

The Role of Maternal Exposure to Infectious Agents in the Etiology of Schizophrenia in Adult Offspring

Mohammad Barati¹, Amir Abdoli^{2*}, Majid Pirestani², Abdolhossein Dailami²

¹ Infectious Diseases Research Center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Department of Parasitology, Faculty of Medical Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Schizophrenia is one of the most important neuropsychiatric diseases with unknown etiology that affects approximately 1% of people worldwide. Moreover, environmental factors and infections that occur during pregnancy and at the beginning of birth are important risk factors for schizophrenia.

Methods and Material: The present study is a review article that is obtained by searching the databases and relevant books in this field.

Results: Infectious agents are able to interfere the period of pregnancy and induce serious damages to fetus and placenta. Immune responses to infections have some effects on the fetus and placenta. It is able to interfere developing of the fetus central nervous system. These conditions may be playing a role in the etiology of various psychiatric disorders like schizophrenia.

Discussion and Conclusion: The role of influenza, rubella, herpes simplex virus type 2 (HSV-2) and *Toxoplasma gondii* has already been suggested in the etiology of schizophrenia. Recently, the role of maternal infections has been postulated in the etiology of schizophrenia.

Keywords: Maternal infections, Schizophrenia, Influenza, Rubella, Herpes simplex virus type 2 (HSV-2), *Toxoplasma gondii*.

*(Corresponding author) Amir Abdoli, Department of Parasitology, Faculty of Medical Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Tel: 09127144223 E-mail: a.abdoli@modares.ac.ir

نقش ابتلا مادر به عوامل عفونی در اتیولوژی اسکیزوفرنی در فرزندان

محمد براتی^۱، امیر عبدلی^{۲*}، مجید پیرستانی^۲، عبدالحسین دلیمی^۲

^۱ مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

^۲ گروه انگل شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: اسکیزوفرنی یکی از مهم ترین بیماری های روانپزشکی است که عامل اتیولوژیک خاصی برای آن مشخص نشده است و تقریباً ۱ درصد افراد در سراسر دنیا به این بیماری مبتلا هستند. عوامل محیطی و عفونت هایی که در طی بارداری و ابتدای تولد رخ می دهند از عوامل خطر اسکیزوفرنی در بزرگ سالی محسوب می شوند.

مواد و روش ها: مقاله حاضر یک مقاله مروری می باشد که با جستجو در پایگاه ها و بانک های اطلاعاتی معتبر و کتاب های مربوطه در این زمینه به دست آمده است.

یافته ها: عفونت های مختلف تأثیرات بسیاری بر روند بارداری می گذارند و قادرند صدمات جبران ناپذیری به جفت و جنین وارد نمایند. پاسخ سیستم ایمنی ایجاد شده بر علیه این عفونت ها نیز بر جفت و جنین تأثیر گذاشته و می تواند در روند تکاملی سیستم اعصاب مرکزی جنین اختلال ایجاد نماید که این امر می تواند در اتیولوژی بسیاری از بیماری های روحی و روانی از جمله اسکیزوفرنی در بزرگ سالی نقش داشته باشد.

بحث و نتیجه گیری: تاکنون نقش عوامل عفونی مختلفی مانند آنفولانزا، سرخجه، هرپس ویروس و توکسوپلازما گوندی در اتیولوژی اسکیزوفرنی مطرح شده است، همچنین یافته های جدیدتر نقش ابتلا مادر به این عوامل را در اتیولوژی اسکیزوفرنی در فرزندان نشان داده است.

واژه های کلیدی: عفونت های مادرزادی، اسکیزوفرنی، آنفولانزا، سرخجه، هرپس ویروس، توکسوپلازما گوندی.

مقدمه

در طی بارداری و ابتدای تولد رخ می دهند از عوامل خطر ابتلا

فرزندان به اسکیزوفرنی محسوب می شوند (۳-۴).

در طی بارداری تغییرات هورمونی و ایمنولوژیک بسیاری رخ می دهد که این امر مادر را مستعد ابتلاء به عفونت های مختلفی می نماید (۵). عفونت ها تأثیرات بسیاری بر روند بارداری می گذارند و قادرند صدمات جبران ناپذیری به جفت و جنین وارد نمایند (۶-۷). علاوه بر تأثیر مستقیم عفونت بر روند بارداری، پاسخ سیستم ایمنی به عفونت ها نیز بر جفت و جنین موثر است و می تواند در روند تکاملی سیستم اعصاب مرکزی جنین اختلال ایجاد نماید (۸-۹). این مکانیسم ها به همراه بسیاری از مکانیسم های ناشناخته

اسکیزوفرنی یکی از مهمترین بیماری های روانپزشکی است که با اختلال در تفکر، ادراک، احساسات، حرکت و رفتار و همچنین توهمات همراه است. تقریباً ۱ درصد افراد در سراسر دنیا به این بیماری مبتلا هستند (۱). تاکنون عامل اتیولوژیک مشخصی برای این بیماری مشخص نشده است اما عوامل زیستی، روانی و اجتماعی در آن نقش دارند، که از جمله عوامل زیستی افزون بر وراثت، برخی پیام رسانهای عصبی مانند افزایش دوپامین، سروتونین، نوراپی نفرین و آمینواسیدهایی مانند گاما آمینوبوتریک اسید و رادیکال های آزاد را می توان نام برد (۲). همچنین عوامل محیطی و عفونت هایی که

آنفلوانزا در نیمه اول بارداری یکی از عوامل خطر اسکیزوفرنی در فرزندان می‌باشد (۱۰). نتایج مطالعه‌ای دیگر در ژاپن نشان داد که ریسک ابتلا به اسکیزوفرنی در فرزندان متولد شده از مادرانی که در اپیدمی آنفلوانزای در سال ۱۹۵۷ باردار بودند افزایش می‌یابد. بر اساس این نتایج، ارتباط معنی‌داری در فرزندان دختر متولد شده از مادران در معرض عفونت مشاهده گردید اما در پسران ارتباط معنی‌داری دیده نشد (۱۱). مطالعه دیگر در انگلستان و ولز ارتباط مثبت بین اپیدمی آنفلوانزای سال ۱۹۵۷ و افزایش ریسک ابتلا به اسکیزوفرنی در افراد متولد شده در طی اپیدمی را نشان داد (۱۲). نتایج یک مطالعه کوهورت در دانمارک ارتباط معنی‌داری بین ابتلا مادر به آنفلوانزا و افزایش ریسک ابتلا به اسکیزوفرنی را در فرزندان نشان نداد (۱۳). همچنین نتایج یک مطالعه متا آنالیز درباره پاندمی آنفلوانزای ۱۹۵۷ و ریسک اسکیزوفرنی در فرزندان مادران در معرض ابتلا به عفونت نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین آنفلوانزا و اسکیزوفرنی دیده نمی‌شود، البته یکی از دلایل منفی این نتایج این است که حدود ۵۰ درصد افراد در این پاندمی مبتلا به آنفلوانزا شده‌اند و مشخص نیست که آیا این افراد در طی بارداری مبتلا شده‌اند یا خیر (۱۴).

سرخجه: سرخجه یکی از بیماری‌های ویروسی قابل انتقال از مادر به جنین است و قادر است ضایعات مختلفی را مثل نابینایی و ناشنوایی در فرزند ایجاد نماید. در یک مطالعه کوهورت در نیویورک که متعاقب پاندمی سرخجه سال ۱۹۶۴ آغاز شد، تمام مادرانی که در آن سال در معرض سرخجه قرار گرفته بودند بوسیله تشخیص بالینی و مطالعه سرولوژیک کودکان متولد شده بررسی شدند. نتایج این مطالعه نشان داد عفونت مادرزادی سرخجه ریسک ابتلا فرزندان را به اختلالات روان پریشی به میزان پنج برابر افزایش داده است (۱۵). در ادامه این مطالعه مشخص گردید که بیش از بیست درصد از کودکانی که به طور مادرزادی در معرض سرخجه بوده‌اند، در بزرگسالی مبتلا به اختلالات اسکیزوفرنیایی شده‌اند، همچنین مشخص شد بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که مادرانشان در طی بارداری در معرض سرخجه قرار داشتند دارای ضریب هوشی کمتر و اختلالات رفتاری بیشتری نسبت به بیماران اسکیزوفرنی که مادرانشان در طی بارداری در معرض سرخجه قرار نداشتند شده‌اند (۱۶).

دیگر می‌تواند در اتیولوژی اسکیزوفرنی در فرزندان مادرانی که در طی بارداری به عوامل عفونی مبتلا می‌شوند نقش داشته باشد.

الف) بررسی‌های اپیدمیولوژیک بر پایه اطلاعات اکولوژیک
اولین مطالعات درباره عفونت‌های مادرزادی و اسکیزوفرنی با استفاده از مطالعات اکولوژیک، بخصوص در مورد اپیدمی آنفلوانزا به دست آمد. اطلاعات اولیه نقش ابتلا مادر به آنفلوانزا را در سه ماه دوم بارداری در افزایش ریسک اسکیزوفرنی در فرزندان نشان می‌داد. اما مطالعات اکولوژیک به درستی نقش عوامل عفونی را در اتیولوژی اسکیزوفرنی مشخص نمی‌نماید. به طور مثال تقریباً در تمام مطالعات اکولوژیک انجام شده درباره آنفلوانزا و اسکیزوفرنی، فقط میزان تماس افراد در اپیدمی آنفلوانزا مشخص است و مشخص نیست که آیا مادر در طی بارداری به آنفلوانزا مبتلا شده است یا خیر (۳).

ب) مطالعات آینده نگر

به دلیل ضعف مطالعات اکولوژیک و مورد - شاهد، مطالعات آینده نگر ارتباط بین عفونت‌های مادرزادی و اسکیزوفرنی در فرزندان را به خوبی نشان می‌دهند. این مطالعات بر پایه نمونه‌های بیولوژیک بدست آمده در طی بارداری و یا علائم بالینی بیماری عفونی در طی بارداری و ابتلا به اسکیزوفرنی در فرزندان این مادران در طی سالهای بعد بدست آمده است (۳).

مواد و روش‌ها

مقاله حاضر یک مقاله مروری می‌باشد که با جستجو در پایگاه‌ها و منابع اطلاعاتی شامل Pubmed, Scopus, Google Scholar در این زمینه نگاشته شده است.

یافته‌ها

آنفلوانزا: مطالعه کوهورت براون و همکاران (۲۰۰۴) از فرزندان مادرانی که در طی سال‌های ۱۹۵۹ تا ۱۹۶۶ در معرض آنفلوانزا بوده‌اند و پیگیری ۳۰ تا ۳۵ ساله این افراد نشان داد ابتلا مادر به آنفلوانزا در نیمه اول بارداری احتمال ابتلا به اسکیزوفرنی در فرزندان را تقریباً سه برابر و ابتلا در سه ماهه اول بارداری ریسک اسکیزوفرنی را تقریباً هفت برابر افزایش می‌دهد. بنابر این نتایج، ابتلا مادر به

موثر شناخته شده‌اند (۲۵-۲۸). به عنوان مثال نقش ابتلا مادر به عفونت‌های تناسلی در طی بارداری ریسک اسکیزوفرنی را به میزان ۵ برابر در فرزندان افزایش داده است (۲۵).

نقش پاسخ سیستم ایمنی و سایتوکاین‌های التهابی: پاسخ ایمنی سلولی و تولید سایتوکاین‌های التهابی مهمترین نقش را در پاسخ اولیه به عفونت‌ها دارند. از طرفی مطالعات نشان داده است که پاسخ‌های التهابی و سایتوکاین‌های آن در اتیولوژی اسکیزوفرنی و اختلالات اعصاب نقش دارند (۲۹). همچنین شواهدی وجود دارد که در اسکیزوفرنی، سیستم ایمنی سلولی و پاسخ‌های التهابی فعال می‌باشد و برخی از داروهای ضد افسردگی با تعدیل سیستم ایمنی سلولی در روند بهبود این بیماری‌ها موثرند (۳۰-۳۱). همچنین نتایج یک مطالعه متا آنالیز نشان داده است که سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱ و ۲ و ۶ و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF- α) در مراحل ابتدایی بیماری‌های سایکوتیک افزایش یافته است (۳۲). سایتوکاین‌های التهابی با تحریک سلول‌های میکروگلیا و استروگلیا موجب تولید بیش از اندازه نیتریک اکساید شده که این امر اثرات منفی بر سیستم اعصاب مرکزی دارد. همچنین افزایش سایتوکاین‌های التهابی باعث اختلال در بلوغ الیگودندروسیت‌ها می‌شوند که این امر در اختلال ماده سفید مغز نقش دارد (اختلال ماده سفید مغز در اتوپسی مغز افراد شیذوفرن مشاهده شده است). تولید بیش از اندازه سایتوکاین‌های التهابی در جفت و جنین نیز موجب اختلالات مغزی در جنین شده که می‌تواند منجر به افزایش ریسک اسکیزوفرنی در بزرگسالی شود (۳، ۳۳).

بحث و نتیجه‌گیری

به دلیل تغییرات زیاد هورمونی و ایمونولوژیک که در طی بارداری رخ می‌دهد مادر مستعد ابتلاء به عفونت‌های مختلفی می‌شود. عفونت‌ها تاثیرات مستقیم و غیرمستقیم بسیاری بر روند بارداری می‌گذارند، پاسخ سیستم ایمنی به عفونت‌ها نیز بر جفت و جنین موثر است و می‌تواند در روند تکاملی سیستم اعصاب مرکزی جنین اختلال ایجاد نماید. از طرفی مطالعات اپیدمیولوژیک و آینده نگر نیز ارتباط مثبتی را بین ابتلاء مادر به عوامل عفونی و اختلالات روانی و اسکیزوفرنی در فرزندان نشان می‌دهد، بنابراین پیشگیری، تشخیص سریع و درمان بیماری‌های عفونی در طی بارداری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

تیپ ۲ هرپس ویروس: HSV-۲ یکی از عفونت‌های منتقله از طریق جنسی است که باعث بیماری‌های عصبی، عقب افتادگی ذهنی، کاهش ضریب هوشی، اختلالات گفتاری و نیز ناراحتی‌های حرکتی می‌شود. در یک مطالعه کوهورت، ارتباط بین آنتی بادی مادری HSV-۲-IgG و افزایش ریسک اختلالات روانی در فرزندان مشاهده گردید (۱۷). در ادامه این مطالعه مشاهده شد که ابتلا مادرزادی به HSV-۲ ریسک اختلالات روانی را ۱/۶ برابر و ریسک اسکیزوفرنی را به میزان ۱/۸ برابر در فرزندان افزایش می‌دهد (۱۸).

توکسوپلازما گوندی: توکسوپلازما گوندی تک یاخته داخل سلولی است که می‌تواند ضایعات مختلفی را در سیستم اعصاب مرکزی ایجاد نماید. توکسوپلازما سموز مادرزادی یکی از عوامل مهم سقط جنین و ناقص الخلقه زایی است، همچنین می‌تواند موجب عقب افتادگی ذهنی و کاهش ضریب هوشی در فرزندان شود (۱۹). در یک مطالعه کوهورت، برون و همکاران (۲۰۰۵) با اندازه‌گیری آنتی بادی IgG توکسوپلازما گوندی در ۶۳ مادر در طی بارداری و پیگیری چندین ساله فرزندان آنها مشاهده نمودند، افزایش IgG مادری با افزایش ۲/۶ برابری ریسک اسکیزوفرنی در فرزندان مادران سرم مثبت همراه است (۲۰). مطالعه آینده نگر دیگری در دانمارک نشان داد ریسک اسکیزوفرنی در فرزندانی که مادرانشان دارای آنتی بادی IgG توکسوپلازما می‌باشند به میزان ۱/۷ برابر بیشتر از مادران سرم منفی است (۲۱). نتایج یک مطالعه کوهورت در سوئد نشان می‌دهد که ابتلا مادر به توکسوپلازما سموز و عفونت سیتومگالو ویروس ریسک ابتلا فرزندان به اسکیزوفرنی را به میزان ۲/۱ و ۲/۲ برابر افزایش می‌دهد (۲۲). در مطالعه دیگر ژائو و همکاران مشاهده نمودند که ریسک ابتلا فرزندان به اسکیزوفرنی در مادرانی که به ژنوتیپ III توکسوپلازما گوندی آلوده شده‌اند به میزان ۵/۲ برابر افزایش یافته است، در حالیکه این ارتباط در ژنوتیپ‌های دیگر توکسوپلازما گوندی مشاهده نگردید (۲۳). همچنین مشخص شده است که ابتلا مادر به توکسوپلازما سموز در طی دوران بارداری باعث افزایش ۱/۷ برابری ریسک ابتلا به اسکیزوفرنی و اختلالات روانی در این مادران پس از بارداری می‌گردد (۲۴).

سایر عفونت‌ها: علاوه بر عوامل عفونی که ذکر شد، در مطالعات دیگری نقش ابتلا مادر به عفونت‌های تناسلی، تنفسی، باکتریایی، ویروسی و پیلونفریت نیز در اتیولوژی اسکیزوفرنی در فرزندان

References

- 1- Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2033;349:1738–49.
- 2- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. [doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6]. 388(10039):86-97.
- 3- Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011;93(1):23-58.
- 4- Anderson G, Maes M. Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;42:5-19.
- 5- Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Hormon Behav*. 2012;62(3):263-71.
- 6- Zhao J, Chen Y, Xu Y, Pi G. Effect of intrauterine infection on brain development and injury. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31(7):543-9.
- 7- Brown AS. Exposure to Prenatal Infection and Risk of Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2011;2:63.
- 8- Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016;353(6301):772-7.
- 9- Allswede DM, Buka SL, Yolken RH, Torrey EF, Cannon TD. Elevated maternal cytokine levels at birth and risk for psychosis in adult offspring. *Schizophr Res*. 2016;172(1):41-5.
- 10- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):774-80.
- 11- Kunugi H, Nanko S, Takei N, Saito K, Hayashi N, Kazamatsuri H. Schizophrenia following in utero exposure to the 1957 influenza epidemics in Japan. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):450-2.
- 12- O'callaghan E, Sham P, Takei N, Murray R, Glover G. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*. 1991;337(8752):1248-50.
- 13- Westergaard T, Mortensen PB, Pedersen CB, Wohlfahrt J, Melbye M. Exposure to prenatal and childhood infections and the risk of schizophrenia: suggestions from a study of sibship characteristics and influenza prevalence. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(11):993-8.
- 14- Selten J-P, Frissen A, Lensvelt-Mulders G, Morgan VA. Schizophrenia and 1957 pandemic of influenza: meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2009;sbp147.
- 15- Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry*. 2000;157(3):438-43.
- 16- Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, et al. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;49(6):473-86.
- 17- Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(11):1032-7.
- 18- Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH. Disorders CSGotPOoSP. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):809-15.
- 19- Abdoli A, Dalimi A, Arbabi M, Ghaffarifar F. Neuropsychiatric manifestations of latent toxoplasmosis on mothers and their offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(13):1368–74.
- 20- Brown A, Schaefer C, Quesenberry Jr C, Liu L, Babulas V, Susser E. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J psychiatry*. 2005;162(4):767-73.
- 21- Mortensen P, Nørgaard-Pedersen B, Waltoft B, Sørensen T, Hougaard D, Torrey E, et al. Toxoplasma gondii as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biol psychiatry*. 2007;61(5):688-93.
- 22- Blomström Å, Karlsson H, Wicks S, Yang S, Yolken RH, Dalman C. Maternal antibodies to infectious agents and risk for non-affective psychoses in the offspring—a matched case–control study. *Schizophr Res*. 2012;140(1–3):25-30.
- 23- Xiao J, Buka SL, Cannon TD, Suzuki Y, Viscidi RP, Torrey EF, et al. Serological pattern consistent with infection with type I Toxoplasma gondii in mothers and risk of psychosis among adult offspring. *Microb Infect*. 2009;11(13):1011-8.
- 24- Pedersen M, Stevens H, Pedersen C, Nørgaard-Pedersen B, Mortensen P. Toxoplasma infection and later development of schizophrenia in mothers. *Am J psychiatry*. 2011;168(8):814-21.
- 25- Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R, Schaefer CA, Brown AS. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006;163(5):927-9.
- 26- Sørensen HJ, Mortensen EL, Reinisch JM, Mednick SA. Association between prenatal exposure to bacterial infection and risk of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):631-7.
- 27- Dalman C, Allebeck P, Gunnell D, Harrison G, Kristensson K, Lewis G, et al. Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects. *Am J Psychiatry*. 2008;165(1):59-65.
- 28- Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen M, Whittaker JC, Cannon M. Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166(9):1025-30.

- 29- Mueller N. Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):109-16.
- 30- Mansur RB, Zugman A, Asevedo EdM, da Cunha GR, Bressan RA, Brietzke E. Cytokines in schizophrenia: Possible role of anti-inflammatory medications in clinical and preclinical stages. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(4):247-60.
- 31- Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bullet*. 2013:sbt139.
- 32- Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014;155(1):101-8.
- 33- Na K-S, Jung H-Y, Kim Y-K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:277-86.