

Schizofrenia – bliżej do koncepcji neurorozwojowej czy neurodegeneracyjnej?

Schizophrenia – neurodevelopmental and neurodegenerative theory revisited

Agata Szulc, Beata Galińska, Andrzej Czernikiewicz

Klinika Psychiatrii AM w Białymstoku
Kierownik: dr hab. n. med. A. Czernikiewicz

Summary

The paper presents a critical review regarding the pathogenesis of schizophrenia. The neurodevelopmental theory which is now mostly recognized, needs some explanations, some elements of neurodegenerative theory are revisited. The developmental factors are confirmed as important in the pathogenesis of schizophrenia, but still it is unclear, how relatively subtle early damage causes so heavy thinking and emotional distortion like schizophrenia. There is also lack of evidence for neurodegeneration. Neuroimaging studies show the evidence for progression of brain abnormalities but at the same time there is no progression in neurocognitive disorders. Most likely late developmental disorders interfere with early brain damage, which leads to a neurocognitive disorder and clinical symptoms of schizophrenia.

Słowa klucze: schizofrenia, teoria neurorozwojowa, teoria neurodegeneracyjna

Key words: schizophrenia, neurodevelopmental theory, neurodegenerative theory

Jak dotąd, mimo co najmniej stu lat badań nad schizofrenią, nie stwierdzono jednoznacznie, jaka jest patogeneza tej choroby. Poniżej omawiamy krytycznie najważniejsze teorie na ten temat – teorię neurorozwojową i neurodegeneracyjną, a także najnowsze hipotezy łączące różne elementy tych klasycznych teorii.

Teoria neurorozwojowa schizofrenii

W klasycznym rozumieniu zaburzenie neurorozwojowe oznacza, że proces patologiczny uszkadzający ośrodkowy układ nerwowy (oun) zachodzi w ściśle ograniczonym czasie – w okresie płodowym lub okołoporodowym. Czynniki patologiczne działają krótko i w sposób „statyczny”, tzn. nie obserwuje się progresji jego działania. Natomiast w innym rozumieniu zaburzenie neurorozwojowe dotyczy całego rozwoju oun, aż do okresu wczesnej dorosłości – i w tym przypadku występuje progresja zmian [1].

Podstawą teorii neurorozwojowej jest hipoteza, że czynniki patologiczne i etiologiczne działające długo przed formalnym początkiem choroby (najprawdopodobniej w okresie płodowym lub okołoporodowym) zaburzają normalny rozwój neuronalny. W konsekwencji występują zaburzenia migracji neuronów, zmiany cytoarchitektoniczne, redukcja neuropilu, zaburzenia pruningu synaptycznego, a także zaburzenia obwodów neuronalnych (kora czołowa, skroniowa, mózdzek, wzgórze) [1, 2, 3, 4, 5].

Teoria neurorozwojowa w „klasycznym” rozumieniu zakładała, że choroba, już po rozpoczęciu, może mieć różny przebieg, ale generalnie nie występują dalsze konsekwencje biologiczne, poza tymi, które są związane z procesami naturalnego dojrzewania i starzenia się oun, a także z leczeniem [2].

Wg Weinbergera [4, 5] najważniejsze dowody popierające tę teorię to m.in. zwiększona częstość występowania u pacjentów chorych na schizofrenię różnego rodzaju anomalii fizycznych („małe zmiany fizyczne”), zwiększona częstotliwość prenatalnych infekcji wirusowych i komplikacji położniczych. Inne dowody to zaburzenia rozwoju neuromotorycznego i funkcji poznawczych w okresie przedchorobowym, a także obserwowane zmiany morfologiczne i cytoarchitektoniczne w mózgu.

W schizofrenii obserwuje się zaburzenia ogólnego rozwoju, np. późniejszy czas osiągnięcia tzw. kamieni milowych, zaburzenia funkcji poznawczych, niższe IQ. Bardziej specyficznym czynnikiem ryzyka może okazać się zaburzenie funkcji społecznych („sociability”), korelujące z objawami negatywnymi [6].

W literaturze są doniesienia na temat niższego wzrostu grupy chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną („zapomniane” badania antropometryczne) [7]. Może to być dowodem na globalny deficyt w schizofrenii – niższy wzrost, gorsze zdolności społeczne, zaburzenia funkcji poznawczych. U osób z grupy ryzyka czy też w innych obserwowanych w sposób prospektywny grupach stwierdzone są często zaburzenia rozwoju neuromotorycznego, tzw. „miękkie” objawy neurologiczne [8]. U krewnych osób chorych również obserwowane są zmiany w obrazie MRI mózgu i zaburzenia funkcji poznawczych [9].

Wg niektórych autorów schizofrenia o wczesnym początku jest bardziej związana z zaburzeniami przedchorobowymi niż w innych przypadkach. Bardziej widoczny jest też związek z zaburzeniami funkcjonowania społecznego i późniejszą kontrolą oddawania moczu. Właśnie w schizofrenii o wczesnym początku częściej stwierdza się występowanie niewielkich anomalii fizycznych, będących wskaźnikiem zaburzeń wczesnego rozwoju oun [6, 10].

Zgodnie z teorią neurorozwojową schizofrenii ocenia się, że zaburzenia funkcji poznawczych obecne są już na początku choroby i nie ulegają progresji (a nawet się poprawiają w pewnym zakresie), prawdopodobnie jednak z wyłączeniem funkcji wykonawczych. Wyniki nie są jednak jednoznaczne. W przypadkach tzw. późnej schizofrenii może wystąpić szybsze pogarszanie się funkcji poznawczych w porównaniu z procesami normalnego starzenia się [9, 11, 12]. Z kolei Frith i wsp. [13] obserwowali pogorszenie się funkcji poznawczych u pacjentów w ciągu pierwszych pięciu lat choroby, a następnie stabilizację tych zmian. Hijman i wsp. [14] z w badaniach porównawczych w grupie pacjentów od 16 do 56 lat wykazali, że zaburzenia funkcji poznawczych obecne są na początku choroby i nie wykazują tendencji do nasilania

się. Kravariti i wsp. [15] również nie stwierdzili progresji zaburzeń poznawczych w grupie pacjentów z wczesnym początkiem choroby. Stratta i wsp. [16] potwierdzili brak progresji zaburzeń w wykonywaniu testu WCST, ale tylko w grupie pacjentów z „gorszymi” wynikami, natomiast pacjenci z „lepszymi” wynikami wykazywali zmienny, niejednoznaczny przebieg zaburzeń w czasie. Caspi i wsp. [17] zbadali grupę pacjentów przed zachorowaniem, a następnie w trakcie pierwszego epizodu choroby i stwierdzili obecność zaburzeń funkcji poznawczych już w trakcie pierwszej oceny, a także nasilenie tych zmian w trakcie drugiej oceny. Być może wzorce przebiegu zaburzeń funkcji poznawczych w czasie są różne w różnych grupach pacjentów. Brak progresji niektórzy autorzy tłumaczą tym, że część pacjentów ma uszkodzone funkcje poznawcze w tak dużym zakresie już w okresie przedchorobowym, że nie ma tu „miejsca” na dalsze pogorszenie się [16, 17].

Jeśli chodzi o badania neuroobrazowe, to początkowe doniesienia stwierdzały, że zmiany w mózgu obecne są na początku choroby i nie postępują wraz z jej trwaniem, co było jednym z dowodów na potwierdzenie teorii neurorozwojowej [4]. Kolejne badania potwierdziły raczej istnienie progresji zmian, przynajmniej u części pacjentów, aczkolwiek wyniki są niejednoznaczne [18] (szczegółowe omówienie tego problemu znajduje się w podrozdziale na temat teorii neurodegeneracyjnej). Lieberman [19] uważa, że różnice w wynikach badań neuroobrazowych mogą wynikać z postępu technicznego, dzięki któremu można obserwować coraz bardziej subtelne zmiany.

Dotychczasowe rozważania nasuwają wiele wątpliwości i pytań dotyczących teorii neurorozwojowej. Po pierwsze, jeśli uszkodzenie oun następuje wcześniej, to również w tkance mózgowej powinna być obecna gliozą – procesy gliozy zaczynają się od ok. 20 tygodnia życia płodowego. Poza tym, rozwój mózgu determinuje rozmiar przestrzeni wewnątrzczaszkowej, proces ten trwa do ok. 5 roku życia. W konsekwencji wczesne uszkodzenie mózgu teoretycznie mogłoby skutkować mniejszą objętością czaszki. Jak wspomniano, w literaturze spotyka się czasami doniesienia na temat mniejszego wzrostu chorych na schizofrenię.

Stwierdzana w większości badań zwiększona objętość płynu mózgowo-rdzeniowego okołomózgowego może mieć swoje źródło raczej w późniejszych zaburzeniach rozwoju. Wydaje się, że to właśnie wzrost przestrzeni płynowych wewnątrzkomorowych i okołomózgowych równoważy utratę tkanki mózgowej. Na tej podstawie trudno jest jednoznacznie ustalić, czy uszkodzenie jest wczesne, czy późne [1].

Następny dyskusyjny punkt teorii neurorozwojowej to długi okres latencji między czasem działania czynnika uszkadzającego a manifestacją objawów klinicznych. Niektórzy tłumaczą to zjawisko w ten sposób, że zaburzenia będące skutkiem wczesnego uszkodzenia ujawniają się w momencie, gdy dojrzewające obwody nerwowe muszą zadziałać funkcjonalnie. W literaturze podaje się przykład dysleksji, jako zaburzenia, które ma źródło we wczesnym uszkodzeniu mózgu, a objawia się w wieku szkolnym. Zaburzenie to różni się jednak jakościowo od kompleksowego zaburzenia, jakim jest schizofrenia. W modelach zwierzęcych podkreśla się, że często w wyniku wczesnego uszkodzenia mózgu funkcjonowanie bywa lepsze niż w przypadku uszkodzenia późnego z uwagi na mniejsze możliwości rekompensacji [1, 20].

Teoria neurodegeneracyjna schizofrenii

Ostatnio coraz częściej przypomniana jest teoria neurodegeneracyjna patogenezy schizofrenii, której elementy mogą być interesujące i cenne.

Pierwsze opisy schizofrenii i teorie na temat jej patogenezy miały właśnie „neurodegeneracyjny” rodowód. Kraepelinowska „dementia praecox” to patologiczny proces neurodegeneracyjny, który zaczyna się wraz z początkiem choroby i wraz z nią postępuje, powodując pogorszenie funkcjonowania mózgu. Teoria ta wiąże się z panującą w XIX w. atmosferą odkryć m.in. na temat choroby Huntingtona czy kiły układu nerwowego. Kraepelin opisywał także przypadki, w których słabe funkcjonowanie intelektualne występowało długo przed psychozą i nie ulegało pogorszeniu wraz z nią. Były to przypadki tzw. „Pflorpschizophrenie”, czyli schizofrenii „zaszczepionej” na podstawie, czy też w wyniku upośledzenia umysłowego. Wg niektórych autorów świadczyć to może o tym, że Kraepelin akceptował w pewnym stopniu model schizofrenii nie całkiem neurodegeneracyjny, a nawet zawierający elementy modelu neurorozwojowego [1, 21].

Na początku należy określić, na czym właściwie polega zjawisko neurodegeneracji, czyli inaczej zwyrodnienia ośrodkowego układu nerwowego. Zjawisko to może być pierwotne, o etiologii najczęściej do końca nieznanej. Do chorób neurodegeneracyjnych zalicza się m.in. choroby o charakterze dziedzicznym, takie, jak zanik oliwkowo-mostowo-mózdzkowy, płasawica Huntingtona, choroby metaboliczne. Neurodegeneracja może być także efektem wtórnym do innych zaburzeń, np. chorób układu krążenia, niedotlenienia mózgu, urazów, przewlekłych infekcji (HIV, kiła), działania czynników neurotoksycznych. Zmiany tego typu występują także w chorobie Alzheimerera, Parkinsona, w stwardnieniu rozsianym itd. W wyniku tych procesów występuje dystrofia komórek nerwowych i pomnożenie komórek glijowych (gliozą). Konsekwencją są ubytki tkanki nerwowej, czyli zanik czy inaczej atrofia [22].

Na rolę procesu neurodegeneracyjnego w schizofrenii wskazuje m.in. przebieg choroby – większość pacjentów wykazuje mniejsze lub większe pogorszenie funkcjonowania w zakresie społecznym i poznawczym. Obserwuje się także ewolucję objawów klinicznych w czasie – często na początku wyraźniejsze są objawy pozytywne, a później – negatywne. Może to nawet odzwierciedlać się w zmianie diagnozy podtypu schizofrenii w trakcie przebiegu choroby. Wg niektórych autorów leczenie antypsychotyczne nie tylko hamuje objawy kliniczne, ale także wpływa na ich patofizjologiczne podłoże, tzn. powstrzymuje dalszy rozwój choroby [19].

Jakie są dowody neurobiologiczne zjawiska neurodegeneracji w patogenezie schizofrenii? Brak gliozy i innych zmian degeneracyjnych w badaniach neuropatologicznych w schizofrenii jest pierwszą przesłanką przeciwko temu zjawisku. Zmiany te mogą jednak być bardzo subtelne, trudne do wykrycia [19]. Z kolei w badaniach neuroobrazowych coraz więcej jest danych przemawiających za progresją zmian morfologicznych w ośrodku. Zjawisko progresji, np. zwiększenie się objętości komór boczných, zmniejszenie się objętości płatów czołowych, skroniowych, mózdzku, całego mózgu, hipokampa, obserwowane jest najczęściej u pacjentów z bardzo wczesnym początkiem choroby [1, 23]. Kasai i wsp. [24] stwierdzili postępujące zmiany w objętości lewego

tylnego górnego zakrętu skroniowego u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, głównie w pierwszym roku choroby. W grę mógłby tu wchodzić mechanizm neurodegeneracyjny – być może toksyczny wpływ aminokwasów pobudzających. Autorzy nie wykluczają mechanizmów rozwojowych, natomiast nie stwierdzają wpływu leków. Keller i wsp. [25] obserwowali progresję zmian w mózgu u pacjentów z początkiem choroby w dzieciństwie. Progresja ta była najbardziej widoczna w okresie adolescencji [26]. Ho i wsp. [27] również potwierdzili występowanie postępującego zmniejszania się objętości płatów czołowych w ciągu pierwszych lat choroby, dodatkowo powiązanego z symptomatyką negatywną. Podobnie Gogtay i wsp. [28] wykazali, że utrata korowej istoty szarej jest specyficzna dla schizofrenii o bardzo wczesnym początku, w odróżnieniu od innych psychoz wieku dziecięcego. Inni autorzy nie obserwowali progresji zmian dotyczących komór bocznych w ciągu 10 lat obserwacji [18], a także zmniejszenia się objętości kory czołowej i wzgórza w ciągu 2–3 lat obserwacji [29].

Czy progresja zmian w mózgu w schizofrenii – przynajmniej u części pacjentów – to wynik klasycznej neurodegeneracji? Wg DeLisi i wsp. [18] na pewno nie jest to jedyna przyczyna. Zjawisko to może natomiast być związane z procesem „inicjującym” chorobę. Nie wiadomo, czy zmiany ulegają ciągłemu nasileniu, czy występują w jakimś krótkim okresie, wcześniej u jednych pacjentów, później u innych. Niektórzy autorzy z kolei uważają, że zjawisko to może być wynikiem zmian masy ciała, używania alkoholu, sterydów czy też zaburzeń hormonalnych [18, 30]. Należy też pamiętać o ewentualnym wpływie leków antypsychotycznych na zmiany strukturalne i funkcjonalne mózgu, a także o teorii „toksyczności” samego procesu psychotycznego [31].

Istnienie progresji zmian może mieć związek z określeniem związku czasowego między wystąpieniem zmian w mózgu a ujawnieniem się objawów klinicznych. Można to określić w ten sposób: u pacjentów z bardzo wczesną schizofrenią objawy mogą wystąpić, zanim rozwiną się w pełni zmiany morfologiczne w mózgu (tak jak w chorobie Huntingtona), a w innych przypadkach objawy kliniczne mogą się pojawić w momencie, w którym zmiany w mózgu już są widoczne (podobnie jak w chorobie Parkinsona) – wtedy nie obserwuje się progresji [1].

Podsumowanie

Jak dotąd, badania potwierdzają wpływ czynników rozwojowych na patogenezę schizofrenii. Nie wiadomo jednak w dalszym ciągu, w jaki sposób stosunkowo subtelne uszkodzenie we wczesnym dzieciństwie przekształca się w tak ciężkie zaburzenie myśli i emocji, jakim jest schizofrenia. Brak jest również jednoznacznych dowodów na istnienie neurodegeneracji w schizofrenii. W badaniach neuroobrazowych stwierdza się progresję zmian, ale jednocześnie nie obserwuje się postępujących zaburzeń funkcji poznawczych [20].

Niektórzy autorzy podejmują się odpowiedzi na te pytania, opisując schizofrenię jako proces zaczynający się w okresie prenatalnym, postępujący do momentu osiągnięcia krytycznego progu. Proces ten powoduje postępujące zmniejszanie się objętości mózgu, najbardziej widoczne w pierwszych dwóch dekadach życia. Jakie mogą być podstawy biologiczne takiego procesu – utrata czy też zanik neuronów korowych, za-

burzony proces pruningu, apoptoza komórek nerwowych, zaburzenia połączeń różnych obszarów? Wg cytowanego Woodsa [1], schizofrenia jest „postępującym zaburzeniem rozwojowym”. Mechanizmy rozwojowe, takie jak pruning czy apoptoza, działają wg tej teorii długo poza okresem perinatalnym [1].

Allin i Murray [20] podsumowują problem następująco. Możliwe jest, że osoby chore lub mające zachorować na schizofrenię różnią się od osób zdrowych w zakresie rozwoju mózgu w okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości. Prawdopodobnie mamy do czynienia z interakcją późnego zaburzenia rozwojowego z wczesnym uszkodzeniem mózgu, co powoduje zmiany w jego strukturze, a następnie zaburzenia neuropsychologiczne i objawy kliniczne schizofrenii.

McGrath i wsp. [30] również podkreślają, że model „statycznej encefalopatii” jest obecnie zastąpiony przez bardziej skomplikowane hipotezy, które włączają procesy progresywne do teorii rozwojowej. Wydaje się, że istnieje uszkodzenie podstawowych mechanizmów komórkowych, które wpływa na wczesny rozwój mózgu, a także prowadzi do dalszych zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego w okresie dorosłości.

Poza tym możliwe jest, że do rozwoju schizofrenii potrzebne są być może dwa lub więcej „uderzeń” (ang. „hit”) w ciągu życia, a nie jedno bardzo wczesne uszkodzenie. Autorzy przedstawiają na ten temat kilka hipotez. Pierwsze „uderzenie” może łączyć się z wczesnymi zaburzeniami rozwoju mózgu związanymi z dysplazją podstawowych dróg neuronalnych. W okresie dorosłości drugie „uderzenie” stanowią takie zjawiska, jak zaburzenia pruningu synaptycznego, mogące doprowadzić do zmian przewodnictwa glutaminianergicznego czy też dopaminergicznego. W końcu trzecie „uderzenie” to rozwijające się zmiany neurodegeneracyjne lub inwolucyjne. Nie można też zapominać o wpływie czynników psychospołecznych na rozwój ośrodkowego układu nerwowego [30].

Pantelis i wsp. [32] stwierdzają, że istnieją wczesne zmiany w mózgu, widoczne przed ujawnieniem się choroby, które są skutkiem uszkodzenia neurorozwojowego. Proces rozwoju mózgu nie kończy się jednak wraz z narodzinami, dlatego dołączają się zaburzenia późniejszych procesów, takich jak mielinizacja czy pruning synaptyczny. Zmiany w mózgu również mogą rozwijać się wraz z chorobą. Jeśli chodzi o zaburzenia funkcji poznawczych, to wykazują one deficyty głównie w tych zakresach, które dojrzewają i ujawniają się w pełni w okresie wczesnej dorosłości. Należą do nich funkcje wykonawcze i pamięć operacyjna. Połączenia między ośrodkami prefrontalnymi i limbicznymi, a także wewnątrz układu limbicznego ulegają mielinizacji właśnie w tym okresie. Zaburzenia w tych połączeniach mogą się odzwierciedlać w zaburzeniach neuropsychologicznych, a także w objawach psychotycznych (układ limbiczny).

Podsumowując, autorzy proponują następującą hipotezę. Uszkodzenie prenatalne może zwiększyć podatność na zachorowanie na schizofrenię w okresie późniejszym, natomiast objawy choroby mogą być rozważane jako wynik interakcji między tym uszkodzeniem a dalszym rozwojem mózgu aż do momentu ujawnienia się choroby. W dalszym rozwoju schizofrenii mogą występować interakcje pomiędzy biologicznymi konsekwencjami choroby i procesami neurorozwojowymi. Uszkodzenie funkcjonalne w chorobie, zwłaszcza w zakresie funkcji poznawczych, zależy od momentu, w którym

eindeutigen Beweise auf die Neurodegeneration. In den Neurobilduntersuchungen wird die Progression der Veränderungen festgestellt, aber gleichzeitig werden keine fortschreitenden Störungen der kognitiven Funktionen beobachtet. Wahrscheinlich haben wir mit der Interaktion einer schweren Entwicklungsstörung mit einer frühen Gehirnverletzung zu tun, was die Veränderungen in seiner Struktur, dann die neuropsychologischen Störungen und klinische Symptome der Schizophrenie verursacht.

La schizophrénie – deux théories de sa pathogénie: de la neurodégénération ou du neurodéveloppement?

Résumé

Ce travail présente la revue critique de la littérature concernant la pathogénie de la schizophrénie. La théorie récente du neurodéveloppement exige encore plusieurs explications, on revient souvent à la théorie de la neurodégénération. Les recherches attestent l'influence des facteurs du développement sur la pathogénie de la schizophrénie, pourtant on ne sait pas comment un subtil endommagement de l'enfance se transforme en un trouble très grave de penser et d'émotions comme la schizophrénie. Il n'y a non plus de preuves évidentes de l'existence de la neurodégénération. Les examens des neuroimages notent seulement le développement des anomalies, pourtant ils n'observent pas de troubles progressifs des fonctions cognitives. Probablement on trouve ici l'interférence des endommagements précoces du cerveau et des troubles tardifs du développement et cela cause les changements de sa structure et en conséquence les troubles neuropsychologiques et les symptômes de la schizophrénie.

Piśmiennictwo

1. Woods BT. *Is Schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenic mechanism.* Am. J. Psychiatry 1998; 155: 1661–1670.
2. Weinberger DR. *Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia.* Arch. Gen. Psychiatry 1987; 44: 660–669.
3. Murray RM. *Neurodevelopmental schizophrenia: The rediscovery of dementia praecox.* Brit. J. Psychiatry 1994; 165, suppl. 25: 6–12.
4. Weinberger DR. *From neuropathology to neurodevelopment.* Lancet 1995; 346: 552–557.
5. Weinberger DR. *On the plausibility of „the neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia.* Neuropsychopharmacol. 1996; 14: 1–11.
6. Hollis C. *Developmental precursors of child- and adolescent onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions.* Brit. J. Psychiatry 2003; 182: 37–44.
7. Nopoulos P, Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. *Morphometry in schizophrenia revisited: height and its relationship to pre-morbid function.* Psychol. Med. 1998; 28: 655–663.
8. Venkatasubramanian G, Latha V, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Subbakrishna DK. *Neurological soft signs in never-treated schizophrenia.* Acta Psychiatr. Scand. 2003; 108: 144–146.
9. Hoff AL, Kremen WS. *Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition?* Curr. Opin. Psychiatry 2002; 15: 43–48.
10. Hata K, Iida J, Iwasaka H, Negoro HI, Ueda F, Kishimoto T. *Minor physical abnormalities in childhood and adolescent onset schizophrenia.* Psychiatry Clin. Neurosc. 2003; 57: 17–21.
11. Brodaty H, Sachdev P, Koschera A, Monk D, Cullen B. *Long-term outcome of last-onset schizophrenia: 5-year follow-up study.* Brit. J. Psychiatry 2003; 183: 213–219.
12. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary, Andreasen NC. *Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent onset schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1342–1348.
13. Frith CD, Leary J, Calhill C. *Performance on neuropsychological tests: demographic and clinical*

- correlates of results of these tests.* Brit. J. Psychiatry 1991; 195, supl. 13, 26–29.
14. Hijman R, Hulshoff Pol HE, Sitskoorn MM, Kahn RS. *Global intellectual impairment does not accelerate with age in patients with schizophrenia: a cross-sectional analysis.* Schizophr. Bull. 2003; 29: 509–517.
 15. Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. *The maudslay early-onset schizophrenia study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia.* Schizophr. Res. 2003; 65: 95–103.
 16. Stratta P, Arduini L, Daneluzzo E, Rinaldi O, di Genova A, Rossi A. *Relationship of good and poor Wisconsin Card Sorting Test performance to illness duration in schizophrenia: a cross-sectional analysis.* Psychiatry Res. 2003; 121: 219–227.
 17. Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabnowitz J, Kaplan Z, Knobler H, Davidson-Sagi N, Davidson M. *Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode.* Schizophr. Res. 2003; 65: 87–94.
 18. DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. *Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia.* Psychiatry Res. Neuroimaging 2004; 130: 57–70.
 19. Lieberman JA. *Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective.* Biol. Psychiatry 1999; 46: 729–739.
 20. Allin M, Murray R. *Schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder?* Curr. Opin. Psychiatry 2002; 15: 9–15.
 21. Mack AH, Feldman JJ, Tsuang MT. *A case of „Pffropschizophrenia”: Kraepelin’s bridge between neurodegenerative and neurodevelopmental conceptions of schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2002; 159: 1104–1110.
 22. Sikorska J. *Zaburzenia rozwojowe, choroby metaboliczne i zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego.* W: Walecki J, Ziemiański A. red. *Rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa w praktyce klinicznej.* Warszawa: Springer PWN, 1997, s. 65–118.
 23. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R. *Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia.* Biol. Psychiatry 2001; 49: 487–499.
 24. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee C, Ciszewski AA, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. *Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2003; 160: 156–164.
 25. Keller A, Castellanos FX, Vaituzis AC, Jeffries NO, Giedd JN, Rapoport JL. *Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2003; 160: 128–133.
 26. Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, Jeffries NO, Lenane M, Goch N, Clasen LS, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL. *Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2003; 160: 181–189.
 27. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. *Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia.* Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 585–594.
 28. Gogtay N, Clasen LS, Nugent TF, Greenstein D, Giedd NR, Lenane M, Evans A, Rapoport JL. *Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses.* Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61: 17–22.
 29. James AC, James J, Smith DM, Javaloyes A. *Cerebellar, prefrontal cortex, and thalamic volumes over two time points in adolescent-onset schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2004; 161: 1023–1029.
 30. McGrath JJ, Feron FP, Burne THJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. *The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a review of recent developments.* Ann. Med. 2003; 35: 86–93.
 31. Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. *Change in basal ganglia volume*

- over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics.* Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1200–1204.
32. Pantelis C, Yuce1 M, Wood SJ, McGorry P, Velakoulis D. *Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences.* Aust. N. Z. J. Psychiatry 2003; 37: 399–406.
33. Andreasen NC. *A unitary model of schizophrenia. Bleuler's „fragmented phrene” as schizencephaly.* Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56: 781–787.
34. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. *„Cognitive dysmetria” as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?* Schizophr. Bull. 1998; 24: 203–218.
35. Czernikiewicz A, Woźniak T. *Schizofazja.* Logopedia 2001; 29: 7–36.

Otrzymano: 13.04.2004

Zrecenzowano: 18.10.2004

Przyjęto do druku: 27.07.2004

Adres: Klinika Psychiatrii
AMB