

# Szkizofrénia, környezet és epigenetika

MUST ANITA<sup>1</sup>, JANKA ZOLTÁN<sup>1</sup> ÉS HORVÁTH SZATMÁR<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Szeged

<sup>2</sup> Department of Psychiatry, Vanderbilt School of Medicine, Nashville

A szkizofréniára jellemző pszichotikus, kognitív és affektív tünetek enyhébb formái a populáció akár 10-20%-át is érintheti. Mi adhat magyarázatot arra, hogy egyes személyek esetén a tünetek állandó orvosi felügyeletet igényelnek, míg mások a társadalmilag elfogadott keretek közt önálló életre képesek? Milyen tényezők mozdíthatják a szubklinikus kórformákat, a betegség hajlamot az egyik legsúlyosabb pszichiátriai kórkép kibontakozása felé? A betegség kialakulásában a genetikai tényezők vitathatatlanul szerepet játszanak. Az utóbbi időszak kutatási eredményei ugyanakkor bizonyos környezeti faktorok génkifejeződésre kifejtett módosító szerepét hangsúlyozzák. Az örökítőanyag és környezet kölcsönhatása epigenetikusan módosítva akár generációkon átívelő változásokat is indukálhat. A közeljövő integratív és rugalmas szemléletű szkizofrénia kutatásának legnagyobb kihívása a neurobiológiai és kognitív következmények feltárása, a hajlam, a kritikus tényezők, életszakaszok és együttthatások megértése. A kutatási módszerek különbözhetnek bár, de a közös cél a jelenleginél hatékonyabb diagnosztikus és terápiás eljárások kifejlesztése.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2011; 13(4): 211-217; doi: 10.5706/nph20112004)

**Kulcsszavak:** szkizofrénia, környezeti hatások, epigenetika, hajlam

A szkizofrénia a legsúlyosabb pszichiátriai kórképek egyike, mely strukturális és funkcionális agyi elváltozásokkal, kognitív, affektív és viselkedési zavarokkal jár együtt. A betegség élettartam-prevalenciája 1% körüli (Jablensky et al., 1992) mely önmagában akár alacsonynak is minősíthető, ugyanakkor e súlyos kórkép vonzatai az egyén, a család, a tágabb környezet és a társadalom szempontjából is számottevőek (Perlick et al., 2006; Baran és Gazdag, 2011).

## GENETIKA ÉS/VAGY KÖRNYEZET?

A szkizofrénia kialakulásának kockázatát bizonyos genetikai tényezők egyértelműen befolyásolják, de ezek mértéke egyenként nem haladja meg a környezet módosító hatásának szerepét. A legfrissebb szkizofrénia kutatások ismét a környezeti tényezők hatását hangsúlyozzák, ezek szerepe számottevő lehet a genetikailag meghatározott hajlamhoz társulva. A betegség átörökítését vélhetően több, egyenként a betegség kialakulását csak kismértékben befolyásoló gén kölcsönhatása szabja meg (Harrison és Weinberger, 2005). Az egyes genetikai összefüggések és következményeink feltérképezése azonban korántsem egyszerű. Számos, a szkizofrénia kialakulásában kockázati tényezőként felelőssé tehető szuszeptibilitás gén ke-

rült a kutatások fókuszpontjába az elmúlt években (pl. disrupted in schizophrenia-1 (DISC1), neuregulin-1 (NRG1), regulator of G protein signaling 4 (RGS4)), de a várt áttörést a szkizofrénia okának megértéséhez egyik gén sem hozta meg önmagában (Harrison és Weinberger, 2005; Faludi et al., 2011). Fokozatosan vált nyilvánvalóvá, hogy a szkizofrénia genetikai hátterének kutatása, bár továbbra is ígéretes terület, nem vezethet eredményre a környezeti tényezők figyelembe vétele nélkül. Az integratív szemléletmód nélkülözhetetlen a betegség etiopatogenezisének megértéséhez. A genetikai vulnerabilitást jelentő polimorfizmusok vélhetően számos környezeti tényezővel kerülnek kölcsönhatásba az egyedfejlődés egyes szakaszaiban, ezáltal visszafordíthatatlan változásokat eredményezve (van Os et al., 2010). Természetesen arról sem feledkezhetünk meg, hogy a környezeti hatások sem egységes módon befolyásolják a kórállapot kialakulását, hiszen vannak a betegség kialakulását elősegítő káros események, amelyek mértékét védő, protektív tényezők csökkenthetik. A káros hatásokkal szembeni kitettség hasonló mértékű változatosságot mutathat, hiszen az adott egyén, társadalmi beágyazottságától függően, eltérő eséllyel szembesül negatív életese-ménnyel. Nem nehéz megértenünk a környezeti hatás szerepét, ha feltesszük a kérdést: vajon mi lett volna

Einsteinnel, ha nem kitűnő német és svájci iskolákban tanulta volna a matematikát és fizikát? A rossz tanulók körében elterjedt tévhit szerint Einstein is évismétlő volt az alapfokú tanulmányai során. Természetesen ez csak részben igaz. A humán tárgyak elsajátítására nem túl sok energiát fordító Einstein már 17 évesen megkezdte felsőfokú tanulmányait Zürichben, kiemelkedő matematika és fizika tudásának köszönhetően.

A betegség kialakulásának kockázatát növelő környezeti faktorok elsősorban a magzati és születést követő időszakban, valamint fiatal felnőttkorban bírnak kiemelt jelentőséggel (Tenyi, 2011). A terhesség és szülés alatti fertőzés vagy oxigénhiányos állapot a későbbi környezeti stressz, a mentális és érzelmi megterhelés, a droghasználat önmagában vagy együttesen adódik hozzá az esetlegesen fennálló genetikai kockázathoz. Ezáltal az agyi génaktivitási mintázat az egészségestől eltérő módon lép működésbe, amely végül kóros neurokémiai és metabolikus változások sorát indítja el a szervezetben. Végso soron az agyi makro- és mikrokörök szerkezeti és működési zavarához vezetve az információáramlás és -feldolgozás károsodik, melyek eredményeként megjelenik a betegség fenotípusa, komplex viselkedési, kognitív és affektív tünetek képében (Horvath és Mirnics, 2009).

A populáció közel 1%-ában diagnosztizált szkizofrénia kórkép valójában az átlagnépességben lényegesen gyakrabban előforduló komplex tünettannal súlyosabb megnyilvánulásának is tekinthető. Figyelembe véve a betegség életkori sajátosságait - gyakoribb előfordulás fiatal korban - a hajlam bizonyos enyhe tünetek formájában akár 10-20%-ban is megjelenhet a normál, azaz egészséges populációban (van Os et al., 2000). A pszichotikus kórforma tünetei közül leginkább közismertek a pozitív tünetek (hallucinációk és téveszmék), emellett jellemzőek a negatív tünetek (motiváció zavarai, szociális problémák), affektív zavarok (depresszió és mánia egyaránt) és a kognitív eltérések is (az információfeldolgozás, tervezés, hatékony problémamegoldás érintettsége) (Faludi et al., 2011). A szerteágazó tünetek enyhe vagy időszakos megnyilvánulásának emelkedett gyakorisági rátája tükrében a szkizofrénia kutatás még izgalmasabbá válik és számos új kérdést vet fel. A pszichotikus kórképek vulnerabilitás modellje a gén-környezet kölcsönhatásának szerepét vetette fel a kórkép kialakulására való hajlam magyarázatára. Feltételezhető, hogy bizonyos genetikai faktorok esendőbbé teszik az egyént a károsító környezeti hatásokra, majd ezek együtthatása folytán megjelenik a kórkép fenotípusa (Caspi et al., 2005). Felfedésre vár azonban, hogy ezek a hatások érzékenyítő, mediáló, magyarázó vagy akár

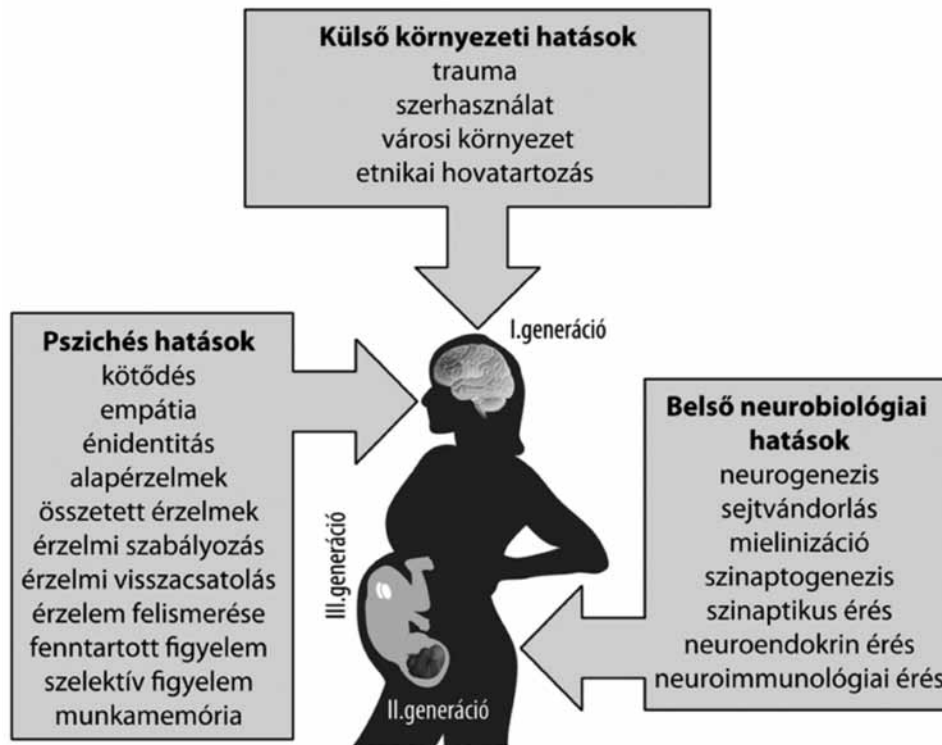
oki tényezők-e, illetve, amennyiben ismertté válnak, milyen lehetőségeink vannak kivédésükre a megelőzés vagy a kezelés során.

Általánosan elfogadott tény, hogy a kórkép incidenciája földrajzi, éghajlati és kulturális jellemzőktől függetlenül közel azonos. A közelmúlt kutatási eredményei mégis arra utalnak, hogy jelentős variabilitás mutatkozik egyes lakhelyi környezetek, kisebbségi csoportok és stresszhatások tekintetében (van Os et al., 2010).

A klasszikus ikervizsgálatok szolgáltatották az elsődleges információt a szkizofrénia örökölhetőségéről, azaz heritabilitásáról, amely a betegség fenotípusának megnyilvánulása és a környezeti hatások összefüggéseire világított rá. Az ikervizsgálatok jól ismert tanulsága szerint a környezeti hatások szerepe kismértékű a betegség kialakulásában (Sullivan et al., 2003). Az elmúlt időszakban gyors ütemben bővülő új ismeretanyag ugyanakkor arra figyelmeztet, hogy az eredmények jelentősen változhatnak, amennyiben bizonyos, rizikót jelentő környezetben és társadalmi csoportokban vizsgáljuk a heritabilitás mértékét. Ekkor már a genetikai és környezeti interakciója is a vizsgálatunk szerves részévé válik. Hasonló tanulságokkal jár a kórkép komplex tünettannának rugalmasabb feltérképezése is, figyelembe véve az akár szubklinikai pszichotikus megnyilvánulásokat is. A betegség heritabilitásának becsült mértéke ilyen módon 40-70% közé tehető, mely egyrészt igen jelentős arány, másrészt segíthet felfedni olyan, eddig rejtett kórformákat is, melyek ez idáig nem kerültek a megfelelő egészségügyi személyzet látóterébe (van Os et al., 2010).

## MELY KÖRNYEZETI HATÁSOK BÍRNAK JELENTŐSÉGGEL?

Az egyre gyarapodó kutatási ismeretanyag szerint kiemelt rizikófaktornak tekinthető a városi környezetben való felnövekvés, a kisebbségi csoporthoz való tartozás, a pszichoaktív szerhasználat valamint az egyedfejlődés kritikus szakaszaiban bekövetkező trauma (Lewis és Levitt, 2002; Lewis et al., 1992; Murray et al., 2007). Ezek halmozott előfordulása természetesen hatványozott jelentőséggel bírhat, ugyanakkor az összefüggések és ok-okozati kapcsolatok tisztázása nagyon nehéz. Leggyakoribb kérdésként az merül fel, hogy a fent említett tényezők már előzőleg fennálló predispozíciót jelentenek-e, vagy a tünetek, akár enyhe formában való megjelenésével járnak együtt. Különösen a pszichoaktív szerhasználat kapcsán érheti kritika a kutatások kivitelezését és a konzekvenciák

**1. ábra** Több generációt érintő epigenetikus változást indukáló hatások

levonását, hiszen a páciensek akár szubklinikai tüneteik enyhítésére folyamodhatnak a szerhasználatához mint öngyógyszerelési lehetőséghez. Emellett a városi élet vagy akár a kisebbségi lét is jelenthet kockázati tényezőt az abúzustól, illetve könnyítheti a szerhez való jutás lehetőségét. Az ok-okozati kapcsolatok tisztázása minden felmerülő rizikófaktor esetén komoly kihívást jelentenek. Az időbeni sorrendiség, a longitudinális, követéses vizsgálatok, a dózis-hatás összefüggések és a pontos körülmények, esetleges zavaró behatások alapos mérlegelése ugyanakkor nagymértékben segíti az értelmezést.

A kisebbségi csoporthoz való tartozás kockázati szerepét számos leíró vizsgálat és meta-analízis alátámasztotta. A bevándorlás hatása ugyanakkor nem bizonyult jelentősnek, mivel a kockázat első- és második generációs bevándorlóknál is emelkedett, illetve olyan esetekben is igazoltan fennáll, amikor nem történt elvándorlás (van Os et al., 2010). Sokkal inkább az adott kisebbségi csoport területi népsűrűsége bizonyult jelentős faktornak. Minél kisebb létszámban él az adott népcsoport a vizsgált területen, annál magasabb a szkizofrénia kialakulásának

kockázata (van Os et al., 2010), ami egyfajta szociális elszigetelődés, a kisebbségi mellett kisebbségi lét érzésének következménye lehet. A városi környezetben való felnövekedés és élet is kockázatot jelent számos vizsgálat tanulsága szerint (Mortensen et al., 1999). Ez esetben is felmerül egyéb, társuló tényezők, körülmények szerepe, a statisztikai elemzésekben „zaj” formájában való jelenléte. Valóban nehéz elválasztani a nagyvárosi környezet és egyéb, szűkebb szociális környezeti tényezők szerepét, így pl. az egyedülálló szülő, az anyagi bizonytalanság, az instabil támaszrendszer hatását. Ezen faktorok akár mediálók, akár katalizátor szerepet tölthetnek be a tünetek megnyilvánulásához vezető folyamatban (Silver et al., 2002).

Releváns és kutatási érdeklődésre méltán igényt tartó fejlődési szakasz a pre- és perinatális időszak, valamint a fiatalkor. Az ebben az időszakban elszedett káros környezeti hatások, specifikus stresszorok drasztikus és visszafordíthatatlan következményekkel járnak (Lewis és Levitt, 2002). A pre- és perinatális behatások közül kiemelendők az anyai tápanyag- és vitaminhiányos állapotok (Susser és Lin, 1992), valamint bizonyos vírusos és bakteriális fertőzések,

**1. táblázat** Epigenetikus szabályozás szintjei

Epigenetikus szabályozás szintje	Epigenetikus szabályozás módja
<b>DNS</b>	Hipo- vagy hipermetiláció Metil-transzferáció Metil-kötő elemek Szülői imprinting
<b>RNS</b>	RNS alapú DNS metiláció Poszttranszkripciók modifikáció (RNS editing) RNS interferencia Szülői RNS depozíció (pl. anyai hatás)
<b>Fehérje</b>	Hisztionmodifikáció (pl. acetiláció) Kromatin átrendeződés (pl. Polycomb és Trithorax fehérjék) Prion tulajdonságú fehérjék

immunológiai eltérések (Yolken és Torrey, 1995). Különösen azon patogén mikroorganizmusok kóroki szerepe merül fel, amelyek a szinaptikus fehérjéket használják fel a metabolikusan legaktívabb idegi gázdasejtekbe való bejutáshoz (van den Pol, 2006).

Hasonlóképpen felmerül a szülés körüli komplikációk, a magzati hypoxiát okozó körülmények szerepe, melyek további vizsgálatot igényelnek (Cannon et al., 2002). Az egyént érő környezeti stressz a magzati lét és a további fejlődési szakaszok során is jelentős következményekkel jár, ezek feltérképezése és rögzítése ugyanakkor nagy kihívást jelent. A közvetlen ok-okozati összefüggések tisztázása nem kontrolált környezetben igen nehéz, másrészt a vizsgált eseménnyel szembeni utólagos túlzott jelentőségeltulajdonítás sokszor elfedi a valós összefüggést.

Mindezen részletesen tárgyalt környezeti tényezőre tevődik még a pszichoaktív szerhasználat lehetősége. A delta-9-tetrahidrokannabinol és a pszichotikus tünetek közötti összefüggés még az esetleges „zaj” kiszűrését követően is bizonyítottnak látszik. A kannabisz fő pszichotróp komponensének hatása tetten érhető egészséges személyeken és magasabb genetikai kockázattal rendelkezők körében is (Murray et al., 2007). Ez utóbbiak esetében felmerül az öngyógyításként való alkalmazás szerepe is, ezt az időbeni sorrendiség a tünetek súlyosságának és lefolyásának pontos nyomon követése tisztázhatja. A kannabisz hatása ugyanakkor nem csupán klinikai tünetek formájában jelentkezik igazoltan, hanem az agyi képződés és a kognitív státusz területén is, ezzel a háttérben álló neurobiológiai változásokra és a kognitív következményekre is ráirányítva a figyelmet.

Mindenesetre érdekes kettősség jelentkezik a szerrekreációs jellegű, ellazító hatású akut, és a hosszútávú expozíció neurotoxikus, agyi leépüléssel járó krónikus használata közt (Dixon et al., 1991).

**NEUROBIOLÓGIAI VÁLTOZÁSOK A HÁTTÉRBE**

Nem kétséges, hogy a korai egyedfejlődési szakaszokban átélt és megtapasztalt környezeti hatások nélkülözhetetlenek a neuronális hálózatok és kapcsolatrendszerek helyes fejlődéséhez. Ezek képezik az egészséges humán funkciók és reakcióképzés alapját, melyek egyértelműen igénylik a környezettel való szoros kölcsönhatást. Az embert érő stressznek nemcsak hátrányos hatásai vannak, hanem a normális egyed- és a szociális fejlődés során nélkülözhetetlen szignalizációs modellként is szolgál. Probléma akkor merül fel, amikor a környezeti stresszorok túlzott mértékben érik a genetikailag sérülékeny egyént az idegrendszer fejlődése szempontjából fokozottan érzékeny életszakaszban szubklinikus vagy akár klinikai tünetek megjelenését eredményezve (Lewis és Levitt, 2002). A genetikai hajlam jelentősen befolyásolhatja az egyéni stressztűrőképesség mértékét, míg a környezeti stresszorok tovább ronthatják az eleve fennálló fogékonyságot egy betegségre. Az örökítőanyag és környezeti faktorok kölcsönhatása akár generációkon átívelő változásokat is indukálhat a génaktivitásban (epigenetikai hatások) (Champagne, 2008; Jaenisch és Bird, 2003) (1. ábra). Jelenleg a tudomány elsősorban a single nucleotid polimorfizmusok (SNP), copy number variation (CNV), DNS metiláció, kromatinstruktúra és hiszton farok változások vizsgálatán

keresztül igyekszik feltérképezni a genetikai és epigenetikai eltéréseket (van Os et al., 2010) (1. táblázat). Mindezek szerteágazó következményekkel járnak a biológiai és neuronális struktúrák magasabb szintjén, a sejtek, az idegi hálózatok és végül a mentális reprezentációk működésbeli rendellenességeit okozva. Az előző bekezdésben részletesen tárgyalt környezeti rizikófaktorok szempontjából elsősorban a pubertásévek (8-15 éves) kritikusak. Az ekkor átélt stresszorok hatványozottan és összeadódva befolyásolnak számos neuronális működést, így pl. a szürkeállomány strukturálódását, a neurogenézist, az axonális növekedést és a mielinizációt, a szinapszisok kiépülését és a neuroendokrin szabályozást. Ezek alapján nem nehéz megérteni, milyen súlyos, funkcióbeli következményei lehetnek ezen mechanizmusok bármilyen zavarának (Lewis és Levitt, 2002). A környezeti, szenitizáló rizikófaktorok és a szkizofrénia klinikai tünetei közötti kapocs a mezolimbikus dopaminrendszer működésének változása lehet. Állatkísérletes vizsgálatok tanúsága szerint a korai illetve ismételt környezeti stresszhatások a mezolimbikus dopaminrendszer érzékenyítését és tartósan emelkedett reaktivitását eredményezik. Humán vizsgálatokban amfetamin kísérleti körülmények között történő adagolása eredményez hasonló mértékű striatális dopaminerg szenitizálódást (Pierce és Kalivas, 1997). A dopaminerg neurotranszmisszió változásai megnyilvánulnak molekuláris szinten, de a fázisos és tónusos dopaminfelszabadulásban és a szignáltranszdukcióban is. Ehhez adódnak a dopamin receptorok szintjén bekövetkező eltérések, és következményes hiperdopaminerg állapotok, mint a végső közös pálya (Pierce és Kalivas, 1997). A szkizofrénia dopaminhipotézise mellett természetesen számos tudományos érv szól, de a hiányosságok is számottevőek. Ennek megfelelően az egyéb résztvevő neurotranszmitter rendszerek (pl. glutamát, GABA, endokannabinoid) szabályozó szerepe még feltárásra vár (Harrison és Weinberger, 2005). Hasonlóképpen igaz ez az egyéb, a szkizofrénia tünete megnyilvánulásában biztosan érintett agyi struktúrák (pl. kérgi, prefrontális, mediotemporális területek) működésbeli eltéréseinek feltérképezésére is. Az említett struktúrák károsodása és a kognitív diszfunkciók ugyanis nagy valószínűséggel kéz a kézben járnak.

### KOGNITÍV KÖVETKEZMÉNYEK

A genetikailag és környezeti faktorok által meghatározott betegség-hajlam a szkizofrénia elsődleges diagnosztikai kritériumait jelentő tünetek megnyil-

vánulásán felül számos egyéb jelenséget eredményez. A biológiai struktúrák érintettsége neurokognitív és affektív tünetek képében jelentkezik. Mindezek nagymértékben befolyásolják az egyén mindennapi életvitelét és társadalmi beilleszkedését. Különösképpen igaz ez a kognitív képességek egy különleges csoportjára, melyet szociális kogníciónak nevezünk. A hagyományos neurokognitív működések, így pl. a figyelem, memóriefunkciók, tervezés, ítéletalkotás, döntéshozatali képesség érthető módon befolyásolja az életvitelt és a hatékony boldogulást a mindennapokban. Ezek közül a páciensek életvitelét nagymértékben beszűkítő memóriefunkciók zavara bír kiemelt jelentőséggel (Williams et al., 2010). A szociális kogníció elsősorban a gondolkodás társas lét szempontjából fontos érzelmi, indulati oldaláról térképezi fel a páciens neuropszichológiai képességeit. Az egyéni identitás- és integritástudat, a szándék, illetve a mások érzelmeinek és gondolatainak felismerése és az ezzel kapcsolatos ítéletalkotás (mentalizációs képesség) (Brune, 2005) a pszichotikus tünetek kialakulása szempontjából is jelentős. Emellett érthető módon a társas élet alapjait is meghatározza. A bennünket körülvevők által kifejezett vagy csupán sugallt szándékok és érzelmek felismerési és saját gondolatainktól való elválasztási képességének sérülése ítéletalkotási zavarhoz, ezáltal akár deluzív tünetekhez, téveszmék és hallucinációk kialakulásához vezethet. A mentalizációs képessége fiatal korban, számos környezeti tényező függvényében és behatásával fokozatosan alakul ki. Érintettsége szkizofréniaiban ismert (Kelemen et al., 2005), és ebben a környezeti tényezők szerepe is tetten érhető. A szenzorosan deprivált, pl. halláskárosult vagy egyéb fejlődési trauma kapcsán sérült fiatalok mentalizációs képességének érése nehézségekbe ütközik, ennek következményeként a pszichotikus tünetek kialakulásának valószínűsége is megnő (Peterson és Siegal, 1995). Igaz ez egyéb okból hátrányos helyzetű, érzelmileg vagy szociálisan deprivált fiatalokra is.

### SZÜKSÉG VAN-E PARADIGMAVÁLTÁSRA?

Az újabb, integratív szemléletű kutatások eredményeinek tükrében egyre inkább nyilvánvalóvá válik, hogy a szűklátókörű, kizárólagos és vagylagos megközelítés nem hozhatja meg az áhított áttörést. A csak genetikai vagy csak környezeti tényezők általi meghatározottság nem lehet helytálló. A genetikai hajlam kizárólagossága esetén egyiptetűjű ikrek mindkét tagja bizonyosan hordozná a kórkép fenotípusát. Hasonlóképpen be kell látnunk, hogy a társadalom széles köre él városi környezetben, sokan tartoznak

kisebbségi csoportokhoz és a perinatális traumák sem állnak egyenes oki összefüggésben a szkizofrénia kialakulásával. Bizonyosan léteznek tehát a betegségre fogékonyabb egyének és csoportok, a megnövekedett kockázathoz pedig genetikai (pl. biológiai rokonok szubklinikai és látens tünetei) és környezeti rizikófaktorok (pl. kannabisz használat) is hozzájárulnak együttesen és egymás hatását erősítve. Fontos tehát a genetikai és környezeti faktorok együttes vizsgálata, az eddig különálló kutatási területek összekapcsolása. Az integratív szemlélet mellett a rugalmas, dinamikus és multidimenzionális megközelítés is nélkülözhetlenné válik. Gondoljunk csupán arra, hogy a szkizofrénia tünetei sem kizárólagosan erre a körképre érvényesek, a genetikai vulnerabilitás indikátorának tartott, biológiai rokonoknál is kimutatható kognitív diszfunkció pedig, bár kisebb mértékben, de más pszichiátriai kórképek esetében is előfordul (Weiser et al., 2008).

A genetikai és környezeti meghatározottság és a klinikai tünetek specificitása tehát korántsem teljes mértékű, de bízunk benne, hogy egy integratív diagnosztikai megközelítés szenzitivitása és a terápiás hatékonyság még lehet az.

---

**Levelező szerző:** Horváth Szatmár, Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, 6725, Szeged, Kálvária sgt. 57.  
e-mail: horvath.szatmar@med.u-szeged.hu

---

## IRODALOM

- Baran, B., Gazdag, G. (2011) Relationship between schizophrenia and crime. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:257-261.
- Brune, M. (2005) "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bull*, 31:21-42.
- Cannon, M., Jones, P. B., Murray, R. M. (2002) Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *Am J Psychiat*, 159:1080-1092.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., Craig, I. W. (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiat*, 57:1117-27.
- Champagne, F. A. (2008) Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Front Neuroendocrinol*, 29:386-97.
- Dixon, L., Haas, G., Weiden, P. J., Sweeney, J., Frances, A. J. (1991) Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry*, 148:224-30.
- Faludi, G., Dome, P., Lazary, J. (2011) Origins and perspectives of the schizophrenia research. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:185-192.
- Harrison, P. J., Weinberger, D. R. (2005) Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 10:40-68; image 5.
- Horvath, S., Mirnics, K. (2009) Breaking the gene barrier in schizophrenia. *Nat Med*, 15:488-90.
- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J. E., Day, R., Bertelsen, A. (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*, 20:1-97.
- Jaenisch, R., Bird, A. (2003) Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 33 Suppl:245-54.
- Kelemen, O., Erdelyi, R., Pataki, I., Benedek, G., Janka, Z., Keri, S. (2005) Theory of mind and motion perception in schizophrenia. *Neuropsychology*, 19:494-500.
- Lewis, D. A., Levitt, P. (2002) Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*, 25:409-32.
- Lewis, G., David, A., Andreasson, S., Allebeck, P. (1992) Schizophrenia and city life. *Lancet*, 340:137-40.
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., Andersen, P. K., Melbye, M. (1999) Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340:603-8.
- Murray, R. M., Morrison, P. D., Henquet, C., Di Forti, M. (2007) Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci*, 8:885-95.
- Perlick, D. A., Rosenheck, R. A., Kaczynski, R., Swartz, M. S., Canive, J. M., Lieberman, J. A. (2006) Components and correlates of family burden in schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 57:1117-25.
- Peterson, C. C., Siegal, M. (1995) Deafness, conversation and theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry*, 36:459-74.
- Pierce, R. C., Kalivas, P. W. (1997) A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Brain Res Rev*, 25:192-216.
- Silver, E., Mulvey, E. P., Swanson, J. W. (2002) Neighborhood structural characteristics and mental disorder: Faris and Dunham revisited. *Soc Sci Med*, 55:1457-70.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., Neale, M. C. (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60:1187-92.
- Susser, E. S., Lin, S. P. (1992) Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry*, 49:983-8.
- Tenyi, T. (2011) Neurodevelopment and schizophrenia: data on minor physical anomalies and structural brain imaging. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:229-232.
- van den Pol, A. N. (2006) Viral infections in the developing and mature brain. *Trends Neurosci*, 29:398-406.
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., Ravelli, A. (2000) Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res*, 45:11-20.
- van Os, J., Kenis, G., Rutten, B. P. (2010) The environment and schizophrenia. *Nature*, 468:203-12.
- Weiser, M., Reichenberg, A., Kravitz, E., Lubin, G., Shmushkevich, M., Glahn, D. C., Gross, R., Rabinowitz, J., Noy, S., Davidson, M. (2008) Subtle cognitive dysfunction in nonaffected siblings of individuals affected by nonpsychotic disorders. *Biol Psychiat*, 63:602-8.
- Williams, L. E., Must, A., Avery, S., Woolard, A., Woodward, N. D., Cohen, N. J., Heckers, S. (2010) Eye-movement behavior reveals relational memory impairment in schizophrenia. *Biol Psychiat*, 68:617-24.
- Yolken, R. H., Torrey, E. F. (1995) Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev*, 8:131-45.

## Schizophrenia, environment and epigenetics

Psychotic, cognitive and affective symptoms defining schizophrenia may, though much less severe, manifest themselves in up to 10 to 20% of the general population. What explains the fact that in certain cases the symptoms require even constant medical supervision, while others are capable of living a normal life within social conventions? Which factors lead to the transition of mild, subclinical manifestations and vulnerability indicators towards the outburst of one of the most severe and depriving mental disorders? Genetic susceptibility is undoubtedly crucial. More recent research findings emphasize the modifying effect of specific environmental factors on gene expression. The gene-environment interplay may induce so-called epigenetic alterations which may manifest themselves over several generations. Future integrative, multi-dimensional and flexible schizophrenia research approaches focusing on the identification of neurobiological and cognitive outcomes are much needed to understand disease vulnerability, susceptibility mechanisms, periods and interactions. Research methods may differ, but our aim is common – establishing more effective diagnostic and therapeutic interventions.

**Keywords:** schizophrenia, environmental factors, epigenetics, vulnerability