

Zaburzenia funkcji siatkówki i innych elementów układu wzrokowego w schizofrenii

Dysfunctions of the retina and other elements of the visual system in schizophrenia

Paweł Wójciak¹, Marcin Stopa², Filip Rybakowski¹

¹ Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych

² Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra Chorób Oczu i Optometrii, Klinika Chorób Oczu

Summary

Schizophrenia is an illness with a large variety of symptoms, significant variability of the individual course, and still not fully explained etiology. It is suggested that genetic, infectious and immunological factors may be involved, and neurodevelopmental, neurodegenerative and neurotransmitter hypotheses have been proposed. Detection of the measurable and reproducible biological indicators of the clinical picture and the course, referred to as biomarkers, may be essential to elucidate the etiopathogenic mechanism of the illness. For schizophrenia, this function may be performed by the retina of the eye and other elements of the visual pathway. The observed abnormalities are of a structural and functional nature. They concern virtually the entire visual system, and, in accordance with the neurodevelopmental theory of schizophrenia, arise at the early stages of brain formation. What is essential – the specific structure of the human eye, its translucency, lack of myelin and low concentration of glial cells provide excellent opportunities for non-invasive assessment of the microstructure and function of the central nervous system. The following paper discusses the most important changes in the visual apparatus observed in patients with schizophrenia. Particular attention was paid to retinal vascular changes, anomalies in the electroretinogram and optical coherence tomography, structural and functional disorders of cortical centers and neurochemical disorders in the cells of the visual pathway.

Słowa kluczowe: schizofrenia, siatkówka, patogeneza

Key words: schizophrenia, retina, pathogenesis

Wstęp

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą dotykającą około 50 milionów ludzi na całym świecie. Charakteryzuje się występowaniem zaburzeń treści myślenia (urojeń), spostrzegania (omamów słuchowych, wzrokowych oraz innych zmysłów), objawami negatywnymi (błądność afektu, ubóstwo mowy, anhedonia, awolicja i wycofanie społeczne) oraz zaburzeniami poznawczymi (zaburzenia pamięci i funkcji wykonawczych) [1]. Charakter oraz nasilenie dolegliwości prowadzą do obniżenia jakości życia chorych oraz zaburzeń w funkcjonowaniu społeczno-zawodowym [2], w konsekwencji wywierając znaczący wpływ na ekonomiczny wymiar choroby [3]. Różnorodność objawów chorobowych oraz zmienność indywidualnego przebiegu nie ułatwiają poszukiwania czynników wpływających na rozwój schorzenia. Wśród licznych potencjalnych czynników etiologicznych wymienia się m.in. podatność genetyczną oraz zmiany anatomiczne i czynnościowe w mózgowiu, zaburzenia aktywności układów neuroprzekaźników (teoria dopaminowa, glutaminergiczna), teorię neurorozwojową, wpływ neuroinfekcji, a także teorie psychologiczne oraz przedchorobowe cechy osobowości [4].

Nieprawidłowości w procesach widzenia u chorych na schizofrenię budziły zainteresowanie badaczy już od połowy XX stulecia [5, 6]. Postępy w zakresie możliwości diagnostycznych, a także specyficzna budowa ludzkiego oka, jego przezierność, brak mieliny oraz niska koncentracja komórek glijowych w siatkówce stwarzają doskonałe możliwości do nieinwazyjnej oceny mikrostruktury i funkcji ośrodkowego układu nerwowego [7]. Postuluje się obecnie występowanie trzech charakterystycznych cech siatkówki u chorych na schizofrenię, które oceniać można metodami nieinwazyjnymi: (1) zaburzenia mikrokrażenia z poszerzeniem naczyń żylnych; (2) zaburzenie funkcji fotoreceptorów oraz innych komórek siatkówki związanych z drogą wzrokową; (3) zaburzenia struktury siatkówki. Sugeruje się, że powyższe nieprawidłowości mogą mieć charakter specyficznych biomarkerów dla schizofrenii [8].

Celem artykułu jest przedstawienie współczesnych poglądów na związki między strukturą i funkcją narządu wzroku a etiologią, przebiegiem i obrazem klinicznym schizofrenii.

Struktura i funkcja siatkówki

Siatkówka rozwija się z tej samej tkanki (neuroektodermy) co mózg i jest jedną częścią centralnego układu nerwowego, którą można zbadać gołym okiem w jej naturalnym stanie w żywym organizmie [9]. Proces widzenia rozpoczyna się w momencie oddziaływania fal elektromagnetycznych na fotoreceptory siatkówki – pręciki i czopki, które ulegają hiperpolaryzacji. Hiperpolaryzacja czopków prowadzi do depolaryzacji komórek dwubiegunowych (*ON bipolar cells*), połączonych z komórkami zwojowymi siatkówki (*Retinal Ganglion Cells* – RCG), skupionymi w warstwie komórek zwojowych (*Ganglion Cell Layer* – GCL). Ich aksony tworzą warstwę włókien nerwowych wchodzących w skład nerwu wzrokowego. Obszar połączenia aksonów komórek dwubiegunowych z dendrytami komórek zwojowych nosi nazwę warstwy splotowatej wewnętrznej (*Inner Plexiform Layer* – IPL). Impulsy z pręcików przekazywane są w sposób bardziej

skomplikowany – sygnał biegnie z komórek dwubiegunowych przez komórki amakrynowe do komórek zwojowych siatkówki. Neurony horyzontalne (komórki poziome) łączą neurony pręcików lub czopków [10, 11]. Rodzaj zaangażowanego fotoreceptora zależy będzie od natężenia światła otoczenia – pręciki zaangażowane są do widzenia skotopowego (noc, poniżej 1 luksa), czopki do widzenia fotopowego (dzień, powyżej 10 luksów), oba fotoreceptory do widzenia mezotopowego (od 1 do 10 luksów) [12]. Warstwa włókien nerwowych (*Retinal Nerve Fiber Layer* – RNFL) tworzy nerw wzrokowy i biegnie do ciała kolankowatego bocznego [9], skąd informacje z siatkówki przekazywane są do kory wzrokowej [13]. Funkcje odżywcze i podporowe w siatkówce pełnią komórki glejowe, do których należą komórki Müllera, komórki mikrogleju i astrocyty [14].

Zmiany szerokości naczyń siatkówki w schizofrenii

Kilku autorów sugerowało udział czynników naczyniowych, związanych głównie z mikrokrążeniem mózgowym, jako patogenetycznego mechanizmu schizofrenii. Dopiero jednak postępy w technice obrazowania siatkówki i dna oka pozwoliły na ocenę unaczynienia tych regionów jako wykładnika stanu naczyń mózgowych [14]. Pierwsze badania wskazywały na związek między poszerzeniem układu żylnego siatkówki a zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru, otępienia oraz nadciśnienia [15]. Jednocześnie powszechnie wiadomo, że choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną przedwczesnej śmierci u osób ze schizofrenią. Związek ten prawdopodobnie nie wynika wyłącznie z częstszego występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia u pacjentów ze schizofrenią, w tym działań ubocznych leków przeciwpsychotycznych oraz stylu życia (palenie tytoniu, niska aktywność fizyczna, wysokokaloryczna dieta), ale ma charakter pierwotny [16]. Potwierdzeniem tej hipotezy może być obserwowane częstsze występowanie schorzeń naczyniowo-mózgowych u chorych na schizofrenię, a także większa średnica naczyń żylnych w tej grupie w porównaniu z osobami cierpiącymi na nadciśnienie, cukrzycę, przewlekłe zaburzenia depresyjne oraz przewlekłymi palaczami tytoniu [15]. Ci sami autorzy zaobserwowali w grupie 38-latków chorych na schizofrenię, monitorowanych od 11. roku życia, w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą osób zdrowych poszerzenie naczyń żylnych siatkówki, z czego wysnuli wniosek o potencjalnym przewlekłym niedotlenieniu tkanki mózgowej chorych. Co więcej – chorzy z szerszymi naczyniami żylnymi prezentowali większe nasilenie doznań psychotycznych w dzieciństwie [15].

W innym dużym badaniu [17] porównano szerokość naczyń żylnych siatkówki w obrębie trzech grup: grupy kontrolnej oraz grupy bliźniąt, z których jedno cierpiało na psychozę, drugie zaś było zdrowe. Bliźnięta z psychozą miały szersze naczynia żyłne siatkówki niż grupa kontrolna, a u zdrowych bliźniąt wymiar ten był średni. Nie stwierdzono różnic w zakresie naczyń tętniczych między badanymi. Zdaniem autorów uzyskane wyniki mogą wskazywać, że szerokość układu żylnego siatkówki może być markerem rodzinnej podatności na psychozę.

Wyniki innych badań wskazują na występowanie korelacji między szerokością naczyń żylnych siatkówki a ilorazem inteligencji ocenianym w dzieciństwie oraz zaburzeniami funkcjonowania neuropsychologicznego w wieku średnim [18].

Elektroretinogram

Elektroretinogram (*Electroretinogram* – ERG) jest nieinwazyjną techniką rejestrującą wywołany światłem potencjał elektryczny pochodzący z siatkówki, w odpowiedzi na standardowe bodźce błyskowe. W pierwszej kolejności dochodzi do hiperpolaryzacji receptorów (fala „a”), następnie do depolaryzacji komórek dwubiegunowych (fala „b”). Oba rodzaje fal są analizowane pod kątem ich amplitudy i latencji [13]. Pierwsze badanie z wykorzystaniem ERG wskazywało na obniżenie amplitudy fali „b” u chorych na schizofrenię [19], należy jednak zaznaczyć, że zjawisko to wystąpiło u chorych po długiej, bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne, mogło więc wynikać z uszkodzenia siatkówki. Kolejne badanie chorych na schizofrenię, u których wykluczono schorzenia siatkówki, wskazywało na obniżenie amplitudy fali „a” w porównaniu z grupą kontrolną. Zjawisko to było niezależne od dawki stosowanego leku przeciwpsychotycznego [20] i zdaniem autorów wynikało z zaburzenia funkcji fotoreceptorów związanego z niedoborem błonowych kwasów tłuszczowych omega-3.

W podobnym badaniu Balogh i wsp. [21], oceniając chorych w fazie zaostrzenia choroby, również obserwowali obniżenie amplitudy fali „a” z ujemną korelacją między amplitudą a nasileniem objawów pozytywnych. Podczas ponownej oceny przeprowadzonej po 8 tygodniach wraz z poprawą stanu klinicznego odnotowano wzrost amplitudy fali „a”. Nie obserwowano różnic między latencją fali „a” oraz amplitudą fali „b” między chorymi (niezależnie od nasilenia objawów) a grupą kontrolną.

Hébert i wsp. [22] oceniali zdrowe potomstwo osób chorych na schizofrenię. Badani z grupy ryzyka w porównaniu z grupą kontrolną cechowali się obniżeniem amplitudy fali „b” z pręcików, pochodzącej z komórek Müllera i odzwierciedlającej procesy zachodzące w warstwie komórek dwubiegunowych siatkówki. Zdaniem autorów obserwowane nieprawidłowości odzwierciedlają neurorozwojowy charakter schizofrenii.

Podobne rezultaty przyniosło największe jak dotąd badanie z wykorzystaniem ERG u chorych na schizofrenię, obejmujące 105 pacjentów [23]. Dodatkowo autorzy oceniali latencję fali „b”, która była znacząco zwiększona u chorych w porównaniu z grupą kontrolną. W odróżnieniu od wyników uzyskanych przez Balogha i wsp. [21] w badaniu Héberta i wsp. zmiany w ERG utrzymywały się mimo stosowania skutecznego leczenia.

Uzyskane przez poszczególne zespoły badawcze wyniki wskazują na nieprawidłowości funkcji siatkówki u chorych na schizofrenię na poziomie fotoreceptorów w ostrej fazie choroby oraz na poziomie komórek dwubiegunowych i Müllera u chorych oraz w grupie ryzyka niezależnie od ich stanu klinicznego [9]. Jako jeden z potencjalnych mechanizmów tych nieprawidłowości wskazuje się niedobór w komórkach siatkówki kwasów tłuszczowych omega-3, podobny do deficytu tej substancji w tkance mózgowej chorych na schizofrenię [24]. Praktycznym potwierdzeniem tych rozważań jest zarówno obserwowana u chorych poprawa stanu klinicznego po suplementacji wysokimi dawkami kwasów omega-3 [25], jak i nieprawidłowości w funkcji siatkówki obserwowane u małą z gatunku rzezus karmionych dietą ubogą w wielonienasycone kwasy tłuszczowe [26]. Sugeruje się także, że nieprawidłowości w elektroretinogramie odzwierciedlają siatkówkowe i mózgowie zaburzenia w zakresie metabolizmu

dopaminy i serotoniny [27]. Stąd pojawiają się propozycje wykorzystania metod funkcjonalnych, takich jak elektroretinografia generowana wzorcem (*Pattern Electroretinogram* – PERG), pozwalających oceniać aktywność dopaminergiczną m.in. komórek zwojowych [28].

Optyczna koherencyjna tomografia

Optyczna koherencyjna tomografia (*Optical Coherence Tomography* – OCT) jest nieinwazyjną techniką pozwalającą przeżyciowo ocenić poszczególne warstwy siatkówki ze szczególnym uwzględnieniem plamki żółtej i dołka centralnego [29]. Obrazy przekrojów poprzecznych tworzone są w oparciu o zjawisko interferometrii. Jakość obrazu zależy od szybkości skanowania i rozdzielczości. Nowoczesne aparaty OCT mogą pracować z szybkością 20 000–52 000 skanów na minutę i w rozdzielczości 1–4 μm . Większa szybkość skanowania pozwala zredukować liczne artefakty ruchowe, podczas gdy duża rozdzielczość umożliwia przeprowadzenie badania nie tylko na poziomie tkankowym, ale też komórkowym [7].

Pierwsze badania siatkówki u chorych na schizofrenię z wykorzystaniem OCT przynosiły niejednoznaczne rezultaty. Obserwowano zmniejszenie grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (*Retinal Nerve Fiber Layer* – RNFL) oraz objętości plamki (*Macular Volume* – MV) [30], w jednym badaniu stwierdzono zależność między czasem trwania choroby a uzyskanymi wynikami pomiarów RNFL i MV [31]. Oceniana korelacja miała kierunek ujemny z czasem trwania choroby. Grubość RNFL oraz MV spadały wraz z kolejnymi latami przebiegu schorzenia, najniższe parametry osiągając u przewlekle chorych (powyżej 10 lat). Zdaniem autorów uzyskane wyniki mogą wskazywać na możliwość wykorzystania oceny powyższych parametrów do monitorowania przebiegu choroby.

W kolejnych badaniach potwierdzano obecność izolowanych zmian polegających na zmniejszeniu grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki oraz objętości plamki, bardziej nasilonych u chorych, którzy przebyli ostatni epizod psychotyczny sześć lub więcej miesięcy przed oceną OCT w porównaniu z chorymi ocenianymi w ciągu miesiąca od ostatniego zaostrzenia [32]. Nie obserwowano różnic w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie RNFL i MV, co zdaniem autorów tej pracy wskazywać może na brak uszkodzenia bezmielinowych aksonów u chorych ze schizofrenią [33].

Celik i wsp. [34] oceniali grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL), warstwy komórek zwojowych (*Ganglion Cell Layer* – GCL) oraz wewnętrznej warstwy komórek splotowatych (*Inner Plexiform Layer* – IPL) u chorych ze schizofrenią. Wszystkie trzy powyższe parametry były obniżone w porównaniu z grupą kontrolną, wartości GCL i IPL były statystycznie niższe u chorych lekoopornych w porównaniu z grupą reagującą na stosowane leczenie [34].

W niewielu badaniach oceniano związek między zmianami grubości poszczególnych warstw siatkówki a nasileniem objawów schizofrenii. Chu i wsp. [33], używając *Skali Oceny Objawów Pozytywnych i Negatywnych* (*Scale for the Assessment of Positive and Negative Symptoms* – SAPS/SANS), stwierdzili jedynie umiarkowany związek między objętością plamki (MV) a nasileniem objawów pozytywnych. Lee

i wsp. [31] nie stwierdzili zależności między parametrami grubości poszczególnych warstw siatkówki a wynikiem uzyskanym przez chorych w *Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)*. Ascaso i wsp. [32] nie porównywali bezpośrednio związku między wynikami OCT a nasileniem objawów, jednakże chorzy z większym nasileniem zmian uzyskali średni wynik w skali PANSS – w przedziale 70 do 92 punktów, a chorzy z mniejszym nasileniem zmian (epizod psychiatryczny do miesiąca od badania OCT) odpowiednio 90 do 118 punktów.

W jednym z niedawnych badań Samani i wsp. [29] dokonali oceny 35 chorych ze schizofrenią oraz 50 osób z grupy kontrolnej. Stwierdzono zmniejszenie grubości dołka centralnego oraz obszarów siatkówki nosowo i skroniowo od dołka u chorych w porównaniu z grupą kontrolną. W zakresie nasilenia objawów stwierdzono ujemną korelację między podskala negatywną PANSS a grubością całej siatkówki nosowo od dołka oraz zewnętrznej warstwy komórek jądrowych (*Outer Nuclear Layer – ONL*). Natomiast podskala ogólna PANSS wykazywała ujemną korelację z grubością ONL nosowo od dołka. Czas trwania choroby korelował ujemnie z grubością skroniowo od dołka wewnętrznej warstwy segmentów fotoreceptorów (*Inner Segment Layer – ISL*) oraz zewnętrznej warstwy komórek jądrowych (ONL). Nie stwierdzono zależności między grubością siatkówki a dawkami stosowanych leków. W ocenie autorów uzyskane wyniki wspierają teorię neurodegeneracyjną schizofrenii, obserwowane ubytki grubości różnych warstw siatkówki przebiegają równolegle z opisywanymi ubytkami neuronów mózgu. Zmniejszenie grubości warstwy receptorowej siatkówki (bogatej w receptory NMDA) może reprezentować dysfunkcję tych receptorów, wpisując się w założenia teorii glutaminergicznej schizofrenii [35].

W końcu ubytek grubości bogatej w mitochondria warstwy ISL można wiązać z dobrze opisanymi dla schizofrenii zaburzeniami metabolizmu mitochondrialnego [36].

Droga wzrokowa

Informacje z siatkówki przekazywane są do kory wzrokowej przez jądro ciała kolankowatego bocznego (*Lateral Geniculated Nucleus – LGN*). Szlak ten obejmuje prawie 90% włókien aferentnych siatkówki [13]. Jak dotąd nie zaobserwowano zmian w całkowitej liczbie komórek [37] oraz objętości jądra ciała kolankowatego bocznego [38] u chorych na schizofrenię. Stwierdzono obecność nieprawidłowych połączeń między poduszką wzgórza i korą wzrokową, co może odpowiadać za deficyty uwagi wzrokowej charakterystyczne dla schizofrenii [39]. W innych badaniach obserwowano zmniejszenie liczby neuronów i całkowitej objętości poduszki wzgórza [40] oraz zaburzenia metabolizmu glukozy w tych strukturach u chorych nieleczonych [41].

Liczni badacze relacjonowali nieprawidłowości w obrębie obszarów kory mózgowej związanych z procesami widzenia. Dorph-Petersen i wsp. [42] w badaniach pośmiertnych mózgow osób cierpiących na schizofrenię stwierdzili zmniejszenie całkowitej liczby neuronów kory prążkowej o 25% i zmniejszenie jej objętości o 22% w porównaniu z grupą kontrolną. Zmniejszenie grubości pierwotnej kory wzrokowej (pole Brodmanna 17) obserwowano za pomocą MRI u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, co sugeruje, że nie było to konsekwencją leczenia przeciwpsy-

chotycznego [43]. Obserwowane w innym badaniu [44] zmniejszenie grubości kory w obrębie pola 16 według Brodmanna było wprost proporcjonalne do nasilenia objawów negatywnych. Uranova i wsp. [45] opisywali nieprawidłowości mikrokrążenia w obrębie kory wzrokowej w porównaniu z grupą kontrolną, co zdaniem autorów mogło wskazywać na nieprawidłowości w zakresie bariery krew–mózg.

Jednym z najczęściej stosowanych w schizofrenii badań służących do oceny zaburzeń czynnościowych jest badanie ruchów gałek ocznych (test śledzenia). Upośledzenie ruchu śledzenia jest najczęściej opisywanym w literaturze przedmiotu zjawiskiem w tej grupie chorych, dotyczącym od 51 do 85% badanych [46, 47]. Podobne nieprawidłowości obserwuje się w teście skokowego ruchu sakadowego (testy sakadowy i antysakadowy). U 73% badanych z wyraźnymi nieprawidłowościami w teście antysakadowym opisywano zaniki w obrębie kory czołowej w badaniu tomograficznym [48]. Dokonując oceny czynnościowej mózgu z wykorzystaniem fMRI (*functional Magnetic Resonance Imaging*), podczas wykonywania testu sakadowego obserwowano u chorych zmniejszenie aktywności górnej przyśrodkowej kory skroniowej i przedniej kory obręczy. W grupie kontrolnej obserwowano zwiększenie aktywności kory potyliczno-skroniowej [49]. W badaniu z użyciem techniki PET (*Positron Emission Tomography*) i fluorodeoksyglukozy (*fluorodeoxyglucose* – FDG) u chorych na schizofrenię obserwowano zmniejszenie aktywności metabolicznej w pierwszorzędowej korze wzrokowej niezależnie od czasu trwania choroby i rodzaju stosowanego leczenia [50]. W innym badaniu porównującym osoby chore na schizofrenię oraz z osobowością schizotypową z grupą kontrolną w dwóch pierwszych podgrupach stwierdzono obniżenie metabolizmu w polach 17, 18 i 19 według Brodmanna [51].

Zaburzenia neurochemiczne

Jednym z najważniejszych neuroprzekaźników w siatkówce kręgowców jest dopamina. Wytwarzana jest głównie przez komórki amakrynowe i splotowate. Jej działanie odbywa się zarówno przez klasyczną transmisję synaptyczną, jak i przez dyfuzję poprzez poszczególne warstwy siatkówki. W konsekwencji może oddziaływać na wszystkie typy jej komórek (wszystkie rodzaje komórek siatkówki posiadają receptory dopaminergiczne typu D_1 i D_2) [52]. Wydaje się, że receptory D_2 zaangażowane są głównie w generowanie odpowiedzi pobudzającej (*ON responses*), podczas gdy receptory D_1 odpowiadają za hamowanie (*OFF responses*) [53]. W konsekwencji nadmierna aktywność dopaminergiczna poprzez receptory D_2 prowadzić może do obserwowanej w schizofrenii nadwrażliwości na barwy, niski zaś poziom dopaminy może skutkować zaburzeniami postrzegania kolorów (np. w chorobie Parkinsona) [9]. Nieleczeni chorzy na schizofrenię charakteryzowali się także większą wrażliwością na kontrast w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami [54]. W innym badaniu osoby w pierwszym epizodzie choroby, dotychczas nieleczone, również cechowały się w porównaniu z grupą kontrolną większą wrażliwością na kontrast. Po zainicjowaniu leczenia przeciwpsychotycznego różnice te zanikły [55].

Zaburzenia metabolizmu dopaminy mogą bezpośrednio wpływać na potencjały oscylacyjne, ocena tych zaburzeń była tematem jednego z pierwszych doniesień na

temat związku między dopaminą a nieprawidłowościami w ERG [56]. W badaniu tym, obejmującym jednak małą grupę uczestników, nie stwierdzono różnic między osobami chorymi na schizofrenię ($N = 12$) a grupą kontrolną ($N = 9$).

Kolejnym obszarem zainteresowania badaczy był wpływ leków dopaminergicznych na ERG. Obserwowano zwłaszcza redukcję fali „b” adaptacji do ciemności po zastosowaniu wysokich dawek leków neuroleptycznych (antagonistów dopaminy). Zjawisko to niekoniecznie jednak musi się wiązać ze stosowaniem leczenia przeciwpsychotycznego, ponieważ podobne rezultaty przyniosła ocena ERG u zdrowych, nigdy nieleczonych dzieci osób z rozpoznaniem schizofrenii [22].

W badaniach na modelach zwierzęcych, u myszy z wyłączonym genem transportera dopaminy, co prowadziło do podwyższenia jej poziomu w mózgu, ale nie w siatkówce, obserwowano spadek wrażliwości pręcików [27]. W badaniu tym myszy pozbawione receptorów D_1 wykazywały zmniejszenie maksymalnej amplitudy ERG, pozbawione zaś receptorów D_2 – wzrost potencjałów oscylacyjnych.

Innym neuroprzebieżnikiem związanym z patogenezą schizofrenii jest glutaminian. Uwalniany jest m.in. przez komórki zwojowe i dwubiegunowe siatkówki [57]. Teoria glutaminergiczna schizofrenii zakłada hipofunkcję receptora NMDA z nadmierną aktywnością glutaminianu wywierającego działanie neurodegeneracyjne, które w wypadku siatkówki może potencjalnie prowadzić do uszkodzenia komórek zwojowych [58]. W warunkach prawidłowych glutaminian jest głównym neuroprzebieżnikiem pobudzającym ludzką siatkówkę [14]. W modelu zwierzęcym u szczurów ze zmniejszoną neurotransmisją glutaminianu powodowaną przez blokadę transportera glutaminowo-asparaginowego (GLAST) zaobserwowano zmniejszenie amplitudy fali „b” w ERG w komórkach Müllera [59, 60]. Jak dotąd nie zaobserwowano jednak nadmiaru glutaminianu bezpośrednio prowadzącego do uszkodzenia siatkówki u pacjentów ze schizofrenią [31].

Teorie zakładające udział serotoniny w patogenezie schizofrenii opierają się historycznie na opisach psychomimetycznego wpływu dietyloamidu kwasu lizergowego (LSD), następnie zaś na potwierdzonej klinicznie wyjątkowej skuteczności klozapiny, która wiąże się silniej z receptorami serotoninowymi 5-HT_{2A} niż dopaminowymi D_2 [61]. Nie przeprowadzono dotąd badań oceniających zależność między serotoniną a ERG u ludzi, wyniki badań na zwierzętach przynoszą niejednoznaczne rezultaty. U gołębi w warunkach niedoboru serotoniny obserwowano zmniejszenie amplitudy fali „b”, u kotów zaś zwiększenie amplitudy tej fali [62, 63].

Kolejnymi neuroprzebieżnikami występującymi w siatkówce ssaków są glicyna i kwas gamma-aminomasłowy (GABA). Związane są głównie z procesami hamującymi w komórkach horyzontalnych i dwubiegunowych. Liczne dane wskazują na ich potencjalny udział w patogenezie schizofrenii, nie potwierdzono jednak jak dotąd wpływu tych związków na zaburzenia procesów widzenia u chorych [64, 65].

Jednym z proponowanych mechanizmów wyjaśniających zaburzenia ERG w schizofrenii jest niedobór kwasów omega-3. Kwas dokozaheksaenowy (*Docosohexaenoic Acid* – DHA) znajduje się w dużych ilościach w ośrodkowym układzie nerwowym, szczególnie w zewnętrznych segmentach fotoreceptorów siatkówki [66]. Istnieją doniesienia o niskim poziomie kwasów omega-3 w krwinkach czerwonych pacjentów

ze schizofrenią zarówno nieleczonych, jak i otrzymujących neuroleptyki [67]. W badaniach wykorzystujących spektroskopię rezonansu magnetycznego obserwowano zaburzenia w obrębie fosfolipidów błonowych u pacjentów z nieleczoną schizofrenią [68]. Opisywano także obniżenie poziomu kwasów omega-3 w mózgach chorych na schizofrenię [24]. Na podstawie powyższych obserwacji sugeruje się istnienie związku między kwasami omega-3 a hipotezą dopaminową schizofrenii. Ilościowe zmiany wielonienasyconych kwasów tłuszczowych mają wpływać na poziom dopaminy oraz ilość receptorów D_2 w mózgu [24].

Inne zaburzenia procesów widzenia w schizofrenii

Zaburzenia ostrości widzenia są zjawiskiem powszechnie opisywanym u chorych na schizofrenię, występują, według różnych autorów, z częstością od 26% [69] do 70% [70]; podobnych obserwacji nie poczyniono dla innych zaburzeń psychotycznych [71]. Wydaje się, że opisywane zaburzenia ostrości widzenia mogą znacząco wpływać na wyniki różnych testów przeprowadzanych u chorych ze schizofrenią, głównie w zakresie funkcji poznawczych. Silverstein i wsp. [72] odnotowali znaczące różnice w przetwarzaniu częstotliwości przestrzennych (*spatial frequency processing*) w zależności od nasilenia zaburzeń ostrości widzenia zarówno u chorych, jak i w grupie kontrolnej. Obecność zaburzeń ostrości widzenia (ale bez innych nieprawidłowości, np. neurologicznych) u 4-letnich dzieci matek z wywiadem psychozy znacząco zwiększyła ryzyko rozwoju schizofrenii (ale nie innych psychoz) w późniejszym okresie [73].

U chorych ze schizofrenią częściej obserwuje się także w porównaniu z populacją ogólną inne nieprawidłowości aparatu wzrokowego, takie jak zmętnienie soczewki, zaćmę lub pigmentację rogówki. Zaznaczyć jednak należy, że część z tych nieprawidłowości może mieć charakter wtórny, związany z terapią przeciwpsychotyczną [9].

Innym często występującym u chorych na schizofrenię zaburzeniem jest zez [74]. Zjawisko to jest częściej rozpoznawane w grupie dzieci, u których później rozwinęła się schizofrenia, niż w zdrowej grupie rówieśniczej [75].

Interesujące jest spostrzeżenie, że nie odnotowano przypadków schizofrenii u osób z wrodzoną ślepotą. Autorzy dwóch dużych omówień zajmujących się tym zjawiskiem [76, 77] sugerują występowanie kilku mechanizmów wyjaśniających ten fenomen. Wrodzona ślepotą powoduje wyeliminowanie charakterystycznych dla schizofrenii zaburzeń widzenia i spostrzegania, utrata zdolności oceny otoczenia za pomocą wzroku zostaje skompensowana większą sprawnością pozostałych zmysłów, co prowadzi do reorganizacji struktury kory mózgowej na wczesnych etapach jej dojrzewania. U osób niewidzących od urodzenia obserwuje się obniżoną elastyczność funkcji językowych oraz mniej dynamiczną kontrolę nad ciałem, oba te zjawiska mogą chronić przed charakterystycznymi dla schizofrenii zaburzeniami myślenia i samoświadczania. Pojawienie się ślepoty w późniejszym okresie (w kilku pierwszych miesiącach życia) nie pełni już takiej funkcji ochronnej, podobnie jak wrodzona utrata innych funkcji zmysłowych, np. wrodzona głuchota. Wrodzona ślepotą nie zmniejsza ryzyka rozwoju innych schorzeń psychicznych, co dodatkowo może potwierdzać niezwykle istotny związek między procesami widzenia a rozwojem schizofrenii.

Podsumowanie

W porównaniu z innymi metodami badania ośrodkowego układu nerwowego ocena siatkówki jest łatwa, nieinwazyjna, niebolesna, szybka i tania. Pozbawione osłonki mielinowej włókna nerwowe siatkówki stanowią specyficzny model anatomiczny pozwalający traktować siatkówkę jako „okno mózgu” [78]. Pojawiające się nowe metody diagnostyczne umożliwiają coraz dokładniejsze jej obrazowanie strukturalne i czynnościowe. Do szerszego wykorzystania w kontekście związku schizofrenii z funkcją układu wzrokowego nadaje się szczególnie elektroretinografia generowana wzorcem (*Pattern Electroretinogram* – PERG), oceniająca funkcję komórek zwojowych z możliwością oceny transmisji dopaminergicznej [28].

Nieprawidłowości strukturalne i czynnościowe u chorych na schizofrenię dotyczą praktycznie całej drogi wzrokowej, od siatkówki do kory mózgowej. Zmiany powstają najprawdopodobniej na wczesnych etapach kształtowania się mózgu, zgodnie z teorią neurorozwojową schizofrenii [79]. Czynniki, które mogą zaburzać kształtowanie się układu wzrokowego z neuroektodermy w okolicach 4. tygodnia ciąży i w konsekwencji odpowiadać za późniejsze anomalie obserwowane w schizofrenii, są bardzo różnorodne. Mogą one obejmować czynniki genetyczne, substancje neurotroficzne (kwas retinowy), wpływy środowiskowe (infekcje wirusowe, alkohol) i wiele innych, utrudniając rozwój mózgu i struktur wizualnych [13].

Piśmiennictwo

1. Nasrallah HA, Tandon R, Keshavan M. *Beyond the facts in schizophrenia: Closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment*. Epidemiol. Psychiatr. Sci. 2011; 20(4): 317–327.
2. Chue P, Lalonde JK. *Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: Emerging pharmacological treatment options*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2014; 10: 777–789.
3. Chong HY, Teoh SL, Wu D, Kotrium S, Chiou CH, Chaiyakunapruk N. *Global economic burden of schizophrenia: A systematic review*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2016; 12: 357–373.
4. Gałęcki P, Szulc A. *Psychiatria*. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2018.
5. Cohen M. *Ocular findings in 323 patients with schizophrenia: A preliminary report*. Arch. Ophthalmol. 1949; 41(6): 697–700.
6. Venables PH, Tizard J. *The effect of stimulus light intensity on reaction time of schizophrenics*. Br. J. Psychol. 1956; 47(2): 144–147.
7. Torbus-Paluszczak M, Łabuz-Roszak B. *Optical coherence tomography in the diagnostics of neurodegenerative diseases*. Adv. Psychiatry Neurol. 2018; 27(4): 334–342.
8. Hosak L, Sery O, Sadykov E, Studnicka J. *Retinal abnormalities as a diagnostic or prognostic marker of schizophrenia*. Biomedical Papers 2018; 162(3): 159–164.
9. Silverstein M, Rosen R. *Schizophrenia and the eye*. Schizophr. Res. Cogn. 2015; 2(2): 46–55.
10. Masland RH. *The fundamental plan of the retina*. Nat. Neurosci. 2001; 4: 877–886.
11. Mitrosz K. *Zastosowanie Spektralnej Optycznej Koherentnej Tomografii (SOCT) do oceny siatkówki u pacjentów przed i po operacji witrektomii tylnej wykonanej z powodu odwarstwienia siatkówki*. Rozprawa doktorska. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk; 2016.

12. Boyce PR. *Human factor in lighting*, 2nd ed. New York: Taylor & Francis; 2003.
13. Gagné AM, Hébert M, Maziade M. *Revisiting visual dysfunctions in schizophrenia from the retina to the cortical cells: A manifestation of defective neurodevelopment*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2015; 62: 29–34.
14. Adams S, Nasrallah A. *Multiple retinal anomalies in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2018; 195: 3–12.
15. Meier M, Shalev I, Moffitt T, Kapur S, Keefe R, Wong T i wsp. *Microvascular abnormality in schizophrenia as shown by retinal imaging*. Am. J. Psychiatry 2013; 170(12): 1451–1459.
16. Ohlsen R, Gaughran F. *Schizophrenia: A major risk factor for cardiovascular disease*. Brit. J. Cardiac Nurs. 2011; 6(5): 5.
17. Meier M, Gillespie N, Hansell N, Hewitt A, Hickie I, Lu Y i wsp. *Retinal microvessels reflect familial vulnerability to psychotic symptoms: A comparison of twins discordant for psychotic symptoms and controls*. Schizophr. Res. 2015; 164(1–3): 47–52.
18. Shalev I, Moffitt T, Wong T, Meier M, Houts R, Ding J i wsp. *Retinal vessel caliber and lifelong neuropsychological functioning: Retinal imaging as an investigative tool for cognitive epidemiology*. Psychol. Sci. 2013; 24(7): 1198–1207.
19. Gerbaldo H, Thaker G, Tittel PG, Layne-Gedge J, Moran M, Demisch L. *Abnormal electroretinography in schizophrenic patients with a history of sun gazing*. Neuropsychobiology 1992; 25(2): 99–101.
20. Warner R, Laugharne J, Peet M, Brown L, Rogers N. *Retinal function as a marker for cell membrane omega-3 fatty acid depletion in schizophrenia: A pilot study*. Biol. Psychiatry 1999; 45(9): 1138–1142.
21. Balogh Z, Benedek G, Keri S. *Retinal dysfunctions in schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2008; 32(1): 297–300.
22. Hébert M, Gagné AM, Paradis ME, Jomphe V, Roy MA, Mérette C i wsp. *Retinal response to light in young nonaffected offsprings at high genetic risk of neuropsychiatric brain disorders*. Biol. Psychiatry 2010; 67(3): 270–274.
23. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, Émond C, Gagné AM, Sasseville A i wsp. *Light evoked potentials measured by electroretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia*. Schizophr. Res. 2015; 162(1–3): 294–295.
24. Ohara K. *The n-3 polyunsaturated fatty acid/dopamine hypothesis of schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2007; 31(2): 469–474.
25. McNamara RK, Strawn JR. *Role of long-chain omega-3 fatty acids in psychiatric practice*. PharmaNutrition. 2013; 1(2): 41–49.
26. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. *Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 1986; 83(11): 4021–4025.
27. Lavoie J, Illiano P, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, Hébert M. *The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: Potential relevance to psychiatric disorders*. Biol. Psychiatry 2014, 75(6): 479–486.
28. Schwitzer T, Schwan R, Bernardin F, Jeanted C, Angioi-Duprez K, Laprevote V. *Commentary: Anatomical constitution of sense organs as a marker of mental disorders*. Front. Behav. Neurosci. 2016; 10: 56.
29. Samani N, Proudlock F, Siram V, Suraweera Ch, Hurchinson C, Nelson Ch i wsp. *Retinal layer abnormalities as biomarkers of schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2018; 44(4): 876–885.
30. Ascaso F, Cabezón L, Quintanill M, Galve L, López-Antón R, Cristóbal J i wsp. *Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report*. Eur. J. Psychiat. 2010; 24(4): 227–235.

31. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V. *Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: Evidence from optical coherence tomography*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54(12): 7785–7792.
32. Ascaso FJ, Rodriguez-Jimenez R, Cabezón L, López-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C. *Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes*. Psychiatry Res. 2015; 229(1–2): 230–236.
33. Chu EM, Kolappan M, Barnes TR, Jouce EM, Ron MA. *A window into the brain: An in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography*. Psychiatry Res. 2012; 203(1): 89–94.
34. Celik M, Kalenderoglu A, Sevqi Karadeg A, Bekir Egilmez O, Han-Almis B, Şimşek A. *Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Finding from spectral optical coherence tomography*. Eur. Psychiatry 2016; 32: 9–15.
35. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. *Glutamate neurocircuitry: Theoretical underpinnings in schizophrenia*. Front. Pharmacol. 2012; 3: 195.
36. Akarsu S, Torun D, Bolu A, Erdem M, Kozan S, Ak M i wsp. *Mitochondrial complex I and III gene mRNA levels in schizophrenia, and their relationship with clinical features*. J. Mol. Psychiatry 2014; 2(1): 6.
37. Selemon LD, Begović A. *Stereologic analysis of the lateral geniculate nucleus of the thalamus in normal and schizophrenic subjects*. Psychiatry Res. 2007; 151(1–2): 1–10.
38. Lesch A, Bogerts B. *The diencephalon in schizophrenia: Evidence for reduced thickness of the periventricular grey matter*. Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci. 1984; 234(4): 212–219.
39. Luck SJ, Gold JM. *The construct of attention in schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2008; 64(1): 34–39.
40. Byne W, Fernandes J, Haroutunian V, Huacon D, Kidkardnee S, Kim J i wsp. *Reduction of right medial pulvinar volume and neuron number in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2007; 90(1–3): 71–75.
41. Buchsbaum MS, Buchsbaum BR, Hazlett EA, Haznedar MM, Newmark R, Tang CY i wsp. *Relative glucose metabolic rate higher in white matter in patients with schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2007; 164(7): 1072–1081.
42. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. *Primary visual cortex volume and total neuron number are reduced in schizophrenia*. J. Comp. Neurol. 2007; 501(2): 290–301.
43. Narr KL, Toga AW, Szeszko Ph, Thompson PM, Woods RP, Robinson D i wsp. *Cortical thinning in cingulate and occipital cortices in first episode schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2005; 58(1): 32–40.
44. Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Woermann FG, Miller DH i wsp. *Neuropathological abnormalities in schizophrenia: Evidence from magnetization transfer imaging*. Brain 2001; 124(5): 882–892.
45. Uranova NA, Zimina IS, Vikhrevva OV, Krukov NO, Rachmanova VI, Orlovskaya DD. *Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia*. World J. Biol. Psych. 2010; 11(3): 567–578.
46. O'Driscoll GA, Callahan BL. *Smooth pursuit in schizophrenia: A meta-analytic review of research since 1993*. Brain Cogn. 2008; 68(3): 359–370.
47. Holzman PS, Proctor LR, Hughes DW. *Eye-tracking patterns in schizophrenia*. Science 1973; 181(4095): 179–181.
48. Strzelecki D, Rebe-Jabłońska J. *Zmiana parametrów elektrookulograficznych u chorych na schizofrenię leczonych glicyną. Wyniki prospektywnego badania otwartego*. Psychiatr. Psychol. Klin. 2009; 9(4): 223–232.

49. Hong LE, Tagamets M, Avila M, Wonodi I, Holcomb H, Thaker GK. *Specific motion processing pathway deficit during eye tracking in schizophrenia: A performance-matched functional magnetic resonance imaging study*. Biol. Psychiatry 2005; 57(7): 726–732.
50. Desco M, Gispert JD, Reig S, Sanz J, Pascau J, Sarramea F i wsp. *Cerebral metabolic patterns in chronic and recent-onset schizophrenia*. Psychiatry Res. 2003; 122(2): 125–135.
51. Buchsbaum MS, Nenadic I, Hazlett EA, Spiegel-Cohen J, Fleischman MB, Akhavan A i wsp. *Differential metabolic rates in prefrontal and temporal Brodmann areas in schizophrenia and schizotypal personality disorder*. Schizophr. Res. 2002; 54(1–2): 141–150.
52. Yazulla S, Studholme KM. *Volume transmission of dopamine may modulate light-adaptive plasticity of horizontal cell dendrites in the recovery phase following dopamine depletion in goldfish retina*. Vis. Neurosci. 1995; 12(5): 827–836.
53. Popova E, Kuppenova P. *Effects of dopamine receptor blockade on the intensity-response function of ERG b- and d-waves in dark adapted eyes*. Vision Res. 2013; 88: 22–29.
54. Chen Y, Levy DL, Sheremata S, Nakayama K, Matthyse S, Holzman PS. *Effects of typical, atypical and no psychotic drugs on visual contrast detection in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2003; 160(10): 1795–1801.
55. Kelemen O, Kiss I, Benedek G, Kéri S. *Perceptual and cognitive effects of antipsychotics in first-episode schizophrenia: The potential impact of GABA concentration in the visual cortex*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2013; 47: 13–19.
56. Marmor MF, Hock P, Schechter G, Pfefferbaum A, Berger PA, Maurice R. *Oscillatory potentials as a marker for dopaminergic disease*. Doc. Ophthalmol. 1988; 69(3): 255–261.
57. Massey SC, Miller RF. *N-methyl-D-aspartate receptors of ganglion cells in Rabbit retina*. J. Neurophysiol. 1990; 63(1): 16–30.
58. Goff DC, Coyle JT. *The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2001; 158(9): 1367–1377.
59. Harada T, Harada C, Watanabe M, Inoue Y, Sakagawa T, Nakayama N i wsp. *Functions of the two glutamate transporters GLAST and GLT-1 in the retina*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 1998; 95(8): 4663–4666.
60. Barnett NL, Pow DF. *Antisense knockdown of GLAST, a glial glutamate transporter, compromises retinal function*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41(2): 585–591.
61. Yamada S. *The role of serotonin in schizophrenia*. <http://www.medscape.org/viewarticle/423111> (dostęp: 17.07.2020).
62. Porciatti V, Bagnoli P, Alesci R, Fontanesi G. *Pharmacological dissociation of the b-wave end pattern electroretinogram*. Doc. Ophthalmol. 1987; 65(3): 377–383.
63. Porciatti V, Alesci R, Bagnoli P, Signorini G, Raffaelli A. *Serotonin depletion modifies the pigeon electroretinogram*. Doc. Ophthalmol. 1989; 72(1): 93–100.
64. Yamamori H, Hashimoto R, Fujita Y, Numata S, Yasuda Y, Fujimoto M i wsp. *Changes in plasma d-serine, l-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment*. Neurosci. Lett. 2014; 582: 93–98.
65. Stan AD, Lewis DA. *Altered cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: Insights into novel therapeutic strategies*. Curr. Pharm. Biotechnol. 2012; 13(8): 1557–1562.
66. Benolken RM, Anderson RE, Wheeler TG. *Membrane fatty acid associated with the electrical response in visual excitation*. Science 1973; 182(4118): 1253–1254.
67. Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, Wanders RJ, Beveren van NJ, Haan de L. *Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: A meta-analysis*. Psychiatry Res. 2013; 207(1–2): 1–12.

68. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG i wsp. *Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy.* Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48(6): 563–568.
69. Souza VB, Moura Filho FJ, Souza FG, Rocha CF, Furtado FA, Gonçalves TB i wsp. *Cataract occurrence in patient treated with antipsychotic drugs.* Rev. Bras. Psiquiatr. 2008; 30(3): 222–226.
70. Smith D, Pantelis C, Mcgrath J, Tangas C, Copolov D. *Ocular abnormalities in chronic schizophrenia: Clinical implications.* Aust. N. Z. J. Psychiatr. 1997; 31(2): 252–256.
71. Viertiö S, Laitinen A, Perälä J, Saarni SI, Koskinen S, Lönnqvist J i wsp. *Visual impairment in person with psychotic disorder.* Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2007; 42(11): 902–908.
72. Silverstein S, Keane B, Papatomas T, Lathrop K, Kourtev H, Feigenson K i wsp. *Processing of spatial-frequency altered faces in schizophrenia: Effects of illness phase and duration.* PLoS One. 2014; 9(12): e114642.
73. Schubert EW, Henriksson KM, Mcneil TF. *A prospective study of offspring of women with psychosis: Visual dysfunction in early childhood predicts schizophrenia-spectrum disorders in adulthood.* Acta Psychiatr. Scand. 2005; 112(5): 385–393.
74. Yoshitsugo K, Yamada K, Toyota T, Aoki-Suzuki M, Minabe Y, Nakamura K i wsp. *A novel scale including strabismus and 'cuspidal ear' for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies.* Psychiatry Res. 2006; 145(2–3): 249–258.
75. Schiffman J, Maeda JA, Hayashi K, Michelsen N, Sorensen HJ, Ekstrom M i wsp. *Premorbid childhood ocular alignment abnormalities and adult schizophrenia-spectrum disorder.* Schizophr. Res. 2006; 81(2–3): 253–260.
76. Landgraf F, Osterheider M. *“To see or not to see: that is the question”. The “Protection-Against-Schizophrenia” (PaSZ) model: Evidence from congenital blindness and visuo-cognitive aberrations.* Front. Psychol. 2013; 4: 252.
77. Silverstein SM, Wang Y, Keane BP. *Cognitive and neuroplasticity mechanism by which congenital or early blindness may confer a protective effects against schizophrenia.* Front. Psycho. 2012; 3: 624.
78. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Pinkhardt EH, Lauda F, Kassubek J i wsp. *From imaging the brain to imaging the retina: Optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia.* Schizophr. Bull. 2016; 41(1): 9–14.
79. Fatemi SH, Folsom TD. *The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited.* Schizophr. Bull. 2009; 35(3): 528–548.

Adres: Paweł Wójciak
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
e-mail: p.wojciak@ump.edu.pl

Otrzymano: 5.07.2019
Zrecenzowano: 13.11.2019
Otrzymano po poprawie: 23.11.2019
Przyjęto do druku: 30.11.2019