

PSIHIJATRIJSKA NOZOLOGIJA IZ UGLA EVOLUCIJE

Milica Nešić^{1,2}

Klinika za psihijatriju,
Univerzitetski klinički centar Srbije,
Beograd, Srbija
Medicinski fakultet Univerziteta u
Beogradu
Beograd, Srbija

doi: 10.5937/engrami44-40557

primljeno: 08.10.2022.

prihvaćeno: 11.02.2023.

objavljeno onlajn: 11.02.2023.

Sažetak

Evolucija je nedovoljno zastupljena u medicini, psihologiji i neuronaukama. Zbog toga su ove discipline uskraćene za dragocena saznanja o ljudskom mozgu. Naša vrsta ima dugu i složenu istoriju, koja je umnogome odredila današnji izgled i funkciječovekovog mentalnog aparata. Štaviše, mnoge karakteristike našeg mozga dobijaju smisaotek kada se uporedesa karakteristikama drugih životinjskih vrsta, posebno onih sa kojima delimo zajedničko poreklo. Ovaj rad ima dva osnovna cilja. Prvi jeda ukratko predstavi osnovne principe evolu-

cije koji objašnjavaju kako je nastala ranjivost ljudske vrste na psihijatrijske poremećaje. Drugi cilj je da se u svetlu poslednjih saznanja iz evolucione biologije i neuronauka razmotri validnost aktuelnih koncepata psihičkih funkcija i klasifikacije psihijatrijskih poremećaja.

Ključne reči: prirodna selekcija, trade-off, shizofrenija, psihoze.

IZJAVA O KONFLIKTU INTERESA

Autori nemaju sukob interesa.

Zašto evolucioni ugao gledanja?

Evucija je u naučnim krugovima prihvaćena kao fenomen koji objašnjava ne samo osnovne principe već i specifične detalje funkcionisanja živih organizama^[1]. Uprkos tome, umedicini, psihologiji i neuronaukama evoluciji se poklanja nedovoljno pažnje. Razlozi su višestruki^[1,2]. Istorijski gledano, početkom XX veka kada su se klinički predmeti i bazične nauke spojile u modernu medicinu kakvu poznajemo danas i kakva se predaje na fakultetima širom sveta, evolucionarna biologija je bila tek u začetku. Mendelova pravila nasleđivanja još uvek nisu bila široko poznata, a geni i njihova struktura će tek biti otkriveni^[2]. U to vreme nastaje i moderna psihologija, koja je dugo nakon svog početka bila nauka koja posmatra mentalne procese izdvojeno od biologije. Čak i kognitivne nauke, koje su nastale nešto kasnije, inicijalno su u središte svog interesovanja stavljale „softver uma“ nasuprot „hardveru“ mozga^[1]. Posledično, evolucionarna biologija razvijala se paralelno sa drugim naučnim disciplinama, bez mnogo dodirnih tačaka za razmenu informacija. Zbog togasu se u psihologiji i psihijatriji zadržali koncepti koji ne odražavaju verno način na koji mozak funkcioniše. Neuronauke pate od sličnog zanemarivanja značaja evolucije, uprkos tome što se baziraju na principima biologije i što se os-

lanjanju na različite životinjske vrste u svojim eksperimentima. Zbog toga što je konačnicilj većine neuronaučnih istraživanja da se pronađe lek za ljudske poremećaje, životinjski modeli se mahom posmatraju kao modeli ljudskog mozga, a karakteristike koje se razlikuju se zanemaruju ili nedovoljno proučavaju. Paradoksalno, ovo ima za posledicu gubitak važnih saznanja upravo o ljudskom mozgu. Poznavanje osnovnih principa evolucije –npr. da prirodna selekcije ne deluje po unapred osmišljenom nacrtu i da postoje ograničenja u promenama kojemogu da se uvedu a da se ne naruši funkcionalnost organizma, omogućava bolje razumevanje ne samo zbog čega je određena struktura ili funkcija nastala nego i kako je time došlo do pojave određenih poremećaja (ilustrativni primeri su dati u daljem tekstu). Na sreću, događaj koji se desio upravo u toku pripreme ovog rada najavljuje konačno spajanje evolucione biologije i medicine. Po prvi put u istoriji, Nobelova nagrada za medicinu ili fiziologiju dodeljena je za otkriće iz oblasti evolucije^[3]. Laureat je Svante Pabo (Svante Pääbo), lekar i naučnik, koji je prvi sekvencirao genom Neandertalca^[4]. Time je omogućio ekspanziju komparativnih studija (studija koje porede karakteristike dve ili više vrsta) koje su počele da rasvetljavaju našu evolutivnu prošlost i njen uticaj na zdravlje^[5]. Cilj ovog rada jeste da ukaže na značaj evolucije u razumevanju i proučavanju psihičkih

poremećaja. U daljem tekstu će najpre biti predstavljeni osnovni principi evolucije (i kako oni objašnjavaju ranjivost ljudske vrste na psihijatrijske poremećaje), zatim rezultati komparativnih studija koje donose nova saznanja o strukturi i funkcionisanju našeg mozga, i na kraju će u svetlu prikazanih saznanja biti razmotrena validnost aktuelnih dijagnostičkih klasifikacija.

Osnovni principi evolucije objašnjavaju vulnerabilnost ljudskog mozga na psihičke poremećaje

Suprotno uvreženom mišljenju, evolucija nema nijedan konkretan cilj, tj. precizno definisani problem koji treba da prevaziđe, osim cilja preživljavanja jedinke. Različiti mehanizmi evolucije dovode do stvaranja jedinki koji se međusobno mogu jako razlikovati a zatim se selektuju one varijante koje dorinose prevazilaženju nečega što je predstavljalo problem preživljavanju. Zbog toga što ima ogromne resurse i jako puno vremena, prirodna selekcija može da postigne zaista zadivljujuće stvari. Međutim, čak i prirodna selekcija podleže ograničenjima (eng. constraints)^[6]. Najpre, da bi selekcija uopšte “uzela u razmatranje” varijaciju u postojećem organizmu, ta varijacija mora da bude moguća. Opseg mogućih promena organizma je poprilično ograničen već postojećom strukturom i karakteristikama tog organizma,

kao i samim razvojnim procesom. Usled postojećih ograničenja u procesu evolucije mogu se javiti tzv. “trampe” (eng. trade-off). Trade-off podrazumeva da se jedna osobina organizma ne može povećati bez smanjena druge^[7]. U nekim situacijama do trade-off-a dolazi zbog samih fizičkih karakteristika organizma i zakona fizike. Na primer, rast mozgačoveka in utero je ograničen fizičkim dimenzijama porođajnog kanala (koje su i same ograničene dvonožnim hodom) i energetskim kapacitetima majke. Zbog toga se ljudska novorođenčad rađaju sa izuzetno nerazvijenim mozgom. Za razliku od većine drugih primata, ekstenzivna sinaptička maturacija kod ljudi dešava se nakon rođenja. Moguća prednost jeste povećana sinaptička plastičnost koja doprinosi tome da su ljudska odojčad izuzetno senzitivna na sredinske uticaje što im omogućava brzo usvajanje složenih ljudskih socijalnih interakcija^[8]. Negativna strana tj. trade-off nezrelosti mozga na rođenju je ta što je značajno osetljiviji na deprivaciju i zlostavljanje. Poznato je da traumatska iskustva u ranoj razvoju povećavaju rizik za većinu psihijatrijskih poremećaja počevši od depresije do shizofrenije^[9-11]. Još jedan značajan trade-offu razvoju mozga zapaža se u adolescenciji. U tom periodu dešava “velikočišćenje” u mozgu, u smislu da se sinapse koje se manje koriste eliminišu, a preostale sinapse dodatno učvršćuju (proces poznat kao oreživanje sinapsi –eng. synaptic pruning).

Ovo doprinosi razvoju kapaciteta za apstraktno mišljenje, kontolu impulsa i dugoročno planiranje. Međutim, štetni sredinski uticaji u ovom osetljivom periodu mogu da poremete optimalne procese organizacije i dovedu do različitih psihičkih poremećaja^[12, 13]. Prema tome, svaka razvojna faza čoveka je skopčana sa trade-off-om između suprostavljenih efekata neuroplastičnosti. Plastičnost je neophodna za kontinuirano obogaćivanje kognitivnih sposobnosti ali paralelo povećava osetljivost na dezorganizaciju neuronskih mreža i poremećaje funkcionisanja kasnije u životu^[9]. Jedno od suštinskih ograničenja evolucije složenih organizama predstavljamo razvojni proces^[1, 14]. Naši geni ne sadrže samo uputstvo za “pravljenje” našeg tela, već recept za konstruisanje našeg telakroz dugačku seriju razvojnih promena. Dokazi za ovo su očigledni; dovoljno jeda golim okom pogledamo embrione različitih životinjskih vrsta –u ranim fazama razvoja teško je razlikovati embrion pileta, majmuna ili čoveka. Primer su i rudimenti određenih struktura koji nemaju jasnu svrhu kod sadašnjih organizama. Konkretno, u prvim nedeljama gestacije embrion čoveka ima škržne lukove, što znači da u ljudskoj DNK postoje geni za škržne lukove, ali se u ovi geni u sledećim nedeljama razvoja embriona utišavaju i više se nikada ne eksprimiraju^[15, 16]. Kao i u svakom receptu, kasniji stadijumi zavise od prethodnih, tako da se nove promene ne mogu nasumično uvodi-

ti. Modifikacije ranijih faza često nisu moguće zato što drastično narušavaju funkcionisanje kasnijih faza. Zbog toga su nove varijacije u genomu najčešće one koje pridodaju nove aspekte na kasnije razvojne faze ili koje dupliraju već postojeće sisteme koji onda počinju da drugačije funkcionišu ili čak napuštaju kasnije razvojne sekvence i regresiraju^[1]. U daljem tekstu biće opisani rezultati odabranih studija koje ilustruju na koji način su modifikacije u genomu dovele do trade-off-a između povećanih kognitivnih sposobnosti čoveka i ranjivosti na poremećaje psihičkog funkcionisanja. Humani regioni ubrzanja (eng. human accelerated regions–HAR) predstavljaju modifikacije genoma karakteristične samo za čoveka. HAR-ovi su otkriveni 2006. godine i označavaju delove DNK koji su kod čoveka doživeli značajne promene u odnosu na ostale kičmenjake^[17]. Većina HAR-ovase nalazi u blizini telomera, koje same po sebi imaju visoku stopu rekombinacija. Čak 92% HAR-ova se nalazi u nekdirajućim delovima DNK (delovima DNK u kojima nema gena) i značajan broj njih su zapravo tzv. “pojačivači” (eng. enhancers) gena koji su zaduženi za razvoj mozga i udova^[18, 19]. Prema tome, HAR-ovi ne predstavljaju same promene unutar gena (jer bi to dovelo do potencijalno neodrživih promena u ranim razvojnim fazama), već utiču na to kojim intenzitetom će već postojeći geni biti eksprimirani. Interesantno je da su neki od HAR-ova za-

pravo povezani sa povišenim rizikom za shizofreniju^[20]. Takođe, HAR-ovi povezani sa shizofrenijom kod ljudi su očuvaniji (tj. imaju mnogo manje varijacija) u odnosu na druge gene koje povećavaju rizik od shizofrenije. Ovo sugerise da su ovi HAR-ovi u nekom trenutku naše evolucije bili pod prirodnom selekcijom (jer su doveli do povećanja kognitivnih sposobnosti), ali da su zatim –možda zbog toga što su značajno povećavali vulnerabilnost za psihijatrijske poremećaje–postali izloženi negativnoj selekciji^[18]. Kao primer za dupliranje već postojećih sistema možemo uzeti tzv. NOTCH2NL gene koji su jedinstveni za ljude. Nastali su najverovatnije nakon razdvajanja naše vrste od zajedničkog pretka sa šimpanzama, a putem višestrukih duplikacija igenskih konverzija u regionu hromozoma 1q21. Pokazana je veza NOTCH2NL sa evolucijom korteksa^[21, 22]. U isto vreme, prisutvo ovih gena kod ljudi povećava nestabilnost dela hromozoma 1q21 čije su delecije i duplikacije povezane sa shizofrenijom i autizmom^[23]. Dakle, moguće je da je pojava NOTCH2NL gena kod ljudi dovela do trade-off-a između povećanja složenosti ljudskog mozga i podložnosti za sindrome delecije /duplikacije 1q21.1. Drugi sličan primer je gen CACNA1C, koji kodira subjedinicu kalcijumskih kanala koji se nalaze širom mozga. Kod ljudi se ovaj gen razlikuje u odnosu na šimpanze, u smislu da se sastoji od većeg broja varijabilnih ponovaka. U isto

vreme, određene varijante ovog gena povećavaju rizik za nastanak shizofrenije bipolarnog poremećaja^[24]. Primera je još (npr. gen BOLA2, gen ARHGAP11B itd), te se zainteresovani čitaoci upućuju na pregledni članak Nešić i sar.^[3]. Osim genetskih, jako su zanimljive komparativne studije moždane funkcije. Odavno je primećeno da ljudski mozak ima specifične anatomske karakteristike, kao što je veća površina izražena izvijuganost kore, kao i veća gustina neurona. Upravo ovim karakteristikama se objašnjava intelektualna prednost naše vrste. Međutim, komparativne studije funkcijemogu da rasvetle ne samo prednosti našeg mozga nego i njegove “slabe tačke”. Recimo, van den Huvel i sar. su poredili konektom (eng. connectome–mreža svih neuronskih veza u mozgu) između čoveka i šimpanze, a zatim dobijene razlike uporedili sa onim koje su uočene između pacijenata sa shizofrenijom i zdravih kontrola. Utvrdili su da se konektom koji je evoluirao kod ljudi u odnosu na šimpanze značajno poklapa sa onim koji pokazuje disfunkcije u shizofeniji^[25]. Prilikom i sar. su otišli korak dalje. Oni su poredili način na koji neuroni čoveka i makaki majmuna kodiraju signale. Primetili su da ljudski neuroni značajno efikasnije kodiraju informacije, dok neuroni makakija kodiraju “robustnije”^[26]. Efikasnije kodiranje podrazumeva bolje iskorišćavanje punog kapaciteta informacija i veću fleksibilnost, što omogućava brže učenje i adaptacijuna nova okruženja.

Robustnije kodiranje podrazumeva da je obrada informacija brža i snažnija (samim tim pouzdanija), što je važno za pravovremeni odgovor u ugrožavajućim situacijama. Dakle, kod ljudi je došlo do povećanja efikasnosti na uštrb robusnosti. To znači da bolje iskorišćavaju svoje čulne aparate kako bi dobili više informacija, ali je pouzdanost tih informacija slabija, te stvara vulnerabilnost na pogrešne interpretacije i disfunkcije ^[26]. Zanimljivo je istraživanje Gomez-Robles (Gómez-Robles) i sar. koji su poredili na koji način genom determiniše veličinu i organizaciju moždanog korteksa kod ljudi u odnosu na šimpanze. Zapazili su da iako je genom šimpanza dosta varijabilan, ove životinje imaju manju raznolikost u anatomiji korteksa nego ljudi. Uprošćeno, iako se dve šimpanze međusobno genetski mogu dosta razlikovati, njihovi korteksi biće međusobno anatomske sličiniji od očekivanog. Ljudi sa druge strane, imaju "slabiju genetsku kontrolu organizacije korteksa", što znači da međusobna genetska varijabilnost i sredinski faktori imaju veći uticaj na strukturu našeg korteksa^[27]. Drugim rečima, sredinski faktori imaju veći uticaj na ljudski mozak u odnosu na druge životinje, što omogućava ogroman kapacitet za adaptaciju i učenje (u tome je naša vrsta bez presedana na Zemlji) ali po cenu povećane ranjivosti na negativne sredinske faktore.

Klasifikacija psihijatrijskih poremećaja iz ugla evolucije – vreme je za novu konceptualizaciju?

Psihijatrijska nozologija se i dalje bazira na simptomatologiji a ne na etiologiji. Na prvi pogled to je razumljivo s obzirom da etiologija većine psihijatrijskih poremećaja nije jasno utvrđena. Ali možda je suština u obrnutom: etiologija nije utvrđena jer psihijatrijski poremećaji –onako kako su danas definisani –ne postoje. Ova tvrdnja je radikalna, ali sve veći broj istraživanja potvrđuje da aktuelne definicije psihičkih funkcija i klasifikacije mentalnih poremećaja ne oslikavaju način na koji mozak zaista funkcioniše. Psihičke funkcije su definisane početkom XX veka idejom da se opservirani ponašajni fenomeni povežu sa tada dostupnim znanjem o strukturi i funkciji mozga. Klasifikacije mentalnih poremećaja i uglavnom se i dalje baziraju na tim konceptima psihičkih funkcija. Kada je pre 20 godina sekvenciran ljudski genom, očekivalo se da će konačno biti otkriveni geni odgovorni za shizofreniju, bipolarni poremećaj i druge major psihijatrijske entitete. Međutim, to se nije dogodilo. Otkriven je ogroman broj genskih varijanti (preko stotinu) koji za jedno skromno povećavaju rizik za oboljevanje od ovih poremećaja, ali ni jedna od tih genskih varijanti sama po sebi ne utiče na podložnost za ove poremeća-

je^[28]. Štaviše, veliki psihijatrijski poremećaji se na genetskom nivou međusobno jako malo razlikuju. Konkretno, genetska osnova za ADHD, bipolarni poremećaj, veliki depresivni poremećaj i shizofreniju je u velikoj meri ista. Sa druge strane, neurološki poremećaji su na genetskom nivou značajno više diferencirani međusobno, a i od psihijatrijskih (osim migrene, koja genetski značajno korelira sa ADHD-om, velikim depresivnim poremećajem i Turetovim sindromom)^[29]. Prema tome, aktuelna podela psihijatrijskih poremećaja ne nalazi podršku u genetskim studijama. To ne znači da psihijatrijski poremećaji ne postoje (jer se inače veza između gena i poremećaja ne bi pokazala), već da nisu adekvatno definisani i klasifikovani^[30]. Takođe, razumevanje veze između gena i psihijatrijskih poremećaja dodatno “komplikuje” epigenom. Epigenom predstavlja prenos naslednih informacija izvan same DNK. Drugim rečima, epigenetske promene ne dovode do promene strukture DNK, ali dovode do utišavanja određenih gena i kao takve se mogu preneti sa roditelja na potomstvo. Iako sureverzibilne još uvek se proučava kakodolazi do uključivanja i isključivanja ovih mehanizama. Primeri epigenetskih promena su modifikacija hromatina, dodavanje metil grupa na molekule DNK, male RNK koje funkcionišu kao transkripcioni faktori^[31]. Epigenetske promene se dešavaju pod uticajem sredine, te se mogu smatrati stečenim fenomenima. Kao takve narušavaju kla-

sičnu dogmu evolucione biologije prema kojoj je nasleđivanje stečenih karakteristika nemoguće. Isto tako, s obzirom da utiču na fenotip mogu biti fokus prirodne selekcije te menjati jačinu prirodne selekcije na genetski materijal jednike. Na taj način se može objasniti oslabljeni uticaj prirodne selekcije na neke štetne genske varijante te opstanak istih u populaciji (npr. opstanak genskih varijanti koje pojačavaju rizik za shizofreniju u populaciji). Epigenetske promene mogu da rasvetle ono što je u praksi odavno zapaženo ali nije moglo biti objašnjeno tradicionalnom evolucionom dogmom, a to su brze adaptacije čitavih populacija na nagle promene sredinskih uslova^[31]. Kakva klasifikacija bi na pravinačinostlikavala složenost psihičkog funkcionisanja? To je teško i zamisliti, a kamoli ostvariti. Najpre zbog toga što je razvoj mozga pod uticajem brojnih nesagledivih faktora koji stvaraju ogromnu varijabilnost funkcije i strukture našeg psihičkog aparata. Zatim, mozak funkcioniše kao složeni sistem. Šta to znači u naučnom smislu? Složenost ne podrazumeva samo komplikovan sistem koji se sastoji iz više aktivnih elemenata, već da ti elementi stupaju u veze i interakcije koje su organizovane na više različitih nivoa. Upravo su nivoi interakcija oni koji daju nove kvalitete našem mozgu. Ti kvaliteti postaju vidljivi samo kada se posmatra određeninivo organizacije, dok se na nižim nivoima ne mogu detektovati^[32]. Prema tome, organski supstrat kognitivnih

funkcija ne možemo tražiti u pojedinačnim elementima mozga (kao što su geni, grupe neurona ili određeni delovi moždane kore), jer one nastaju iz interakcija velikog broja elemenata organizovanih na različitim nivoima. Slično tome, određenikvaliteti postaju vidljivi tek kada se uporede sa analognim funkcijama druge vrste. Drugim rečima, određene funkcije, njihov smisao i poreklo, možemo razumeti ako pogledamo iz čega i kako su nastale. Kao primer uzećemo pažnju. Tradicionalno se definiše kao psihička funkcija koja reguliše sisteme ograničenog kapaciteta kao što su fokusiranost, percepcija i motorna aktivnost^[33]. Ključni koncepti koji determinišu osobine pažnje su ograničenost kapaciteta i kompeticija (stimulusa). Uprošćeno, tradicionalno se smatra da su procesi pažnje uključeni u selekciju stimulusa koji će biti reprezentovani u korteksu. Na ovaj način pažnja je predstavljena kao uzrok koji dovodi do određenog ishoda (selekcije određenog stimulusa ili radnje). Međutim, evolucioni pogled nudi drugačije viđenje pažnje. Naime, poredeći određene funkcije i strukture moždanih sistema različitih vrsta, istraživači supočeli da uviđaju čemu su te strukture u početku služile, kako su se kroz vreme razvijale i usložnjavale, ne menjajući nužno svoju prvobitnu svrhu već mehanizam ostvarenja te svrhe. Tako sudošli do zaključka da se pažnja može posmatrati ne kao funkcija selekcije stimulusa sa sedištem u korteksu (koji je novijeg nastanka i koji

ne poseduju svi kičmenjaci koji imaju funkciju pažnje), već kao funkcija donošenja odluka sa sedište mu bazalnim ganglijama. Konkretno, u svakom trenutku životinja donosi odluku kom stimulusu će da dodeli veću težinu tj. vrednost. Na ćelijskom nivou vrednost stimulusa je kodirana jačinom dopaminergičkog signala u strijatumu. Jačina ovog signala odgovara jačinu pažnje, koja samim tim predstavlja rezultat procesa donošenja odluka baziranog na procenivrednosti^[34]. Na ovaj način pažnja je shvaćena kao ishod (donošenja odluke) a ne uzrok (koji dovodi do selekcije stimulusa). Interesatno je da ovaj koncept pažnje, proizašao iz filogenetskih opservacija, bolje objašnjava biološku podlogu poremećaja koji kao osnovnu karakteristiku ima poremećaj pažnje-ADHD. Ključni simptomi ADHD-a ne uključuju senzornu obradu već nemogućnost fokusiranja da se zadatak odradi do kraja, nestrpljivost i impulsivnost. Takođe, farmakoterapija ADHD-adeluje tako što povećava nivo dopamina u strijatumu, što je suprotno tradicionalnom shvatanju prema kome ključnu ulogu u održavanju pažnje imaju više kortikalne strukture (konkretno acetilholin i dopamin u prefrontalnom korteksu)^[33, 35]. U istovreme, genetske studije su potvrdile vezu ADHD-asa drugim neuropsihijatrijskim poremećajima u kojima dominantno postoji poremećaj funkcije strijatalnog dopamina (npr. shizofrenija, bipolarni poremećaj)^[11].

Zaključak

Evolucija je nedovoljno zastupljena u psihijatriji i neuronaukama iako pruža dragocene informacije o ljudskom mozgu. Osnovni principi evolucije, uključujući ograničenja i trade-off, mogu da objasne vulnerabilnost ljudskog mozga na psihičke poremećaje. Takođe, komparativne studije mogu da naukažuna nedostatke aktuelnih koncepta psihičkih funkcija. Na primer proučavanjem kako se određeni delovi mozga razlikuju duž filogenetskog stabla stiče se uvid u toka-ko su određena ponašanja razvijala od onih najelementarnijih do najkompleksnijih. Epigenetske komparativne studije, uključujući i varijacije u metabolomu i proteomu, mogu razjasniti način na koji sredina utiče na evolucione mehanizme i potencijalno održavanje psihijatrijskih poremećaja u populaciji. Ovo može doprineti u rasvetljavanju bioloških supstrata psihičkih fenomenana različitim nivoima funkcije mozga, te njihovom boljem definisanju i konceptualizaciji, sa konačnim ciljem odgonetanja uzroka nastanka psihičkih poremećaja.

PSYCHIATRIC NOSOLOGY IN THE LIGHT OF EVOLUTION

Milica Nešić^{1,2}

- 1 Clinic for Psychiatry, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
- 2 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

doi: 10.5937/engrami44-40557

Received on October 08, 2022

Accepted on February 11, 2023

Online February 11, 2023

Abstract

Evolution is under-studied in medicine, psychology, and neuroscience. For this reason, these disciplines are deprived of the important insights about the human brain. Our species has had a long and complex history which has shaped the current form and function of our mental apparatus. Indeed, many of our brain's features make sense only when compared to other animal species, especially those with which we share

ancestry. This paper has two goals. The first one is to lay out the basic principles of evolution which have contributed to our species vulnerability to psychiatric disorders. The second goal is to consider the validity of current psychological concepts and classifications of psychiat-

ric disorders in light of the most recent findings from evolutionary biology and neuroscience.

Keywords: natural selection, trade-off, schizophrenia, psychosis.

LITERATURE / LITERATURA

1. Cisek P, Hayden BY. Neuroscience needs evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2022 Feb 14;377(1844):20200518.
2. Varki A. Nothing in medicine makes sense, except in the light of evolution. *J Mol Med (Berl).* 2012 May;90(5):481-94.
3. The Nobel Assembly at the Karolinska Institute (3. oktobar 2022) Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine. [Nobelprize.org. https://www.nobelprize.org/uploads/2022/10/press-medicine2022.pdf](https://www.nobelprize.org/uploads/2022/10/press-medicine2022.pdf)
4. Green RE, et al. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science.* 2010 May 7;328(5979):710-722.
5. Nestic MJ, Maric NP. Population-based differences in immune system response contribute to an increased risk of schizophrenia in African migrants? *Rev Neurosci.* 2018 Mar 28;29(3):347-353.
6. Boyd R, Silk JB. *How Humans Evolved.* W. W. Norton & Company, New York, NY, 1997.
7. Garland T Jr. Trade-offs. *Curr Biol.* 2014 Jan 20;24(2):R60-R61.
8. Sherwood C, Gómez-Robles A. Brain plasticity and human evolution. *Ann. Rev. Anthropol.* 2017; 46: 399-419.
9. Nestic MJ, Stojkovic B, Maric NP. On the origin of schizophrenia: Testing evolutionary theories in the post-genomic era. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Dec;73(12):723-730.
10. Matheson SL, Shepherd AM, Pinchbeck RM, Laurens KR, Carr VJ. Childhood adversity in schizophrenia: A systematic meta-analysis. *Psychol. Med.* 2013; 43: 225-238.
11. Adzic M, Glavonic E, Nestic MJ, Milosavljevic M, Mihaljevic M, Petrovic Z, Pavlovic Z, Brkic Z, Francija E, Soldatovic I, Mitic M, Radulovic J, Maric NP. Glucocorticoid receptor alpha translational isoforms as mediators of early adversities and negative emotional states. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019 Mar 2;90:288-299.
12. Neniskyte U, Gross CT. Errant gardeners: Glial-cell-dependent synaptic pruning and neurodevelopmental disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017; 18: 658-670.
13. Pejovic-Milovancevic M, Popovic-Deusic S, Peruničić I, Radosavljev J, Lečić-Toševski D, Draganić-Gajić S, Jovicic M, Mitkovic M. Depressive symptoms, exposure to aggression and delinquency proneness in adolescence: impact of two decades of war and political violence on adolescent mental health. *Arch Biol Sci.* 2013; 65: 47-55.
14. Avena-Koenigsberger A, Misic B, Sporns O. Communication dynamics in complex brain networks. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Dec 14;19(1):17-33.
15. Dobzhansky, T. *Nothing in Biology Makes*

- Sense except in Light of Evolution. mar. 1973. In: *The American Biology Teacher*, 125-129.
16. Simakov O, et al. Hemichordate genomes and deuterostome origins. *Nature*. 2015 Nov 26;527(7579):459-65.
 17. Pollard KS, Salama SR, Lambert N et al. An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature* 2006; 443: 167–172.
 18. Levchenko A, Kanapin A, Samsonova A, Gainetdinov RR. Human accelerated regions and other human-specific sequence variations in the context of evolution and their relevance for brain development. *Genome Biol. Evol.* 2018; 10: 166–188.
 19. Capra JA, Erwin GD, Mckinsey G, Rubenstein JLR, Pollard KS. Many human accelerated regions are developmental enhancers. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2013; 368: 20130025.
 20. Xu K, Schadt EE, Pollard KS, Roussos P, Dudley JT. Genomic and network patterns of schizophrenia genetic variation in human evolutionary accelerated regions. *Mol. Biol. Evol.* 2015; 32: 1148–1160.
 21. Suzuki IK, Gacquer D, Van Heurck R et al. Human-specific NOTCH2NL genes expand cortical neurogenesis through Delta/NOTCH regulation. *Cell* 2018; 173: 1370–1384.
 22. Fiddes IT, Lodewijk GA, Mooring M et al. Human-specific NOTCH2NL genes affect NOTCH signaling and cortical neurogenesis. *Cell* 2018; 173: 1356–1369.
 23. Irvin DK, Zurcher SD, Nguyen T, Weinmaster G, Kornblum HI. Expression patterns of Notch1, Notch2, and Notch3 suggest multiple functional roles for the Notch-DSL signaling system during brain development. *J. Comp. Neurol.* 2001; 436: 167–181.
 24. Song JHT, Lowe CB, Kingsley DM. Characterization of a human-specific tandem repeat associated with bipolar disorder and schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 103: 421–430.
 25. van den Heuvel MP, Scholtens LH, de Lange SC, Pijnenburg R, Cahn W, van Haren NEM, Sommer IE, Bozzali M, Koch K, Boks MP, Reppe J, Pievani M, Li L, Preuss TM, Rilling JK. Evolutionary modifications in human brain connectivity associated with schizophrenia. *Brain*. 2019 Dec 1;142(12):3991-4002.
 26. Pryluk R, Kfir Y, Gelbard-Sagiv H, Fried I, Paz R. A Tradeoff in the Neural Code across Regions and Species. *Cell*. 2019 Jan 24;176(3):597-609.e18.
 27. Gómez-Robles A, Hopkins WD, Schapiro SJ, Sherwood CC. Relaxed genetic control of cortical organization in human brains compared with chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Dec 1;112(48):14799-804.
 28. Ripke S, Neale BM, Corvin A et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421–427.
 29. Brainstorm Consortium et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018 Jun 22;360(6395):eaap8757.
 30. Maric NP, Jovicic MJ, Mihaljevic M, Miljevic C. Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Dev Res*. 2016 Nov;77(7):357-367.
 31. Ashe A, Colot V, Oldroyd BP. How does epigenetics influence the course of evolution? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2021 Jun 7;376(1826):20200111.
 32. Sporns O. The complex brain: connectivity, dynamics, information. *Trends Cogn Sci*.

2022 oct in press.

33. National Institute of Mental Health (6. oktobar 2022). RdoC Constructs: Attention <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/attention>
34. Krauzlis RJ, Bollimunta A, Arcizet F, Wang L. Attention as an effect not a cause. Trends Cogn Sci. 2014 Sep;18(9):457-64.
35. Noudoost B, Moore T. The role of neuromodulators in selective attention. Trends Cogn Sci. 2011 Dec;15(12):585-91.

Milica Nešić,
Klinika za psihijatriju,
Univerzitetski klinički centar Srbije,
Beograd, Srbija

jovicic.milica85@gmail.com