

Znaczenie redukcji sieci połączeń synaptycznych dla patogenezy, obrazu klinicznego i przebiegu schizofrenii

Significance of synaptic connectivity reduction for pathogenesis, clinical picture and course of schizophrenia

Jolanta Rabe-Jabłońska

Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieży
Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J.Rabe-Jabłońska

Summary: Synaptic connectivity disorders are significant in the pathogenesis of schizophrenia. Myelination and abnormal function of oligodendroglia are the most important factors damaging synaptic connectivity. The main phase of the pathogenetic process leading to schizophrenia is the loss of synaptic connectivity below critical level, dependent on primary synaptic density (caused by genetic and perinatal factors), and on elimination of synaptic connection during late adolescence and early adulthood. Various clinical pictures and courses of schizophrenia are related to various levels of synaptic density reduction.

New imaging techniques (MRI, MTI, DTI) found many abnormalities in white matter – in myelin and oligodendroglia in schizophrenics. Actually, we don't know, whether these abnormalities are primary (caused by genetic factors) or secondary (caused by other factors, for example by glutamatergic excitotoxicity of oligodendroglia).

Słowa klucze: schizofrenia, sieć synaptycznych połączeń

Key words: schizophrenia, synaptic connectivity

Rozwój mózgu ludzkiego po urodzeniu charakteryzuje intensywne tworzenie połączeń synaptycznych (synaptogeneza) w korze mózgowej, następnie stopniowo zmniejsza się gęstość synaps o ok. 40%. Proces ten kończy się ok. 2 r.ż. w polach sensorycznych kory potylicznej, natomiast w korze przedczołowej – KPC, i polach kojarzeniowych dopiero w środkowym okresie dojrzewania. Wcześniej, w wyniku synaptogenezy, powstają przypadkowe połączenia, z których słabsze ulegają częściowej eliminacji. W dorosłości produkcja nowych synaps jest zależna od liczby eliminowanych synaps [1].

Badania zdrowych dzieci i młodzieży udowodniły, że utrata substancji szarej rozpoczyna się ok. 5 r.ż., nasila się w późnym dzieciństwie i adolescencji i wyraźnie obniża się w III dekadzie życia. Zmiany dotyczą głównie kory czołowej i ciemieniowej. Badania MRI wykazały, że osoby ze schizofrenią mają najczęściej mniejszą objętość substancji szarej i wzrost zewnątrzmoźgowego płynu mózgowo-rdzeniowego, w porównaniu ze zdrowymi. Zmiany te przemawiają przeciwko hipotezie, że schizofrenia jest stabilnym deficytem neurorozwojowym [2, 3]. Niektórzy badacze uważają, że dla formowania się objawów choroby konieczne jest wystąpienie procesu degeneracyjnego, rozumianego jako utrata neuronalnych połączeń w procesie rozwojowym. Najważniejszym etapem tego procesu jest utrata synaptycznych połączeń poniżej krytycznego poziomu. Składają się nań: określona synaptyczna gęstość, zależna od genetycznych i okołoporodowych czynników, oraz eliminacja synaptycznych połączeń w okresie młodzieńczym i wczesnej dorosłości [4, 1]. Redukcja gęstości połączeń w KPC i innych polach kojarzeniowych prowadzi do objawów i określonego przebiegu schizofrenii, a być może i innych zaburzeń psychotycznych. Rozmaity obraz kliniczny i przebieg schizofrenii wiąże się z różnym stopniem redukcji synaptycznej gęstości. Symulacyjne, komputerowe badania sieci synaptycznych połączeń mózgu ludzkiego pozwoliły na ustalenie, że normalny poziom redukcji połączeń, w stosunku do maksymalnego poziomu, wynosi u dorosłych – 40%. Dalsze obniżenie może powodować pojawienie się prodromu, redukcja na poziomie 50% może precypitować psychotyczne objawy, natomiast redukcja > 60% może prowadzić do przewlekłej aktywnej psychozy. Dla przebiegu procesu redukcji połączeń synaptycznych znaczenie ma wyjściowe bogactwo połączeń w dzieciństwie, a następnie intensywność procesów eliminacji w późnym dzieciństwie i adolescencji. W związku z tym możliwe są różne kombinacje tych czynników i konsekwencje, np. późniejszy proces neurodegeneracyjny może nałożyć się na wczesny, ukryty deficyt, lecz może wystąpić u osoby bez wyjściowego deficytu. Eliminacja połączeń może mieć różne nasilenie i w różnym czasie może ulec zahamowaniu. Od tych wszystkich kombinacji zależy przebieg choroby, nasilenie objawów, reakcja na leki, wystąpienie i nasilenie zaburzeń poznawczych, funkcjonowanie oraz zmiany neuroanatomiczne [1].

Wyjściowa gęstość synaps zależy od genetycznych czynników, okołoporodowego stresu oraz innych procesów. Zakłada się, że jeśli nadmierna eliminacja połączeń następuje w dzieciństwie, to zwykle koreluje z krótszą fazą prodromalną, wcześniejszym wystąpieniem choroby, z wyraźniejszymi i wcześniej występującymi objawami negatywnymi, a także bardziej nasilonymi objawami pozytywnymi, trwającymi aż do momentu, gdy proces eliminacji wejdzie w fazę stabilną [2]. Konsekwencją postępującej redukcji połączeń synaptycznych jest generacja zlokalizowanej spontanicznej i autonomicznej mózgowej aktywności. Jeśli ta aktywność powstaje w polach percepcji mowy, niezależnie od istnienia bodźców akustycznych, to powstają halucynacje. Jeśli zaś spontaniczna aktywność mózgową generuje myśli niezależnie od woli, pozbawione podstaw, to powstają pierwszorzędowe objawy schizofrenii – np. urojenia. Jeśli lingwistyczna aktywność powstaje niezależnie od procesów integracyjnych w okolicach KPC, efektem jest dezorganizacja mowy, natomiast, gdy zmniejszona jest istotnie liczba połączeń synaptycznych odpowiedzialnych za ogólną mózgową

komunikację – wyrazem tych zaburzeń są objawy negatywne. Kontynuacja procesu eliminacji prowadzi najprawdopodobniej do zmniejszenia się liczby i nasilenia halucynacji, regresji objawów pozytywnych i progresji objawów negatywnych, a z czasem i ich chroniczności. Wydaje się, że istnieje niewielka różnica w liczbie połączeń, przy której są obecne lub nieobecne objawy psychotyczne.

Koncepcja ta umożliwia wyjaśnienie niektórych zjawisk epidemiologicznych (pojawienia się pierwszych zachorowań około 5 r.ż., najwyższej częstości nowych zachorowań w okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości). Początek choroby ma miejsce, gdy zostaje osiągnięty krytycznie niski próg połączeń synaptycznych, najczęściej (75% przypadków) pomiędzy 16 a 30 r.ż. Początek choroby w dzieciństwie występuje wówczas, gdy na wyjątkowo cienką (z powodów neurorozwojowych) sieć nałożył się agresywny proces eliminacji połączeń. W dorosłości zdarza się to wtedy, gdy z powodu zwykłych rocznych strat w sieci połączeń wskutek ich eliminacji zostaje osiągnięty krytyczny próg, przy którym dochodzi już do powstania objawów, np. u osoby z pierwotnie cienką siecią połączeń lub gdy proces rocznych eliminacji jest nasilony z powodu uwarunkowań genetycznych lub dołączenia się procesu neurodegeneracyjnego. Świadczą o tym 2 markery synaptycznej gęstości: gęstość receptorów D2 i wydłużenie latencji potencjałów wywoływanych P300 [1].

Autorzy neurorozwojowej teorii schizofrenii postulują, że wczesne neurobiologiczne uszkodzenie, spowodowane czynnikami genetycznymi, stresem okołoporodowym, infekcjami wirusowymi, nieprawidłowym odżywieniem czy niedożywieniem, niezgodnością Rh, poważnymi środowiskowymi stresami, komplikacjami położniczymi, hipoksją, nakłada się na normalny proces rozwojowy. Łagodne dysfunkcje, wynikające z wczesnego neurobiologicznego uszkodzenia, mogą ulec nasileniu przez działanie czynników predysponujących lub należących do tzw. czynników ryzyka rozwoju psychozy (zmniejszona ekspresja pozytywnych i negatywnych emocji, pasywność, złe społeczne funkcjonowanie, lęk, wycofanie lub słabe relacje z rówieśnikami). Najczęściej obecne są również neuromotoryczne zaburzenia pod postacią słabej psychomotorycznej integracji i koordynacji, zaburzenia mowy, ponadto tzw. małe fizyczne anomalie, deficyty poznawcze, słaba uwaga i koncentracja oraz niższy IQ i kiepskie osiągnięcia szkolne. Nie wszystkie osoby z deficytami chorują na schizofrenię i obecność ich nie jest konieczna do wystąpienia tej choroby. Stwierdza się je u mniejszości osób w okresie przedchorobowym, bywają łagodne, rzadko występują u osób z późną schizofrenią [2, 5, 6].

Dla formowania się objawów konieczne jest (poza wymienionymi czynnikami) tzw. drugie uderzenie – zarówno normalnie przebiegająca eliminacja synaps, jak i eliminacja nadmierna. Od tego zależy określony okres – „okno” neurobiologicznej deterioracji, w którym następuje pełny wybuch objawów schizofrenii. „Okno” to ma fazę przed i po I epizodzie, zależną od osobniczej fenotypowej ekspresji zredukowanych synaptycznych połączeń.

Wyraźnym sygnałem przedchorobowej deterioracji jest pojawienie się objawów prodromalnych. Zwykle rozwijają się one stopniowo, niespecyficzne negatywne objawy pojawiają się od 3 do 5 lat przed wystąpieniem pełnego obrazu choroby, po nich stopniowo narastają objawy pozytywne na mniej więcej 1 rok przed pełnym ujawnieniem się choroby.

Badania pacjentów (16–17 lat), którzy średnio 5 lat później mieli I epizod choroby, wykazały, że ich IQ było istotnie niższe, funkcjonowanie społeczne gorsze, słabsza autonomia niż u osób zdrowych z porównywalnej grupy wiekowej. Zdaniem niektórych badaczy, te wskaźniki mają większe znaczenie predykcyjne (siła predykcji – 72%) niż neurorozwojowe czynniki ryzyka [1].

Podobnie jak deterioracja poznawcza i behawioralna, tak i zmiany objętości mózgu, objętości substancji szarej, ilości płynu mózgowo-rdzeniowego zewnętrznego są obecne już w I epizodzie schizofrenii i wyprzedzają formowanie się objawów [2, 7]. Po pierwszym leczeniu objawy pozytywne ulegają zwykle osłabieniu i następuje przejście w fazę rezydualną. Zmiany w postaci resztkowych objawów i gorszego funkcjonowania są stabilne u wielu pacjentów przez wiele lat, w tzw. środkowej fazie lub plateau. Nawrót objawów pojawia się, gdy następuje przerwanie leczenia przeciwpsychotycznego i/lub nasilenie stresów.

Deterioracja ma różną ekspresję fenotypową i zależy od oporności na leki, liczby nawrotów, licznych hospitalizacji w ciągu 3 pierwszych lat choroby, wczesnej progresji objawów od zorganizowanych urojeń i silnego afektu do zaburzeń myślenia, zdezorganizowanego zachowania, negatywnych objawów, od postaci paranoidalnej do zdezorganizowanej, od braku deficytów do wyraźnych deficytów poznawczych. Deterioracja może ujawnić się w badaniach MRI (postępującą lub nie postępującą utratą substancji szarej) [4, 8]. Tylko część pacjentów charakteryzuje stabilny stan kliniczny, neurologiczny i obraz neuroanatomiczny przez długi okres. Pacjenci z remisją po I epizodzie i bez nawrotu w ciągu 3 lat nie mają z reguły zmian w objętości komór, w przeciwieństwie do pacjentów bez remisji po I epizodzie lub z nawrotem w ciągu 3 lat, u których w MRI widoczne jest postępujące poszerzenie komór.

Uważa się, że spektroskopia za pomocą MRI może pozwalać na pomiar pewnych substancji mózgowych, będących najprawdopodobniej markerami stosunku synaptogenezy do procesów synaptycznej eliminacji. Stwierdzono, że stężenia markerów synaptogenezy były niższe u chorych na schizofrenię we wszystkich stadiach choroby niż u zdrowych, przy czym stężenie markerów eliminacji synaptycznej były najwyższe we wczesnym okresie po wystąpieniu ostrych zaburzeń psychiatrycznych [9].

Zjawisko występowania schizofrenii u chłopców 3–4 lata wcześniej niż u dziewcząt może wiązać się z ochronnym efektem działania estrogenów poprzez osłabienie blokowania przez dopaminę receptorów D2. Estrogeny wpływają także na procesy neurorozwojowe, wzrost neuronów, synaptogenezę i eliminację połączeń synaptycznych. Badania na zwierzętach wykazały, że wyższe poziomy hormony żeńskich wpływały na późniejsze pojawienie się eliminacji korowych połączeń i większą liczbę tych połączeń oraz bardziej nasiloną neurytyczną proliferację [2].

Procesy eliminacji połączeń synaptycznych mają najprawdopodobniej również znaczenie adaptacyjne; wzrost zdolności poznawczych, dokładności, skuteczności i szybkości uczenia się umożliwia rozwój społecznego, lingwistycznego i intelektualnego funkcjonowania oraz zwiększenie możliwości przystosowawczych. Proces ten odpowiada więc za naturalne selekcjonowanie w kierunku maksymalnej eliminacji połączeń synaptycznych, z ryzykiem wystąpienia nadmiernej eliminacji i psychozy, co mogłoby tłumaczyć udokumentowane przypadki rodzinnego występowania geniuszu

i psychozy. Zjawisko to wyjaśnia także przetrwanie schizofrenicznego genotypu w populacji ogólnej, mimo niekorzystnych dla fenotypów warunków rozmnażania się.

Udowodniono, że IQ wzrasta o prawie 3 punkty na dekadę. Takie zmiany są konieczne do optymalnej adaptacji w coraz bardziej złożonym świecie. Schizofrenia może więc być rozumiana jako „ryzyko” lub „negatywny produkt uboczny” ewolucyjnego nacisku na wzrost inteligencji, a pośrednio poprawę adaptacji [2, 1].

Czynniki zaburzające proces mielinizacji – np. nieprawidłowa czynność oligodendrogleju – mogą istotnie zmieniać działanie sieci neuronalnych połączeń. Oligodendroglej może nie tylko wpływać na proces mielinizacji i jakość mielinowych depozytów, lecz także na transmisję synaptyczną. W chwili obecnej istnieje już wiele poważnych dowodów wskazujących na istotną rolę oligodendrogleju i mieliny w patogenezie schizofrenii [10].

Nieprawidłowe połączenia między KPC a tylnymi polami mózgu u pacjentów ze schizofrenią stwierdzono w wielu badaniach obrazowych mózgu [11–19]. Przyczyną neurocytochemiczną zaburzeń połączeń u schizofreników są najprawdopodobniej nieprawidłowości w zakresie ekspresji synaptycznych protein w różnych regionach mózgu. Innym markerem zaburzeń połączeń neuronalnych jest znacząco wyższa ich gęstość, obserwowana w różnych regionach mózgu u tych pacjentów, np. w KPC i potylicznej, a także skroniowej [9, 20, 21].

Badania mózgow osób ze schizofrenią wykazały wzrost gęstości komórek w głębokich warstwach substancji białej z nieprawidłowym ich rozmieszczeniem w jeszcze głębszych warstwach KPC, choć zmiany te nie miały charakteru uniwersalnego [11, 22–24, 21, 25]. Zarówno początek, jak i konsekwencje wzrostu gęstości neuronalnej wynikają z wielu niezależnych zjawisk. Wzrost gęstości neuronalnej koreluje z nasileniem dendrytycznej arboryzacji. Nasilona arboryzacja może wyjaśniać czynnościową i anatomiczną hipofunkcję połączeń neuronalnych i uszkodzenie międzykomórkowej komunikacji. Stwierdzono, że liczba synaptycznych kontaktów pomiędzy neuronami jest obniżona u osób chorych na schizofrenię. Wzrost neuronalnej gęstości wraz ze spadkiem arboryzacji i zmniejszenie synaptycznych kontaktów może łączyć się ze spadkiem objętości kory [23]. Na podstawie tych faktów niektórzy badacze zakładają, że w schizofrenii dochodzi do spadku międzyneuronalnego neuropilu i w konsekwencji – hipofunkcji połączeń [26].

Ekspansywny rozwój substancji białej ma miejsce między 4 a 20 r.ż. Zjawisko to łączy się ze wzrostem liczby aksonów i mielinizacją. Połączenia między korą a hipokampem ulegają aktywnej mielinizacji przez okres dzieciństwa, adolescencji i wczesnej dorosłości. Ostatnimi korowymi polami, gdzie zachodzi ten proces, są płaty czołowe i skroniowe [14, 24]. Objętość substancji białej nadal wzrasta w okresie dorosłości do wieku średniego u osób zdrowych, lecz w przypadku chorych na schizofrenię wzrost ten ulega zaburzeniu [27]. Z przeprowadzonych badań wynika, że mózgi większości pacjentów ze schizofrenią cechuje spadek globalnej objętości substancji białej. Ocena objętości substancji białej dokonywana jest na podstawie pomiarów proporcji komórki mózgu do reszty mózgu. Najczęściej stwierdzano niewielkiego stopnia redukcję substancji białej w całym mózgowiu. Częściej zjawisko to znajdowano w KPC, co zwykle korelowało pozytywnie z obecnością objawów negatywnych u badanych pacjentów

[14, 17]. Objętość substancji szarej KPC silnie koreluje z objętością kompleksu jądra migdałowe – hipokamp i górnego zakrętu skroniowego. Przerwanie połączeń pomiędzy KPC a innymi korowymi i podkorowymi obszarami mózgu osób ze schizofrenią może wskazywać na obecność nieprawidłowości w substancji białej, odpowiedzialnej za połączenia między różnymi obszarami mózgu [14, 28].

Nadmierna intensywność substancji białej, spostrzegana w badaniach neuroobrazowych, może wynikać z deficytów w odżywianiu, demielinizacji, gliozy, spongiozy, miażdżycy naczyń, hialinizacji tętniczek i lakunarnych zawałów [24]. Niezwykle rzadko obserwuje się to zjawisko u osób zdrowych. Obserwacje długoterminowe osób z hiperintensywnością substancji białej wykazały, że u wielu z nich, w późnym okresie życia, dochodzi do rozwoju psychozy. Istotnie statystycznie częściej niż w populacji ogólnej dzieje się tak u osób ze schizofrenią o późnym początku. U tych pacjentów odnotowywano również powiększenie komór bocznych mózgu oraz atrofię kory mózgowej: nieprawidłowości w zakresie substancji białej stwierdzono w obszarach czołowych, skroniowych, skroniowo-ciemieniowych i potylicznych u pacjentów bez otepienia, lecz z późnym początkiem psychozy [29, 24, 3].

Nowe techniki MRI, np. obrazowanie za pomocą transferu magnetycznego – MTR, czy DTI (diffusion tensor imaging), dostarczyły istotnych informacji na temat zmian strukturalnych substancji białej. Badania MRI wykazały, że u osób ze schizofrenią obecny jest spadek integralności mieliny lub błon aksonalnych w lewym i prawym obszarze kory skroniowej. Podobne zmiany odnotowano w obu okolicach czołowych, choć nie były one istotne statystycznie [13, 14, 2]. Analiza „foxel by foxel” obrazu otrzymanego za pomocą MTR wykazała znaczącą redukcję substancji białej w dolnych i środkowych polach czołowych i skroniowych, górnego zakrętu potylicznego, szczególnie w obszarze czołowym i skroniowym [17, 18]. Stwierdzono korelację między nasileniem u badanych objawów negatywnych a nasileniem zmian w lewym ciemieniowym i skroniowo-potylicznych polach. Dalsza analiza za pomocą MTR tylko pacjentów z nasilonymi objawami negatywnymi (między innymi ocena zmian w KPC) pozwoliła na postawienie hipotezy, że pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii stanowią heterogenną podgrupę pod względem zmian w zakresie substancji białej. Pomiaru dokonane za pomocą DTI pomagają opisać strukturalną integralność substancji białej. To jedyna technika badań *in vivo* do oceny dróg substancji białej (traktografii). Spadek anizotropii lub spadek koherencji w drogach substancji białej znaleziono w okolicach ciemieniowych i ciemieniowo-potylicznych mózgow chorych na schizofrenię [30, 19]. Zjawisko spadku anizotropii spostrzegano również w innych chorobach, np. leukodystrofii, SM, HIV. Może to świadczyć o udziale elementów substancji białej – mieliny i oligodendrogleju w powstaniu schizofrenii; są one zaburzone strukturalnie i czynnościowo, co powoduje zaburzenia interakcji korowo-korowych i korowo-podkorowych, najprawdopodobniej odpowiadających za pojawienie się objawów psychozy (szczególnie deficytów poznawczych) [12]. Omówione powyżej zmiany wskazują na podobieństwa między schizofrenią a chorobami demielinizacyjnymi, uszkodzającymi korę, np.: metachromatyczną leukodystrofią – ML oraz stwardnieniem rozsianym – SM.

ML to choroba uwarunkowana genetycznie (autosomalny, recesywny defekt w zakresie arylsulfatazy A lub jej sfingolipidowego aktywatora proteiny B – saposyny

B, który prowadzi do akumulacji sulfatydów w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym i w konsekwencji do demielinizacji). Najwcześniej zmiany pojawiają się w okolicy czołowej, szczególnie okołokomorowej substancji białej i ciała modzelowatego [30]. W ML o rzadko występującym, wczesnym początku (adolescencja, wczesna dorosłość) niezwykle często (u ponad 1/2 chorych) współistnieją ostre objawy schizofrenopodobne; dopiero po ich pojawieniu się dochodzi do szybko postępującej deterioracji umysłowej z/lub bez zmian neurologicznych [31]. Ostre objawy psychotyczne z reguły nie dotyczą osób z późnym początkiem ML, stwierdza się u nich zaburzenia zachowania, choć nie można wykluczyć obecności objawów negatywnych. Psychoza obecna jest jedynie we wczesnej fazie choroby i łączy się z poważnymi zmianami demielinizacyjnymi w płatach czołowych; potem, wraz z rozprzestrzenieniem się procesu na inne obszary mózgu, znika i pojawiają się objawy neurologiczne oraz otępienie [31]. Odpowiada to tylko w części zmianom, zachodzącym w obrazie i przebiegu schizofrenii, oraz w nieprawidłowościach w substancji białej, spostrzeganym u części chorych. Szerokie spektrum zmian w mózgach osób z ML w późnym okresie choroby, łączących się z objawami neurologicznymi, odbiega od zmian odnotowanych u schizofreników. Wyniki badań za pomocą MTI i DTI potwierdzają te spostrzeżenia [30]. Zaburzenia poznawcze stwierdza się powszechnie w ML o późnym początku. Nieliczne badania wskazują na obecność otępienia lub dysfunkcji, głównie związanych z nieprawidłową czynnością substancji szarej i białej okolic czołowych, podobnych do spostrzeganych u schizofreników z deterioracyjnym przebiegiem choroby.

SM może mieć rozliczne obrazy kliniczne psychiatryczne i neurologiczne, co wynika z różnych okolic zmian demielinizacyjnych w o.u.n., stąd też współistnienie psychozy obserwuje się tylko u niektórych pacjentów. Nasilenie zmian psychicznych koreluje z nasileniem zmian demielinizacyjnych w okolicy czołowej [16]. Jeśli SM rozpoczyna się, podobnie jak schizofrenia, w adolescencji lub wczesnej dorosłości, to często towarzyszą mu objawy psychotyczne. Zaburzenia poznawcze, podobne jak w schizofrenii, często towarzyszące SM, odnotowano zarówno w SM o wczesnym, jak i późniejszym początku [14].

Badania *post mortem*, dokonane za pomocą mikroskopów świetlnych oraz elektronowych, wykazały istnienie nieprawidłowości w mielinie i oligodendrogleju w okolicy KPC i jądra ogoniastego. Za pomocą biopsji oraz autopsji stwierdzono ultrastrukturalne zmiany w osłonkach blaszek mieliny w korze czołowej osób ze schizofrenią [32, 33]. Zauważono nieprawidłowości dotyczące blaszek osłonki mielinowej, utratę spistości, nieprawidłowości w formowaniu się koncentrycznych ciał blaszkowatych. Ponadto komórki oligodendrogleju w KPC i jądrze ogoniastym chorych wykazywały reaktywne i regresywne zmiany: obrzęk cytoplazmy i organelli, spadek rozmiarów jądra komórkowego, grupowanie się jądrowej chromatyny, pyknozę jąder, utratę mitochondrii i wakuolizację endoplazmatycznego reticulum, odpowiadające ultrastrukturalnym zmianom stwierdzanym w apoptozie lub nekrozie komórek [33]. Nieprawidłowe oligodendrocyty były początkowo zlokalizowane wśród pęczków zmielinizowanych włókien i często otoczone przez astrocyty, co może świadczyć o śmierci komórek oligodendrogleju i potwierdza doniesienia, w których wykazano zmniejszenie gęstości komórek glejowych w schizofrenii [34].

Ostatnio wykonane badania *post mortem* za pomocą metody stereologicznego liczenia wykazały spadek ogólnej liczby oligodendrocytów w mózgach osób ze schizofrenią o 28% i redukcję o 27% substancji białej. Potwierdzono również korelację między rozmieszczeniem przestrzennym i liczbą oligodendrocytów, zarówno u chorych, jak i u zdrowych [14]. Dane te potwierdzają doniesienia na temat zmian anizotropii u osób ze schizofrenią i poważnym zaburzeniu integralności oligodendrocytów [35, 12, 33]. Opisane nieprawidłowości w zakresie mieliny w schizofrenii mogą być uwarunkowane genetycznie. Obecnie wiadomo, że regulacja ekspresji (zmniejszenie o ok. 50%) 6 genów jest zaburzona u chorych: genu glikoproteiny mielinowej – MAG, proteiny tranmembrany oligodendrogleju – CNP, proteiny mieliny i limfocytów – MAL, gelsoliny – GSN, ErbB3 (inaczej HER3) i transferyny – TF, chociaż niektóre z nich (np. ErbB3 i transferyna) mają rozliczne funkcje i ich dysregulacja może nie wiązać się z zaburzeniami w zakresie mieliny [14, 36, 20, 32].

Badania na myszach, w których geny te wykluczono, potwierdzają ich rolę w mielinizacji, a w konsekwencji i patogenezie schizofrenii [37]. W do tej pory przeprowadzonych badaniach, w stosunkowo dużych kohortach schizofreników, uzyskano niespójne wyniki, co może wynikać ze stosowania różnych technik, jak i świadczyć o heterogenności schizofrenii (różne geny i różny ich układ biorą udział w powstaniu zmian w oligodendrocytach, prowadzących do rozwoju choroby. Najwięcej danych dotyczy obecnie genu CNP. CNP jest proteiną międzybłonową oligodendrogleju, syntetyzowaną przez oligodendrocyty we wczesnym okresie mielinizacji, najprawdopodobniej odgrywającą istotną rolę w międzykomórkowej komunikacji i przeprowadzeniu kaskady sygnałów [14, 20, 33].

MAG pełni ważną rolę w komórkach formujących mielinę, kiedy oligodendryty rozpoczynają kontakt z aksonami, uruchamiając mielinizację w o.u.n. [14, 32]. W dojrzałej mielinie MAG znaleziono w okolicach okołoaaksonalnych zmielinizowanych aksonów i w okolicach okołoguzkowych osłonek mielinowych. MAG może podtrzymywać interakcje pomiędzy oligodendrytami a aksonami, a także przeżycie oligodendrocytów, i prowadzić troficzne sygnały do oligodendrytów, bez których występuje ich deterioracja. U myszy z deficytem MAG obserwowano liczne ultrastrukturalne nieprawidłowości w o.u.n., np.: opóźnioną demielinizację i hipomielinizację, nieprawidłowe osłonki mieliny, w polach pozbawionych MAG po 8 miesiącach życia stwierdzono oligodendropatię prowadzącą do śmierci.

GSN występuje w wysokim stężeniu w rozwijających się oligodendrocytach, szczególnie w komórkach formujących mielinę, ponadto w neuronalnych wierzchołkach wzrostu. Myszy z deficytem GSN cechował wzrost wydzielania wapnia w odpowiedzi na działanie glutaminianu – GT, co prowadziło do wzrostu neuronalnego toksycznego pobudzenia (excitotoxicity) i w konsekwencji do uszkodzenia oligodendrogleju. Możliwe jest również, że dysfunkcja oligodendrogleju jest zjawiskiem wtórnym, wynikającym ze śmierci tych komórek. U części badanych myszy obserwowano zaburzenia mielinizacji, lecz nie stwierdzono ich w dojrzałym oligodendrogleju [14, 28]. Sygnały z aksonów wydają się wpływać zarówno na dojrzewanie oligodendrogleju, jak i mielinizację. Rozwój oligodendrogleju jest regulowany poprzez interakcję komórka–komórka oraz inne czynniki. Tak więc rozwój systemu nerwowego, jego regeneracja i jego

synaptyczna plastyczność są zależne od interakcji między neuronami a glemem.

Odkryto, że komunikacja pomiędzy hipokampalnymi neuronami a prekursorem komórek oligodendrocytów jest modulowana przez GT *via* receptory jonotropowe glutaminianu – AMPA, co wskazuje na istnienie szybkiej drogi przewodzenia sygnałów pobudzenia właśnie poprzez oligodendrocyty, pozostające w ścisłym kontakcie zarówno z presynaptycznymi, jak i postsynaptycznymi strukturami [38, 39]. Transportery GT są obecne w oligodendrogleju i prawdopodobnie regulują stężenie GT na takim poziomie, że nie dochodzi do nadmiernego toksycznego pobudzenia. Oligodendrocyty mają receptory AMPA, które straciły podjednostkę GluR6, i kainowe, których podjednostka GluR6 jest słabo wyrażona, co powoduje, że są one bardziej wrażliwe na wapń [40].

Zakłada się, że w schizofrenii nadmierna aktywacja glutaminianergicznych receptorów – GTR prowadzi do toksycznego pobudzenia oligodendrogleju i okolic podkorowych. Być może toksyczny wpływ GT wiąże się z wiekiem, bo niedojrzałe oligodendrocyty są bardziej niż dojrzałe podatne na takie uszkodzenie. Najprawdopodobniej polimorfizm w zakresie receptorów GluR zwiększa wrażliwość na spowodowane przez GT toksyczne pobudzenie, prowadzące do demielinizacji [26]. Nadmierne pobudzenie receptorów GTR w oligodendrogleju jest toksyczne i powoduje śmierć oligodendrocytów [41]. Toksyczne pobudzenie spowodowane przez GT może być skutkiem utraty neuronalnej homeostazy wapniowej. Aktywacja metabotropicznych GTR zwiększa stężenie międzykomórkowego wapnia, co może uruchamiać proces cytotoksyczny poprzez aktywację licznych mechanizmów wrażliwych na wapń [42, 40]. Dodatkowo oligodendroglej, poprzez regulację synaptycznego stężenia GT, może wpływać na nadmierne toksyczne pobudzenie neuronów.

GT zdaje się odgrywać rolę w patogenezie schizofrenii poprzez wpływ na różne systemy receptorowe. Psychotyczne objawy wiążą się z hipofunkcją receptora NMDA (n-metylo D – aspargininu), choć istnieją dane wskazujące, że przyczyny tego stanu są bardziej złożone niż hipofunkcja układu GT [43]. Antagoniści NMDA (fencyklidyna, ketamina) powodują jego hipofunkcję, co może prowadzić do zwiększonego uwalniania GT [44, 45]. Lamotrygina, blokująca uwalnianie GT, powoduje zanik objawów psychozopodobnych występujących po ketaminie u zdrowych. Antagoniści receptora NMDA powodują u szczurów neurodegenerację korowo-limbiczną, rozprzestrzeniającą się na część przednią obręczy, okolicę ciemieniową, skroniową, hipokamp, jądra migdałowe i inne struktury o.u.n. Zjawisko to jest wynikiem hiperglutaminergii, a nie hipoglutaminergii. Sugeruje to jednoczesne współistnienie obu stanów w mózgu schizofreników. Toksyczne pobudzenie, będące efektem blokowania NMDA receptorów, jest także zależne od wieku. Niedojrzałe szczury są mało wrażliwe na neurotoksyczne działanie antagonistów receptora NMDA, natomiast w okresie rozpoczynającego się dojrzewania są szczególnie podatne na ten rodzaj uszkodzenia. Analogicznie, psychozy indukowane ketaminą są rzadkie u dzieci, natomiast w okresie adolescencji i wczesnej dorosłości pojawiają się u ponad 1/2 pacjentów, co pokrywa się z rzadkim występowaniem schizofrenii dziecięcej i w okresie wczesnej i środkowej adolescencji.

Intensywnie bada się również gabaergiczne neurony w schizofrenii. Coraz więcej jest dowodów, że w schizofrenii obserwuje się zmniejszenie gabaergicznego wyrzutu

w krytycznych regionach kory. Spadek gęstości interneuronów w przedniej części obryczy kory schizofreników współwystępuje wraz ze wzrostem wiązania przez receptory GABA A w tym regionie [46]. Sugeruje to możliwość wzrostu wyrzutu GT z KPC do innych regionów mózgu schizofreników, w wyniku utraty hamowania gabaergicznego. Potwierdzają to wyniki badań immunocytochemicznych oraz wykrycie spadku stężenia GAD 67 mRNA [14]. Liczba gabaergicznym neuronów, szczególnie interneuronów, jest obniżona w schizofrenii. Dowody na znaczenie tych neuronów w hamującej kontroli pobudzenia w mózgu podtrzymują koncepcję, że spadek gabaergicznym interneuronów prowadzi do wzrostu aktywności GT i stanów nadmiernego pobudzenia w innych regionach mózgu. Stężenie enzymu związanego z powstaniem GT – glutaminazy – wzrastają czterokrotnie w KPC mózgow schizofreników, przy czym pośmiertne stężenie ściśle koreluje z nasileniem deficytów poznawczych stwierdzanych za życia pacjentów [46, 14].

Podsumowanie

Nowe techniki obrazowania, komputerowe symulacje działania mózgu, badania genetyczne i cytochemiczne pozwoliły na wykrycie istnienia szeregu nieprawidłowości strukturalnych, ultrastrukturalnych i funkcjonalnych w mózgu schizofreników, określiły ogólne zasady ich dynamicznego rozwoju w powiązaniu z różnorodnością obrazu klinicznego i przebiegu schizofrenii. Dane te w znacznej mierze podtrzymują hipotezę neurorozwojową schizofrenii.

**Ćir=łicł dłaóęöčč nčed'rnč=łnęčó ná'člé
äe' d'rnłilčr, ečičč=łnęčé e'rdnčič č nł=łic' rččiodłičč**

Näidčrčičł

łrdórlč' nłnč nčed'rnč=łnęčó ná'člé čadrlł nólłnnłlıół dčičü ä d'rnłilčr rččiodłičč. Ečiččęęęęč' č łrdórlčičł óóıęöčč ięcčłlıłıäđııä č äčč 'äe'łnn' łrčłıčł łrčııüčč öęęıđrčč, d'ıädlč-ärtüčč nčed'rnč=łnęčł ná'čč. Dłrčüčč ınrđ'ıe d'rnłilčr=łnęčł d'đıöłnr rččiodłičč 'äe'łnn' d'ınlđ' nčed'rnč=łnęčó ná'člé łčł eđčnč=łnęčł öđıäı', çrččnčęıäı łł d'ldäč=ııe äónnıü nčırd'ııä. ınc d'ınelıäčł łäóňıäełıü älıłnč=łnęčč, đıäıäüčč öęęıđrčč č ıęcčęıröčłe nč-ırd'rnč=łnęčó ná'člé ä eęřlı=łnęčé č d'ıäđınnęıäıe äıęđrnčrö. Đrččč=ıül ečičč=łnęčł e'rdnčičü č nł=łic' rččiodłičč ná'čüärtınn' n đrččč=ııe nłld'lıüł nčırd'rnč=łnęčé dłaóęöčč äónnıü.

ıäüł nłöıč=łnęčł ełıäü ečıäđrčlıč' (MRI, MTI, DTI) đıçłıęcčč łr łnęđüncł nólłnnłıäřıč' đ'är łnęęıılıčč ä łäęrnč äłıäı älıłnnär eıçar – ečłčıř č ięcčłııäđıäčč ó äıęüıüö rččiodłičł. łłčçalnnıı 'äe'łnn' eč ınc ečłlılıč' d'ldäč=ıı älıłnč=łnęč łäóňıäełııüčč, ččč ınn' äňıđč=ıüé d'đıöłnr, äüçarııüé äłennäčłe čıüö öęęıđıä, łđđ. nęęnč=łnęčł äıçäóälıčł ięcčłııäđıäčč đ'önlč äęınrčč=ııýđäč=łnęčé nčnnłü.

Bedeutung der Reduktion der Netze der synaptischen Verbindungen für Pathogenese, klinisches Bild und Verlauf der Schizophrenie

Zusammenfassung

Die Störungen der Netze der synaptischen Verbindungen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie. Myelinbildung und unrichtige Funktionen von Oligodendroglia sind die wichtigsten Faktoren, die die synaptischen Verbindungen verletzen. Eine entscheiden-

de Etappe des pathogénétiques du processus de la Schizophrénie est la perte des synapses sous le niveau critique, dépendant de la densité des synapses, qui est génétiquement et périnatalement déterminée et de l'élimination des synapses pendant l'enfance et l'adolescence. Différentes formes cliniques de la Schizophrénie sont liées au degré de réduction de la densité des synapses.

Nouvelles techniques (MRI, MTI, DTI) ont permis de découvrir une série d'anomalies dans la substance blanche - Myéline et Oligodendroglie chez les Schizophréniques.

Il n'est pas sûr que ces changements soient génétiquement déterminés, ou qu'ils soient secondaires, causés par l'excitation toxique de l'oligodendroglie par le système glutamatergique.

L'importance de la réduction du réseau des synapses dans la pathogénèse, l'image clinique et le cours de la schizophrénie

Résumé

Les troubles du réseau des synapses jouent un rôle important dans la pathogénèse de la schizophrénie. La myélinisation et le mauvais fonctionnement d'oligodendroglie sont les facteurs les plus importants qui endommagent les connexions des synapses. La perte de ces connexions (au-dessous du niveau critique) dépend de la densité primaire, conditionnée génétiquement et par les facteurs périnataux et leur élimination à l'âge de l'adolescence et au début de la maturité constituent la phase décisive du processus pathogénétique. Les diverses images cliniques et le cours de la schizophrénie sont liés aux divers niveaux de la réduction de la densité des synapses.

Les nouvelles techniques (MRI, MTI, DTI) facilitent la découverte des anomalies de la substance blanche - myéline et d'oligodendroglie chez les schizophréniques. Pour aujourd'hui on ne sait pas si ces changements sont conditionnés génétiquement ou causés par des facteurs secondaires (par ex. par excitation toxique d'oligodendroglie par le système glutamatergique).

Piśmiennictwo

1. Mc Glashan TH, Hoffman RE. *Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity*. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57 (7): 637-648.
2. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. *Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study*. Nat. Neurosc. 1999; 2: 861-863.
3. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, Dawid AS, Murray AM, Bullmore ET. *Meta-analysis of region brain volumes in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 16-25.
4. Liddle PF. *Functional imaging: Schizophrenia*. Brit. Med. Bull. 1996; 52: 486-494.
5. Sigmundsson T, Suckling J, Maier M., Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M., Toone B. *Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms*. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 234-243.
6. Sullivan UV, Shear PK, Lim KO, Zipursky RB, Pfefferbaum A. *Cognitive and motor impairments are related to grey matter volume deficits in schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1996; 39: 234-240.
7. Lim KO, Tew W, Kushner M., Chow K, Matsumoto B, DeLisi LE. *Cortical grey matter deficit in patients with first episode of schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1997; 153: 1548-1553.
8. Sanfilippo M., Lafarque T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lantin A, Feiner D, Rotrosen J,

- Wilkin A. *Volumetric measures of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms*. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 471–480.
9. Eastwood SL, Burnet PWJ, Harrison PJ. *Altered synaptophysin expression as a marker of synaptic pathology in schizophrenia*. Neurosci. 1995; 66: 309–319.
 10. Benes FM. *Myelination of cortical – hippocampal relays during late adolescence: anatomical correlates to the onset of schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1989; 15: 585–594.
 11. Agatz I, Andersson JL, Skare S. *Abnormal brain white in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study*. Neurorep. 2001; 12: 2251–2254.
 12. Haznedar M, Fallon JH, Atlas SW. *MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia*. Neurorep. 1998; 9: 425–430.
 13. Casanova MF. *Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1997; 23: 517–519.
 14. Davies KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, Buxbaum J, Haroutunian V. *White matter changes in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2002; 60: 443–456.
 15. Filippi CG, Ulug AM, Ryan E, Ferrando SJ, van Gorp W. *Diffusion tensor imaging of patients with HIV and normal-appearing white matter on MR images of the brain*. Am. J. Neuroradiol. 2001; 22: 277–283.
 16. Filippi CG, Cercignani M, Horsfield MA, Comi G. *Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis*. Neurol. 2001; 56: 304–311.
 17. Foong, Maler M, Barker GJ, Brocklehurst S, Miller DH, Ron MA. *In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetization transfer imaging*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; 68: 70–74.
 18. Gass A, Barker GJ, Kidd D, Thorpe JW., MacManus D, Brennan A, Tofts PS, Thompson AJ, McDonald WI, Miller DH. *Correlation of magnetization transfer ration with clinical disability in multiple sclerosis*. Ann. Neurol. 1994; 36: 62–67.
 19. Shihabuddin L, Buchsbaum MS, Tang C, Brickman AM, Fleischman M, New AS, Siever LJ. *Diffusion tensor imaging in schizophrenia and schizophrenia – spectrum disorders*. Biol. Psychiatry 2000; 47 (supl.): 97.
 20. Karson CN, Mrak RE, Schluterman KO, Sturner WQ, Sheng KG, Griffin WS. *Alterations in synaptic proteins and their encoding mRNAs in prefrontal cortex in schizophrenia: a possible neurochemical basis for „hypofrontality”*. Mol. Psychiatry 1999; 4: 39–45.
 21. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. *Elevated neuronal density on prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a 3-dimensional, stereologic counting method*. J. Comp. Neurol. 1998; 392: 402–412.
 22. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hatrick WP, Bunney WE Jr, Jones EG. *Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients*. Arch. Gen. Psychiatry 1996; 53: 425–436.
 23. Cotter D, Mackay D, Beasley C, Kervin R, Everall I. *Reductal glial density and neuronal volume in major depression disorders and schizophrenia in the anterior cingulated cortex (abstract)*. Schizophr. Res. 2000; 41: 106.
 24. Rivkin P, Kraut M, Barta P, Anthony J, Arria AM, Pearlson G. *White matter hiperintensity volume in late – onset and early – onset schizophrenia*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2000; 15: 1085–1089.
 25. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic P. *Abnormal high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area*. Arch. Gen. Psychiatry 1995; 52: 805–820.
 26. Selemon LG, Goldman-Rakic PS. *The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of*

- schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1999; 45: 17–25.
27. Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. *Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a post-mortem study of schizophrenia and Huntington's disease*. Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55: 215–224.
 28. Montag D, Giese KP, Bartsch U, Martini R, Lang Y, Bluthmann H, Karthigian J, Kirschner DA, Wintergerst ES, Nave KA, Zielasek J, Toyka KV, Lipp HP, Schachner M. *Mice deficient for the myelin-associated glycoprotein show subtle abnormalities in myelin*. Neuron. 1994; 13: 229–246.
 29. Breitner JCS, Husain MM, Figiel GS, Krishnan KR, Boyko OB. *Cerebral white matter disease in late-onset paranoid psychoses*. Biol. Psychiatry 1990; 28: 266–274.
 30. Ito R, Melhem ER, Mori S, Eichler FS, Raymond GV, Moser GW. *Diffusion tensor brain MR imaging in X-linked cerebral adrenoleukodystrophy*. Neurol. 2001; 56: 544–547.
 31. Hyde TM, Ziegler JC, Wienberger DR. *Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy: Insights into the neurobiology of psychosis*. Arch. Neurol. 1992; 49: 401–406.
 32. Schachner M, Bartsch U. *Multiple functions of the myelin-associated glycoprotein MAG in formation and maintenance of myelin*. Glia 2000; 29: 145–160.
 33. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhрева O, Zimina I, Kolomeets N, Vostikov V, Rachmanova. *Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness*. Brain Res. Bull. 2001; 55: 597–610.
 34. Weiss MD, Hammer J, Quarles RH. *Oligodendrocytes in aging mice lacking myelin-associated glycoprotein are dystrophic but not apoptic*. J. Neurosci. Res. 2000; 62: 772–780.
 35. Barres BA, Raff MC. *Proliferation of oligodendrocyte precursor cells depends on electrical activity of axons*. Nature 1993; 361: 258–259.
 36. Furukawa K, Fu W, Li Y, Witke W, Kawiatkowski DJ, Yin HL, Mattson MP. *The actin-severing protein gelsolin modulates calcium channel and NMDA receptor activities and vulnerability to excitotoxicity in hippocampal neurons*. J. Neurosci. 1997; 17: 8178–8186.
 37. Bartsch U. *Myelination and axonal regeneration in the central nervous system of mice deficient in the myelin-associated glycoprotein*. J. Neurocytol. 1996; 25: 303–313.
 38. Bergles DE, Roberts JD, Somogyi P, Jahr CE. *Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus*. Nature 2000; 405: 167–191.
 39. Sanchez-Gomez MV, Matute C. *AMPA and kainate receptors each mediate excitotoxicity in oligodendrocyte cultures*. Neurobiol. Dis. 1999; 6: 475–485.
 40. Lovinger DM, McCool BA. *Metabotropic glutamate receptor – mediated presynaptic depression at corticostratial synapses involved mGluR2 or 3*. J. Neurophysiol. 1995; 17: 1076–1083.
 41. Matute C, Alberdi E, Domeroq M., Perez-Cerda F, Perez-Samartin A, Sanchez-Gomez NV. *The link between excitotoxic oligodendrial death and demyelinating diseases*. Trends Neurosci. 2001; 24: 224–230.
 42. Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, Gudbjardsson H, Lu D, Hazlett EA, Downhill J, Burnashev N. *Calcium permeability of glutamate gated channels in the central nervous system*. Curr. Op. Neurobiol. 1996; 6: 311–317.
 43. Moghaddam B, Adams BW, Verma A, Daly D. *Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with prefrontal cortex*. J. Neurosci. 1997; 17: 2921–2927.
 44. Moghaddam B, Adams BW. *Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor in rats*. Science 1989; 281: 1340–1352.
 45. Olney JW., Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT. *Pathological changes indu-*

ced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. Science 2001; 254: 1360–1362.

46. Benes FM, Vincent SL, Marie A, Khan Y. *Up-regulation of GABA A receptor binding on neurons of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects.* Neurosc. 1996; 75: 1021–1031.

*Praca zamówiona
przez redakcję*

Adres: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodości
Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
92-213 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10
tel.: 42 678 36 08, fax: 42 675 74 03
e-mail:jabl@csk2.am.lodz.pl