

Posztmortem vizsgálatok eredményei a szkizofrénia kutatásban

BALLA PETRA ÉS FRECSKA EDE

DE OEC Pszichiátriai Tanszék, Debrecen

A szerzők összefoglalják a szkizofréniával kapcsolatos morfológiai ismereteket a makroszkópos leletektől a molekuláris elváltozásokig. Több mint 100 éve vannak ismereteink a szkizofrén agyról. Ismert a kérgi és szubkortikális regionális szürkeállomány térfogat- és denzitáscsökkenése, a fehérállományi léziók, melyek kapcsán fellépő diszkonnektivitás a szkizofrénia patológiájának egyik lényeges eleme. A makroszkópos elváltozásokat tekintve legfontosabb a temporális lebeny, a prefrontális cortex, a gyrus temporalis superior, az anterior gyrus cinguli és a planum temporale volumencsökkenése. Ez utóbbi a hemiszfériális aszimmetriacsökkenés tekintetében is jelentős, melyet a kórkép fontos jellemzőjének tartanak. Mára ismertté vált számos mikroszkópos elváltozás, különösen a neuropil eltérések, az axonális és dendritikus elváltozások, és a szinapszisok kiterjedt funkcionális és strukturális eltérései. Az elváltozás hátterében számos mechanizmus (migrációs zavar, megváltozott pruning, károsodott neuroplaszticitás) bizonyított, számos bizonyításra vár. Jelentős kutatási eredmények gyűltek össze az agyi energiaháztartás, lipidanyagcsere, illetve a proteomikus leletek tekintetében. Jelenleg ellentmondásosak a fenti elváltozások kialakulása és az antipszichotikum medikáció kapcsolatára vonatkozó ismereteink.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2011; 13(4): 219-227; doi: 10.5706/nph20112005*)

Kulcsszavak: szkizofrénia, posztmortem, morfológia, szinapszis, pruning, likvor

A szkizofrénia több mint egy évszázada áll a pszichiátria érdeklődésének középpontjában. A leíró pszichiátriát a múlt század fordulóján E. Kraepelin munkásságával váltotta fel a tudományos elmeokortan. Az első posztmortem szövettani vizsgálatokra ő kérte fel A. Alzheimer. Ma már tudjuk, hogy a szkizofréniára nem jellemző klasszikus szövettanilag azonosítható neuropatológia, és a 100 év alatt összegyűlt neuropatológiai leletek között patogén mikroszkopikus jellemzőt a mai napig nem találunk (Keshavan et al, 2008). A kraepelini egységes betegségszemlélet évtizedeken át vitte előre a tudományt, de heterogén zavar lévén számtalan fenotípusos megjelenéssel, komplex molekuláris patofiziológiával kell számolnunk. Jelen közleményben a klasszikus vizsgálmódszer, az agypatológia eredményeit foglaljuk össze, mely ma már nem nélkülözi a modern hisztokémiai, molekuláris biológiai eszközöket sem. Áttekintésünket a makroszkópos leletekkel kezdjük, majd szövettani, végül a molekuláris eredményeket tekintjük át, érintve számos etiológiai hipotézis mellett szóló érveket, illetve a korlátokat.

A szkizofrénia progresszív agyi kórkép elképzelése Kraepelinig nyúlik vissza. Kraepelin a korai kezdetű szkizofréniát progresszív mentális hanyatlással járó demenciának tartotta a frontális és temporális

neokortexek degenerációja miatt (Olabi et al, 2011; Borgwardt et al, 2009). Megfigyeléseit az 1900-as évektől kezdve számos pneumoencephalográfiás vizsgálat követte, évekkel megelőzve a CT-t. Számos vizsgálat azt mutatta, hogy a krónikus szkizofrén betegek szignifikánsan nagyobb kamramérettel rendelkeznek, illetve a kamratágulat és az agyállomány csökkenés az életkor és a betegség tartam előrehaladtával fokozódik (Borgwardt et al, 2009; O'Daly et al, 2007; Olabi et al, 2011; Matcheri et al, 2008). Ezt követően évtizedeken át háttérbe szorult Kraepelin organikus szemlélete, a szkizofréniát nem tartották agyi kórképnek, a diagnózist elvetették, ha valamilyen organikus károsodás volt kimutatható az agyban. A betegség reaktív jellege, környezeti, pszichológiai tényezők szerepe került előtérbe. 1976 mérföldkőnek számított, amikor az új CT technológia felhasználásával Crow és kollégái jelentősen megnagyobbodott kamraméretekről számoltak be (Borgwardt et al, 2009), ez új irányt mutatott a kutatásban (Rethelyi, 2011).

MAKROSKÓPOS LELETEK

A metaanalízisek arra utalnak, hogy az egész agy, illetve a GM volumene csökken, a kamratérfogat pedig nő

szkizofréniában. Globális és regionális volumenváltozások is kimutathatók (Keshavan et al, 2008). Egy vizsgálatban a betegcsoport teljes agy volumene 1,02%-al kisebb volt, a GM (2.77%) és a WM (1.25%) volumene csökkent, az összlíkvortér 5,67%-kal volt nagyobb a kontrollhoz képest (O'Daly et al, 2007). Wright és mtsai (2000) egy metaanalízisben az oldalkamra volumen 16%-os növekedését írták le. A regionális elváltozások tekintetében elmondható, hogy a temporális lebeny összterfogatában arányaiban nagyobb redukciónak lehetett kimutatni, különösen az MTL struktúráiban (hippocampus és amygdala) (Chance et al, 2002; van Haren et al, 2008). Az MTL és a superior temporális lebeny (specifikusnak tekinthető progresszív csökkenés) elváltozásain kívül különösen a prefrontális területek és a thalamus tömegének csökkenése egyértelmű. A frontális lebeny és a medialis temporalis kéreg térfogatcsökkenése progresszív elváltozásként ismert. Ezen agyi területek kutatásának szerteágazó irodalmára jelen cikkben csak röviden tudunk kitérni.

Az STG egy különösen fontos agyterület, számos fontos struktúrát tartalmaz, illetve része a temporális limbikus agyi régiókhöz kapcsolódó neuronhálózatnak, mely régióknak alapvető szerepük van a beszéd-képzésben, értelmezésben, és ön-monitorozásban. Strukturálisan és funkcionálisan is két alrégiója különíthető el. Az elülső része a temporális poláris kortex, a dorzális felszín a Heschl gyrus (primer hallókéreg), a planum temporale (auditoros asszociációs kortikális areák) és a planum polare alkotják. Mindezen terület, illetve neuronhálózat zavara kialakulhat szkizofréniában, és szoros kapcsolatban áll a kórkép két pozitív tünetével, az akusztikus hallucinációkkal és a gondolkodászavarral (Sun et al, 2009). Az STG volumene a pozitív tünettől, az MTL redukciónak a memóriahianyatlással (Keshavan et al, 2008), a gyrus fusiformis térfogatcsökkenésével pedig a negatív tünettől korrelál (O'Daly et al, 2007). A prefrontális kéregvastagság csökkenése is jelentős a tünettépzésben. Szelektív csökkenést írtak le a bilaterális inferior frontális kéreg területén. Az anterior cingulum állományvesztése is jelentős (pl. Lieberman et al, 2006; Keshavan et al, 2008). Csökkenést jeleztek a bal occipitalis lebenynél is (Lieberman et al, 2006).

Kapcsolatot mutattak ki az oldalsó agykamra mérete és az STG térfogatcsökkenése között - ez arányos volt a pszichotikus és a negatív tünettől. Ezen agyterület változását egészséges elsőfokú rokonokban is dokumentálták, ami a szkizofréniakockázat jelzője lehet. A legkonzisztensebb eredmények egyike az agykamrák progresszív megnagyobbodása. A bal hátsó szarv elmozdulása a legkifejezettebb a felső ventri-

kuláris felszínen és a nucleus caudatus közelében, ez degeneratív kórképekre emlékeztet. A 3. agykamra is tágul, ez kevésbé kutatott, de mivel ez a struktúra közel van a thalamushoz, ez is a thalamusdiszfunkció mellett szól (Lieberman et al, 2006). A megnagyobbodott agykamrák szerepét tételezik fel a figyelemzavarban, a végrehajtó funkciók zavarában, illetve a premorbid kognitív funkcionálásban (Spoletini et al, 2009). A kamratérfogat növekedése a kamrák melletti WM térfogatcsökkenésével következtében alakul ki. Metaanalízisek eredményei szerint a WM változások inkább regionálisak, mint globálisak (Olabi et al, 2011).

Változatos morfológiai leletek jellemzik az insulát. A legtöbb vizsgálat bilaterális és progresszív GM csökkenést talált, de leírtak lateralizált elváltozásokat és változatlan állapotot is (O'Daly et al, 2007; Wylie és Tregellas, 2010).

A cerebellumban is csökkent szürkeállományt találtak, melynek a kognitív folyamatokban, diszkrét neurológiai tünetekben (koordináció zavar, abnormális testtartás és propiocepció, károsodott pislogás) lehet szerepe (Spoletini et al, 2009). Térfogatcsökkenést mutattak ki továbbá a thalamusban (Keshavan et al, 2008). A bazális ganglionok tekintetében 25 vizsgálatból 17 számolt be térfogati különbségekről, néhányan növekedést találtak (Lieberman et al, 2006).

WM struktúrák, mint a corpus callosum, cingulum, a fasciculus arcuatus és fasciculus uncinatus redukciónak is kimutatták szkizofrén betegekben és WM abnormalitások azonosíthatók a hozzátartozókban is. A WM alterációk korrelálnak a kognitív hanyatlással (Keshavan et al, 2008). A corpus callosum az emberi agy legnagyobb kommissúrája, központi szerepet játszik a szkizofréniában hipokonnekciós és diszkonnekciós modelljeiben (Rotarska-Jagiela et al, 2008). Az eredmények egyelőre változatosak. Számos vizsgálat talált abnormalitásokat a corpus callosum alakja, mérete, denzitása, szerkezete, funkciója és lokalizációja (betegekben dorzálisabb) terén. Mivel elhelyezkedése nagyrészt a szomszédos WM szakítóerői és a körülvevő térfogatok által meghatározott, ezért a szkizofréniában észlelhető kaudálisabb elhelyezkedést a kamramegnagyobbodással és a parietális GM csökkenéssel lehet magyarázni. Rossz prognózisú betegekben ez a jelenség kifejezettebb (Mitelman et al, 2009). A kallozális régiók eltérései nem azonos mértékűek. A genu a frontális lebennyel kommunikál, az isthmus a szomatoszenzoros és auditoros areákat köti össze, míg a splenium temporális, parietális és occipitális kortex irányú rostokat tartalmaz (Mitelman et al, 2009).

Az elváltozások arányait szemlélteti Shenton és mtsai összefoglalója (2001), ahol enyhe, de konzisztens elváltozásokat írtak le: kamratágulat a vizsgálatok 80%-ában, a III. agykamra tágulata (73%), illetve a medialis (74%) és a superior temporális lebeny abnormalitása (100%), frontális lebeny eltérések (53%), különösen a prefrontális kortex és az orbitofrontális régiók esetében. Ezek mellett találtak eltéréseket a parietális lebenynél is (60%), különösen az alsó rész esetében. A szubkortikális eltérések adatai változatosak (42-92%) a vizsgált struktúrától függően, a cerebellum esetében ez 31%. Nagy kockázatú (pl. elsőfokú rokon) egyéneknél fokozott jobb prefrontális gyrifikációt, mások gyengébben fejlett bal paracingularis barázdát írtak le.

Az agyszövetcsökkenés lehetséges okaként felmerültek az antipszichotikumok, bár néhány strukturális eltérés már a betegség kialakulásakor egyértelműen kimutatható (teljes agy csökkenés, hippocampus), és viszonylag független a gyógyszerhatástól (Keshavan et al, 2008). Posztmortem vizsgálatok általában nem jeleztek kapcsolatot a terápia intenzitása és a szövetváltozások között, kontrollált állatkísérletes vizsgálatokban viszont a neuroleptikummal kezelt állatok agyának közel 10%-os megkisebbedését észlelték (Andreasen et al, 2011; Borgwardt et al, 2009). Az, hogy a progresszív agyi elváltozások milyen mértékben a neuroleptikus hatás direkt következményei, még kérdés. Többet közöltek azonban olyan utánkötéses eredményeket, ahol a gyógyszermentes betegpopulációnál nagyobb mértékű volt a szürkeállomány veszteség, mint gyógyszert szedő betegeknél (Borgwardt et al, 2009, van Haren et al, 2008). Kimutatták, hogy elsősorban a bazális ganglionok mérete változott meg krónikus AP medikációt követően (Meisenzahl et al, 2008). Az EGA-k növelik, az MGA-k csökkentik a bazális ganglionok (leginkább a caudatus) volumenét. Nem tisztázott, hogy az EGA-k neurotoxicitása vagy az MGA-k neuroprotektív hatása okozza-e a különbséget (Keshavan et al, 2008). Néhány vizsgálat azonban antipszichotikus kezelés nélkül is talált volumennövekedést (Lieberman et al, 2006).

A legfrissebb vizsgálatok a szkizofrénia hátterében interregionális interakciók szerepét tételezik fel, nem pedig adott régiók abnormalitását. A strukturális eltérések szétszórt mintázata a neuronális körök abnormalitásának koncepcióját támasztja alá, mely szerint az érintett régiók nem feltétlenül helyezkednek el anatómiailag közel egymáshoz, de funkcionálisan mindenképpen kapcsolódnak egymáshoz (diszkonnektivitás hipotézis) (Smesny

et al, 2010). A diszkonnektív hipotézist támasztják alá a mielinhüvely (Uranova et al, 2001) és az oligodendroglia abnormalitásait mutató posztmortem vizsgálatok (Hoff et al, 2003), valamint a mielinizációban érintett gének csökkent expressziója is (Hakak et al, 2001; Spoletini et al, 2009). Továbbá fokozott neuronsűrűséget és a neuropil redukcióját találtak a frontális, temporális és limbikus területeken, amely csökkent konnektivitásra utal a területek között (Lieberman et al, 2006). A szkizofrén agyi elváltozásoknak van egy neuroprogresszív komponense: a betegségkezdetet követő szövetvolumen-csökkenés. A progresszív agyi elváltozások a WM-et erőteljesebben érintik, mint a GM-et. Ez a kutatási eredmény is alátámasztja azt a most már egyre több evidenciával alátámasztott feltételezést, miszerint a szkizofrénia az abnormalis strukturális konnektivitás zavara (Andreasen et al, 2011). Szkizofréniaiban progresszív elváltozásokat találtunk mindkét frontális lebenyben és a thalamusban; a prefrontális kéreg a legfőbb inputjait a thalamusból kapja. Szkizofréniaiban ezek az egymással szorosan összefüggő régiók már az első epizód alatt megfogyatkoznak, későbbiekben pedig folytatódik a volumenredukció. Másik fontos diszkonnektív vonatkozása lehet a szkizofrénia a gyrus cinguli és az ahhoz kiterjedten kapcsolódó agyterületek közötti konnektív zavar. A szomszédos anterior cinguláris kortex (ACC) funkcionális és strukturális abnormalitásairól számoltak be számos neuroimaging, posztmortem és hisztopathológiai vizsgálatban (Paillere-Martinot et al, 2001, Fujiwara et al, 2007).

A legjobban alátámasztott etiológiai faktor az örökletesség. Az agytérfogot és strukturális paraméterek öröklődnek, iker és családvizsgálatok azt mutatják, hogy a betegek egészséges hozzátartozóiban is kimutathatók eltérések (leginkább az amygdala-hippocampus és thalamus régiókban, illetve a jobb prefrontális területen találtak progresszív volumenredukciót rokonokban), bár ezek kevésbé kifejezettek és a környezeti tényezőknek is jelentős szerep jut (van Haren et al, 2008; Keshavan et al, 2008; Vereczkei és Mirnics, 2011). Az adatok szerint a WM térfogat csökkenése szkizofrénia irányában megnövekedett genetikai rizikót jelentett, míg a GM csökkenés környezeti rizikófaktorokhoz volt inkább köthető (van Haren et al, 2008).

Az agy volumenredukciójának felismerése máig eldöntetlen kérdést, vitát indított el. A 20. század fordulóján elfogadott neurodegeneratív elméletét évtizedeken át kiszorította a kórkép neurodevelopmentális elképzelése (Tenyi, 2011). Számos kérdésre azonban

a neurodevelopmentális elmélet nem ad választ. A progresszív strukturális agyi elváltozások meglétének eldöntése szkizofréniában azért igen fontos, mert meghatározza, hogy neurodevelopmentális vagy neurodegeneratív kórképről van-e szó. Ezt a kérdést a mai tudásunkkal még nem tudjuk megválaszolni.

Progresszív folyamatra utalnak Davis és mtsai (1998) longitudinális vizsgálati eredményei, melyben rossz prognózisú betegek esetén szignifikánsan nagyobb kamratágulatot találtak a jó prognózisú, de szintén szkizofrén betegekhez képest 5 év után. Más szerzők (Van Haren et al, 2008) az agyállomány csökkenés korfüggő változásait (progresszióját) mutatták ki, mely szerint szkizofréniában a 3-4. életévizedben végbemenő agyi érés folyamata károsodott. Vizsgálataink szerint az életkor emelkedésével a szürkeállományi volumenváltozások egyre kifejezettebbé válnak, ami a csökkenés progresszív, nem lineáris jellegére utal. Kedvezőtlen kimenetelű betegek esetében nagyobb mértékű volt a cerebrális volumencsökkenés (Van Haren et al, 2008).

A degeneratív eltérések elleni fő érv a posztmortem gliózis konzisztens hiánya, illetve az, hogy a kamratérfogat-változások nem korrelálnak a betegség-hosszal, és a kamramegnagyobbodás már az első hospitalizáció alatt is kimutatható. Tehát a ventrikuláris megnagyobbodás neurodevelopmentális jellegű, nem pedig a kortikális atrófia bizonyítéka. Az eltérések a betegségkezdet idején a legmarkánsabbak (Borgwardt et al, 2009).

A neuropeptid-abnormalitások is neurodevelopmentális zavarra utalhatnak szkizofréniában (Powchik et al, 1998). A neurodevelopmentális modell a sérülékeny gének és a korai környezeti stresszorok oki szerepét tételezi fel az agyfejlődési zavar hátterében, mely évtizedekkel később a szkizofrénia manifesztálódásához vezet (Tenyi, 2011). Ezt támasztják alá azok a megfigyelések, miszerint szülészeti komplikációk, abnormális korai posztnatális agyi érés és szinaptogenezis a későbbiekben szkizofrénia kialakulásához vezethetnek (Olabi et al, 2011). Andreasen kognitív diszmetria teóriája szerint (1997) a szkizofrénia egy neurodevelopmentális zavar, mely a prefrontális-thalamikus-cerebelláris hurok deficitjének következménye (Andreasen, 1997; Meisenzahl et al, 2008). A betegség neurodevelopmentális természete mellett szól az az egyértelmű tény, hogy már a betegség első epizódja során is számos különböző agyi abnormalitás mutatható ki: csökkent agytérfogat, frontális és temporális lebeny méret, thalamus méret, hippocampalis formáció, fehérállomány megfogyatkozás, illetve megszorodott likvor az agy felszínén,

illetve az agykamrákban (Andraesen et al, 2011). Andreasen és mtsai (2011) leírják, hogy a szkizofrénia fenotípusosan diverz a neurális szinten, a progresszív agyi elváltozások a betegek csak egy részében jelentkeznek. Ez az alcsoport talán a szkizofrén betegek egy biológiailag világosan elkülöníthető alpopulációját jelenti, ezek az egyének neuroprogresszív szkizofréniában szenvednek, melynek eltérő patofiziológiája, molekuláris és sejtbiológiája van (Andreasen et al, 2011). Az utánkövetéses vizsgálatok azt jelzik, hogy a kamratágulattal rendelkező betegek túlnyomóan negatív tüneteket és csökkent funkcionálást mutatnak, míg a kamratágulattal nem rendelkező betegekre inkább pozitív tünetek és normál szenzorium a jellemző. Továbbá kamratágulat jellemző a kezeletlen, első shubos betegekre, ami azt jelzi, hogy az eredmények nem a betegség progressziójának vagy a medikációnak a következményei. A kamratágulatot az agyszövet átfogó, átlagosan 3%-os csökkenése kíséri, bár úgy tűnik, hogy a kamratágulat mértéke és az agy volumenének csökkenése nem korrelálnak egymással (Faludi és Mirnics, 2011). Borgwardt és mtsai (2009) azt írják, hogy a progresszív fronto-temporális szürkeállomány csökkenés és fronto-parietális fehérállományexpanszió szkizofréniában a betegség rossz prognózisú krónikus stádiumaival áll összefüggésben. Egyre nyilvánvalóbb az is, hogy a krónikus szkizofrének strukturális agyi anomáliái nem statikusak, hanem idővel változnak. A neurodevelopmentális anomáliák és a progresszió együtt is megjelenhetnek (Borgwardt et al, 2009), tehát a neurodevelopmentális és neurodegeneratív hipotézis nem feltétlenül zárják ki egymást; illetve a progresszív elváltozás nem feltétlenül degeneratív (Olabi et al, 2011). Első shubos betegekben szignifikáns szürkeállomány denzitáscsökkenést találtak bilaterálisan a temporális (gyrus cingularis anteriorok, thalamusok) és prefrontális areákban, illetve a bal oldali hippocampusban és amygdalában. Rekurrens betegeknél az eltérések mintázata térben kiterjedtebb volt az érintett területeken (minden első shubban érintett régió érintett volt rekurrensben is, illetve a hippocampus és amygdala eltérések bilaterálissá váltak) és a bazális ganglionok denzitáscsökkenése kizárólag rekurrens betegeknél jelent meg. Meisenzahl és mtsai (2008) szerint a betegség kialakulását követően olyan dinamikus folyamatról van szó, mely stabil és progresszív strukturális agyi elváltozásokat is magában foglal.

Szkizofréniában rendszerint a bal-jobb különbség csökkenése figyelhető meg (ez különösen fontos a planum temporale esetében), mely rendszerint a bal hemiszférium fokozottabb térfogat csökkenéséből

következik (Lieberman et al, 2006). Számos, a betegségben észlelt tünet köthető a jobb agyfélteke diszfunkciójához (Mitchell és Crow, 2005; Spoletini et al, 2009).

SZÖVETANI EREDMÉNYEK

Az entorhinalis kéregben többen beszámoltak a laminák szerveződésének eltéréséről és neuronális dezorganizációról, mely összhangban van a korai fejlődés során bekövetkezett migrációs anomáliákkal (Keshavan et al, 2008; Lieberman et al, 2006). Általános sejtesvesztés nincs, de a kérgi neuronok és gliasejtek szubpopulációi, valamint bizonyos körülírt subcorticalis neuronpopulációk száma csökkent lehet, bár ez csekély mértékű. A szürkeállomány vékonyodása a kérgi neuropil redukciójából származik és nem a sejtszám csökkenésével van összefüggésben (Lieberman et al, 2006). A gliózis hiánya arra utal, hogy nem kiterjedt sejtelhalás az oka a progresszív elváltozásoknak, bár az apoptózist nem mindig kíséri gliózis (Olabi et al, 2011), illetve posztmortem vizsgálatok pl. az inszuláris kéreg felsőbb rétegeiben a neuronok számának 20-30%-os csökkenését is leírták (Wylie és Tregellas, 2010). Több vizsgálat csökkent gliaszámot talált a betegek prefrontális és motoros kérgében (II. réteg interneuronjai), az anterior cingulum II-VI. rétegében pedig a piramisisejtek számának csökkenését mutatták ki, ezek az eltérések valószínűleg régióspecifikusak. Hasonló jelenséget figyeltek meg a mediodorsalis thalamusban (Lieberman et al, 2006). A dorzolaterális prefrontális kortexben a gliasejtek sűrűségének emelkedésére is vannak adatok (Makkos et al, 2001). A gliasejtek alapvető szerepet töltenek be az információ feldolgozásban és a szinaptikus integrációban. A szinapszisban gazdag neuropil csökkenése, a szinapszisok integritásának defektusa jelenleg kiemelt jelentőségűnek tűnik szkizofréniaiban (Keshavan et al, 2008). A hippocampusban a térfogatcsökkenés ellenére posztmortem vizsgálatokkal nem találtak számottevő neuronszám-csökkenést, a GABAerg neuronpopuláció csökkenéséről azonban vannak leírások. A prefrontális kéreg vastagságának 5-10%-os csökkenése sejtszám csökkenéssel nem, hanem érdekes módon a sejtek sűrűségének növekedésével jár együtt. Az axonterminálisok, a disztális dendritek és dendrittüskék számának csökkenése (azaz neuropil-csökkenés), illetve számaméret csökkenés észlelhető (Lieberman et al, 2006). A WM integritás csökkenése többféleképpen kialakulhat, pl. gátolt axonális mielinizáció, vagy az axonok eliminációja (neuronelhalás) (Spoletini et al, 2009), illetve axonális

atrófia (Olabi et al, 2011) következtében. Ez utóbbi értelmében a fehérállományi zsugorodás a szürkeállomány csökkenéséhez társul, leginkább a prefrontális régiókban (döntően a jobb oldalon), összefüggésben a kognitív diszfunkcióval (Spoletini et al, 2009).

SZUBMIKROSZKÓPOS LELETEK

A szkizofrénia molekuláris patofiziológiája felölel szinaptikus, oligodendroglialis, mitokondriális és immunrendszerbeli zavarokat is. A pontos összefüggés ezek között még kevésbé feltárt. A genetikuskörnyezeti hatások széles időablakban megváltoztatják a szinapszis fejlődést, ami felöleli a prenatális fejlődést és a betegség kezdetét. A klinikai tünetek lehet, hogy sok évvel az adverz genetikai vagy környezeti hatások után fejlődnek ki. Ez két lehetséges mechanizmus által történhet: kevesebb szinapszis keletkezése vagy overpruning. A szinaptikus pruning jóformán minden agyi területen jelen van, megközelítőleg a kaudálistól a frontális területek felé halad. A szinapszishoz kapcsolódó deficitok elég széleskörűnek tűnnek (megkülönböztetett jelentőségűek az interneuronok és a projekciós neuronok), többszörös kortikális és szubkortikális területeket érintve, beleértve számos neurotranszmitter rendszert (Faludi és Mirnics, 2011). Egy másik mechanizmus, amely magyarázhatja a GM csökkenést a betegség indulásakor a csökkent neuroplaszticitás, mely hatással van a tüskékre és szinapszisokra, a neuropil zsugorodásához vezetve. Ebben a folyamatban a vezérelv a szinaptikus kapcsolatok mintázatának és erősségének aktivitás-függő formálását reguláló folyamatok zavara (Andreasen et al, 2011).

A fentiek mellett számos metabolikus útvonal érintett, melyekkel kapcsolatban intenzív kutatások folynak. Az alábbiakban ezekből szemelvényezünk.

Számos vizsgálat kimutatta, hogy a megterhelő életesemények, a stressz a tünetek romlásához vezetnek (Czéh et al, 2008). Ismert, hogy az emelkedett glükokortikoid szekréció triggereli a tünetek kialakulását vulnérabilis egyéneknél. Terhesség alatti anyai stressz növeli a szkizofrénia kialakulásának kockázatát a születendő gyermeknél, mely arra utal, hogy a HPA-tengely már prenatálisan programozódik. Egy 1,38 millió dán születést vizsgáló friss study azt mutatta, hogy az első trimeszterben ható prenatális stressz szkizofrénia kialakulását okozhatja (Khashan et al, 2009), ezt állatkísérletes adatok is megerősítik. A krónikus stressz következtében emelkednek a glükokortikoid stresszhormonok, ez károsítja többek között a PFC szerkezetét és funkcióját, számos PFC

gén expresszióját csökkenti, melyek a szinaptikus plaszticitásban, a sejtciklusban és nukleáris receptor szignallizációban játszanak szerepet. Ezen gének közül a BDNF fontos szerepet játszik az idegrendszer fejlődésében és a felnőtt agy plaszticitásában, serkenti a dendritek növekedését. Stresszhatás és a glükokortikoidok csökkentik a BDNF expresszióját számos agyterületen (Issa et al, 2010).

Ismert, hogy D-szerin szint alacsonyabb szkizofréniában, illetve hogy adagolása javítja a tüneteket (Yamada et al, 2005) Posztmortem szkizofrén betegek prefrontális és parietális cortexében változatlan D-szerin szintet és D/L-szerin hányadost találtak (Yamada et al, 2005). Bendikov és mtsai a likvor D-szerin szint szignifikáns 25%-os csökkenését találták szkizofrén betegekben. Mivel az NMDA receptor koagonista kötőhelye számos agyi régióban nem telített in vivo, a csökkent D-szerin szint hozzájárulhat a szkizofréniában megfigyelhető NMDA hipofunkcióhoz. A megváltozott D-szerin szintekhez a D-szerin transzport diszregulációja is hozzájárulhat (Bendikov et al, 2007). Powchik és mtsai (1998) szer-teágazó neuropeptid deficiteket mutatott ki és feltételezte, hogy ez a GABA neurotranszmisszió szerepére utal. A szomatosztatin, neuropeptid Y, VIP, CCK és CRH mind a kortikális GABA-erg interneuronokban találhatóak.

Az extracellulárisan regulált protein kináz (ERK) útvonalnak szerepe lehet a neuroplaszticitásban, regulálja a citoplazma és nukleáris effektorokat. Számos receptor aktiválhatja, beleértve neurotrophikus faktorokat, melyek az aktív Rap1 képzésében játszanak szerepet. Intracelluláris fehérjék foszforilációjával az ERK útvonal gén expressziót szabályoz, beleértve apoptózis-szabályozás fehérjéit. Yuan és mtsai (2010) kimutatták, hogy az ERK útvonal sérült, a Rap1 protein szintje csökkent szkizofrén betegek agyában. A Rap1 a szinaptikus erősséget szabályozza és csökkenti a felszíni AMPA receptorok számát. Élettani feltételek mellett a glutamáterg rendszer fontos szerepet játszik a szinaptikus plaszticitásban, tanulásban, memóriában, de kóros körülmények között egy potens neuronális excitotoxin.

A kóros oligodendrocita működés alapján a mielin reparáció zavarát is feltételezik. Ez a membrán lipidek eltéréseivel, a foszfolipid kettős réteg szintézisének és lebomlásának károsodásával lehet összefüggésben. Smesny és mtsai (2010) a foszfolipáz A2 szupercsalád aktivitás zavarát mutatták ki, mely a foszfolipid lebomlás kulcsenzime. Ezen enzimek szerepet játszhatnak továbbá számos, az akut pszichosis pathofiziológiájában fontos folyamatokban, mint monoaminerg egyensúly

zavara, neurotoxicitás, oxidatív stresszre adott válasz, kóros apoptózis, neuroinflammáció, immunválasz zavara. Mivel az intracelluláris foszfolipáz A2 izoenzimek az idegszövet proliferációjában és differenciálódásában, intracelluláris membrán transzport folyamatokban, oxidatív stresszben és apoptotikus folyamatokban is szerepet játszanak, úgy gondoljuk, hogy a foszfolipáz A2 aktivitás növekedése az első epizód során a strukturális és funkcionális integritás fenntartása irányában történő erőfeszítés lehetséges indikátora. A rekurrens betegekben megfigyelt korrelációk pedig a kórkép progressziójának egy kevésbé specifikus neurodegeneratív aspektusára utalhatnak. Kóros zsírsav anyagcserére utalnak Oertel-Knöchel et al (2011) eredményei, akik csökkent apolipoprotein A1 szintet, illetve emelkedett esszenciális többszörösen telítetlen zsírsavszinteket mutattak ki, illetve a zsírsavkötő protein expresszióját abnormálisnak találták. Mindezek megzavarhatják a neurogenezist (Huang et al, 2008).

Oertel-Knöchel et al. (2011) fenti közleményükben beszámoltak továbbá arról, hogy szkizofrén betegek likvorjában a glükózregulációs folyamatok metabolitjai és a glutamát szintek sérültek. Az emelkedett glükóz-szint korábban ismert volt (Holmes et al, 2006). Egy független mintában ez a mintázat több mint 80%-os specificitással és szenzitivitással jellemezte a szkizofrén betegeket, illetve az idegnövekedési faktor upregulációját és számos transztiretin-szerű peptid (Huang et al, 2006) sérérumszintjének csökkenését figyelték meg. Ez a mintázat a betegekben és egészségesekben 80%-os szenzitivitással és 95%-os specificitással oszlott meg. Az idegnövekedési faktor és a transztiretin, mely a tiroxin szállító fehérjéje, az agy energia metabolismusában játszanak szerepet. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy szkizofréniában az agyi energia metabolismus is érintett lehet. Ezt a feltételezést támasztja alá az a tény, hogy szkizofréniában abnormálisan emelkedett a CSF laktát szintje is (Oertel-Knöchel et al, 2011).

English és mtsai proteomikus vizsgálattal kóros glikolízis-glükoneogenesis útvonalat és mitokondriális fehérje eltéréseket azonosítottak mind szürkeállományi, mind fehérjeállományi jelölt proteinekkal. Az energia metabolismus zavara az idegrendszeri betegségek nem specifikus jelzői, inkább a neurodegeneratív folyamatokra vagy celluláris stressz válaszra utalnak. English eredményei a citoskeletális integritás, sejt kapcsolatok és szerveződés zavarát mutatják, illetve egybecsengenek a korábban már leírt sérült szinaptikus pruninggal és plaszticitással. Habár ezek az eltérések inkább egy általános

neurodegeneratív folyamatot vagy celluláris stressz választ jeleznek, számos szkizofrénia specifikus proteint találtak, melyekről korábban nem tudták kimutatni más idegrendszeri kórképekkel való aszociációjukat (English et al, 2011).

Számos vizsgálatban a szkizofrén agyszövetek közös jellemzője a csökkent agyi pH (emelkedett laktát). Ennek az oka még tisztázatlan. Egy lehetséges magyarázat: mivel a monoaminok regulálják a szénhidrát anyagcserét az agyban is, blokkolásuk növeli az agy glikogén szintjét, mely a halál idején gyorsan konvertálódik laktáttá. Egy posztmortem study PFC-ben emelkedett laktát-szintet, illetve megváltozott gén-transzkripciót talált számos metabolikus útvonalban (Prabakaran et al, 2004). Feltételezik, hogy a megváltozott energia metabolismus képezi a PFC „vulnerabilitását”. (Halim et al, 2008)

ÖSSZEFOGLALÁS

A szkizofrénia jellemző morfológiai eltérések a következők: 1. az agykamrák progresszív megnagyobbodása; 2. regionális kortikális/szubkortikális térfogat és denzitás csökkenések; 3. csökkent kéregvastagság; 4. fehérállományi, hálózati konnektivitászavar; 5. hemispheriális aszimmetria csökkenés; 6. kiterjedt neuropil és szinapszis változások; 7. molekuláris változások, amelyek magukban foglalják az energia metabolizmussal, immunrendszer aktivációval és oligodendrocita transzkripcióval összefüggő gének megváltozott expresszióját.

Kraepelin óta tudjuk, hogy a szkizofrénia megismerése nem egyetlen lineáris patológia feltérképezését jelenti. A fenti elváltozások háttérben számos folyamatot azonosítottak már, de számos összefüggés felismerése vár még magára.

Rövidítések jegyzéke: WM (white matter) – fehérállomány; GM (grey matter) – szürkeállomány; EGA – első generáció antipszichotikum; MGA – második generációs antipszichotikum; CSF – cerebrospinális folyadék; CT – komputer tomográf; MTL – medialis temporalis lebeny; STG – gyrus temporalis superior; ACC – anterior cortex cinguli; BDNF – brain-derived neurotrophic factor; PFC – prefrontalis cortex; NMDA – N-methyl D-aspartate; AMPA – 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il) propánsav; GABA – γ -aminovajsav; VIP – vazóaktív intesztinális peptid; CCK – kolecisztokinin; CRH – kortikotropin releasing hormone; ERK – extracelluláris-signal-regulated kinase; Rap – Ras-related protein.

Levelező szerző: Frecska Ede, DE OEC Pszichiátriai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: efrecska@hotmail.com

IRODALOM

- Andreasen, N.C. (1997) The role of the thalamus in schizophrenia. *Can Psychiatry*, 42: 27–33.
- Andreasen, N.C., Nopoulos, P., Magnotta, V., Pierson, R., Ziebell, S., Ho, B.-C. (2011) Progressive brain change in schizophrenia: A prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 70: 672–679.
- Bendikov, I., Nadri, C., Amar, S., Panizzutti, R., De Miramda, J., Wolosker, H., Agam, G. (2007) A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. *Schizophr Res*, 90: 41–51.
- Boonstra, G., Cahn, W., Schnak, H.G., Hulshoff Pol, H.E., Minderhoud, T.C., Kahn, R.S., van Haren, E.M. (2011) Duration of untreated illness in schizophrenia is not associated with 5-year brain volume change. *Schizophr Res*, 132: 84–90.
- Borgwardt, S.J., Dickey, C., Hulshoff Pol, H., Whitford, T.J., DeLisi, L.E. (2009) Workshop on defining the significance of progressive brain change in schizophrenia: December 12, 2008 American Collage of Neuropsychopharmacology (ACNP) all-day satellite, Scottsdale, Arizona. The rapporteurs' report. *Schizophr Res*, 112: 32–45.
- Chance, S.A., Esiri, M.M., Crow, T.J. (2002) Amygdala volume in schizophrenia: post-mortem study and review of magnetic resonance imaging findings. *Br J Psychiatry*, 180: 331–338.
- Crow, T.J., Ball, J., Bloom, S.R., Brown, R., Bruton, C.J., Colter, N., Frith, C.D., Johnstone, E.C., Owens, D.G., Roberts, G.W. (1989) Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry: A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 1145–1150.
- Czéh, B., Perez-Cruz, C., Fuchs, E., Flügge, G. (2008) Chronic stress-induced cellular changes in the medial prefrontal cortex and their potential clinical implications: does hemisphere location matter? *Behav Brain Res*, 190: 1–13.
- Davis, K.L., Buchsbaum, M.S., Shihabuddin, L., Spiegel-Cohen, J., Metzger, M., Frecska, E., Keefe, R.S., Powchik, P. (1998) Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 43: 783–793.
- English, J.A., Pennington, K., Dunn, M.J., Cotter, D.R. (2011) The neuroproteomics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 69: 163–172.
- Faludi, G., Mirmics, K. (2011) Synaptic changes in the brain of subjects with schizophrenia. *Int J Devl Neuroscience*, 29: 305–309.
- Fujiwara, H., Namiki, C., Hirao, K., Miyata, J., Shimizu, M., Fukuyama, H., Sawamoto, N., Hayashi, T., Murai, T. (2007) Anterior and posterior cingulum abnormalities and their association with psychopathology in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res*, 95: 205–222.
- Hakak, Y., Walker, J.R., Li, C., Wong, W.H., Davis, K.L., Buxbaum, J.D., Haroutunian, V., Fienberg, A.A. (2001) Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 98: 4746–4751.
- Halim, N.D., Lipska, B.K., Hydec, T.M., Deep-Soboslay, A., Saylor, E.M., Hermanc, M.M., Thakar, J., Verma, A., Kleinman, J.E. (2008) Increased lactate levels and reduced pH in postmortem brains of schizophrenics: Medication confounds. *J Neuroscience Methods*, 169: 208–213.
- van Haren, N.E.M., Cahn, W., Hulshoff, H.E., Pol, H., Kahn, R.S. (2008) Schizophrenia as a progressive brain disease. *Eur Psychiatry*, 23: 245–254.
- Highley, J.R., Walker, M.A., Esiri, M.M., McDonald, B., Harrison, P.J., Crow, T.J. (2001) Schizophrenia and the frontal lobes. *Br J Psychiatry*, 178: 337–343.

17. Hof, P.R., Haroutunian, V., Friedrich Jr., V.L., Byne, W., Buitron, C., Perl, D.P., Davis, K.L. (2003) Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53: 1075–1085.
18. Hoffman, R.E., Dobscha, S.K. (1989). Cortical pruning and the development of schizophrenia: a computer model. *Schizophr Bull* 15: 477–490.
19. Holmes, E., Tsang, T.M., Huang, J.T., Leweke, F.M., Koethe, D., Gerth, C.W., Nolden, B.M., Gross, S., Schreiber, D., Nicholson, J., Bahn, S. (2006) Metabolic profiling of CSF: evidence that early intervention may impact on disease progression and outcome in schizophrenia. *PLoS Medicine*, 3: e327.
20. Huang, J.T.-J., Leweke, F.M., Oxley, D., Wang, L., Harris, N., Koethe, D., Gerth, C.W., Nolden, B.M., Gross, S., Schreiber, D., Reed, B., Bahn, S. (2006) Disease biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with first-onset psychosis. *PLoS Med*, 3: e428.
21. Huang, J.T., Wang, L., Prabakaran, S., Wengenroth, M., Lockstone, H.E., Koethe, D., Gerth C.W., Gross, S., Schreiber, D., Lilley, K., Wayland, M., Oxley, D., Leweke, F.M., Bahn, S. (2008) Independent protein-profiling studies show a decrease in apolipoprotein A1 levels in schizophrenia CSF, brain and peripheral tissues. *Mol Psychiatry*, 13: 1118–1128.
22. Issa, G., Wilson, C., Terry Jr., A.V., Pillai, A. (2010) An inverse relationship between cortisol and BDNF levels in schizophrenia: Data from human postmortem and animal studies. *Neurobiol Dis*, 39: 327–333.
23. Jernigan, T.L., Zisook, S., Heaton, R.K., Moranville, J.T., Hesselink, J.R., Braff, D.L. (1991) Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 881–890.
24. Keshavan, M.S., Tandon, R., Boutros, N.N., Nasrallah H.A. (2008) Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008 Part 3: Neurobiology. *Schizophr Res*, 106: 89–107.
25. Khashan, A.S., McNamee, R., Abel, K.M., Mortensen, P.B., Kenny, L.C., Pedersen, M.G., Webb, R.T., Baker, P.N. (2009) Rates of preterm birth following antenatal maternal exposure to severe life events: a population-based cohort study. *Hum Reprod*, 24: 429–437.
26. Kleinman, J.E., Law, A.J., Lipska, B.K., Hyde, T.M., Ellis, J.K., Harrison, P.H., Weinberger, D.R. (2011) Genetic neuropathology of schizophrenia: New approaches to an old question and new uses for postmortem human brains. *Biol Psychiatry*, 69: 140–145.
27. Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. (2006) A szkizofrénia tankönyve. *Lélektan* Otthon, Budapest
28. Makkos, Z., Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J., Dilley, G., Overholser, J.C., Meltzer, H.Y., Halaris, A., Stockmeier, C. (2001) GFAP-immunoreaktív glia vizsgálata szkizofrén és major depressziós páciensek prefrontális kortekében. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 3: 85–86.
29. Meisenzahl, E.M., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Scheuerecker, J., Jäger, M., Teipel, S.J., Holzinger, S., Frodl, T., Preuss, U., Schmitt, G., Burgermeister, B., Reiser, M., Born, C., Möller, H.-J. (2008) Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *Schizophr Res*, 104: 44–60.
30. Mitchell, R.L., Crow, T.J. (2005) Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? *Brain* 128: 963–978.
31. Mitelman, S.A., Nikiforova, Y.K., Canfield, E.L., Hazlett, E.A., Brickman, A.M., Shihabuddin, L., Buchsbaum, M.S. (2009) A longitudinal study of the corpus callosum in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 114:144–153.
32. O’Daly, O.G., Frangou, S., Chitnis, X., Shergill, S.S. (2007) Brain structural changes in schizophrenia patients with persistent hallucinations. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 156: 15–21.
33. Oertel-Knöchel, V., Bittner, R.A., Knöchel, C., Prvulovic, D., Hampel, H. (2011) Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Prog Neurobiol*, In Press.
34. Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A.M., Wood, S.J., Bullmore, E., Lawrie, S.M. (2011) Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*, 70: 88–96.
35. Paillere-Martinot, M., Caclin, A., Artiges, E., Poline, J.B., Joliot, M., Mallet, L., Recasens, C., Attar-Levy, D., Martinot, J.L. (2001) Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res*, 50: 19–26.
36. Powchik, P., Davidson, M., Haroutunian, V., Gabriel, S.M., Purohit, D.P., Perl, D.P., Harvey, P.D., Davis, K.L. (1998) Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 24: 325–341.
37. Prabakaran, S., Swatton, J.E., Ryan, M.M., Huffaker, S.J., Huang, J.T., Griffin, J.L., Wayland, M., Freeman, T., Dudbridge, F., Lilley, K.S., Karp, N.A., Hester, S., Tkachey, D., Mimmack, M.L., Yolken, R.H., Webster, M.J., Torrey, E.F., Bahn, S. (2004) Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*, 9: 684–97, 643.
38. Rethelyi, J. (2011) From Bleuler to DSM-V: Diagnosing schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:193–203.
39. Rotarska-Jagiela, A., Schönmeier, R., Oertel, V., Haenschel, C., Vogetley, K., Linden, D.E. (2008) The corpus callosum in schizophrenia-volume and connectivity changes affect specific regions. *Neuroimage*, 39: 1522–1532.
40. Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W. (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49: 1–52.
41. Smesny, S., Milleit, B., Nenadic, I., Preul, C., Kinder, D., Lasch, J., Willhardt, I., Sauer, H., Gaser, C. (2010) Phospholipase A2 activity is associated with structural brain changes in schizophrenia. *Neuroimage*, 52: 1314–1327.
42. Spoletini, I., Cherubini, A., Di Paola, M., Banfi, G., Rüschi, N., Martinotti, G., Bria, P., Rubino, I.A., Siracusano, A., Caltagirone, C., Spalletta, G. (2009) Reduced fronto-temporal connectivity is associated with frontal gray matter density reduction and neuropsychological deficit in schizophrenia. *Schizophr Res*, 108: 57–68.
43. Sun, J., Maller, J.J., Guo, L., Fitzgerald, P. B. (2009) Superior temporal gyrus volume change in schizophrenia: A review on Region of Interest volumetric studies. *Brain Res Rev*, 61: 14–32.
44. Tenyi, T. (2011) Neurodevelopment and schizophrenia: data on minor physical abnormalities and structural brain imaging. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:229–232.
45. Uranova, N., Orlovskaya, D., Vikhrev, O., Zimina, I., Kolomeets, N., Vostrikov, V., Rachmanova, V. (2001) Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull* 55: 597–610.
46. Vereczkei, A., Mirnics, K. (2011) Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold? *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:205–210.
47. Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W., David, A.S., Murray, R.M., Bullmore, E.T. (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:16–25.
48. Wylie, K.P., Tregellas, J.R. (2010) The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr Res*, 123: 93–104.
49. Yamada, K., Ohnishi, T., Hashimoto, K., Ohba, H., Iwayama-Shigeno, Y., Toyoshima, M., Okuno, A., Takao, H., Toyota, T.,

- Minabe, Y., Nakamura, K., Shimizu, E., Itokawa, M., Mori, N., Iyo, M., Yoshikawa, T. (2005) Identification of multiple serine racemase (SRR) mRNA isoforms and genetic analyses of SRR and DAO in schizophrenia and D-serine levels. *Biol Psychiatry*, 57: 1493–1503.
50. Yuan, P., Zhou, R., Wang, Y., Li, X., Li, J., Chen, G., Guitart, X., Manji, H.K. (2010) Altered levels of extracellular signal-regulated kinase signaling proteins in postmortem frontal cortex of individuals with mood disorders and schizophrenia. *J Aff Dis*, 124: 164-169.

Changes in the brain with schizophrenia: postmortem findings

In this study morphological knowledge about schizophrenia including different levels from macroscopic to molecular changes is summarized. We have had data on the schizophrenic brain for more than 100 years. Cortical and subcortical regional grey matter volume and density decreases, as well white matter lesions are well-known phenomena. They induce disconnectivity which is a significant element in the pathology of schizophrenia. The most important detectable macroscopic changes are volume reductions in the temporal lobe, prefrontal cortex, superior temporalis gyrus, anterior cingulate gyrus and planum temporale. The later is also important in terms of the hemispheric asymmetry reduction, which is considered to be a relevant feature of the disease. Recently several macroscopic changes, mainly neuropil alterations, axonal and dendritic changes, and extensive functional and structural alterations of the synapses have been revealed. Although numerous mechanisms (aberrated migration, altered pruning and neuroplasticity) have already been identified in the background, a full picture has not yet emerged. Remarkable results have been collected concerning the energy metabolism in the brain, lipid metabolism, and proteomic results. At present there are controversial data concerning the association between the development of the above-mentioned alterations and antipsychotic medication.

Keywords: schizophrenia, postmortem, morphology, synapse, pruning, liquor