

POMEN STRUKTURNIH SPREMEMB V MOŽGANIH BOLNIKOV S SHIZOFRENIJO ZA RAZVOJ KOGNITIVNIH TEORIJ BOLEZNI

Jurij Bon

V prispevku je prikazan pregled prisotnosti strukturnih sprememb v možganih bolnikov s shizofrenijo in njihov pomen pri podpori različnih teorij te bolezni. Večina raziskovalnih skupin se strinja, da so bolezenski mehanizmi shizofrenije posledica motenega delovanja širšega nevrnskega omrežja v možganih, vendar različno opredeljujejo njegove sestavne dele.

1 UVOD

Hiter konceptualni in tehnološki razvoj kognitivne nevroznanosti je v zadnjem času omogočil tudi napredek na področju raziskovanja duševnih bolezni. Raziskovalci razvijajo različne modele bolezni, kot sta shizofrenija in depresija, in jih preskušajo z množico tehnik z različnih področij nevroznanosti. Rezultati raziskav kažejo na zapleteno skupno sliko, ki pa vendarle omogoča spoznanje nečesa temeljnega - duševne bolezni označujejo motnje višjih živčnih dejavnosti, ki izvirajo iz motenj osnovnih možganskih procesov. Mehanizme duševnih bolezni lahko razlagamo kot motnje delovanja povsem specifičnih nevrnskih omrežij in obenem nam prav te bolezni omogočajo naravni vpogled v njihovo delovanje (1). Dobri modeli bolezni morajo zato temeljiti na osnovnih principih delovanja in danostih anatomskih razmer v možganih, ob čemer pa morajo ustrezno razložiti pojav čim večjega števila bolezenskih simptomov.. Duševne bolezni so zgodovinsko pojmovali kot ločene od telesnih bolezni ravno zato, ker njihovega možganskega substrata s takratnimi tehnikami ni bilo mogoče odkriti. Jasni biološki označevalci večine duševnih bolezni tudi danes še niso znani. Diagnostika zato temelji na klasifikacijskih sistemih simptomov, ki so se razvili v dolgih letih kliničnih opazovanj. Shizofrenija je v tem pogledu posebna bolezen. Njeni simptomi zajemajo skoraj vsa področja višjih živčnih dejavnosti, obenem pa so zelo heterogeni. Bolezen določajo njihove kombinacije, ki sestavljajo klasifikacijske kategorije. Kombinacije simptomov so pri različnih bolnikih lahko zelo različne, obenem se lahko tudi pri istih posameznikih s časom spreminjajo (2). Ugotavljanje prisotnosti bolezni na podlagi kategorij je zato sicer zanesljivo, nestabilnost simptomov pa pomeni metodološko oviro pri izbiri vzorca bolnikov v raziskavah, ki preverjajo koncepte temeljnih mehaniz-

*Jurij Bon, dr. med. Psihiatrična bolnišnica, 4275 Begunje na Gorenjskem

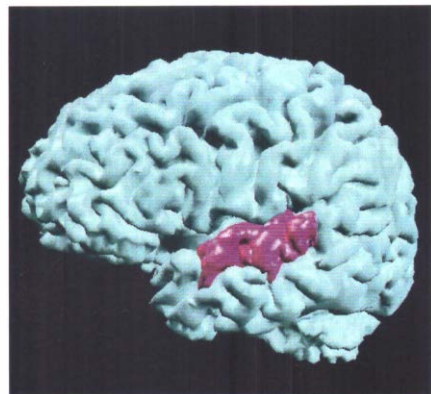
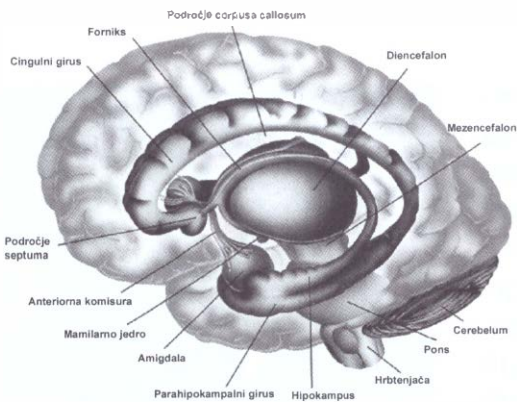
mov bolezni. Iskanje temeljnih mehanizmov ob odsotnosti jasnih bioloških označevalcev je zato ponavljajoč proces - rezultati raziskav omogočijo natančnejšo opredelitev kategorij simptomov, ki so nato podlaga nadaljnjih raziskav. Konceptualizacija raziskav tako v zadnjem času napreduje v več smeri. Išče se lahko podlago posameznih simptomov shizofrenije, podlago sindromov, ki so bili določeni glede na združevanje simptomov v korelativnih in faktorskih analizah (pozitivni, negativni in dezorganizirani sindrom), ali pa se preverja unitarne teorije bolezni, ki skušajo preko enotnega mehanizma pojasniti prisotnost vseh simptomov (2). Velik pomen pri razvoju teorij ima prav tehnološki napredek slikovnih tehnik, od katerih se je v zadnjem času najbolj uveljavilo strukturalno magnetnoresonančno slikanje. V prispevku se bomo zato omejili na rezultate te vrste raziskav in poudarili teorije, ki temeljijo na njih.

2 PRISOTNOST STRUKTURNIH SPREMEMB

Biološki substrat shizofrenije so v preteklosti raziskovalci iskali na različne načine, ki dolgo časa niso bili uspešni. Moderna doba raziskav se začne v letu 1976 s prvo računalniško tomografsko raziskavo anatomskih razmer v možganih bolnikov, s katero so dokazali povečanje lateralnih ventriklov. Od tega mejnika naprej narašča število dokazov najrazličnejših vrst. Metodologija magnetnoresonančnega slikanja je pomembno nadgradila prejšnje anatomske raziskave, ker je dovolj občutljiva, da lahko v živo zajame subtilne anatomske spremembe. K temu močno pripomore njena sposobnost ločevanja med sivo in belo možganovino. Od konca osemdesetih let je bilo pri bolnikih s shizofrenijo opravljenih že skoraj 200 metodološko zanesljivih strukturalnih raziskav, ki so jih usmerjali na različna posamezna področja možganov. Pregledni članki običajno navajajo zanesljivost ugotovljenih sprememb v odstotkih pozitivnih ugotovitev raziskav, usmerjenih v posamezna področja (3,4) :

2.1 Temporalni reženi

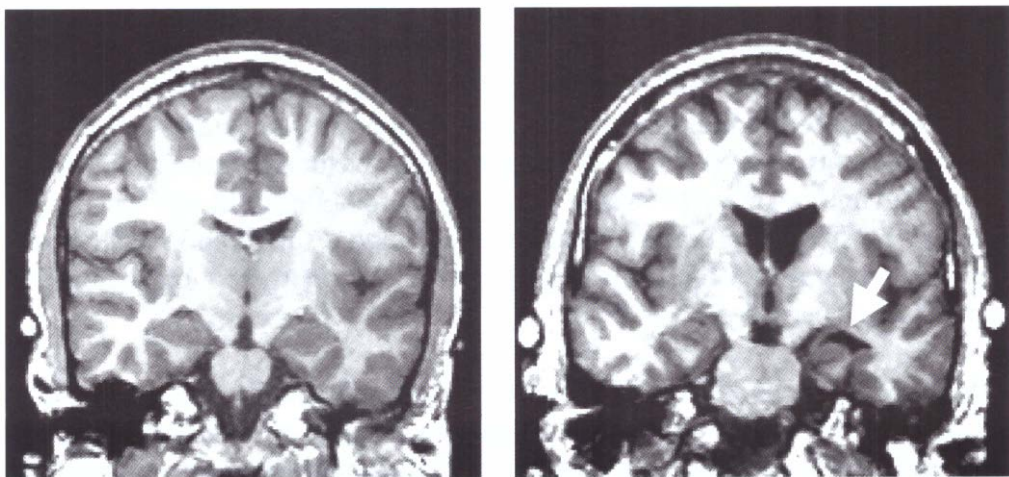
Zmanjšanje volumna njegovih medialnih struktur, med katere štejemo predvsem parahipokampalni girus, hipokampus in amigdalo, so ugotovili v 74 odstotkih raziskav. Spremembe so bolj prisotne v levi hemisferi. Potrjuje jih tudi povečanje temporalnega roga lateralnega ventrikla, ki leži ob njih. Ugotavljajo ga v vseh relevantnih raziskavah (povečanje celotnega volumna lateralnih ventriklov sicer opažajo v 80 odstotkih raziskav). Ugotovitve se ujemajo s posmrtnimi anatomskimi raziskavami in predstavljajo enega najbolj zanesljivih rezultatov, čeprav jih opažajo tudi pri drugih duševnih boleznih.



Slika 1: Medialne strukture temporalnega režnja (amigdala, hipokampus in parahipokampalni girus) - povzeto po ref. 18.

Slika 2: Superiorni temporalni girus - povzeto po ref. 19.

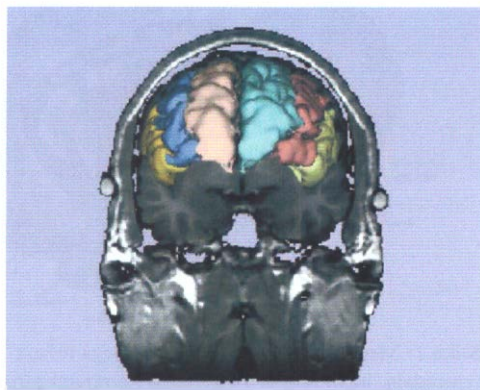
Zmanjšanje volumna superiornega temporalnega girusa je že bolj specifično za shizofrenijo. Našli so ga v vseh raziskavah, ki so se omejele na merjenje njegove sivine. Njegov anteriorni del je sicer verjetno vpleten v nastanek slušnih halucinacij. Posteriorni del predstavljata Heschlov girus (primarna slušna skorja) in planum temporale (heteromodalna asociacijska skorja, del področja Wernicke), ki ga povezujejo z nastankom formalnih motenj mišljenja. V manjšem številu raziskav, ki jih usmerjajo specifično v ta predel, ugotavljajo, da se Heschlov girus ne spremeni, spremembe so opazne predvsem na področju planuma temporale. Zmanjšanje volumna superiornega temporalnega girusa pri bolnikih korelira z zmanjšanjem volumna medialnih temporalnih struktur. Nekatere raziskave opažajo tudi povezanost z volumni struktur v frontalnem režnju, predvsem v levi hemisferi.



Slika 3: Zmanjšanje volumna temporalnih struktur pri bolniku s shizofrenijo (desno) - povzeto po ref. 3.

2.2 Frontalni reženj

Pozornost raziskav usmerjajo v frontalni reženj zato, ker obstaja cela vrsta različnih dokazov, ki nakazujejo njegovo vpletenost v bolezenske mehanizme pri shizofreniji. Prefrontalna skorja je veliko asociacijsko področje, zajema tretjino vse možganske skorje, vpliva na delovanje skoraj vseh drugih delov možganov. Rezultati strukturnih raziskav so zaenkrat še manj zanesljivi. Zmanjšanje volumna celotnega režnja so našli v 60 odstotkih raziskav. Razlog za majhno zanesljivost rezultatov iščejo v predvidevanjih, da so spremembe v frontalnem režnju majhne, omejene na lokalizirana območja in trenutno verjetno na meji ločljivosti sodobnih magnetnoresonančnih aparatov. V novejših raziskavah, ki jih usmerjajo v posamezna področja frontalnega režnja, večkrat opažajo zmanjšanja volumna, vendar je ob njihovem manjšem številu še težko razbrati jasen vzorec sprememb.

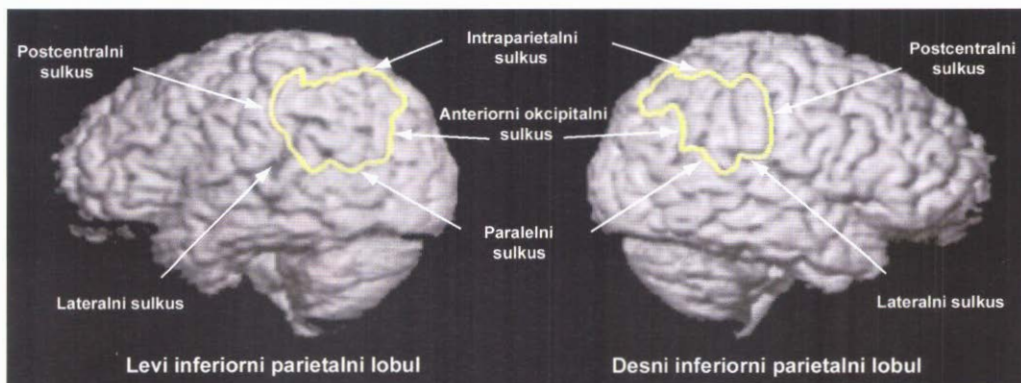


Slika 4: Področja frontalnega režnja - povzeto po ref. 3.

2.3 Parietalni in okcipitalni reženj

Parietalni reženj so začeli bolj temeljito raziskovati šele v zadnjem času, ker je vpleten v delovanje nekaterih kognitivnih procesov, ki so moteni pri shizofreniji (jezik, prostorski delovni spomin, pozornost). Število raziskav je majhno v primerjavi z ostalimi področji. Spremembe ugotavljajo v 60 odstotkih. Pomembno področje v parietalnem režnju je predvsem inferiorni parietalni lobul (sestavljata ga angularni in supramarginalni girus), ki skupaj s sosednjim planumom temporale verjetno tvori semantično - leksikalno omrežje, obenem pa ima številne povratne povezave z ostalimi temporalnimi in prefrontalnimi področji. Z usmerjenimi raziskavami so pri bolnikih s shizofrenijo našli predvsem obrat njegove leve lateralizacije (pri zdravih je področje v levi hemisferi večje od področja v desni).

Tudi raziskave okcipitalnega režnja so še v svojih začetkih. Zmanjšanje volumna ugotavljajo v 44 odstotkih raziskav, zato so rezultati nezanesljivi. Verjetno prej kažejo na to, da okcipitalni reženj ne igra pomembne vloge v bolezenskih mehanizmih shizofrenije.



Slika 5: Levi in desni inferiorni parietalni lobul - *povzeto po ref. 20*

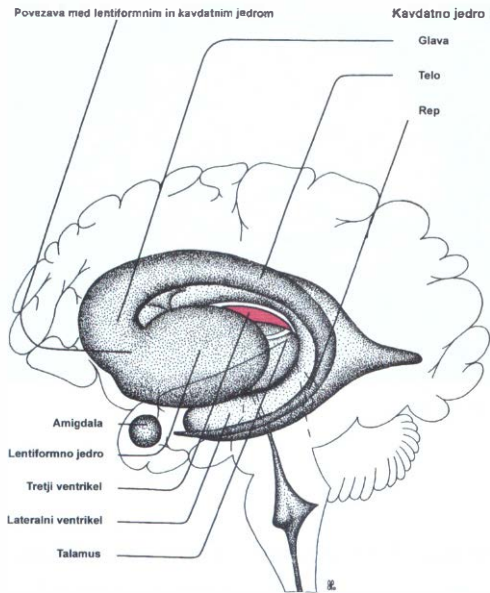
2.4 Mali možgani

Zanimanje za možne patološke spremembe malih možganov izvira še iz časov raziskav z računalniško tomografijo, ko so pri bolnikih s shizofrenijo ugotavljali njihovo atrofijo. Rezultati magnetnoresonančnih raziskav so slabo zanesljivi, spremembe ugotavljajo v 31 odstotkih. Glede na nedavne dokaze drugih vrst (funkcionalno magnetnoresonančno slikanje in sledenje nevronske omrežij z virusnimi označevalci pri živalih) so nekatere raziskovalne skupine prepričali v pomembno vlogo malih možganov. Novejše strukturne raziskave tako usmerjajo v njihova posamezna področja.

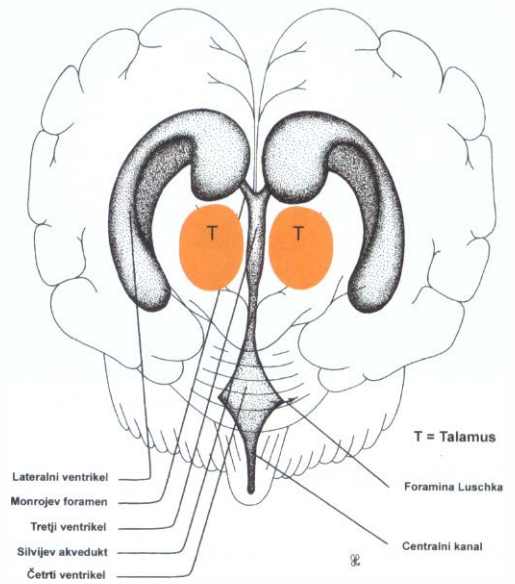
2.5 Subkortikalne strukture

Bazalni gangliji postajajo v raziskovanju shizofrenije vse bolj pomembni. V 70 odstotkih raziskav opažajo razlike v njihovem volumnu -v večini njih povečanje volumna, ki ga pripisujejo predvsem delovanju klasičnih antipsihotikov, ker se ta, po zamenjavi z atipičnimi, popravi. Raziskave so se zato usmerili predvsem k nevroleptično naivnim pacientom ob prvi epizodi bolezni. Pri njih nekateri opažajo zmanjšanje volumna kavdatnega jedra, ki je verjetno v povezavi z bolezenskimi mehanizmi shizofrenije.

O zmanjšanju volumna talamusa poroča 40 odstotkov raziskav, v nekaterih ga povezujejo s shizofrenijo z zgodnjim začetkom. Rezultate dopolnjujejo tudi ugotovitve drugih raziskav, v katerih so v 73 odstotkih našli povečan volumen tretjega ventrikla. Ta verjetno odloča o izgubi volumna v talamusu.



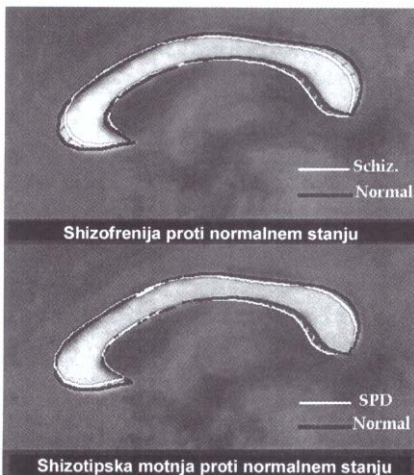
Slika 6: Kavdatno jedro in ventrikularni sistem – povzeto po ref. 18.



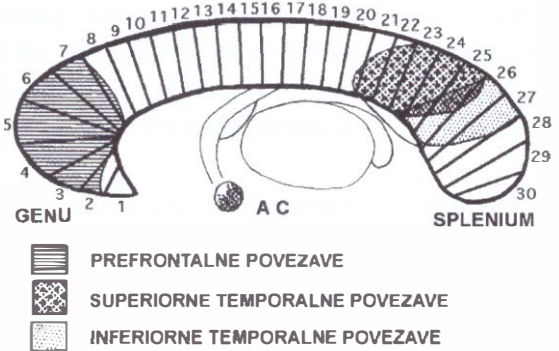
Slika 7: Talamus in ventrikularni sistem – povzeto po ref. 18.

Podatki o corpusu callosumu zaenkrat metodološko še niso zanesljivi, anomalije opažajo v 65 odstotkih raziskav, pogosto opazijo zlasti spremembe njegove oblike na mestih, kjer potekajo prefrontalne in temporalne povezave.

Cavum septum pellucidum je odprtina v membrani med sprednjima rogovoma lateralnih ventriklov. Njena velikost naj bi pomenila razvojne motnje njemu sosednjih struktur, kot sta corpus callosum in hipokampus. Povečanje odprtine pri bolnikih s shizofrenijo ugotavlja kar 90 odstotkov raziskav.



Slika 8: Spremembe oblike corpusa callosum – povzeto po ref. 14.



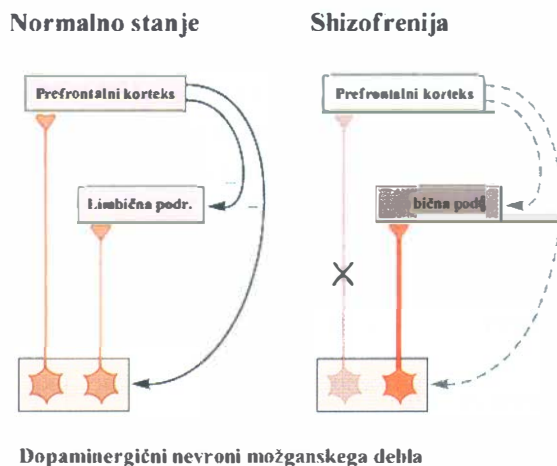
3 KOGNITIVNE TEORIJE BOLEZNI

V razvoju kognitivnih teorij shizofrenije raziskovalci v novejšem obdobju ves čas sledijo novim dokazom z zelo različnih področij nevroznanosti, obenem pa se pomembno odločajo tudi o smeri novih raziskav. Zanimivo je, da z raziskavami, ki izhajajo iz tako različnih smeri, kot so nevrobiologija, nevrofiziologija, klinična psihiatrija in kognitivna psihologija, prihajajo do dokaj enotnih zaključkov - shizofrenijo lahko pojmuje kot motnjo v delovanju specifičnih razširjenih nevronskega omrežja (1).

3.1 Pomen frontalnega režnja

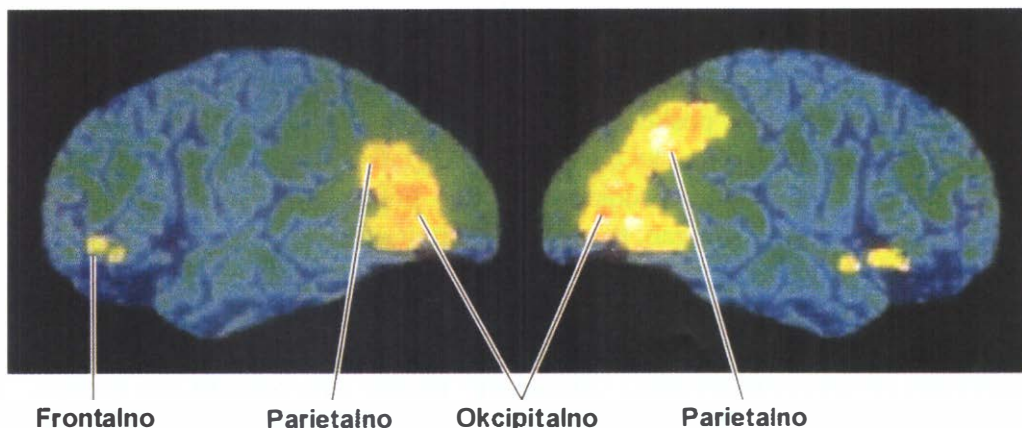
S strukturnimi raziskavami zaenkrat ne najdejo zanesljivih dokazov za spremembe v frontalnem režnju, kar je presenetljivo zaradi obstoja vrste drugih dokazov. Večina raziskovalcev soglaša, da je prefrontalna skorja vsaj del disfunkcionalnega omrežja pri shizofreniji, če že ne pomeni izvora težav. Prav tako so verjetno pomembni tudi drugi deli frontalnega režnja. Bolniki s shizofrenijo kažejo kognitivne in vedenjske deficite, ki se običajno povezujejo s poškodbami frontalnega režnja. Težave imajo na področju izvršilnih funkcij, kot so na primer sposobnosti voljne dejavnosti, časovne organizacije in načrtovanja vedenja, presoje, abstraktnega mišljenja, usmerjanja pozornosti in nadzora lastnega vedenja, kar se odraža v številnih negativnih simptomih, značilnih za klinično sliko nekaterih bolnikov. Deficite opazajo pri nevropsiholoških testih (kot je Wisconsinski test sortiranja kartic), ki zahtevajo nemoteno delovanje posameznih delov izvršilnih funkcij. Bolniki prav tako dosegajo slabši uspeh na testih delovnega spomina, pri katerem je vsaj za njegov prostorski del znano, da je pri živalih odvisen od poškodbe prefrontalne skorje. V vrsti raziskav krvnega pretoka, z uporabo pozitronske emisijske tomografije in enofotonske emisijske računalniške tomografije, so dokazali znižan pretok (hipofrontalnost), ki se pojavlja predvsem ob nalogah, ki običajno aktivirajo prefrontalno skorjo (5).

Weinberger je prvi opozoril na pomen prefrontalne skorje za patogenezo shizofrenije. Njegova teorija v osnovi predvideva neravnotežje med dvema modulatornima neurotransmitterskima sistemoma - motnje v mezokortikalni dopaminergični poti vplivajo na slabše delovanje prefrontalne skorje in povzročajo negativne simptome, obenem pa se s tem sprosti tudi delovanje povezane mezolimbicne dopaminergične poti, ki postane hiperaktivna in povzroča pozitivne simptome bolezni. Primarni vzrok okvare je nepravilno delovanje frontalnega režnja, ki preko temporalno - limbicnih povezav vpliva na disfunkcijo širšega nevronskega omrežja (6,7).



Slika 9: Weinbergerjeva teorija nastanka shizofrenije

Goldman - Rakiceva izhaja iz svojih raziskav kognitivnih procesov pri primatih. Kot temeljni kognitivni deficit pri shizofreniji postavlja nesposobnost vodenja vedenja preko reprezentacij, vzdrževanih v delovnem spominu, ki omogočajo časovno in prostorsko kontinuiteto med preteklimi izkušnjami in načrtovanimi dejanji. Motnja v vzdrževanju tekočih informacij lahko pomeni podlago motnjam večine izvršilnih funkcij. Prefrontalna skorja je bistvena za delovanje delovnega spomina, glede na specifičnost vedenja pa k svojem delovanju priteguje druga kortikalna in subkortikalna področja (1,8).



Slika 10: Možganska področja, ki so pri človeku aktivna ob nalogi višjeprostrorskega delovnega spomina - *povzeto po ref. 21*

Frith pristopa k shizofreniji iz smeri kognitivne psihologije. Simptome bolezni deli v tri konceptualne sklope - motnje voljne dejavnosti, samonadzora in

nadzora namenov drugih, vsi trije pa naj bi izhajali iz skupnega mehanizma, motene sposobnosti razmišljanja v metareprezentacijah (kompleksnih abstraktnih predstavah duševnih stanj). Podlago vseh treh sklopov skuša njegova skupina preveriti z uporabo funkcionalnih slikovnih tehnik, pri čemer skušajo relevantna možganska področja najprej identificirati pri zdravih ljudeh. Pri raziskovanju voljne dejavnosti so pri bolnikih opazili hiperaktivnost v temporalnem področju, ob večji zahtevnosti aktivacijske naloge pa tudi hipoaktivnost frontalnih področij. Sklepajo na motnjo v funkcionalni povezanosti frontalnih in temporalno-limbičnih področij. Pri raziskavah samonadzora iščejo podlago halucinacijam. Hipoaktivnost so opazili v področjih za nadzor govora (1,9,10).

3.2 Možni vplivi drugih možganskih področij

Odsotnost jasnih strukturnih sprememb v frontalnem režnju je ob obilici drugih dokazov za njegovo vpletenost spodbudila druge raziskovalne skupine k oblikovanju novih teorij, ki različno poudarjajo pomen drugih možganskih področij. Pri iskanju dokazov zanje jim je v zadnjem času v podporo predvsem uporaba funkcionalnih slikovnih tehnik.

Shentonova in njeni sodelavci (3,5) vidijo osnovni mehanizem shizofrenije v disfunkciji omrežja, ki vključuje neokortikalne in medialne strukture v temporalnem režnju leve hemisfere (hipokampus, amigdalo, parahipokampalni girus in superiorni temporalni girus). Spremembe teh področij so v strukturnih raziskavah precej bolj zanesljivo dokazljive (in med seboj tudi korelirajo) kot spremembe v frontalnem režnju. Obenem opozarjajo na tesno funkcionalno prepletenost temporalnega in frontalnega režnja, zaradi katere bi bilo povsem možno, da so funkcionalne in blage strukturne spremembe v frontalnem režnju posledica disfunkcije temporalnih struktur. Hipokampalni sistem je osnova za vzpostavljanje spominskih reprezentacij, ki se s pomočjo prefrontalne skorje vzdržujejo v delovnem spominu - temporalna disfunkcija bi torej lahko pri nekaterih bolnikih privedla do motenj pri poskusih aktivacije prefrontalne skorje z določenimi nevropsihološkimi testi, ne da bi bil frontalni režnj kakorkoli okvarjen. Njihovo mnenje se ujema tudi z opažanji, da so pri nekaterih bolnikih negativni simptomi prisotni stalno, pri drugih pa le občasno.

Pearlson opozarja, da negativni in pozitivni simptomi shizofrenije s svojimi značilnostmi predstavljajo motnjo najvišjih integrativnih in jezikovnih sposobnosti. Zato kot osnovno disfunkcionalno omrežje predlaga celotno heteromodalno asociacijsko skorjo, ki obsega dorzolateralno prefrontalno skorjo, Brocovo področje, planum temporale in inferiorni parietalni lobul. Omrežje je

pri človeku tudi najbolj levo lateralizirano in v razvoju najkasneje doseže zrelost. Motnje leve lateralizacije so velikokrat opazne tudi v tistih raziskavah, ki sicer ne ugotovijo jasnih razlik volumnov med bolniki in zdravimi preiskovanci (4,11,12).

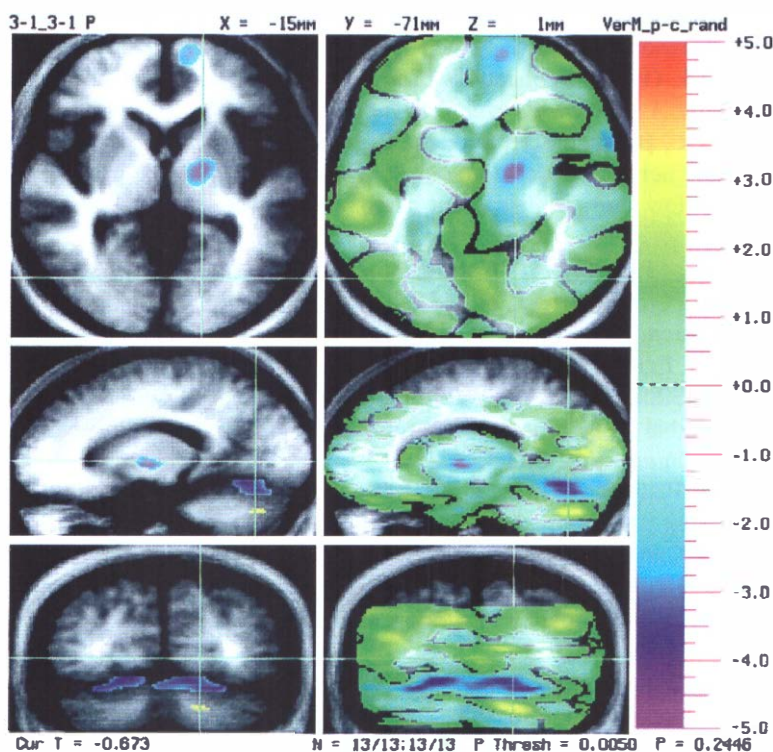
Tudi **Crow** deloma išče vzrok shizofrenije v motnjah lateralizacije med obema hemisferama. Njegovo razmišljanje se opira na evolucijske vidike razvoja možganov. Predvideva, da je bil razvoj jezika možen le zaradi individualnih variacij v genetsko vodenem razvoju obeh hemisfer in corpora callosuma, strukture, ki ju povezuje in omogoča obojestransko integracijo informacij. Kognitivni in klinični simptomi shizofrenije tako predstavljajo motnjo prav te integracije informacij. Bolezen se pojavi kot posledica določene variacije razvoja vseh treh struktur in pomeni ceno, ki jo človeštvo plačuje za razvoj jezika. Njegova razmišljanja potrjuje vrsta nevropsiholoških dokazov o moteni interhemisferni integraciji informacij in novejše strukturne raziskave, ki pri bolnikih opažajo značilne spremembe oblike corpora callosuma v delih, ki povezujejo za jezik pomembna področja (13,14).

Ostale teorije dajejo večji poudarek pomenu bazalnih ganglijev in malih možganov. Temeljijo na novejših raziskavah (15), v katerih so dokazali sodelovanje teh področij v kognitivnih procesih, pomembnih za shizofrenijo. Včasih je veljalo mnenje, da povezave bazalnih ganglijev in malih možganov z različnimi področji možganske skorje predstavljajo vhodno mesto za vpliv vseh teh področij na motorični sistem. Z uporabo virusnih označevalcev so v zadnjem času dokazali obstoj vrste zaprtih povratnih zank med posameznimi področji skorje in bazalnimi gangliji ali malimi možgani. Zanke verjetno služijo delovanju istih delov skorje, iz katerih izhajajo, kar so potrdili tudi s pomočjo funkcionalnega magnetnoresonančnega slikanja. Zelo pomembna je tudi ugotovitev, da se poškodba, kjerkoli v taki zanki, kaže s simptomi disfunkcije nadrejenega področja možganske skorje.

Buchsbaum tako vidi podlago za raznolikost klinične slike shizofrenije v disfunkciji različnih kortiko-striato-talamo-kortikalnih zank, predvsem tistih, ki izvirajo iz frontalnega režnja (16). Na vpletenost bazalnih ganglijev v mehanizme shizofrenije sicer kaže vrsta dokazov (17). So tarčno področje mezolimbicne dopaminergične poti, ki je vpletena v del bolezenskih procesov pri shizofreniji in na katero vplivajo antipsihotična zdravila. Sodelujejo pri nadzoru pozornosti, delovnem spominu in načrtovanem vedenju. Poškodbe lahko povzročijo podobne motnje vedenja in mišljenja, kot jih opažamo pri shizofreniji. Shizofrenija in boleznii bazalnih ganglijev, kot sta Parkinsonova in

Huntingtonova bolezen, kažejo določeno prekrivanje v nekaterih možnih delih klinične slike, kot so kognitivni deficiti, neprostovoljni gibi ali psihotični simptomi.

Andreasenova poudarja heterogenost in nestabilnost simptomov shizofrenije. Zato meni, da podlago vsem simptomom predstavlja motnja enotnega mehanizma, ki sicer običajno sooblikuje vse dele kognitivnih procesov, čustvovanja in vedenja. Najverjetnejše mesto okvare vidi v enem od delov kortiko-cerebelo-talamo-kortikalne zanke. Zanka male možgane preko talamusa povezuje z različnimi predeli skorje. Tako kot okvara njenega motoričnega dela povzroča dismetrijo, motnjo v tekoči koordinaciji motoričnih gibov, naj bi okvara v asociativnem delu povzročala “kognitivno dismetrijo”, motnjo v časovni in prostorski koordinaciji kognitivnih procesov. Skupina svojo hipotezo preverja z vrsto funkcionalnih slikovnih raziskav. Dokazali so sočasno hipoaktivnost v malih možganih in drugih delih zanke pri različnih kognitivnih aktivnostih, kot sta priklic kompleksnega verbalnega gradiva ter prepoznavna verbalnega gradiva, obrazov in čustvenih dražljajev (2).



Slika 11: Sočasna hipoaktivnost v prefrontalni skorji, talamusu in malih možganih bolnika s shizofrenijo ob nalogi spominskega priklica – *povzeto po ref. 2.*

4 ZAKLJUČEK

Teorij o možnih bolezenskih mehanizmih shizofrenije je veliko. Vsaka zase predstavlja logičen konstrukt in je podprta z različnimi relevantnimi dokazi. Skupaj pomenijo dobro teoretično izhodišče pri nadaljnjem iskanju bolezenskega mehanizma shizofrenije. V prihodnosti lahko napredek na tem področju pričakujemo ob razmahu različnih funkcionalnih raziskav.

VIRI

1. Andreasen, N.C. (1997). Linking mind and brain in the study of mental illnesses : a project for a scientific psychopathology. *Science*, 275, 1586-1593
2. Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., et al. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia : cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol. Psychiatry*, 46, 908-920
3. Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 49, 1-52
4. Pearlson, G.D., Marsh, L. (1999). Structural brain imaging in schizophrenia : a selective review. *Biol. Psychiatry*, 46, 627-649
5. Wible, C.G., Shenton, M.E., et al. (1995). Prefrontal cortex and schizophrenia : a quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 52, 279-288
6. Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44, 660-669
7. Weinberger, D.R., Berman, K.F., Suddath, R., et al. (1992). Evidence of dysfunction of a prefrontallimbic network in schizophrenia : A magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am. J. Psychiatry*, 149, 890-897
8. Goldman-Rakic, P.S. (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 6, 348-57
9. Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., et al. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 160, 179-186
10. McGuire, P.K., Silbersweig, D.A., Wright I. (1996) The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia : relationship to auditory verbal hallucinations. *Br. J. Psychiatry*, 169, 148-159
11. Pearlson, G.D., Petty, R.G., Ross, C.A. (1996). Schizophrenia : a disease of heteromodal association cortex ? *Neuropsychopharmacology*, 14, 1-17
12. Kwon, J.S., McCarley, R.W., Hirayasu, Y., et al. (1999). Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56, 142-148
13. Crow, T.J. (1998). Schizophrenia as a transcallosal misconnection syndrome. *Schizophr. Res.*, 30, 111-114
14. Downhill Jr, J.E., Buchsbaum, M.S., Wei, T.E., et al. (2000). Shape and size of corpus callosum in schizophrenia and schyzotipal personality disorder. *Schizophr. Res.*, 42, 193-208
15. Middleton, F.A., Strick, P.L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res. Rev.*, 31, 236-250
16. Buchsbaum, M.S., Haier, R.J., Potkin, S.G., et al. (1992). Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never medicated schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 935-942

17. Keshavan, M.S., Rosenberg, D., Sweeney, J.A., et al. (1998). Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *Am. J. Psychiatry*, 155, 774-778
18. Hendelman W. *Atlas of functional neuroanatomy*. Boca Raton (FL) : CRC Press LLC, 2000
19. Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, Seidman LJ, Hirayasu Y. (1999). Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe matter. *Biol. Psychiatry*, 45, 1393-1402
20. Frederikse M, Lu A, Aylward E, Barta P, Sharma T, Pearlson G. (2000). Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 157, 422-427
21. Saper CB, Iversen S, Frackowiak R. Integration of sensory and motor function : The association areas of the cerebral cortex and the cognitive capabilities of the brain. In : Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. *Principles of Neural Science*, 4th Edition. New York : McGraw - Hill, 2000