schizofréniu podľa DSM-III-R, ale k nárastu konkordancie pre nesystematickú schizofréniu z 25 % na 50 %. Konkordancia pre monozygotné páry v skupine DSM-III-R kategórií 295.4, 295.7, 297, a 298 a v skupine cykloidných psychóz bola podstatne nižšia a neboli štatisticky významne odlišné od konkordancie dizygotných dvojčiat. V skupine cykloidných psychóz bola konkordancia pri dizygotných taká vysoká ako pri monozygotných (prob. konkordancia: monozygotné, 39 %; dizygotné, 36 %). Rozšírením definície konkordancie sa hodnoty nezmenili.

Skupina so striktnou vymedzenou schizofréniou, podľa DSM-III-R sa výrazne odlišovala od skupiny zahrňujúcej DSM-III-R diagnózy 295.4, 295.7, 297 a 298 vzhľadom na konkordanciu.

Keď testovali konzervatívnejšie a konkordancia monozygotných a dizygotných bola porovnávaná oddelene, vyššia monozygotná konkordancia pre striktné DSM-III-R schizofrénie (viac než pre iné spektrum psychóz) sa iba priblížila hodnote ($\chi^2 = 3.01$, $df = 1$, $p < 0.09$). Nezistil sa rozdiel pri porovnávaní hodnôt dizygotných dvojčiat.

Konkordancia pre skupiny s nesystematickými schizofréniami a cykloidnými psychózami sa tiež výrazne odlišovala. Dokonca, pri konzervatívnejšom testovaní, bola konkordancia pri monozygotných výrazne vyššia pre nesystematickú schizofréniu než pre cykloidné psychózy ($\chi^2 = 5.3$, $df = 1$, $p < 0.05$). Neobjavil sa rozdiel, keď sa porovnávali dizygotné sady oboch skupín.

Ani jednému z 37 jednovaječných dvojčiat s psychózou nebola pridelená diagnóza systematickej schizofrénie, kým 6 z 25 dvojvaječných túto diagnózu malo. Tento rozdiel bol štatisticky významný (proporčný test, $z = 2.67$, $p < 0.01$).

V tabuľke 4 je zobrazené rozdelenie diagnóz dvojčiat podľa Leonharda v rozsahu DSM-III-R kategórií.

V tabuľke 4 je zobrazené rozdelenie diagnóz dvojčiat podľa Leonharda v rozsahu DSM-III-R kategórií.

Tabuľka 4. DSM-III-R diagnózy pre 62 dvojčiat s psychózou schizofréneho spektra triedené podľa Leonharda.			
		DSM-III-R	
Leonhardova klasifikácia	n	Diagnóza	n
Nesystematické	31	schizofrénia	20
		schizoafektívna porucha	4
		schizofreniformná porucha	1
		paranoidná porucha	4
		atypické psychózy	2
Systematické	6	schizofrénia	6
Cykloidné	25	schizofrénia	4
		schizoafektívna porucha	12
		schizofreniformná porucha	6
		atypické psychózy	2
		paranoidná porucha	1

Každé dvojča so systematickou schizofréniou navyše spĺňalo kritériá pre schizofréniu podľa DSM-III-R. Iba 65 % dvojčiat s nesystematickou schizofréniou bolo diagnostikovaných ako schizofréne podľa DSM-III-R. Zvyšných 35 % pokrylo široký rozsah DSM-III-R diagnóz. Dvojčatá s cykloidnou psychózou boli podobne rozložené v celom rozsahu DSM-III-R diagnóz, a 16 % z nich spĺňalo kritériá pre schizofréniu podľa DSM-III-R.

Rodinná anamnéza

Rodinná anamnéza 45 párov dvojčiat vzhľadom na diagnózu je prehľadne zobrazená v tabuľke 5. Výskumníci rozlišovali medzi výskytom psychóz schizofréneho spektra, afektívnych psychóz, suicídia bez psychiatrickej diagnózy a iných diagnóz podľa DSM-III-R (okrem mentálnej retardácie a demencie).

Tabuľka 5. Výskyt duševných ochorení v rodinách (rodičia a súrodenci) 45 monozygotných a dizygotných dvojčiat.				
Diagnóza	Vekovo určený rozsah u príbuzných (%)			
	Schizofréne spektrum	Afektívne psychózy	Suicídium bez psychiatrickej diagnózy	Nepsychotické, iné duševné ochorenie
Celkovo (schizofréne spektrum); 187 rodičov a súrodencov	4,3	5,3	1,6	13,9
<i>DSM-III-R</i>				
Schizofrénia; 70 rodičov a súrodencov	8,6	2,9	4,2	15,7
Schizofreniformné, schizoafektívne, paranoidné (bludové) poruchy, inak nešpecifikované psychotické poruchy; 117 rodičov a súrodencov	1,7	6,8	0,0	12,8
<i>Leonhardovo triedenie</i>				
Nesystematické schizofrénie; 65 rodičov a súrodencov	12,3	4,6	4,6	29,2
Systematické schizofrénie; 22 rodičov a súrodencov	0,0	0,0	0,0	13,6
Cykloidné psychózy; 100 rodičov a súrodencov	0,0	7,0	0,0	4,0

Vyskytlo sa viac schizofrénych a menej afektívnych psychóz medzi rodičmi a súrodencami v skupine s DSM-III-R schizofréniou než v skupine zahŕňajúcej kategórie 295.4, 295.7, 297 a 298 podľa DSM-III-R. Tento rozdiel nebol štatisticky významný. Na druhej strane dvojčatá s nesystematickou schizofréniou mali výrazne viac rodičov a súrodencov trpiacich schizofréniou a inými nepsychotickými duševnými ochoreniami než dvojčatá s cykloidnou psychózou a vôbec sa nevyskytoval rodič ani súrodenec so schizofréniou v rodinách dvojčiat s cykloidnou psychózou.

Pôrod

Nezistili sa rozdiely vzhľadom na pôrodnú hmotnosť ani v skupine ako celku, ani v rôznych diagnostických skupinách. Miera a závažnosť pôrodných komplikácií u chorých alebo vážnejšie postihnutých dvojčiat zo skupiny cykloidných psychóz a skupiny zahŕňajúcej kategórie DSM-III-R diagnóz 295.4, 295.7, 297 a 298 boli významne vyššie ako u ich partnerov (celá skupina: $z = 2,00$, $p = 0,05$; cykloidné psychózy: $z = 2,52$, $p = 0,01$; kategórie 295.4, 295.7, 297 a 298: $z = 2,25$, $p = 0,02$; Wilcoxonov test). Dvojvaječné dvojčatá so systematickou schizofréniou podľa Leonharda ($n=6$) mali komplikácie trikrát častejšie a závažnejšie než ich zdravé dvojča. Nezistili sa rozdiely medzi chorými alebo vážnejšie postihnutými dvojčatami v skupine so schizofréniou podľa DSM-III-R a nesystematickou schizofréniou.

Diskusia

Dosiaľ sa vo väčšine dôležitých štúdií dvojčiat zameraných na schizofréniu zistila významne vyššia konkordancia u monozygotných ako u dizygotných dvojčiat. Niektoré štúdie však hlásili podstatne sa líšiace konkordancie pre monozygotné dvojčatá, konkordancia u dizygotných sa však podstatne nelíšila. Tieto skupiny boli zrejme majorizované rôznymi skupinami pacientov, ktoré zvyšovali, alebo znižovali konkordanciu u jednovaječných dvojčiat. Niektorí autori zistili výrazne odlišnú konkordanciu u jednovaječných dvojčiat vzhľadom na závažnosť ochorenia dvojčaťa. Zistili, že dvojča trpiace prechodnou alebo ľahkou formou schizofrénie malo podobne postihnuté dvojča len v 17–33 % prípadov, kým v dvojici, kde dvojča vykazovalo závažnejšiu reziduálnu psychopatológiu, bola konkordancia 75–100 %.

V tejto štúdií sa zistila významne vyššia konkordancia monozygotných než dizygotných dvojčiat, ktoré striktné napĺňali DSM-III-R kritériá pre schizofréniu. Menej monozygotných dvojčiat napĺňalo kritériá pre iné diagnózy podľa DSM-III-R (295.4, 295.7, 297 a 298) než pre striktné vymedzenú schizofréniu. Tieto zistenia poukazujú na tendenciu ku kvantitatívne vyššej genetickej záťaži u jedincov s ťažkou reziduálnou psychopatológiou než u ostatných.

Pri použití Leonhardových kritérií sa objavili výrazné rozdiely v konkordancii pre nesystematické schizofrénie (nepriaznivý dlhodobý priebeh s reziduom rôzneho rozsahu) a cykloidné psychózy (priaznivý dlhodobý priebeh bez reziduálnej psychopatológie). Zistili sa vysoké hodnoty u jednovaječných a výrazne nižšie hodnoty u dvojvaječných dvojčiat v prípade nesystematických schizofrénií a v prípade cykloid-

ných psychóz nízke hodnoty v prípade jednovaječných a takmer identické hodnoty v prípade dvojjaječných dvojčiat (jednovaječné 39 %, dvojjaječné 36 %). Autori teda zistili signifikantne vyššiu konkordanciu u jednovaječných dvojčiat s nesystematickou schizofréniou než v prípade cykloidných psychóz. Toto poukazuje na kvalitatívne vyššiu genetickú záťaž u jedincov s nesystematickou schizofréniou než u jedincov trpiacich cykloidnou psychózou.

Rozšírenie definície konkordancie nezmenilo výšku konkordancie v skupine s cykloidnými psychózami a skupinou zahŕňajúcou diagnózy podľa DSM-III-R (295.4, 295.7, 297 a 298).

Vzhľadom na striktné DSM-III-R schizofrénie a nesystematické schizofrénie podľa Leonhardovej klasifikácie, konkordancia monozygotných stúpla až na 100 %. Farmer a spol. zistili, že najvyššie hodnoty konkordancie vyústili z rozšírenia definície konkordancie.

Je zarážajúce, že z 37 jednovaječných probandov s psychózou ani v prípade jedného dvojčťa nebola určená diagnóza systematickej schizofrénie, kým 6 (24 %) z 25 dvojjaječných malo diagnózu systematickej schizofrénie ($p < 0,01$).

Leonhard skúmal 69 psychotických jednovaječných dvojčiat a nenašiel medzi nimi prípad systematickej schizofrénie, kým z 47 psychotických dvojjaječných dvojčiat našiel 12 (25,5 %) prípadov. Keďže Leonhard neuskutočnil žiadne systematické zistenie, mohol prehliadnúť monozygotné dvojčatá so systematickou schizofréniou.

Napriek systematickému skúmaniu dvojčiat nenašli ale ani autori žiadne jednovaječné dvojčta so systematickou schizofréniou. Interpretácia tohto nálezu ostáva nejasná, je to argument proti teórii, že „zmätok ego identity“ je kauzálny faktor pri systematickej schizofréni.

Nebol žiaden štatisticky signifikantný rozdiel vo frekvencii výskytu schizofrénie, afektívnych psychóz a iných duševných porúch medzi rodičmi a súrodencami dvojčiat so striktno vymedzenou schizofréniou podľa DSM-III-R a skupinami, ktoré tvorili kategórie 295.4, 295.7, 297 a 298.

Dvojčatá s nesystematickou schizofréniou mali však výrazne viac rodičov a súrodencov trpiacich psychózou schizofréneho spektra alebo iným nepsychotickým duševným ochorením ako dvojčatá s cykloidnou psychózou a je zarážajúce, že medzi rodičmi a súrodencami nebol nik s psychózou schizofréneho spektra. Skutočnosť, že 7 % zo 100 rodičov a súrodencov dvojčiat s cykloidnou psychózou bolo postihnutých afektívnou psychózou, môže naznačovať, že existuje genetická predispozícia pre afektívne psychózy u pacientov s cykloidnou psychózou.

Na druhej strane, rovnaká konkordancia pre jednovaječné a dvojjaječné dvojčatá poukazuje na to, že pre tieto ochorenia sú hlavné a najvýznamnejšie faktory prostredia. Predpoklad, že cykloidné psychózy sú iba variantom mánio-depresívneho ochorenia, nie je obhájiteľný, keďže bipolárna porucha ukazuje vysokú konkordanciu pri jednovaječných a nízku konkordanciu pri dvojjaječných dvojčatách.

Pôrodné komplikácie ako „stresory prostredia“ sa zdajú byť prispievateľom k etiológii cykloidných psychóz. Miera

a závažnosť týchto komplikácií boli výrazne vyššie medzi chorými alebo viac postihnutými než u ich zdravých dvojčiat. 84 % dvojčiat s cykloidnou psychózou bolo pridelených do skupiny zahŕňajúcej DSM-III-R kategórie 295.4, 295.7, 297 a 298. To vysvetľuje zistenie, že dokonca aj v tejto diagnosticky heterogénnej skupine, choré alebo vážnejšie postihnuté dvojčatá utrpeli vážnejšie pôrodné komplikácie než ich partneri. Takýto rozdiel nebol citeľný v skupinách so schizofréniou podľa DSM-III-R a s Leonhardovou nesystematickou schizofréniou. 6 dvojjaječných dvojčiat so systematickou schizofréniou trpelo trojnásobne väčšími komplikáciami ako ich zdravé dvojčta. To potvrdzujú zistenia Stöbera a spol., že pôrodné komplikácie a komplikácie počas tehotnosti môžu mať dôležitú úlohu v etiológii systematickej schizofrénie a cykloidných psychóz. Tieto nálezy by sa však nemali preceňovať, pretože informácie týkajúce sa pôrodu boli získané predovšetkým retrospektívne. Podľa Galtonovho pravidla ukazujú výsledky tejto štúdie, že schizofrénia podľa DSM-III-R a Leonhardova nesystematická schizofrénia sú primárne geneticky predurčené. Pri cykloidných psychózach sa zdá byť hereditárny faktor veľmi nízky a faktory prostredia, ako pôrodné komplikácie, môžu mať význam v etiológii ochorenia. Skupina zahŕňajúca kategórie 295.4, 295.7, 297 a 298 patrí medzi tieto dve kategórie, t. j. dedičnosť a faktory prostredia, ktoré majú rovnakú váhu.

Leonhardove diagnózy nezodpovedajú diagnostickým kategóriám podľa DSM-III-R. I keď je pravda, že všetky dvojčatá, ktoré mali diagnózu systematickej schizofrénie, rovnako spĺňali DSM-III-R kritériá pre schizofréniu, nesystematickú schizofréniu, rovnako ako cykloidné psychózy boli rôzne rozšírené pre širokú škálu DSM-III-R kategórií. Napriek prekryvaniu sa schizofrénie podľa DSM-III-R s Leonhardovou systematickou a nesystematickou schizofréniou alebo cykloidnými psychózami s kategóriami 295.4, 295.7, 297 a 298 podľa DSM-III-R je uvedenie na rovnakú úroveň jednoducho neprípustné.

Zistenia tejto štúdie dvojčiat poskytujú dôkaz, že schizofrénia a kvázi-schizofréne psychózy zahŕňajú spektrum geneticky heterogénnych ochorení. Pri použití DSM-III-R kritérií bol sklon určovať striktné schizofrénie viac genetiky než v heterogénnych diagnostických skupinách schizofreniformných, schizoafektívnych, paronoidných a psychotických porúch inak špecificky neurčených.

Pri použití Leonhardovej klasifikácie bol štatisticky signifikantný dôkaz, že cykloidné psychózy, nesystematické a systematické schizofrénie sú geneticky odlišné skupiny. V prípade cykloidných psychóz a systematickej schizofrénie sa zdá byť vplyv dedičnosti nízky, kým dôležitú úlohu v etiológii by mohli mať faktory prostredia. Nesystematické schizofrénie sa však zdajú byť prevažne epigenetické a stresory prostredia nie sú až také významné.

V pôvodnej práci autori uvádzajú 43 citácií.

Schválené na publikovanie 20.10.2011.