

## Schizofrenia a rozwój ośrodkowego układu nerwowego

*Schizophrenia and development of the central nervous system*

MAGDALENA KOTLIĆKA-ANTCZAK, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

Z II Kliniki Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii Akademii Medycznej w Łodzi

**STRESZCZENIE.** Artykuł przedstawia zarys rozwoju o.u.n. na poziomie komórkowym oraz omawia wyniki badań obrazowych i patomorfologicznych tego układu u chorych na schizofrenię. Obserwowane w schizofrenii zaburzenia struktury mózgu wydają się być uwarunkowane zaburzeniami procesu formowania o.u.n., zwłaszcza etapu migracji komórek, tworzących docelowo struktury w obrębie płata skroniowego i kory czołowej. Przedstawione dane stanowią podstawę koncepcji neurorozwojowych uwarunkowań niektórych postaci schizofrenii.

**SUMMARY.** The CNS development at the cellular level is outlined and findings of neuroimaging and pathomorphological studies of the CNS in schizophrenic patients are discussed in the paper. Brain structure abnormalities noted in schizophrenia seem to be determined by disorders in the process of the CNS formation, especially of the migration stage of cells eventually forming the temporal lobe and frontal cortex structures. Presented data underpin the concept of neurodevelopmental determinants of some types of schizophrenia.

---

**Słowa kluczowe:** rozwój o.u.n. / schizofrenia

**Key words:** CNS development / schizophrenia

---

Bogaty i niejednorodny obraz kliniczny schizofrenii oraz różnorodność postulowanych mechanizmów patogenetycznych sprawia, że coraz częściej jest ona postrzegana jako grupa zaburzeń heterogennych nie tylko w aspekcie klinicznym, ale i patogenetycznym [3].

Przeprowadzane w ostatnich latach badania obrazowe i histopatologiczne dostarczają coraz więcej dowodów na istnienie określonych zmian strukturalnych w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) chorych na schizofrenię.

### BADANIA OBRAZOWE MÓZGU W SCHIZOFRENII

Metaanaliza trzydziestu dziewięciu badań tomograficznych (CT) mózgów chorych na schizofrenię potwierdziła występowanie poszerzenia komór bocznych (a także w mniej-

szym stopniu komory trzeciej) u 18 do 40% badanych [50]. Zmiany te obserwowane są już na początku choroby i nie nasilają się z czasem jej trwania, a ich stopień koreluje dodatnio z nasileniem objawów negatywnych [19, 41, 51]. Opisane zjawisko ujawniają także badania techniką jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR). Badania z zastosowaniem NMR wykazały również inne odchylenia struktury mózgu chorych na schizofrenię. Należą do nich redukcja objętości kory mózgowej, zwłaszcza w obrębie płata skroniowego, oraz zmniejszenie objętości struktur w obszarze skroniowo- limbicznym, szczególnie hipokampa, kory parahipokampalnej oraz ciał migdałowych [11, 47].

Zmiany te są obserwowane już w początkowym okresie choroby [11]. Rozmiar hipokampa wydaje się być odwrotnie proporcjonalny do objętości komór bocznych [37].

Ponadto u chorych stwierdzono utratę wzorca występującej u osób zdrowych asymetrii określonych regionów mózgu [46].

## BADANIA POŚMIERTNE

Przeprowadzane pośmiertnie badania morfologiczne o.u.n. chorych na schizofrenię potwierdzają wyniki badań *in vivo*. Opiswane są w nich następujące zmiany: zmniejszenie masy mózgu oraz grubości kory przedczołowej, poszerzenie rogów skroniowych komór bocznych, utrata lub zmniejszenie zakresu asymetrii mózgu [13, 18, 48]. Szczególną uwagę zwraca zmniejszenie o 20–30% objętości struktur mezolimbicznych, zwłaszcza znaczna hipoplazja hipokampa i otaczającej go kory [12].

Największe znaczenie dla rozwoju wiedzy na temat uwarunkowań schizofrenii wydają się mieć wyniki tych badań histopatologicznych, które wykazały istnienie charakterystycznych zaburzeń architektoniki komórkowej w określonych obszarach mózgu. Opisywane nieprawidłowości cytoarchitektoniki o.u.n. obejmują:

- a) redukcję liczby neuronów oraz nieprawidłowości w rozmieszczeniu komórek kory parahipokampalnej – neurony pre-alfa, prawidłowo umiejscowione w powierzchniowych warstwach zakrętu hipokampa, są przemieszczone głębiej w stosunku do ich oczekiwanej lokalizacji, w związku z czym górne warstwy kory są słabo rozwinięte [4].
- b) zmniejszenie gęstości komórek w hipokampie oraz zaburzenia ich kształtu i rozmieszczenia – dezorganizacja ta dotyczy przede wszystkim układu komórek piramidalnych hipokampa, głównie w segmencie CA1, CA2 [15].
- c) Zaburzenia cytoarchitektoniki kory mózgowej płata czołowego i skroniowego: zmniejszenie gęstości oraz ektopowe rozmieszczenie neuronów warstwy VI kory przedczołowej [9], nieprawidłowe roz-

mieszczenie neuronów wykazujących aktywność NADPH-diaforazy w płacie czołowym oraz płacie skroniowym, tj. spadek ich gęstości w powierzchniowych warstwach istoty białej i przylegającej warstwie kory mózgowej ze znacznym wzrostem ich liczby w głębszych obszarach istoty białej [1, 2].

---

Zrozumienie genezy opisanych zaburzeń struktury makro- oraz mikroskopowej mózgu w schizofrenii staje się możliwe dzięki ich interpretacji na tle procesu formowania o.u.n.

## ZARYS ROZWOJU O.U.N.

Sama tylko kora mózgowa człowieka zawiera  $10^{10}$  komórek (z których każda wytwarza około 10 000 połączeń z innymi neuronami) oraz około dziesięciokrotnie więcej komórek glejowych [10]. Złożony proces formowania sieci połączeń komórkowych w o.u.n. oparty jest na czterech zjawiskach warunkujących każdy rozwój biologiczny. Są nimi: proliferacja komórkowa, migracja i różnicowanie komórek oraz obumieranie części z nich przed ukształtowaniem się ostatecznej, dojrzałej struktury. Kolb porównał rozwój układu nerwowego do tworzenia rzeźby, bądź przez lepienie ziaren piasku bądź ociosywanie fragmentów dużego bloku celem uformowania określonego kształtu. Mózg ludzki formowany jest przy udziale obu z tych „technik”. Początkowo powstaje prototyp z nadmiarem komórek i połączeń, z których część ulega następnie eliminacji [32].

Rozwój o.u.n. rozpoczyna się około 14 dnia życia embrionalnego. Bódcze chemiczne są sygnałem dla zapoczątkowania podziałów komórek ektodermi i utworzenia płytki neuronalnej, która przekształca się w rynienkę, a następnie cewę nerwową. Cewa nerwowa stopniowo wydłuża się, a w czasie 4 tygodnia życia płodu uwypukla w postaci trzech pęcherzyków, dających początek przodo-, śród- i tyłomózgowiu. Wzrost na obwód oraz wytwarzanie kolejnych przedziałów przestrzen-

nych w obrębie tych trzech podstawowych części doprowadzają do wytworzenia ostatecznej struktury morfologicznej mózgu. W płaszczyźnie promieniowej cewy nerwowej odbywają się procesy podziału, migracji i różnicowania komórek, które warunkują wzrost określonych struktur mózgu i odpowiednie (warstwowe) rozmieszczenie neuronów w ich obrębie [31, 39]. Procesy te wydają się kluczowe dla wyjaśnienia zmian histopatologicznych obserwowanych w mózgach chorych na schizofrenię.

### PROLIFERACJA KOMÓRKOWA

Zarówno neurony, jak i komórki glejowe powstają w strefie proliferacyjnej (pęcherzykowej) wyścielającej wewnętrzną powierzchnię prototypowych pęcherzyków mózgowych. Podziały mitotyczne następują na najbardziej odległej od wnętrza pęcherzyka zewnętrznej powierzchni proliferacyjnej. Powstające komórki gromadzą się poza strefą proliferacyjną w ten sposób, że najmłodsze z nich są przesuwane najbardziej zewnętrznemu w stosunku do powierzchni pęcherzykowej. Proces proliferacji najintensywniej zachodzi w trzecim i czwartym miesiącu życia płodowego [52].

Bepośrednio z powierzchni pęcherzykowej rozwija się hipokamp – jedna z najstarszych filogenetycznie struktur mózgu [38]. Obserwowane w badaniach obrazowych i potwierdzone badaniami pośmiertnymi zmniejszenie objętości struktur limbiczno-skroniowych, w szczególności hipokampa, może być konsekwencją zaburzeń procesu proliferacji komórkowej. Nieprawidłowy przebieg tego procesu może także wyjaśniać zmniejszoną gęstość neuronów w określonych warstwach hipokampa [31].

### MIGRACJA KOMÓREK

Młode neurony migrują ze strefy proliferacyjnej poprzez strefę pośrednią i tworzą warstwowy układ komórek w poszczególnych strukturach mózgu. Część migrujących

neuronów tworzy przejściową strukturę, tzw. płytkę podkorową, z której powstaje kora mózgowa. Komórki tworzące płytkę są ułożone w ten sposób, że najstarsze z nich pozostają najbliżej strefy proliferacyjnej, a kolejno powstające w tej strefie neurony przemieszczają się na powierzchnię płytki. Taki model neurogenetyki jest charakterystyczny dla wszystkich biologicznych struktur warstwowych [28].

Migracja komórek jest procesem aktywnym, w którym uczestniczy subpopulacja komórek glejowych – komórki gleju promienistego. Są one „przekaznikami” informacji dla wędrujących neuronów oraz pełnią funkcje podporowe. Młody neuron zostaje przytwierdzony do komórki glejowej przy pomocy specyficznych białek adhezyjnych, zwanych cząsteczkami adhezji komórkowej (*cell adhesion molecules* – CAM), po czym wędruje wzdłuż włókien komórki podporowej. W zaprogramowanym genetycznie czasie (a więc i miejscu), gdy zanika ekspresja CAM, kontakt między komórkami zostaje przerwany. Wówczas kolejny neuron ze strefy proliferacyjnej zaczyna się przemieszczać wzdłuż tej samej komórki glejowej pozostając w kontakcie z nią, dopóki nie przekroczy pozycji swojego „poprzednika”. W ten sposób powstaje „kolumnowy” układ cytoarchitektoniczny kory mózgowej [25].

Zaburzenia migracji komórkowej doprowadzają do nieprawidłowego rozmieszczenia neuronów w o.u.n. Patologia cytoarchitektoniki kory czołowej i skroniowej, hipokampa oraz kory parahipokampalnej (heterotopowe rozmieszczenie neuronów w tych obszarach) w mózgach osób chorych na schizofrenię wynika najprawdopodobniej z nieprawidłowości procesu migracji komórkowej [20]. Opisana przez Akbariana redukcja populacji neuronów, która charakteryzuje się aktywnością NADPH-diaforazy w powierzchniowych warstwach kory mózgowej płata czołowego i skroniowego oraz w przylegających warstwach istoty białej (z ich nadmiarem w warstwach głębiej

położonych) wydaje się być następstwem zatrzymania lub innych zaburzeń procesu migracji neuronów, najprawdopodobniej w obrębie płytki podkorowej [1, 2].

Na podstawie przedstawionego modelu migracji komórek i formowania ich warstwowych układów wydaje się oczywiste, że zmiana rozmieszczenia neuronów w rozwijających się wcześniej strukturach i ich warstwach powoduje zaburzenia lokalizacji w kolejno powstających i w konsekwencji zmianę struktury komórkowej wielu regionów mózgu. Zgodnie ze współczesnymi poglądami, zaburzenia procesu migracji komórkowej odpowiadają także za występowanie u chorych na schizofrenię częściej niż w populacji ogólnej rzadkich anomalii rozwojowych (stenoza wodociągu mózgu czy jamistość przegrody przezroczystej) [6].

### **RÓŻNICOWANIE KOMÓREK I TWORZENIE POŁĄCZEŃ MIĘDZYNEURONALNYCH**

Wyniki przeprowadzonych do tej pory badań nad strukturą o.u.n. w schizofrenii nie przyniosły dowodów na występowanie nieprawidłowości w zakresie różnicowania komórkowego. Opisywane zaburzenia cytoarchitektoniczne obejmują natomiast nieprawidłowe połączenia między neuronami [22]. Zaburzenia migracji, które doprowadzają do nieprawidłowego rozmieszczenia neuronów w określonych strukturach mózgu, powodują zakłócenia powstawania połączeń aferentnych i eferentnych z innymi neuronami, co może w konsekwencji doprowadzić do zmiany całego wzorca sieci synaptycznej o.u.n.

Niektórzy badacze uważają, że pierwotne zaburzenia struktury komórkowej o.u.n. w schizofrenii dotyczą kory parahipokampalnej (zakrętu hipokampa). Zmiany jej cytoarchitektoniki powodują brak przewodzenia lub nieprawidłowości w przewodzeniu impulsów pomiędzy nią a hipokampem jako strukturą docelową i w konsekwencji jego aplazję i zaburzenia strukturalne [45].

Neurony hipokampa i zakrętu hipokampa wytwarzają także wiele wzajemnych połączeń z licznymi obszarami podkorowymi oraz korą mózgową. Heterotopowe rozmieszczenie komórek w tych strukturach może prowadzić do zmiany wzorca połączeń aksonalnych i powstawania nieprawidłowej sieci synaptycznej [36].

Wykształcanie synaps następuje dzięki wzrostowi aksonów. Do czynników decydujących o ruchu rosnącego aksonu w stronę innego, określonego neuronu należą oddziaływania mechaniczne i elektryczne oraz bodźce chemiczne w postaci określonych białek adhezyjnych, np. astrotaktyny. Po osiągnięciu przez rosnący akson dendrytu komórki docelowej, następuje zmiana ekspresji CAM na jej powierzchni, co jest bodźcem przyciągającym kolejne aksony [44].

### **ROLA BIAŁEK ADHEZYJNYCH W ROZWOJU O.U.N.**

Białka adhezyjne (*cell adhesion molecules* – CAM) stanowią grupę glikoprotein, do której należy kilkadziesiąt związków warunkujących procesy adhezji, migracji oraz przekazywania informacji pomiędzy komórkami. Grupa białek adhezyjnych, która (jak opisywano powyżej) ulega ekspresji na neuronach oraz komórkach glejowych (N-CAM), odgrywa kluczową rolę w procesie rozwoju o.u.n., przede wszystkim w migracji neuronów oraz tworzenia sieci synaptycznej [17, 25].

U myszy ze zmutowanym genem warunkującym ekspresję jednego z białek adhezyjnych – astrotaktyny na powierzchni komórek ziarnistych mózdzku i hipokampa, obserwowano zaburzenia migracji komórek w postaci heterotopowego rozmieszczenia neuronów w obu tych strukturach [42]. Zarówno zaburzenia migracji, jak i wytwarzania połączeń międzykomórkowych wydają się mieć znaczenie dla patogenezy schizofrenii. Niektórzy badacze uważają, że pierwotny defekt dotyczy, być może, białek adhezyjnych, które biorą udział w obu opisanych procesach [31].

## ELIMINACJA KOMÓREK I POŁĄCZEŃ SYNAPTYCZNYCH

Wiele z połączeń powstających w procesie formowania mózgu między neuronami ma charakter przejściowy. Integralną częścią rozwoju o.u.n. jest obumieranie komórek i eliminacja synaps. Uważa się, że od 40 do 80% neuronów ginie przed jego ukończeniem w mechanizmie apoptozy – zaprogramowanej genetycznie śmierci komórek [16]. Zdaniem niektórych autorów, obserwowane w mózgach chorych na schizofrenię obniżenie gęstości neuronów w określonych warstwach kory spowodowane jest przyspieszeniem eliminacji neuronów we wczesnym okresie życia. Proces ten może wiązać się z przebytych urazem okołoporodowym [7]. Zaburzony proces eliminacji komórkowej może także odpowiadać za obecność heterotopowych komórek pre-alfa w zakręcie hipokampa oraz za nieprawidłowości rozmieszczenia neuronów z aktywnością NADPH-diaforazy w obszarach wywodzących się z płytki podkorowej, gdzie w prawidłowych warunkach proces apoptozy zachodzi bardzo intensywnie [1, 2].

Zjawiska zachodzące w procesie rozwoju o.u.n. pozwalają także wyjaśnić obserwowane na poziomie makroskopowym zaburzenia struktury mózgu w schizofrenii, np. mniejszą objętość określonych struktur (prawdopodobne zaburzenia proliferacji komórkowej [31]).

W mózgu płodu komory zajmują stosunkowo dużą objętość i ulegają stopniowo kompresji pod wpływem wzrostu masy otaczających tkanek. Niedorozwój przylegających struktur (w odniesieniu do najwyraźniej poszerzonych rogów skroniowych komór bocznych są to hipokampy i ciała migdałowate) powoduje, że komory nie zmniejszają się [45]. W badaniu techniką NMR Suddath wykazał odwrotną korelację pomiędzy objętością płata skroniowego a powierzchnią rogu skroniowego komory bocznej [49]. Poszerzenie komór mózgu obserwowano u dzieci z grup wysokiego ryzy-

ka zachorowania na schizofrenię, co może przemawiać za powstawaniem tych zmian strukturalnych w okresie rozwojowym [14].

Prawidłowo ukształtowany mózg człowieka cechuje asymetria struktury (np. płaty skroniowy i czołowy są większe w prawej półkuli, lewa bruzda boczna dłuższa od prawej). Wzorzec asymetrii mózgu kształtuje się w okresie płodowym. Jego zmiana u osób chorych na schizofrenię, którą uwiadcniają badania obrazowe i pośmiertne, wydaje się być wynikiem zaburzeń rozwoju o.u.n. [56].

Najbardziej intensywne procesy rozwojowe zachodzą do trzeciego – szóstego miesiąca po urodzeniu, ale proces tworzenia i eliminacji synaps trwa przez następne kilkanaście lat życia. Ostateczna mielinizacja niektórych obszarów mózgu następuje dopiero w okresie adolescencji lub wczesnej dorosłości, co według niektórych badaczy może wyjaśniać późne, kliniczne ujawnienie się choroby [8].

Zakłócenia najwcześniejszych etapów rozwoju o.u.n. (I trymestr ciąży) przejawiają się klinicznie w postaci poważnych wad rozwojowych. Czynniki doprowadzające do zmian morfologicznych i cytoarchitektonicznych w schizofrenii wydają się działać w okresie późniejszym. Pozostaje jednak kwestią niewyjaśnioną, czy jest to drugi lub trzeci trymestr ciąży, czy też okres okołoporodowy lub późniejszy. Za powstaniem obserwowanych zmian morfologicznych i histopatologicznych w okresie płodowym przemawia fakt, że nie towarzyszy im rozplem komórek glejowych. Rozplem gleju jest reakcją dojrzałego mózgu na procesy zapalne, degeneracyjne, a zdolność do takiej odpowiedzi wykształca się w trzecim trymestrze życia płodowego [45].

## WADY WRODZONE W SCHIZOFRENI

W populacji chorych na schizofrenię oprócz rzadkich wad rozwojowych o.u.n. częściej niż wśród zdrowych występują tzw.

„małe wady fizykalne”. Są to drobne zaburzenia struktur wywodzących się, podobnie jak układ nerwowy, z ektodermy, np. wady rozwojowe małżowin usznych, podniebienia, odrębności układu linii papilarnych [23]. Kształtowanie linii papilarnych następuje w środkowym trymestrze ciąży, kiedy to również odbywa się migracja komórek, które docelowo tworzą korę mózgową [43]. Zaburzenie obu procesów, które wydaje się mieć miejsce w schizofrenii, sugeruje wpływ czynników, które zakłócają rozwój tkanek pochodzenia ektodermalnego w drugim trymestrze ciąży. Mogą być to zaburzenia struktury białek adhezyjnych, które uczestniczą w obu procesach lub mutacje genów kontrolujących rozwój ektodermy [56].

## KONCEPCJA SCHIZOFRENII NEUROROZWOJOWEJ

Pierwszą pracę sugerującą udział zaburzeń rozwoju o.u.n. w patogenezie schizofrenii opublikował Weinberger [54]. Od tego momentu badacze zdołali zgromadzić wiele przedstawionych wcześniej przesłanek z zakresu badań obrazowych, neuropatologicznych, neuropsychologicznych, które przyczyniają się do umocnienia tzw. neurorozwojowej koncepcji schizofrenii [34, 55]. Co ważne, także obserwacje kliniczne wydają się potwierdzać prawdopodobny udział zaburzeń rozwoju mózgu w powstawaniu zaburzeń schizofrenicznych.

Prospektywne i retrospektywne badania dzieci, które w wieku młodzieńczym lub dojrzałym zachorowały na schizofrenię, wykazują liczne odmienności w zakresie ich rozwoju, zarówno fizycznego jak i psychicznego, w porównaniu z rozwojem rówieśników bez przyszłej diagnozy psychiatrycznej i ujawniają występowanie cech świadczących o dyskretnych zaburzeniach funkcji układu nerwowego. Obserwowane odchylenia obejmują opóźnienia w osiąganiu określonych etapów rozwoju ruchowego, mniejszą sprawność motoryczną oraz występowanie tzw. „miękkich” objawów neurologicznych [30, 53]. Fish opi-

sała występowanie u noworodków z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na schizofrenię licznych nieprawidłowości neurologicznych i somatycznych w postaci niedostatecznego wzrostu szkieletowego, zaburzeń napięcia mięśniowego, funkcji motorycznych i wegetatywnych, percepcji bodźców i odpowiedzi na nie, które określiła jako „zespół ogólnej niedojrzałości” (*pandysmaturation syndrome*) [21].

Wielu (25–50%) zarówno badanych retrospektywnie jak i obserwowanych prospektywnie od dzieciństwa pacjentów wykazywało także gorszy niż rówieśnicy rozwój intelektualny, opóźnienia i zaburzenia rozwoju mowy, trudności z koncentracją i w zakresie relacji interpersonalnych, wysoki poziom lęku, trudności szkolne [29, 30]. Według licznych autorów, dyskretnie zaburzenia rozwojowe (w tym drobne wady fizykalne), deficyty w zakresie funkcji poznawczych i trudności adaptacyjne ujawniające się na długo przed pełną klinicznym początkiem choroby dotyczą części chorych z rozpoznaniem schizofrenii [34, 35]. Subpopulację tę charakteryzuje przewaga płci męskiej i znacząco częstsze występowanie zmian struktury o.u.n. w badaniach obrazowych [36]. Wymienione zaburzenia rozwojowe prawdopodobnie implikują określony obraz i przebieg zaburzeń schizofrenicznych – wczesny początek choroby (przed 20 rokiem życia) z przewagą w obrazie klinicznym objawów negatywnych, słabe wyniki leczenia neuroleptykami [34].

Neurorozwojowa koncepcja schizofrenii, choć niezwykle interesująca, nie wyjaśnia jednak w pełni, które z procesów rozwojowych ani w jakim stopniu są odpowiedzialne za zmiany struktury mózgu. Otwartym pozostaje także pytanie, w jakim okresie, a przede wszystkim, w jaki sposób zostaje zakłócony proces proliferacji, migracji lub eliminacji komórkowej. Wśród najważniejszych czynników wymienia się uwarunkowania genetyczne oraz środowiskowe.

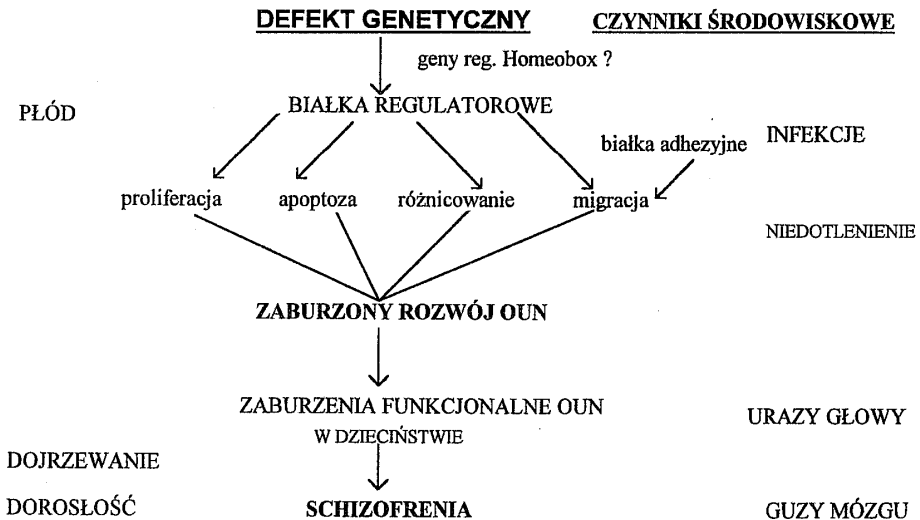
Intensywnym badaniom przy użyciu modeli zwierzęcych podlega obecnie rodzina

genów *homeobox* (*hox*), zwłaszcza należąca do niej grupa genów regulatorowych POU związana z proliferacją i migracją komórkową. Mutacje tych genów doprowadzają do zaburzeń struktury o.u.n. u myszy i szczurów [26]. Przedmiotem zainteresowań są także geny związane z formowaniem się hipokampa [24]. Znane są szczepy myszy z mutacjami w obrębie pojedynczych genów, u których obserwuje się zaburzenia migracji komórkowej podczas kształtowania się hipokampa, a będące ich konsekwencją zmiany cytoarchitektoniczne przypominają zaburzenia opisywane w schizofrenii [39]. Możliwość odniesienia tych doniesień do mechanizmów patogenetycznych schizofrenii budzą jednak wiele kontrowersji. Mutacje mogą dotyczyć także genów, które są odpowiedzialne za syntezę lub ekspresję białek adhezyjnych. Nieprawidłowości w tym zakresie mogą być wspólną przyczyną dla obserwowanych w schizofrenii zaburzeń rozwoju tkanek pochodzenia ektodermalnego [31].

Formowanie o.u.n. mogą zaburzać także czynniki środowiskowe, np. infekcje wirusowe. Badania epidemiologiczne wykazują, że dzieci, których matki przeżyły grypę w drugim trymestrze ciąży, jako osoby dorosłe częściej chorują na schizofrenię [5]. Wirusy mogą uszkadzać strukturę genów odpowiadających za rozwój o.u.n. lub poprzez wpływ cytotoksyczny zakłócać procesy proliferacji, migracji lub różnicowania komórkowego [33]. Czynniki zaburzającymi rozwój mózgu mogą być, zgodnie z poglądem niektórych autorów, także komplikacje w przebiegu ciąży lub porodu, zwłaszcza te, które prowadzą do ostrego lub przewlekłego niedotlenienia płodu [40].

Fenotyp „schizofreniczny” może powstać pod wpływem niezależnie działających uwarunkowań genetycznych lub środowiskowych, bądź też stanowić wyraz wzajemnych oddziaływań różnych czynników, które doprowadzają do zaburzeń rozwoju o.u.n. [36].

Schemat zaburzeń rozwoju o.u.n. w schizofrenii i ich uwarunkowań przedstawia rysunek 1 [wg 27].



Rysunek 1. Schemat zaburzeń rozwoju o.u.n. w schizofrenii [wg Heymanna I., Murraya R.M.]

## PIŚMIENICTWO

1. Akbarian S., Vinuela A., Kim J.J., Potkin S.G., Bunney W.E., Jones E.G.: Distorted distribution of NADPH cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993, 50, 169–177.
2. Akbarian S., Vinuela A., Kim J.J., Potkin S.G., Bunney W.E., Jones E.G.: Distorted distribution of NADPH neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993, 50, 178–187.
3. Andreasen N.C., Carpenter W.T., Jr.: Diagnosis and classification of Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1993, 19, 2, 199–214.
4. Arnold S.E., Hyman B.T., Van Hoesen G.W.: Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 625–632.
5. Barr E.C., Mednick S.A., Jorgensen P.M.: Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 869–874.
6. Barth P.G.: Disorders of neuronal migration. *Can. J. Neurol. Sci.* 1987, 14, 1–16.
7. Benes F.M., Davidson J., Bird E.D.: Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1986, 43, 31–35.
8. Benes F.M., Turtle M., Khan Y., Farol P.: Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51, 477–484.
9. Benes F.M.: An analysis of the arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 608–616.
10. Blinkov S.M., Glezer I.I.: The human brain in figures and tables: a quantitative handbook. Plenum, New York 1968.
11. Bogerts B., Ashtari M., Degreef G.: Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 1990, 35, 1–13.
12. Bogerts B., Falkai P., Hauptmann M.: Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1990, 3, 295–300.
13. Bruton C.J., Crow T.J., Frith C.D., Johnstone E.C., Owens D.G.C., Roberts G.W.: Schizophrenia and the brain; a prospective clinico-neuropathological study. *Psychol. Med.* 1990, 20, 285–304.
14. Cannon T.D., Mednick S.A., Parnas J., Schulsinger F., Praestholm J., Vestergaard A.: Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51, 955–962.
15. Conrad A.J., Ababe T., Austin R.: Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 413–417.
16. Cowan W.M., Fawcett J.W., O'Leary D.D.: Regressive events in neurogenesis. *Science* 1984, 225, 1258–1265.
17. Crossin K.L.: Cell and substrate adhesion molecules in embryonic and neural development. *Clinical Chemistry* 1989, 35, 738–747.
18. Crow T.J., Brown R., Bruton C.J., Frith C.D., Gray V.: Loss of sylvian fissure asymmetry in schizophrenia; findings in the Runwell 2 series of brains. *Schizophr. Res.* 1992, 6, 152–153.
19. De Lisi L.E., Grimson R., Kushner M., Lee G., Sakuma M., Gao T., Kantawal K.: Is there progressive brain change following a first hospitalization for schizophrenia? a 4 year follow-up. *Schizophr. Res.* 1994, 11, 135–136.
20. Falkai P., Bogerts B., Roberts G.W.: Measure of the alpha-cell migration in the entorhinal region. A marker for the developmental disturbances in schizophrenia? *Schizophr. Res.* 1988, 1, 157–158.
21. Fish B., Marcus J.M., Hans S.L., Auerbach J.G., Perdue S.: Infants at risk for schizophrenia: Sequelae of genetic neurointegrative defect. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 221–235.
22. Goodman R.: Neuronal misconnections and psychiatric disorders. Is there a link? *Br. J. Psychiatry* 1989, 154, 292–299.
23. Green M.F., Satz P., Gaier D.J.: Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1989, 15, 91–99.
24. Greenberg J.M., Boehm T., Sofroniew M.V.: Segmental and developmental regulation of a presumptive T-cell oncogene in the central nervous system. *Nature* 1990, 344, 158–160.
25. Hatten M. E.: Riding the glial monorail: a common mechanism for glial-guided neu-



- ronal migration in different regions of the developing mammalian brain. *Trends in Neuroscience* 1990, 13, 179–184.
26. He X., Treacy M.N., Simmons D.M.: Expression of a large family of POU-domain regulatory genes in mammalian brain development. *Nature*, 1989, 340, 35–42.
  27. Heymann I., Murray R. M.: Schizophrenia and neurodevelopment. *J. Roy. Coll. Phys. London* 1992, 26, 143–146.
  28. Hickey T.L., Hitchcock P.F.: Genesis of neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Comparative Neurol.* 1984, 228, 186–199.
  29. Hollis C.: Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments. *Br. J. Psychiatry* 1995, 166, 489–495.
  30. Jones P., Rodgers B., Murray R., Marmot M.: Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 Birth Cohort. *Lancet* 1994, 344, 1398–1402.
  31. Jones P., Murray R.M.: Aberrant neurodevelopment as the expression of schizophrenia genotype. W: The new genetics of mental illness. Heinemann, London 1991, 112–129.
  32. Kolb B.: Brain development, plasticity and behaviour. *Am. Psychologist* 1989, 44, 1203–1212.
  33. Murray R.M., Jones P., O'Callaghan E., Takei N., Sham P.: Genes, viruses and neurodevelopmental schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 1992, 4, 225–235.
  34. Murray R.M., O'Callaghan E.: Neurodevelopmental schizophrenia. *Schizophrenia Monitor* 1991, 1, 1–3.
  35. Murray R. M.: Neurodevelopmental schizophrenia: The rediscovery of dementia praecox. *Br. J. Psychiatry* 1994, 165, suppl. 25, 6–12.
  36. Murray R.M., Lewis S.W., Owen M.J., Foerster A.: The neurodevelopmental origins of dementia praecox. W: Bebbington P., McGuffin P.: Schizophrenia: The Major Issues. Heinemann, London 1988, 90–107.
  37. Nasrallah H.A., Bogerts B., Olson S.: Correlates of hippocampus hypoplasia in schizophrenia. W: Proceedings of the American Psychiatric Association. APA, New York 1990, 304.
  38. Nowakowski R.S., Rakic P.: The site of origin and route of migration of neurons to the hippocampal region of the rhesus monkey. *J. Comparative Neurol.* 1981, 196, 129–154.
  39. Nowakowski R.S.: Basis concepts of CNS development. *Child Development* 1987, 58, 568–595.
  40. O'Callaghan E., Gibson T., Colohan H.: Risk of schizophrenia in adult born after obstetric complications and their association with early onset of illness: a controlled study. *BMJ* 1992, 305, 1256–1259.
  41. Pearlson G.D., Garbacz D.J., Moberg P.J., Ahn H.S., De Paulo J.R.: Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 1984, 12, 1–9.
  42. Pinto-Lord M.C., Evrard P., Caviness V.S., Jr.: Obstructed neuronal migration along radial glial fibres in the neocortex of reeler mouse. *Developmental Brain Research*, 1982, 4, 379–393.
  43. Rakic P.: Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988, 241, 170.
  44. Raper J.A., Chang S., Kapfhammer J.P.: Groth cone guidance and labelled axons. W: Parnavelas J.G., Stern C.D., Stirling R.V.: The making of the nervous system. Oxford University Press, Oxford 1988, 188–230.
  45. Roberts G.W.: Schizophrenia: a neuropathological perspective. *Br. J. Psychiatry* 1991, 158, 8–17.
  46. Rossi A., Stratta P., Mattei P., Cupillari M., Galucci M., Casacchia M.: Planum temporale in schizophrenia: a magnetic resonance study. *Schizophr. Res.* 1992, 7, 19–22.
  47. Schlaepfer T.E., Harris G.J., Tien A.Y., Peng L.W., Lee S., Federman E.B., Chase G.A., Barta P.E., Pearlson G.D.: Decreased regional cortical grey matter volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 842–848.
  48. Selemón L.D., Rajkowska G., Goldman-Rakic P.S.: A morphometric analysis of prefrontal areas 9 and 46 in the schizophrenic and normal brain. *Schizophr. Res.* 1993, 9, 151.
  49. Suddath R.L., Casanova M.F., Goldberg T.E.: Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 464–472.
  50. Van Horn J.D., McManus I.C.: Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis

- of studies of the ventricle: brain ratio (VBR). *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, 687-697.
51. Vita A., Dieci M., Giobbio G.M., Tenconi F., Invernizzi G.: Time course of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia supports the hypothesis of its developmental nature. *Schizophr. Res.* 1997, 23, 25-30.
  52. Volpe L.J.: Brain development - normal and abnormal. *J. Perinat. Med.* 1991, 19, 29-34.
  53. Walker E.: Neurodevelopmental aspects of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1993, 9, 151-152.
  54. Weinberger D.R.: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 600-669.
  55. Weinberger D.R.: From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995, 346, 552-557.
  56. Woodruff P.W.R., Murray R.M.: The aetiology of brain abnormalities in schizophrenia. W: Ancill R.: *Schizophrenia: Exploring the spectrum of psychosis*. John Wiley & Sons Ltd, 1994, 95-114.

*Adres: Dr Magdalena Kotlicka-Antczak, II Klinika Psychiatryczna Katedry Psychiatrii AM,  
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź*