

КОРЕЛАТИ ПОРЕМЕЋАЈА НЕУРОРАЗВОЈА КОД СХИЗОФРЕНИЈЕ

Маја ИВКОВИЋ, Александар ДАМЈАНОВИЋ, Владимир Р. ПАУНОВИЋ

Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Структурне церебралне аномалије, велика учесталост пренаталних и перинаталних компликација и конгениталних и минорфизичких аномалија код схизофрених пацијената снажно говоре у прилог неуроразвојном моделу схизофреније. С друге стране, контроверзни концепт психотичног континуума сугерише заједнички генетски допринос патогенези схизофреније и депресије, што упућује на то да би се и депресија могла сматрати неуроразвојним поремећајем. Циљеви нашег истраживања били су испитивање корелација између: а) компликација током трудноће и порођаја (КТП) и б) минорфизичких аномалија (МФА) и схизофреније, односно депресије. Експерименталне групе је сачињавало 60 схизофрених пацијената, 28 пацијената оболелих од мајор депресије и 30 здравих контрола. Сви пацијенти дијагностиковани су према критеријумима *DSM-IV*. Група схизофрених била је подељена према резултатима на *PANS* скали на две подгрупе: позитивну ($n=32$) и негативну форму ($n=28$). Информације о КТП прикупљане су на основу валидних хетероанамнестичких података узетих од мајки испитаника. МФА су процењиване употребом Валдропа (*Waldrop*) скале за одраслу популацију. Резултати нашег истраживања показали су да је и у позитивној и у негативној подгрупи схизофрених пацијената било значајно више КТП у поређењу са депресивном групом ($p<0,05$), као и у поређењу са здравим контролама ($p<0,05$ и $p<0,001$; редом). Негативна схизофрени подгрупа имала је више КТП од позитивне, али без статистички значајне разлике. Сви схизофрени пацијенти имали су значајно више МФА у поређењу са депресивним ($p<0,05$), док је ова разлика у односу на здраве контроле била без статистичке значајности. Ови налази указују на то да би се схизофренија, посебно њене негативне форме, могла сматрати чланом спектра неуроразвојних поремећаја. КТП и МФА могу бити од користи у процењивању ризика од схизофреније, као и фактори предикције њеног тока. Одсуство неуроразвојних корелата код депресије доводи у питање концепт унитарне психозе.

Кључне речи: схизофренија, неуроразвој, депресија.

УВОД

Савремена истраживања етиопатогенезе схизофреније, заснована на методама *in vivo* визуелизације структурних и функционалних аберација мозга, генетским студијама, као и сазнањима развојне неуробиологије, све више говоре у прилог хипотези да је у основи ове болести поремећај неуроразвојних процеса. Ово схватање заснива се на бројним налазима структурних аномалија уочених *in vivo* визуелизацијом мозга, присутних на почетку или пре почетка болести, које у даљем току не прогредирају [1–4], на налазима морфолошке и хистоархитектонске неуропатологије, која указује на поремећаје генетски програмираног развоја централног нервног система (ЦНС) [5–9], као и на повећаној инциденцији абнормалности ЦНС код схизофреније, које се сматрају неуроразвојним дефектима [10, 11]. Такође, уочено је да је схизофренија често удружена са различитим компликацијама током трудноће и порођаја (КТП) [12]. Међу овим пренаталним и перинаталним факторима ризика најчешће се помињу: експозиција мајке вирусу инфлуенце током другог триместра трудноће [13], хронична фетална хипоксија [14] и низ опстетричких компликација [12]. Знатно чешћа појава минорфизичких аномалија (МФА) код схизофреније [15] такође говори у прилог неуроразвојној патогенези ове болести. МФА настају рано током интраутериног развоја, у фази органогенезе ектодермалних ткива. С обзиром на то да је и неурална цев ектодермалног порекла, МФА би могле да послуже као индиректни „маркери” неуроразвојног оштећења код схизофреније.

Међутим, пре него што некритички прихватимо хипотезу о схизофренији као неуроразвојном поремећају, требало би напоменути да су ова разматрања ипак спекулативне природе. Код великог броја пацијената није утврђено присуство ниједног од наведених потенцијално неуроразвојних корелата [16, 17]. Поставља се питање да ли је схизофренија јединствен ентитет са унитарним етиопатогенетским механизмом (поремећај неуроразвоја) или се, пак, ради о болестима различите генезе са сличном клиничком сликом. С друге стране, контроверзни концепт психотичног континуума, заснован на хипотези о јединственој психози, сугерише заједнички генетски допринос патогенези схизофреније и депресије. У том случају намеће се питање да ли би се и депресија могла сматрати неуроразвојним поремећајем.

У покушају да се приближимо одговору на ова питања, спровели смо истраживање које је имало за циљ да испита однос између појединих корелата поремећаја неуроразвојних процеса (КТП и МФА) и схизофреније, односно депресије.

МЕТОД РАДА

Узорак

Истраживање је спроведено на узорку од 88 пацијената хоспитализованих током 1999. године на Институту за психијатрију Клиничког центра Србије. Експерименталне групе је сачињавало 60 схизофрених пацијената, 28 пацијената оболелих од мајор депресије (МД) и 30 здравих контрола (ЗК). Група

схизофрених, дијагностикована према критеријумима *DSM-IV*, била је подељена према резултатима на скали за процену позитивних и негативних симптома (*PANSS*) на две подгрупе: позитивну ($n=32$) (*SCH+*) и негативну форму ($n=28$) (*SCH-*). Обе подгрупе упоређиване су са групом оболелих од мајор депресије, дијагностикованих на основу критеријума *DSM-IV*, и групом здравих контрола сачињеном од особља Института. Демографске карактеристике испитаника приказане су у табели 1.

Испитивани параметри

КОМПЛИКАЦИЈЕ ТОКОМ ТРУДНОЋЕ И ПОРОЂАЈА (КТП)

КТП обухватају читав низ неповољних утицаја у пренаталном и перинаталном периоду међу којима су: дејство различитих тератогена (инфекције, токсини, дијете), опстетричке компликације (антепартална хеморагија, порођајна асфиксија, близаначка трудноћа, карлична позиција и др.), као и недонесеност плода и мала тежина на рођењу. Информације о КТП прикупљане су на основу валидних хетероанамнестичких података узетих од мајки испитаника.

МИНИМАЛНЕ ФИЗИКАЛНЕ АНОМАЛИЈЕ (МФА)

МФА чине суптилни поремећаји у развоју појединих органа. Оне укључују такве абнормалности као што су варијације облика и пропорције прстију и шаке, уста, непца, као и аномалије дерматоглифа (отисака прстију и длана). Ове аномалије су од значаја јер могу да послуже као стални маркери поремећаја развоја неуралне цеви са којом деле исто, ектодермално порекло.

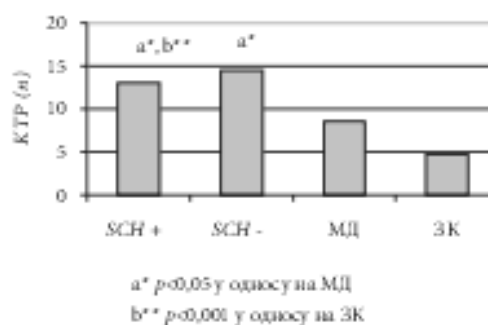
МФА су процењиване употребом Валдроп (*Waldrop*) скале за одраслу популацију [18].

Статистика

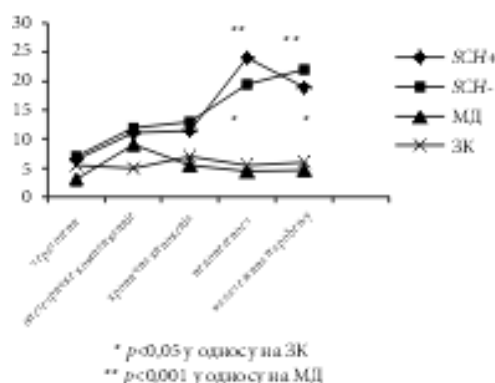
Сви добијени резултати приказани су као аритметичка средина +/- стандардна девијација. Статистичка анализа података и оцена значајности вршена је Студентовим *t*-тестом, *ANOVA* анализом варијансе, Крускал-Волисовом (*Kruskal-Wallis*) једнофакторском анализом варијансе, кофакторском анализом варијансе и Ман-Витнијевим (*Mann-Whitney*) тестом. Подаци су анализирани помоћу програмског пакета *Excell* на *IBM AT* рачунару.

ТАБЕЛА 1. Демографске карактеристике испитаника.

	<i>Sch</i> – позитивна форма	<i>Sch</i> – негативна форма	Мајор депресија	Здраве контроле
Број	32	28	28	30
Пол	мушки	13	12	15
	женски	15	15	15
Просечна старост (година)	26,6 ± 4,5	29,1 ± 2,1	36,0 ± 3,1	30,1 ± 2,8
Почетак болести (година)	22,0 ± 1,9	19,2 ± 1,8	34,3 ± 2,9	



ГРАФИКОН 1. Распредела КТП по експерименталним групама.



ГРАФИКОН 2. Распредела КТП по експерименталним групама.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати истраживања показали су да је и у позитивној и у негативној подгрупи схизофрених пацијената било значајно више КТП у поређењу са депресивном групом ($p<0,05$), као и у поређењу са здравим контролама ($p<0,05$ и $p<0,001$, редом) (Графикон 1). Међусобно поређење позитивне и негативне подгрупе схизофрених показало је веће присуство КТП код негативне форме иако је ова разлика била без статистичке значајности. Од испитиваних параметара КТП најчешће је регистровано присуство мале тежине на рођењу ($p<0,001$), недонесености ($p<0,05$) и хроничне пренаталне хипоксије ($p<0,05$) у свим испитиваним групама (Графикон 2).

Сви схизофрени пацијенти имали су више МФА у односу на здраве контроле, али статистичка значај-

ност није утврђена ни у једној подгрупи (Графикон 3). У поређењу са депресивним пацијентима, негативна подгрупа шизофрених имала је значајно више МФА ($p < 0,05$), посебно у погледу аномалија уста ($p < 0,001$) (Графикон 4). Оваква статистички значајна разлика није утврђена у позитивној подгрупи шизофрених у поређењу са депресивним, као ни у поређењу са негативном формом шизофрених пацијената (Графикон 3).

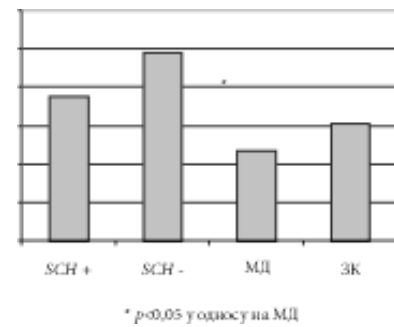
Кофакторска анализа варијансе показала је статистички веће груписање следећих параметара: мушки пол, ранији почетак болести и негативна форма шизофреније.

ДИСКУСИЈА

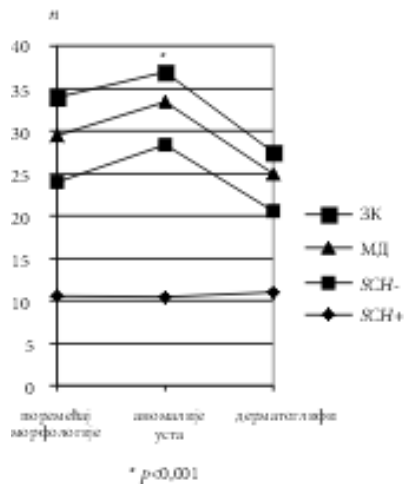
У литератури постоје бројни налази о значајно чешћем присуству КТП код шизофрених пацијената у односу на здраве контроле [12]. Ови налази су у складу са резултатима нашег истраживања, посебно када је у питању негативна шизофренична подгрупа. Међутим, Полак (*Pollack*) са сарадницима [19], као и Ворнер (*Woerner*) и његова група нису успели да пронађу статистички значајну везу између шизофреније и КТП [20].

Поређење шизофреније са другим психијатријским поремећајима показује значајно чешће присуство КТП у шизофрених него шизоафективних [21], биполарних [22] и шизотипалних пацијената [23]. У нашој студији обе шизофреничне подгрупе имале су значајно више КТП него депресивни пацијенти. Овај налаз у великој мери сугерише да је хипотеза о заједничком етиопатогенетском доприносу у развоју депресије и шизофреније, у оквиру концепта унитарне психозе, крајње несигурна. Интересантно је, међутим, да су Доун (*Done*) и сарадници [24] у кохортној студији пронашли више КТП код афективних него код шизофрених пацијената, иако без статистички значајније разлике. Ова студија је критикована због идиосинкратског дефинисања КТП и малог броја шизофрених пацијената у узорку. Ове налазе, међутим, не треба олако одбацити, посебно јер ни друга проспективна студија [25] није показала везу између КТП и шизофреније. Једно од могућих објашњења за несклад између налаза клиничких студија које указују на узрочну улогу КТП и кохортних студија каква је Доунова и сарадника [24] тиче се различитих типова шизофреног узорка. Клиничке студије обично укључују хроничне случајеве са тежом клиничком сликом од оних које укључује кохортна методологија.

Шта се може закључити из оваквих контрадикторних налаза? Пре свега, чак се и највећи ентузијастички међу присталицама теорије о повезаности КТП и шизофреније морају сложити да је неопходна значајна резерва у погледу специфичности и прогностичког значаја КТП. Већина фетуса изложених широком спектру КТП не оболи од шизофреније, као што ни већина шизофрених пацијената није имала



ГРАФИКОН 3. Расподела МФА по експерименталним групама.



ГРАФИКОН 4. Расподела МФА по експерименталним групама.

КТП. Гудмен (*Goodman*) [26] наводи да КТП повећава ризик да особа у току живота оболи од шизофреније са 0,6% на само 1,5%.

Могуће је, наравно, да само неке КТП (на пример, мала тежина на рођењу или хронична хипоксија) повећавају ризик од оболевања, мада су и ово само индиректни показатељи могућих ризика за мозак у развоју. У нашем узорку недонесеност и мала тежина на рођењу били су најчешће заступљени параметри КТП у шизофрених пацијената. Сем тога, сваки повећани ризик је можда везан за одређени подтип шизофреније пре него за цео шизофрени спектар. Тако бројне студије показују да су КТП посебно везане за теже форме шизофреније [27], мушки пол и рани почетак [28]. Слично груписање параметара показала је и наша студија. Рифкин (*Rifkin*) и сарадници [29] пронашли су да је мала тежина на рођењу повезана код мушких (али не и женских) шизофрених пацијената са когнитивном и социјалном дисфункционалношћу у детињству, као и когнитивним оштећењима и негативним симптомима у зрелом добу. Ови налази се надовезују на мишљења да су КТП предиктори повећаног ризика од когнитивног оштећења и у општој популацији [25].

Неки аутори сматрају да су КТП од етиолошког значаја само код оних особа које већ носе одређену генетичку предиспозицију за шизофренију [30].

Супротно овом становишту, један број студија показује да су КТП чешће код шизофрених пацијената без породичне историје ове болести [31]. Намеће се питање шта је ту узрок а шта последица. Пре више од сто година Фројд (*Freud*) је истакао да веза између церебралне парализе и опстетричких компликација може бити последица већ постојећих абнормалности мозга у развоју које доводе до порођајних компликација [32]. Савремене студије показују да неурално оштећење код других неуроразвојних поремећаја може бити узрок КТП [33]. Сасвим је могуће да је абнормални неуроразвој, за који се сматра да је и у основи шизофреније, директни или индиректни узрок КТП, а не обрнуто. Међутим, неки аутори се не слажу са овим мишљењем [31].

Када је МФА у питању, испитивање ових аномалија код психоза није новина. Још 1891. године Клоустон (*Clouston*) је показао да се абнормалности непца (гребен, назупчена непца) чешће јављају код пацијената за које се сматра да болују од „младачког лудила” [34]. У складу са нашим налазима, и бројне савремене студије показују да популација шизофрених пацијената изгледа да има више МФА у поређењу са контролама [12]. Међутим, има и супротних мишљења. Александер (*Alexander*) и сарадници нису уочили асоцијацију између шизофреније и МФА [35]. Мекнил (*McNeil*) и сарадници су испитивали присуство МФА код потомака шизофрених пацијенткиња, али нису пронашли разлике у проценту МФА код ове високоризичне групе и потомака здравих контрола [10].

Ова инкозистенција би се бар једним делом могла објаснити недостатком довољно сензитивних и валидних скала за процену МФА. Најчешће коришћена Валдроп скала, првобитно конструисана за процену МФА код деце са неуроразвојним поремећајима, сувише се заснива на субјективној процени испитивача и даје недовољно информација о латерализацији МФА. Процене засноване на квантитативним антропометријским техникама значајно би стандардизовале испитивања, али су и далеко компликованије за практичну примену.

Какав је етиолошки аспект повезаности МФА и шизофреније?

Током раног развоја неурална цев се развија од примитивног ектодерма. Од лумена неуралне цеви развија се вентрикуларни систем а од зидова настаје мождана маса. Фактори који одређују овај процес (генетски) или делују у време развоја (средински) могу да утичу и на развој других ткива насталих од ектодерма, на пример, коже. Показано је да се МФА као што су малформације уха или непца чешће јављају код пацијената са развојним поремећајима [10]. Наши резултати указују на то да је сличан случај и код шизофреније. МФА би могли да послуже не само као индикатори неуроразвојног оштећења, већ и као маркери или „фосилизирани” докази тератогених, срединских утицаја на развој. Међутим, при дејству срединског инсулта у овој раној фази неуроразвоја могле би се очекивати знатно израженије мо-

ждане абнормалности него што то налазимо код шизофреније. Могуће је да настанку МФА више допринос грешке генетског кода, а у случају шизофреније МФА служе као очигледан епифеномен ове генетске вулнерабилности. На то би указивала и веза између позитивне породичне историје шизофреније и присуства МФА коју је показао О’Калахен (*O’Callaghan*) са сарадницима [15]. Међутим, присуство абнормалности дерматоглифа у шизофрених пацијента без хередитета [36] говори више у прилог срединским етиолошким утицајима. Највероватније је, ипак, да МФА настају као резултат сложене интеракције генетских и различитих епигенетских фактора.

Једно од питања које завређује пажњу је и то да ли фактори који оштећују неуроразвој доводе до лезија које директно изазивају психотичне симптоме неколико деценија касније. Ово гледиште сугерише да је природа лезије таква да у интеракцији са неким од фактора који потпомажу сазревање мозга неизбежно доводи до развоја шизофреније. Супротно овом детерминистичком моделу постоје мишљења о раној лезији која индукује неуроразвојно оштећење у ширем смислу. Ово оштећење би могло да доведе до когнитивних и бихевиоралних дефицита у детињству који интерреагују са ширим спектром варијабли (биолошких, психолошких и социјалних), за које се такође зна да директно или индиректно утичу на неуроразвој. Зависно од степена дететовог (не)уклапања у средину, може доћи до испољавања неког од неуроразвојних/психијатријских синдрома (на пример, шизофреније). Другим речима, фактори који делују између зачећа и рођења нису сами по себи ни неопходни, ни довољни „узроци” шизофреног процеса, али у неким случајевима могу бити кључни и иницирајући догађаји у комплексној, мултидимензионалној каскади фактора ризика.

Који тип пацијената има МФА?

Резултати нашег истраживања указују на то да се МФА чешће јављају у мушких пацијената, са ранијим почетком болести и претежно негативном клиничком сликом шизофреније. Мушки пол је имао статистички значајно више МФА и у истраживању О’Калахена и сарадника [15], али Грин (*Green*) и сарадници [37], као ни Џонс (*Jones*) [38] нису установили разлику међу половима. Слична инкозистенција постоји и међу налазима студија које су истраживале време почетка болести. Грин и сарадници [37] пронашли су везу између присуства МФА и ранијег почетка болести, што је у складу са налазом асиметрије дерматоглифа код рано оболелих шизофрених пацијената [36]. Међутим, има и студија које нису потврдиле везу између ових варијабли [15].

Има много мишљења да МФА могу бити предиктори ранијег почетка и бржег развоја хроничног тока шизофреније уз значајан когнитивни дефицит [39]. Ова интересантна хипотеза није довољно поткрепљена емпиријским доказима, али није ни убедљиво оповргнута у већини студија. Наше истраживање говори у прилог предиктивној вредности МФА

не само по питању ранијег почетка болести, већ и у погледу клиничке слике шизофреније (претежно негативна форма).

На основу изнетог може се рећи да ово прелиминарно истраживање подржава хипотезу о неуроразвојном моделу шизофреније, посебно њених негативних облика. КТП и МФА могу бити од користи у процењивању ризика од шизофреније, као и фактори предикције њеног тока. Такође, одсуство неуроразвојних корелата код депресије озбиљно доводи у питање концепт унитарне психозе. Међутим, упркос бројним доказима о поремећају неуроразвоја код шизофреније, права природа овог процеса остаје и даље у домену спекулација.

ЛИТЕРАТУРА

- DeLisi LE, Stritzke P, Riordan H. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relations to clinical outcome. *Biol. Psychiatry* 1992; 31:241-245.
- Illowsky B, Juliano DM, Bigelow LB, Weinberger DR. Stability of CT scan findings in schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51:209-213.
- Buchanan CJ, Carpenter WT. Domains of psychopathology: An approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv. Ment. Dis.* 1994; 182:193-204.
- DeLisi LE, Dauphinais ID, Gershon E. Perinatal complications and reduced size of brain limbic structures in familial schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1988; 14:185-191.
- Benes FM, McSparran J, Bird ED, San Giovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48:996-1001.
- Bogerts B, Ashitani M, Degreef G. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990; 42:784-791.
- Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48:625-632.
- Arnold SE, Franz BR, Trojanowski JQ. Decreased neuronal size in hippocampal subfield that mediate cortical-hippocampal interactions in schizophrenia. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1994; 20:621.
- Bruton CJ, Crow TJ, Firth CD. A prospective clinicopathological study. *Psychol. Med.* 1990; 20:285-304.
- McNeil TF, Blennow G, Lunberg L. Congenital malformations and structural developmental anomalies in groups at high risk for psychosis. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149:57-61.
- Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Snyder P, Lantos G, Ashtari M, Lieberman LA. Abnormal cortical asymmetry and sulcal prominence are independent predictors of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1994; 11:131.
- Nasrallah HA. Neurodevelopmental pathogenesis of schizophrenia. *Psychiat. Cl. North America* 1993; 16,2 :269-280.
- Torrey EF, Bowler AE, Rawlings R. Schizophrenia and the 1957 influenza epidemic. *Schizophr. Res.* 1992; 6:100.
- Kline J, Stein Z, Susser M. Conception to birth. *Epidemiology of prenatal development.* Oxford University Press, Oxford 1989.
- O'Callaghan E, Larkin C, Kinsella A, Waddington JL. Familial, obstetric, and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1991b; 148:479-483.
- DeLisi LE, Grimson R, Kushner M, Lee G, Sakuma M, Gao T, Kantwal K. Is there progressive brain change following a first hospitalization for schizophrenia? A 4 year follow-up. *Schizophr. Res.* 1994; 11:135-136.
- Heckers S, Heinsen H, Heinsen YC, Beckman H. Cortex, white matter and basal ganglia in schizophrenia: a volumetric postmortem study. *Biol. Psychiatry* 1991; 29:556-566.
- Waldrop MF, Pedersen FA, Beil RQ. Minor physical anomalies and behaviour in preschool children. *Child Development* 1968; 39:391-400.
- Pollack M, Woerner MG, Goodman W, Greenberg IM. Childhood developmental patterns of hospitalized adult schizophrenic and nonschizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Orthopsychiatry* 1966; 36:510.
- Woerner MG, Pollack M, Klein DF. Pregnancy and birth complications in psychiatric patients: a comparison of schizophrenic and personality disorder patients with their siblings. *Acta Psychiat. Scand.* 1973;49:712-721.
- Schwarzkopf SB, Nasrallah HA, Olson SC, Coffman JA, McLaughlin JA. Perinatal complications and genetic loading in schizophrenia: preliminary findings. *Psychiat. Res.* 1989; 27:233-239.
- Foester A, Lewis S, Owen M, Murray R. Low birth weight and a family history of schizophrenia predict poor premorbid functioning in psychosis. *Schizophr. Res.* 1991; 5:13-20.
- Parnas J, Schulsinger F, Teasdale TW, Schulsinger H, Feldman PM, Mednick SA. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Brot. J. Psychiatry* 1982; 140:416-420.
- Done DJ, Johnstone EC, Firth CD, Golding J, Shepherd PM, Crow TJ. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *Brit. Med. J.* 1991; 302:1576-1580.
- Buka SL, Tsuang MT, Lipsitt LP. Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis: a prospective study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50:151-156.
- Goodman R. Are complications of pregnancy and birth causes of schizophrenia? *Develop. Med. Child Neurology* 1988; 30:391-395.
- McNeil TF, Kaij L. Obstetric factors in the development of schizophrenia: complications in the births of preschizophrenics and in reproductions by schizophrenic parents. In: Wynne LC, Cromwell RL & Matthyse S (eds.): *The nature of schizophrenia: New approaches to research and treatment.* Wiley, New York 1978; pp. 401-429.
- O'Callaghan E, Gibson T, Colohan HA. Risk of schizophrenia in adults born after obstetric complications and their association with early onset of illness: a controlled study. *Brit. Med. Journal* 1992; 305:1256-1259.
- Rifkin L, Lewis SW, Jones PB, Toone BK, Murray RM. Low birth weight and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1994; 11:94.
- Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F. The Copenhagen high-risk project, 1962-86. *Schizophr. Res.* 1987; 13, 485-495.
- McNeil TF. Perinatal influences in the development of schizophrenia. In Helmchem H & Henn FA (eds.): *Biological perspectives of schizophrenia.* Wiley, Chichester 1987; pp. 125-138
- Freud S. *Infantile cerebral paralysis.* University of Miami Press, Coral Gables, 1897. Translated by Russin LA from *Die Infantile Cerebrallahmung.*
- Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebellar vermal lobules I-X in schizophrenia. *Multivariate analysis of risk.* *New Engl. J. Med.* 1986; 315:81-86.
- Clouston TS. *The neuroses of development; Being the Morison Lectures for 1890.* Edinburgh, 1891.
- Alexander RC, Reddy R, Mukherjee S. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1992; 31:209.
- Markow TA, Wandler K. Fluctuating dermatoglyphic asymmetry and the genetics of liability to schizophrenia. *Psychiatry res.* 1986; 19:323-328.
- Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi P. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1989; 15:91-99.
- Jones PB, Harvey I, Lewis SW. Cerebral ventricle dimensions as risk factors for schizophrenia and affective psychoses: an epidemiological approach analysis. *Psychol. Med.* 1994; 21: 324-332.
- Woodruff PWR, Murray RM. The aetiology of brain abnormalities in schizophrenia. In: *Schizophrenia: Exploring the Spectrum of Psychosis.* Auncil R (ed.), John Wiley & Sons Ltd. 1994; pp 95-113.

NEURODEVELOPMENTAL CORRELATES IN SCHIZOPHRENIA

Maja IVKOVIĆ, Aleksandar DAMJANOVIĆ, Vladimir R. PAUNOVIĆ

Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Contemporary aetiopathogenetic considerations, based on neuro-imaging, genetic and developmental neurobiology studies, suggest neurodevelopmental origin of schizophrenia. Several lines of evidence including structural abnormalities on in vivo brain imaging, the excess of prenatal and obstetric complications and the association of congenital and minor physical anomalies with schizophrenia, strongly indicate the neurodevelopmental pathogenesis of schizophrenia. On the other hand, controversial concept of psychotic continuum suggests schizophrenia and depression sharing the same genetic contribution to the pathogenesis. If this would be the case, depression could also be considered as neurodevelopmental disorder. The aims of the study were to investigate the association between: a) pregnancy and birth complications (PBC), and b) minor physical anomalies (MPA) and schizophrenia or depression. Experimental groups consisted of 60 schizophrenic, 28 major depression patients and 30 healthy controls. All patients were diagnosed according to DSM-IV. Schizophrenic group was divided with regard to PANSS score into positive (n=32) and negative form (n=28) subgroups. PBC informations were gathered from maternal recall while

MPA were examined by using Waldrop scale for adults. The results showed that negative and positive schizophrenic subgroups had significantly more PBC than depressive group ($p < 0,05$), as well than controls ($p < 0,001$; $p < 0,05$; respectively). There was nonsignificant trend for more PBC in negative than in positive subgroup. All schizophrenic patients had higher rates of MPA than depressives ($p < 0,05$). This trend for more MPA was not significant in comparison with healthy controls. These findings suggest that schizophrenia, especially its negative forms, could be considered as a member of the spectrum of neurodevelopmental disorders, which does not seem to be the case with depression. PBC and MPA could also be valuable in evaluation of risks for schizophrenia and possible predictive indicators of its development.

Key words: schizophrenia, neurodevelopment, depression.

Maja IVKOVIĆ
Institut za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd