



Psychoza podobna do schizofrenii w przebiegu niepostępującej encefalopatii

Schizophrenia-like psychotic disorder in the course of non-progressing encephalopathy

MAŁGORZATA ŚMIAROWSKA, MAGDALENA LETKIEWICZ, AGATA LISIECKA,
KAROLINA KORWIN-PIOTROWSKA, RYSZARD KAMIŃSKI, ELŻBIETA MIKOŁAJCZYK

Z Kliniki Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

STRESZCZENIE

Cel. Ocena znaczenia zaburzeń rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego dla powstania i przebiegu psychozy typu schizofrenii.

Przypadek. 21-letni mężczyzna, leczony od 18 roku życia, początkowo z powodu zaburzeń zachowania, a następnie z powodu objawów depresyjnych i paranoidalnych. W badaniach obrazowych stwierdzono: niekomunikujące wodogłowie wewnętrzne, torbiel mózdzku i agenezję ciała modzelowatego.

Komentarz. Przypadek nawiązuje do neurorozwojowej koncepcji schizofrenii. W niepostępującej encefalopatii proces psychotyczny może przez długi czas przebiegać bezobjawowo, a sprawność intelektualna pozostaje prawidłowa. „Miękkie” objawy neurologiczne mogą być pierwszym zwiastunem zachodzących zmian.

SUMMARY

Objective. Assessment of the role of developmental CNS abnormalities in the onset and course of a schizophreniform psychotic disorder.

Case. A 21-year-old male patient treated since the age of 18 years, initially because of conduct disorders, and later for depressive and paranoid symptoms. In neuroimaging examination non-communicating hydrocephalus, cerebellar cyst, and agenesis of corpus callosum were found.

Commentary. The case can be referred to the neurodevelopmental conception of schizophrenia. In non-progressing encephalopathy the psychotic process may develop for a long time symptom-free, with intellectual abilities unaffected. “Soft” neurological symptoms may be the first prodromal signs of the existing abnormalities.

Słowa kluczowe: schizofrenia / anomalie neurorozwojowe / zaburzenia organiczne

Key words: schizophrenia / neurodevelopmental abnormalities / organic disturbances

Przedstawiamy przypadek pacjenta ilustrujący związek procesów psychicznych z obecnością wad rozwojowych mózgu w nawiązaniu do neurorozwojowej koncepcji schizofrenii i organicznych zaburzeń osobowości.

OPIS PRZYPADKU

Badano 21-letniego pacjenta, który został przyjęty do Kliniki Psychiatrii z objawami psychozy podobnej do schizofrenii. Była to jego druga hospitalizacja psychiatryczna w ciągu roku od poprzedniej. Z wywiadu wiadomo, że pochodzi z ciąży pierwszej, nie powikłanej, w okresie dzieciństwa rozwijał się prawidłowo. W okresie badania był kawalerem, niepozostającym w związku, studentem I roku politechniki.

Wywiad rodzinny w kierunku wad rozwojowych, chorób psychicznych, zakaźnych oraz urazów głowy, używania środków psychoaktywnych i alkoholu – ujem-

ny. Od 3 roku życia stwierdzano zwiększenie wymiaru strzałkowego głowy, bez objawów neurologicznych. W badaniu EEG (wykonanym po raz pierwszy w 9 roku życia) cykliczne hipersynchroniczne fale wolne 7c/sek/ampl/120 uV na tle nieregularnej czynności podstawowej (pogranicze normy).

W 16 roku życia oceniany psychologicznie z powodu dysgrafii. Stwierdzono wysoki poziom inteligencji z nadprzeciętną zdolnością rozumienia wzrokowego i słowno-pojęciowego. Koncentracja uwagi nie zaburzona. Niedobory w obrębie koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności planowania przestrzennego z obniżonym tempem uczenia się wzrokowo-ruchowego, formułowania myśli i pracy, nieco obniżoną zdolnością definiowania pojęć. Zaburzenia w obrębie aparatu kinestetyczno-ruchowego ze zmniejszoną precyzją ruchów dłoni i palców.

W powtórny badaniu psychologicznym w 18 roku życia stwierdzono: w teście Wechslera: w skali pełnej I.I. = 88, w skali słownej I.I. = 103, w skali bezsłownej

I.I. = 77; (2) prawidłową pamięć bezpośrednią, (3) osłabienie zdolności spostrzegania, koordynacji wzrokowo-ruchowej, sprawności psychoruchowej, motywacji, koncentracji uwagi, rozumienia norm społecznych i kulturowych, wydłużenie czasu reakcji na bodziec, (4) brak silniejszych reakcji emocjonalnych. Wyniki te wskazywały na obniżenie funkcjonowania procesów poznawczych wskutek zmian organicznych w ośrodkowym układzie nerwowym. Badanie EEG wykazało nieregularną, okresowo zwolnioną podstawową czynność alfa, na tym tle fale ostre i wolne z przewagą w odprowadzeniach z lewej okolicy czołowo-skroniowej.

W 19 roku życia nastąpiła gwałtowna zmiana stanu psychicznego. W obrazie klinicznym dominowały: objawy depresyjne (apatia, abulia, anhedonia, nadmierna senność, spowolnienie psychoruchowe, myśli rezygnacyjne), znaczne upośledzenie funkcji poznawczych (rozumienia, koncentracji, pamięci – szczególnie świeżej), zaburzenia zachowania (agresja wobec członków rodziny, ucieczki z domu, wagarowanie, bójki), które skłoniły rodziców pacjenta do poddania go pierwszemu badaniu psychiatrycznemu. Konsultujący psychiatra zalecił leki nootropowe, które nie tylko nie zmniejszyły podstawowych skarg, ale dodatkowo nasiliły stany drażliwości i agresji. Mimo nasilonej dysfunkcjonalności emocjonalnej i popędowej, pacjent zdał egzaminy maturalne i wstępne na studia politechniczne.

W tym okresie po raz pierwszy wykonano badania radiologiczne mózgowia. W rzucie prawej półkuli i robaka mózdzku w obrazie TK, uwidoczniła się przestrzeń płynowa o rozmiarze $6,6 \times 10,2$ cm łącząca się z komorą IV oraz objawy wodogłowia wewnętrznego komór bocznych i komory III. W sekwencji SE obrazów T1 i T2 badania NMR stwierdzono: znacznego stopnia wodogłowie nadnamiotowe, nieco poszerzoną komorę IV połączoną z rozległą przestrzenią płynową prawej i środkowej części tylnego dołu czaszki, cechy dyzgenezy ciała modzelowatego oraz mózdzku. Obrazy TK i NMR odpowiadały dziurkowatości prawdziwej mózgu typu II, w której układ komorowy łączy się z przestrzenią podpajęczynówkową. Wyniki obu badań obrazowych mózgu i zmiana stanu klinicznego stanowiły wskazanie do zabiegu neurochirurgicznego, wycięcia torbieli pajęczynówki tylnego dołu czaszki. Jednak jego celowość okazała się wątpliwa, ponieważ wykonane po zabiegu kontrolne badania KT nadal wykazywały wodogłowie nadnamiotowe oraz utrzymującą się torbiel tylnego dołu czaszki.

Około 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym: pacjent stał się nadmiernie aktywny, ze wzmożonym nastrojem, naruszał porządek prawny. Klinicznie ujawniał objawy zespołu czołowego: skracał dystans z „nieprzyzwoitymi” zachowaniami i ekspansją w kontaktach z kobietami, był odhamowany seksualnie, w nastroju moriatycznym, z zanikiem krytycyzmu, obniżeniem uczuciowości wyższej, bez poczucia choroby. Zaburzenia te stały się powodem pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej pacjenta (20 r.ż.), w czasie której obserwowano u niego chwiejność emocjonalną, z okresowymi spadkami nastroju i na-

pędu oraz stanami zubożenia uczuciowego. Chociaż urojeń spontanicznie nie wypowiadał i zaprzeczał doznawaniu omamów, prowadzący psychiatrzy nie mogli wykluczyć ich przeżywania, zastosowali leczenie olanzapiną do 15 mg/die oraz kwasem walproinowym 1200 mg/die, z poprawą. Z powodu braku poczucia choroby, badany samowolnie odstawił zalecone leki. Wyzwoliło to zachowania agresywne związane z treściami urojeniowymi o charakterze ksobnym, omamami słuchowymi i psychicznymi, które w efekcie doprowadziły do drugiej hospitalizacji psychiatrycznej (21 r.ż.). W wywiadzie z tego okresu także: nadmierna senność, apatia, anhedonia, zaniechanie obowiązków akademickich i domowych, z rezonerską, zbywającą, negatywistyczną postawą do otoczenia, izolowaniem się. W stanie psychicznym wyraźne cechy myślenia dziwaczego z rozkojarzeniami i ześlizgami, znacznymi trudnościami w rozumieniu treści i formułowaniu myśli. Infantylny i bezkrytyczny w zachowaniu, bez wglądu. Poprawa stanu psychicznego nastąpiła po skojarzonym leczeniu: olanzapiny 20 mg/die i karbamazepiną 800 mg/die. Ustały objawy wytwórcze, powróciła stabilizacja nastroju.

Podczas leczenia podtrzymującego i rehabilitacji w oddziale dziennym dominowały: spowolnienie psychoruchowe, trudności w koncentracji uwagi, zaburzenia pamięci, kontaktów interpersonalnych, postawa zbywająca, krnąbrna, negatywistyczna do procesu leczenia, utrzymywał się brak poczucia choroby. Uwagę terapeutów zwróciły chłodne i powściągliwe relacje rodzinne i utrzymujący się konflikt z matką, która zachowywała formalny, krytyczny i wymagający stosunek do pacjenta. Pacjent opuszczał zajęcia, był niezdyscyplinowany, nie ukończył terapii z powodu braku motywacji do jakichkolwiek działań. Przejawiał wyraźne cechy zubożenia osobowości, osłabienia sprawności intelektualnej, z dominacją objawów negatywnych.

KOMENTARZ

Dotychczas niewyjaśniony pozostaje problem, czy zaburzenia neurorozwojowe występują we wczesnym okresie schizofrenii i są statyczne, czy też zmieniają się [1] zależnie od okresu choroby oraz stosowanego leczenia [2]. Istnieją opinie, że zwiększona podatność na schizofrenię w wyniku defektu genetycznego [3] ma znaczenie dla uaktywnienia się subtelnego procesu prowadzącego do powstania znaczących odrębności morfologicznych u dotkniętych nią chorych, które dotyczą głównie: degeneracji kory [1], asymetrii półkul mózgowych [1] i mózdzku [4, 5], zmniejszenia robaka mózdzku [5] i cieśni ciała modzelowatego [1] oraz zwiększenia objętości komory III [2, 3], komór bocznych mózgu oraz jądra ogoniastego [3]. Dane te nie są pewne, ponieważ wg innych doniesień, u chorych ze schizofrenią objętość jądra ogoniastego, płatów skroniowych, hipokampa [1], mostu i rdzenia przedłużonego [6] oraz stopień lateralizacji półkulowej [1] – pozostają niezmiennione.

Jedną z nieprawidłowości najwcześniej i najczęściej obserwowanych w przebiegu schizofrenii, jest zwiększenie wskaźnika komorowo-korowego. Ma on potwierdzać biologiczną homogeniczność tej choroby [7] i prognozować gorszą odpowiedź na leczenie klasycznymi neuroleptykami [8]. Wykazano istotną ujemną korelację między objętością III komory a objawami pozytywnymi oraz depresyjnymi u starszych pacjentów z przewlekłym procesem schizofrenicznym [9]. Opisywano także ujemną korelację wielkości śródmózgowia z objawami pozytywnymi oraz wrażliwością chorych na działanie neuroleptyków [6]. Powyższe obserwacje, podobnie jak badania Allilaire i wsp. [10] przeprowadzone w grupie chorych z guzem śródmózgowia, wodogłowiem III komory i objawami katatoniczno-hebefrenicznymi, wskazują, że zmieniona reaktywność neuronów dopaminergicznych w odpowiedzi na zaburzenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego, leży u podłoża dużej zmienności psychopatologicznego obrazu schizofrenii [10, 11].

Dyskretne sygnały świadczące o obecności anomalii rozwojowych pojawiły się u opisanego wyżej pacjenta już w dzieciństwie, w postaci zwiększenia wymiaru strzałkowego głowy, a w okresie wczesnoszkolnym miękkich objawów neurologicznych (dysgrafii) i niespecyficznego zapisu EEG (na tle nieregularnej czynności podstawowej cykliczne hipersynchroniczne fale wolne, pogranicze normy). Możliwe, że wysoki intelekt oraz dostosowane wówczas zachowanie pacjenta, nie budziły podejrzeń procesu chorobowego i dlatego nie były weryfikowane innymi metodami. Dopiero gwałtowna zmiana stanu psychicznego w okresie stresu przedmaturalnego: objawy depresyjne (apatia, abulia, anhedonia, nadmierna sennność, spowolnienie psychoruchowe, myśli rezygnacyjne), upośledzenie funkcji poznawczych (rozumienia, koncentracji, pamięci świeżej) oraz zaburzenia zachowania (drażliwość, skłonność do agresji, bójek, ucieczki z domu, wagarowanie), które reagowały pogorszeniem na leki nootropowe i przeciwdepresyjne – skłoniły do przeprowadzenia badań obrazowych o.u.n. W TK i NMR uwidocznił się obraz odpowiadający dziurkowatości prawdziwej mózgu typu II: rozległe zmiany płynowe w rzucie prawej półkuli i robaka mózdzku łączące się z poszerzoną komorą IV oraz wodogłowiem wewnętrznym komory III i bocznych, tworzące wspólną przestrzeń płynową z układem podpajęczynówkowym. Jednak nie można wykluczyć, że zaburzenia te były pierwotnie związane z rozwijającą się schizofrenią, która w tym okresie rozwojowym charakteryzuje się często nietypowym obrazem [12].

Z drugiej strony, zwiększenie objętości przestrzeni płynowych mózgu nie jest objawem swoistym dla zaburzeń typu schizofrenii, bowiem opisywano je w niepsychotycznych zespołach depresyjnych [13], zaburzeniach osobowości [13, 14], m.in. typu borderline [14] oraz niespecyficznym, określanym jako „hydrocefaliczna psychopatia” [15], a także u osób zdrowych [14]. Są opinie kwestionujące rozwój swoistej hydrocefalicznej osobowości, z sugestią, że zmiany morfologiczne

wpływają na funkcje poznawcze dotkniętych wodogłowiem dzieci, a zmiany emocjonalne i zachowania dotyczą ich rodziców [16]. Jakkolwiek w schizofrenii i zaburzeniach podobnych do niej stwierdzono większe wartości wskaźnika komorowo-korowego, co mogłoby stanowić czynnik różnicujący te zaburzenia od pozostałych zespołów [14].

Rozpoznana u badanego częściowa agenezja ciała modzelowatego – rzadko spotykana anomalia – nie wyklucza neurorozwojowej teorii schizofrenii [17, 18]. W okresie embrionalnym ciało modzelowate rozwija się oraz pozostaje w ścisłej anatomicznej i czynnościowej zależności z: przegrodą przeźroczystą, sklepieniem, hipokampem, zakrętem obręczy – strukturami układu limbicznego istotnymi dla etiologii schizofrenii [17, 18]. Zaburzenia hipokampa wymieniane są wśród czynników (obok predyspozycji genetycznej i urazów okołoporodowych) zwiększenia wspomnianego powyżej wskaźnika komorowo-mózgowego [11, 13]. Chociaż, w badaniach u osób z zespołem Andermanna (rodzinny zespół wad mnogich), autorzy nie stwierdzili zależności między brakiem ciała modzelowatego i występowaniem psychoz podobnych do schizofrenii [19], co w ich opinii podważa jego udział w patogenezie schizofrenii [19], w przeciwieństwie do anomalii mózdkowych, których rola jest wiodąca [4, 5, 6, 9, 20, 21].

Mózdzek i aktywność jego połączeń z jądrami podstawy mózgu oraz korą przedczołową odgrywają istotną rolę w różnych aspektach wyższych funkcji poznawczych [4, 22], motorycznych i behawioralnych [22]. Wykazano, że u osób zdrowych większa objętość mózdzku wiąże się z globalnie lepszym funkcjonowaniem, a w szczególności z funkcjami obrazowo-przestrzennymi, pamięciowymi i wykonawczymi [23]. Z kolei, pacjenci ze schizofrenią mają tendencję do większej asymetrii półkul mózdzku (lewa większa niż prawa) [4, 5] oraz – szczególnie u chorych nie leczonych neuroleptykami [24] – zmniejszenia robaka mózdzku [5]. Przednia część robaka mózdzku i jądro wierzchu, stanowią razem z przodomózgowiem hipotetyczny szlak odpowiedzialny za zaburzenia neuroprzebieżnictwa w schizofrenii [20]. Zaś nieprawidłowy proces rozwojowy wtórnego tyłomózgowia może mieć znaczenie dla powstania u chorych ze schizofrenią asymetrii kory nowej [25] oraz ogniskowych zmian w płacie czołowym i skroniowym [5]. Nadto, u chorych ze schizofrenią znaleziono ujemną korelację między objętością mózdzku i objawami negatywnymi, pozytywnymi oraz osłabieniem funkcji psychospołecznych [21], a także robakiem mózdzku i podskalami depresji oraz paranoi mierzonych skalą BPRS [24], istotą białą robaka i nasileniem objawów wytwórczych, zaburzeniami myślenia oraz osłabieniem pamięci słownej [4]. Nie stwierdzono nieprawidłowości w istocie białej górnych i środkowych konarów mózdzku, w których bieżą istotne dla funkcji poznawczych główne drogi wstępujące i zstępujące [26].

Zgodnie z najnowszymi koncepcjami neo-Bleulerowskiego, wczesnorozwojowego modelu schizofrenii,

u podłoża choroby leży proces tzw. dysmetrii poznawczej [27], w którym dochodzi do zaburzenia w kształtowaniu się i synchronizacji mózdkowych połączeń synaptycznych [28, 29], szczególnie szlaków korowo-mózdkowo-wzgórzowo-korowych [24], a w konsekwencji do osłabienia funkcji motorycznych, psychicznych, z dominowaniem objawów negatywnych w obrazie klinicznym [27, 29, 30]. Zmieniona chorobowo aktywność połączeń kory przedczołowej z hipokampem, wzgórzem i mózdzkiem odpowiada za osłabienie procesów uczenia się i pamięci [31], przypuszczalnie na skutek zaburzenia równowagi układów dopaminy, serotoniny i noradrenaliny-zależnych od przerywania mózdkowych połączeń z odpowiednimi obszarami ich wydzielania (jąder śródmózgowia, miejsca sinawego, szwu) oraz obwodem wzgórkowo-limbicznym [32].

Zaburzenia psychotyczne typu schizofrenii opisywano także w przypadku guza mózdzku [33]. U opisanego pacjenta, przestrzeń płynowa robaka mózdzku łączy się z komorą IV w badaniu TK. Zauważono, że usunięcie zmiany organicznej tylnego dołu czaszki wiąże się nie tylko z powstaniem powikłań neurologicznych (mutyzm, objawy rzekomoopuszkowe, dyzartria, ataksja, deficyty ogniskowe), ale także psychicznych – głównie chwiejności emocjonalnej, zmniejszenia aktywności i działań zależnych od woli oraz „dziwacznych” zmian w osobowości [34, 35].

U przedstawianego pacjenta, pierwszymi klinicznymi sygnałami niewydolności o.u.n. w zakresie funkcji korowo-mózdkowych były: dysgrafia, zaburzenia w obrębie aparatu kinestetyczno-ruchowego, mała precyzja w ruchach dłoni i palców oraz niedobory w obrębie koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności planowania przestrzennego w badaniach psychologicznych przy inteligencji w górnej granicy przeciętnej, z nadprzeciętną zdolnością rozumienia wzrokowego i słowno-pojęciowego. Wykonane w 3-letnim odstępie czasowym badania psychologiczne potwierdziły osłabioną zdolność spostrzegania, koordynacji wzrokowo-ruchowej, sprawności psychoruchowej, motywacji, koncentracji uwagi, dodatkowo wskazując na upośledzenie rozumienia norm społecznych i kulturowych oraz brak silniejszych reakcji emocjonalnych. Uzyskane wyniki wskazywały na organiczne podłoże postępującego deficytu w strukturach korowych odpowiedzialnych za uczuciowość wyższą i sprawność intelektualną. „Miękkie” objawy neurologiczne częściej występują u pacjentów ze schizofrenią w związku z mniejszą niż u zdrowych aktywnością motorycznych dróg korowo-podkorowych [36]. Leczenie neuroleptykami może nasilać te zaburzenia [36]. Olanzapina należąca do atypowych neuroleptyków wpływa na interakcje między mózdzkiem i innymi „niemotorycznymi” rejonami mózgu obejmującymi obręcz „dysmetrii poznawczej”, głównie kory przedczołowej i wzgórza [37], m.in. dlatego była ona neuroleptykiem z wyboru u badanego pacjenta.

Istnieją opinie podające w wątpliwość podłoże neurorozwojowe schizofrenii na rzecz koncepcji specyficz-

nego procesu neurodegeneracyjnego. Uzasadnieniem takiego ujęcia problemu jest: obecność przedchorobowej zmiany osobowości i zachowania u osób zapadających na schizofrenię (różnych od wczesnych objawów zwiastrunowych), brak pojedynczej anomalii anatomicznej, która byłaby wspólna dla wszystkich pacjentów, a nie ich poszczególnych podgrup, oraz brak powrotu do pełnego zdrowia i nawrót choroby nawet po okresie względnej remisji [38]. Autorzy wskazują na podobieństwo przebiegu schizofrenii z organicznymi chorobami o.u.n. [38].

Wykonywanie wczesnych badań w kierunku zaburzeń neurorozwojowych ma znaczenie dla wczesnego wykrycia czynników ryzyka wystąpienia schizofrenii, szczególnie w krytycznych okresach rozwojowych jakimi jest późne dzieciństwo i wczesna adolescencja [12, 39].

Powyższa dyskusję pozwala sformułować następujące hipotezy:

1. Zaburzenia rozwojowe powodujące zmiany neuroanatomiczne nawet znacznego stopnia (dysgenezyja ciała modzelowatego i mózdzku oraz wodogłowie nadnamiotowe) mogą mieć długi okres bezobjawowy z prawidłową sprawnością intelektualną. Pierwszymi zwiastunami mogą być „miękkie” objawy neurologiczne: dysleksja, dysgrafia, upośledzenie sprawności manualnej.
2. Postępująca zmiana stanu psychicznego – głównie pod postacią zaburzeń zachowania i stanów emocjonalnych (charakteropatycznych), a w zaawansowanym okresie – w sferze myślenia i spostrzegania (typu schizofrenii), może mieć związek z naruszeniem prawidłowej struktury mózdzku niezależnie od etiologii (rozwojowe, uszkodzenie mechaniczne), dysgenezyją ciała modzelowatego oraz zwiększeniem przestrzeni płynowych tylnego dołu czaszki.

PIŚMIENNICTWO

1. De Lisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997; 74 (3): 129–40.
2. Cahn W, Pol HE, Bongers M, Schnack HG, Mandl RC, Van Haren NE, Durston S, Koning H, Van Der Linden JA, Kahn RS. Brain morphology in antipsychotic-naive schizophrenia: a study of multiple brain structures. *Br J Psychiatry* 2002; 43 (supl): 66–72.
3. Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoorn ML, Jellema K, Kahn RS. Structural brain abnormalities in patient with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (3): 416–21.
4. Levitt JJ, McCarley RW, Nestor PG, Petrescu C, Donnino R, Hirayasu Y, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. Quantitative volumetric MRI study of cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (7): 1105–7.
5. Loeber RT, Cintron CM, Yurgelun-Todd DA. Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (6): 952–4.

6. Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, Andreasen NC. An MRI study of midbrain morphology in patients with schizophrenia: relationship to psychosis, neuroleptics, and cerebellar neural circuitry. *Biol Psychiatry* 2002; 49 (1): 13–9.
7. Vita A, Dieci M, Silenzi C, Tenconi F, Giobbio GM, Invernizzi G. Cerebral ventricular enlargement as a generalized feature of schizophrenia: A distribution analysis on 502 subjects. *Schizophr Res* 2000; 44 (1): 25–34.
8. Garver DL, Nair TR, Christensen JD, Holcomb J, Ramberg J, Kingsbury S. Atrophic and static (neurodevelopmental) schizophrenic psychoses: Premorbid functioning, symptoms and neuroleptic response. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (1): 82–92.
9. Seno H, Shibata M, Fujimoto A, Kuroda H, Kanno H, Ishino H. Computed tomographic study of aged schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51 (6): 373–7.
10. Allilaire JF, Lecrubier Y, Neuman E, Fohanno D, Rancurel G. Schizophrenia – like symptoms, tumor of the midbrain with hydrocephalus and dopaminergic pharmacology. *Ann Psychiatr* 1991; 6 (4): 255–61.
11. Waldman AJ. Neuroanatomic/neuropathologic correlates in schizophrenia. *South Med J* 1992; 85 (9): 907–16.
12. Namysłowska I. Stres w pierwszym epizodzie schizofrenii w okresie dorastania. *Post Psychiatr Neurol* 2002; 3 (16): 35–41.
13. Woods BT, Brennan S, Yurgelun Todd D, Young T, Panzarino P. MRI abnormalities in major psychiatric disorders: An exploratory comparative study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7 (1): 49–53.
14. Schulz SC, Koller MM, Kishore PR, Hamer RM, Gehl JJ, Friedel RO. Ventricular enlargement in teenage patients with schizophrenia spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 1983; 140 (12): 1592–5.
15. Peter K. Hydrocephalic psychopathy. Psychopathology and clinical symptoms in organic psychosyndrome. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1979; 124 (1): 89–101.
16. Donders J, Rourke BP, Canady AI. Emotional adjustment of children with hydrocephalus and of their parents. *J Child Neurol* 1992; 7 (4): 375–80.
17. Degreef G, Lantos G, Bogerts B, Asthari M, Lieberman J. Abnormalities of the septum pellucidum on MR scans in – episode schizophrenic patients. *Am J Neuroradiol* 1992; 13 (3): 835–40.
18. Swayze II VW, Andreasen NC, Ehrhardt JC, Yuh WTC, Alliger RJ, Cohen GA. Developmental abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia. *Arch Neurol* 1990; 47 (7): 805–8.
19. Filteau MJ, Pourcier E, Bouchard RH, Baruch P, Mathieu J, Bedard F, Simard N, Vincent P. Corpus callosum agenesis and psychosis in Andermann syndrome. *Arch Neurol* 1991; 48 (12): 1275–80.
20. Martin P, Albers M. Cerebellum and schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull* 1995; 21 (2): 241–50.
21. Wassink TH, Andreasen NC, Nopoulos P, Flaum M. Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (1): 41–8.
22. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res* 2000; 31 (2–3): 236–50.
23. Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Goldman RS, Bates J, Ashtari M, Snyder PJ, Lieberman JA, Bilder RM. Lack of normal association between cerebellar volume and neuropsychological functions in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (10): 1884–997.
24. Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, Sudo Y. Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic – nad've schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49 (1): 20–7.
25. Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Ashtari M, Synder PI, Lieberman JA, Bilder RM. Reversed cerebellar asymmetry in men with first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53 (5): 450–9.
26. Wang F, Sun Z, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Zhang D, Hong N. A diffusion tensor imaging study of middle and superior cerebellar peduncle in male patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2003; 348 (3): 135–8.
27. Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (9): 781–7.
28. Eastwood SL, Law AJ, Everall IP, Harrison PJ. *Mol Psychiatry* 2003; 8 (2): 148–55.
29. Mukaetova-Ladinska EB, Hurt J, Honer WG, Harrington CR, Wischik CM. Loss of synaptic but not cytoskeletal proteins in the cerebellum of chronic schizophrenics. *Neurosci Lett* 2002; 317 (3): 161–5.
30. Schlässer R, Gesierich T, Kaufmann B, Vucurevic G, Hunsche S, Gawehn J, Stoeter P. Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modelling. *Neuroimage* 2003; 19 (3): 751–63.
31. Weiss AP, Heckers S. Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. *Scand J Psychol* 2001; 42 (3): 239–50.
32. Pollak L, Klein C, Rabey JM, Schiffer J. Posterior fossa lesions associated with neuropsychiatric symptomatology. *Int J Neurosci* 1996; 87 (3–4): 119–26.
33. Sandyk R. Psychotic behavior associated with cerebellar pathology. *Int J Neurosci* 1993; 71 (1–4): 1–7.
34. Pollack IF. Neurobehavioral abnormalities after posterior fossa surgery in children. *Int Rev Psychiatry* 2001; 13 (4): 302–12.
35. Pollack IF, Polinko P, Albright AL, Towbin R, Fitz C, Hoffman HJ, Schut L. Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children. *Neurosurgery* 1995; 37 (5): 885–93.
36. Mäller JL, Räder CH, Schuierer G, Klein H. Motor-induced motor activation in cortical, subcortical and cerebellar regions in schizophrenic inpatients. A whole brain fMRI fingertapping study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26 (3): 421–6.
37. Stephan KE, Magnotta VA, White T, Arngt S, Flaum M. Effects of olanzapine on cerebellar functional connectivity in schizophrenia measured by fMRI during a simple motor task. *Psychol Med* 2001; 31 (6): 1065–78.
38. Gross G, Huber G. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Neurol Psychiatry Brain Res* 1997; 5 (2): 57–70.
39. Luna B, Sweeney JA. Studies of brain and cognitive maturation through childhood and adolescence: a strategy for testing neurodevelopmental hypotheses. *Schizophr Bull* 2001; 27 (3): 443–55.