



## Neuroobrazowanie w schizofrenii – nowe techniki, nowe możliwości

*Neuroimaging in schizophrenia – new techniques, new possibilities*

MARTA GAWŁOWSKA, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA, PIOTR GĘBSKI

Z: 1. II Kliniki Psychiatrii UM w Łodzi  
2. Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej UM w Łodzi

### STRESZCZENIE

**Cel.** Celem pracy jest przedstawienie aktualnie dostępnych metod obrazowania o.u.n. i możliwości, jakie stwarzają najnowsze osiągnięcia w tej dyscyplinie dla diagnostyki, monitorowania przebiegu i poszukiwania potencjalnych przyczyn schizofrenii.

**Poglądy.** Istnieją sprzeczne dominujące hipotezy dotyczące rozwoju schizofrenii – neurorozwojowa, zakładająca istnienie nieprawidłowości w przebiegu procesów dojrzewania o.u.n. oraz neurodegeneracyjna, opisująca chorobę jako wynik procesów zanikowych/zwyrodnieniowych w obrębie struktur o.u.n. Dotychczas schizofrenia postrzegana była głównie jako choroba wynikająca ze zmian w obrębie struktur istoty szarej, zaburzenia istoty białej traktowane były jako drugorzędne.

**Wnioski.** Większość danych pochodzących z badań wykonywanych z zastosowaniem najnowszych technik obrazowania potwierdza, iż rozwój objawów schizofrenii wynika z nieprawidłowości przebiegu procesu dojrzewania o.u.n. Coraz więcej uwagi poświęca się istocie białej jako strukturze o możliwym kluczowym znaczeniu dla rozwoju obrazu schizofrenii.

### SUMMARY

**Objectives.** The aim of this study is to present the currently available methods of neuroimaging as well as the possibilities they open up in the diagnostics of schizophrenia, monitoring its course, and seeking potential causes of the disease.

**Review.** There are two predominant pathogenetic hypotheses for schizophrenia: neurodevelopmental, proposing that schizophrenia is caused by abnormal processes during the central nervous system maturation, and neurodegenerative, considering the illness to result from atrophic/degenerative processes within the CNS structures. Schizophrenia has been regarded so far mainly as a condition due to grey matter abnormalities, while white matter irregularities were supposed to be of minor importance.

**Conclusions.** A majority of research findings obtained with the most recent neuroimaging techniques confirm that the development of schizophrenia symptoms is caused by abnormalities in the course of the CNS maturation. More and more attention is devoted to white matter as the structure that might possibly have a crucial role in the pathogenesis of schizophrenia symptoms.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia / istota biała / neuroobrazowanie / rezonans magnetyczny / DTI / MTI

**Key words:** schizophrenia / white matter / neuroimaging / magnetic resonance / diffusion tensor imaging / magnetization transfer imaging

Celem pracy jest podsumowanie najważniejszych doniesień z zakresu obrazowania o.u.n. chorych na schizofrenię. Szczególną uwagę zwrócono na doniesienia z zakresu diagnostyki istoty białej, która budzi coraz większe zainteresowanie badaczy, jako struktura zaangażowana w patogenezę zaburzeń psychotycznych. W powyższym opracowaniu uwzględniono wyniki badań wykorzystujących najnowsze techniki obrazowania – rezonans magnetyczny z zastosowaniem tensora dyfuzji (DTI) i transferu magnetyzacji (MTI), których wysoka czułość znacznie poprawiła możliwości diagnostyczne w zakresie o.u.n..

### BADANIA WOLUMETRYCZNE (REZONANS MAGNETYCZNY)

Rzeczywisty postęp w zakresie diagnostyki o.u.n. wiąże się z opracowaniem metod obrazowania z wykorzystaniem techniki rezonansu magnetycznego – MRI. Pierwsze takie badanie chorych na schizofrenię przeprowadzono w 1984 r. [1]. Badania wolumetryczne techniką rezonansu stanowią nadal jedno z podstawowych narzędzi badawczych w tej grupie pacjentów. Najlepiej udokumentowane dane dotyczą

oceny objętości całego mózgowia oraz jego poszczególnych struktur i subregionów. Metaanaliza badań objętości mózgowia chorych na schizofrenię potwierdziła niewielkie, lecz istotne statystycznie, zmniejszenie objętości mózgowia i poszerzenie przestrzeni wewnątrzczaszkowych [2], co jest szczególnie silnie wyrażone u pacjentów z wczesnym początkiem choroby. Większość badaczy wiąże ten fakt z prawdopodobnym udziałem czynników genetycznych i/lub egzogenicznych, które zaburzają prawidłowy rozwój o.u.n. [3].

Większość dostępnych badań MRI potwierdza znaczące poszerzenie układu komorowego u chorych na schizofrenię [4]. Choć nie jest to zmiana swoista dla tej choroby, może stanowić kolejny argument za słusznością teorii neurorozwojowej lub neurodegeneracyjnej schizofrenii. O związku opisywanych zmian z rozwojem objawów choroby mogą świadczyć badania przeprowadzone na grupie par bliźniąt jednojajowych, z których jedno chorowało na schizofrenię a drugie było zdrowe. Najważniejsze różnice anatomiczne obejmowały m.in. zmniejszenie przedniej części hipokampa, poszerzenie komór bocznych oraz komory trzeciej mózgu [5]. Zwiększenie wymiarów komory trzeciej sugeruje możliwość obecności zmian rozwojowych lub degeneracyjnych

leżącego w sąsiedztwie wzgórza oraz dróg korowo-wzgórzo-mózdkowych, które według niektórych badaczy mogą stanowić jedną z najważniejszych patologii stwierdzanych w schizofrenii [6]. Inni badacze wykazali, że poszerzenie komór bocznych silnie koreluje ze zmniejszeniem objętości płatów skroniowych [7]. Postuluje się też, że zwiększenie wymiarów tylko niektórych określonych części komór bocznych (np. rogów skroniowych – szczególnie po stronie lewej) może być najbardziej swoiste dla schizofrenii [8].

*Płat skroniowy* stanowi region mózgowia o najlepiej udokumentowanych zmianach morfologicznych obserwowanych w przebiegu schizofrenii. Ich istnienie w tym regionie postulował już Kraepelin na początku XX w. Sugerował on m.in., że zmiany te odpowiadają za objawy wytwórcze choroby [9]. Większość prac wykazuje, że u chorych na schizofrenię wyjściowa objętość płata skroniowego jest mniejsza i ulega postępującym zmianom degeneracyjnym w przebiegu choroby [8]. Opisywana jest także asymetria płatów skroniowych prawego i lewego – z wyraźną przewagą objętości struktur prawostronnych [10]. Z kolei struktury położone w przyśrodkowej części płata skroniowego (m.in. jądro migdałowe, hipokamp, zakręt obręczy) wykazują mniejszą objętość w porównaniu z grupą kontrolną – zarówno wśród chorujących przewlekłe, jak i z pierwszym epizodem choroby [11]. Podobne jednak wyniki uzyskano u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową [12], zespołem Cushinga [13], a także u zdrowych osób w podeszłym wieku [14].

Inną strukturą płata skroniowego, której zmiany są opisywane jako swoiste dla schizofrenii, jest zakręt skroniowy górny, w którym lokalizuje się korowy ośrodek słuchu. Wykazano korelacje między zmniejszeniem objętości tego regionu a występowaniem halucynacji słuchowych [15].

Zmiany objętości hipokampa, jąder migdałowych, zakrętu przyhipokampowego i zakrętu skroniowego górnego silnie ze sobą korelują [8]. Wykazano związki pomiędzy zmniejszeniem objętości płata skroniowego a zmniejszoną objętością istoty szarej kory przedczołowej [16]. Dane te wyraźnie wskazują na funkcjonalne powiązanie omawianych struktur i ich bezsprzeczny udział w patogenezie schizofrenii.

Innym ważnym regionem płata skroniowego jest *planum temporale* (PT) – region odpowiedzialny za funkcje językowe i mowę. Z metaanalizy opublikowanej w 1999 r. wynika, że u chorych na schizofrenię dochodzi do redukcji lewostronnej asymetrii mózgowia, głównie za sprawą powiększenia się prawego PT [17]. Opisywano także zmniejszenie wymiarów tej struktury w obrębie lewej półkuli [18] oraz dodatnią korelację między zmniejszeniem objętości PT a wyższą punktacją w PANSS [19] oraz nasileniem formalnych zaburzeń myślenia [20]. Zmiany objętości PT wydają się wysoce specyficzne dla schizofrenii.

*Płat czołowy* to region cechujący się dużą złożonością, połączony z wieloma innymi strukturami o.u.n. (m.in. okolicami korowymi pozostałych płatów, układem limbicznym, jądrami podstawy mózgowia). Ocenia się, że obejmuje ok. 30% kory nowej, prawdopodobnie stanowiąc kluczową strukturę zaangażowaną w patogenezę zaburzeń poznawczych obserwowanych w schizofrenii. Najważniejsze zmiany tego regionu, opisywane w badaniach obrazowych to: zmniejszenie objętości istoty białej okolicy przedczołowej oraz lewego dolnego zakrętu czołowego [21], zmniejszenie objętości zakrętów czołowych środkowych i przyśrodko-

wych [22], zmniejszenie całkowitej objętości okolicy grzbietowo-bocznej płatów czołowych [23]. Badania neuropsychologiczne wykazały, że zmniejszenie objętości istoty szarej okolicy przedczołowej wyraźnie koreluje z gorszymi wynikami testów oceniających nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów negatywnych [24].

*Płat ciemieniowy*. Region, któremu poświęcono największej uwagi w badaniach chorych na schizofrenię jest zakręt ciemieniowy dolny, w którym zlokalizowane są ośrodki odpowiedzialne za rozumienie mowy. Asymetria lewostronna jego podregionów – zakrętu nadbrzeżnego i kąowego wydaje się mieć kluczowe znaczenie w procesach rozumienia mowy [25]. W schizofrenię wykazano znaczące zmniejszenie objętości zakrętu nadbrzeżnego [22] oraz odwrócenie asymetrii zakrętu kąowego [26]. Interesującym jest fakt, iż większość badań nie potwierdza powyższych nieprawidłowości u kobiet chorych na schizofrenię [27].

*Mózdzek*. Najczęściej wymieniane odrębności budowy, podkreślające zaangażowanie struktur mózdzku w patogenezie schizofrenię to: zmniejszenie objętości płata przedniego i robaka mózdzku [28] oraz zmniejszenie stosunku objętości robaka do całego mózgowia u chorych mężczyzn w porównaniu z kobietami [29]. Wykazano również zwiększenia objętości robaka mózdzku wraz z objętością istoty białej tej struktury u osób przewlekłe chorujących, które korelowało z nasileniem objawów wytwórczych schizofrenii [30]. Dokładne określenie znaczenia obserwowanych odrębności w patogenezie schizofrenii nadal nie jest możliwe.

*Jądra podstawy mózgu* – wyniki badań oceniających objętość jąder podstawy u chorych na schizofrenię są wciąż bardzo niejednoznaczne i trudne do oceny. Opisywano powiększenie [31] i zmniejszenie objętości struktur prążkowania [32]. Obecnie wydaje się jednak, że zmiany te w dużej mierze zależą od zastosowanego leczenia. Po terapii klasycznymi neuroleptykami ich objętość przeważnie ulega powiększeniu [33], a po terapii neuroleptykami atypowymi – maleje [34]. Badania pacjentów nie poddawanych farmakoterapii zazwyczaj wykazują zmniejszenie objętości jąder podstawy mózgu [35].

*Wzgórze*. Za zaangażowaniem tej struktury w patogenezie schizofrenii przemawia kilka faktów. Wykazano m.in. dodatnią korelację między zmniejszeniem objętości wzgórza i mniejszą objętością istoty białej w okolicy przedczołowej, jak również – nasileniem występowania objawów wytwórczych [36]. Badając rodzeństwo chorych na schizofrenię, wykazano u nich zmniejszenie objętości lewego wzgórza – podobne do obserwowanego wśród chorych – co może być przejawem dziedzicznej predyspozycji do występowania tego rodzaju zaburzeń [37]. W innych badaniach, mimo iż nie potwierdziły one znaczących statystycznie zmian objętości wzgórza w porównaniu z grupą kontrolną, wykazano zależność między większym nasileniem objawów negatywnych a brakiem zrostu międzywzgórzowego [38].

## NIEPRAWIDŁOWOŚCI W OBREBIE ISTOTY BIAŁEJ

Hipoteza o istnieniu zaburzeń pomiędzy korą czołową a skroniową została sformułowana już na początku XX w. przez Wernickego i Kraepelina, jednak wobec braku dostatecznie czułych metod badawczych nie można było jej zwe-

ryfikować, dopiero postęp w technikach neuroobrazowania umożliwił ponowne zainteresowanie się tym tematem. Pojawiły się liczne doniesienia naukowe potwierdzające rolę istoty białej w patogenezie schizofrenii.

### Badania wolumetryczne rezonansu magnetycznego

Podstawową metodą wykorzystywaną do oceny zaburzeń obserwowanych w obrębie istoty białej stanowią badania wolumetryczne MRI, dzięki którym wykazano liczne zaburzenia tej struktury, głównie w okolicach płata czołowego i skroniowego oraz drogach łączących oba płaty: pęczku haczykowatym, pęczku kątowym, torebce wewnętrznej, zakręcie obręczy, a także w połączeniach międzypółkulowych – ciele modzelowatym i spoidle przednim. Wykazano również korelacje pomiędzy redukcją objętości istoty białej a zmniejszeniem objętości kompleksu ciała migdałowatego-hipokampa, sugerujące obecność nieprawidłowości połączeń limbiczno-korowych [31]. W nowszych badaniach, wykorzystując metodę analizy opartej na woksela, wykazano zmniejszenie objętości istoty białej w płatach czołowych i skroniowych z towarzyszącym zmniejszeniem objętości istoty szarej w lewym górnym płacie skroniowym, korze wyspy, lewym środkowym płacie skroniowym oraz zakręcie obręczy i środkowym zakręcie płata czołowego [39]. Christensen [40] zaobserwował zmniejszenie całkowitej objętości istoty białej wśród pacjentów skutecznie leczonych przez 4 tyg. neuroleptykami, co może przemawiać za udziałem w patogenezie schizofrenii czynników toksycznych, powodujących obrzęk mieliny – ustępujący po skutecznym leczeniu, a w konsekwencji spadek objętości istoty białej (WM, *white matter*).

Badania przeprowadzone na bliźniętach dwujajowych, z których jedno chorowało na schizofrenię a drugie było zdrowe pokazały, że wszystkie przebadane pary wykazywały zmniejszenie objętości całej istoty białej, natomiast towarzyszące zmniejszenie objętości istoty szarej obserwowano tylko u chorych. Autorzy pracy zinterpretowali ubytek WM jako wyraz podatności na rozwój schizofrenii, a istoty szarej (GM, *gray matter*) – jako wynik działania zewnętrznych czynników ryzyka [41]. Przeprowadzono również badania bliźniat jednojajowych, z których tylko jedno było chore, wykorzystując metodę analizy opartej na woksela. Wykazano ogniskowe zmniejszenie gęstości GM z towarzyszącym zwiększeniem gęstości WM w lewym zakręcie czołowym przyśrodkowym oraz zmniejszenie gęstości WM w lewych zakrętach przedcentralnych i zaśrodkowych u chorych. Zmiany o tym umiejscowieniu mają być specyficzne i wskazywać na większe ryzyko rozwoju schizofrenii [42]. Specyficzne dla schizofrenii zaburzenia przetwarzania języka oraz pamięci operacyjnej wiąże się z opisywanymi przez wielu badaczy nieprawidłowościami w obrębie połączeń między korą przedczołową, obręczą oraz płatami skroniowymi lewej półkuli [43]. Z kolei większe nasilenie objawów negatywnych koreluje ze zmniejszeniem całkowitej objętości istoty białej w okolicy przedczołowej [44].

Badania obrazowe zdrowych ochotników wykazały, że z wiekiem maleje wzajemny stosunek GM/WM – co jest interpretowane jako wynik dojrzewania jej struktur, w tym – prawidłowo przebiegającej mielinizacji. Wyniki badań chorych sugerują obecność zaburzeń dojrzewania tych struktur i brak zmian stosunku GM/WM z wiekiem [45].

Wykazano także pewne różnice zależne od płci chorych na schizofrenię. U kobiet obserwuje się ubytek objętości istoty białej w płatach ciemieniowych a u mężczyzn zazwyczaj jej wzrost [46].

### Rezonans magnetyczny z użyciem tensora dyfuzji (DTI)

**Podstawy teoretyczne.** Jedną z głównych przyczyn istnienia niespójnych doniesień dotyczących nieprawidłowości istoty białej w schizofrenii są trudności z jej oceną przy zastosowaniu konwencjonalnych technik MRI. Klasyczne techniki nie są dostatecznie czułe, aby wykazać zaburzenia w zakresie układu czy organizacji włókien istoty białej. Technika, która wychodzi naprzeciw tym ograniczeniom jest DTI (*diffusion tensor imaging*). Bada się w niej stopień rozproszenia cząsteczek wody w tkankach mózgowia, wykorzystując zjawisko ruchów Browna – stałych drgań cząstek, zależnych od właściwości otaczającego je środowiska. W tkankach biologicznych ruchy te odzwierciedlają strukturę i architekturę tkanki na poziomie mikroskopowym. W środowiskach, w których ruch cząsteczek wody nie jest ograniczony w żadnym kierunku, np. w płynie mózgowo-rdzeniowym, stopień rozproszenia cząsteczek wzdłuż wszystkich osi jest identyczny. Takie media opisywane są jako izotropowe. W ustrukturalizowanych elementach mózgowia ruch cząsteczek wody może być ograniczony na wielu poziomach poprzez oddziaływanie z różnymi składnikami tkanek o.u.n, jak: błony komórkowe, makromolekuły, włókna i pęczki nerwowe czy osłonki mielinowe – w kierunku prostopadłym do przebiegu osi długiej tych struktur. Takie środowiska określamy mianem anizotropowych. W obrębie istoty białej ruch cząsteczek jest ograniczony w kierunku prostopadłym do przebiegu włókien nerwowych. Właściwości struktur WM: gęstość włókien, ich przeciętna średnica, grubość osłonki mielinowej oraz spójność (*coherence*) włókien, wpływają na rozproszenie cząsteczek wody i pośrednio dostarczają informacji na temat organizacji włókien nerwowych. Z pomocą DTI możemy oceniać takie nieprawidłowości w obrębie szlaków WM jak: ich przemieszczenie, przerwanie czy dezorganizacja struktury. Do opisu obserwowanych zmian używa się kilku niezależnych wskaźników, opisujących stopień anizotropii dyfuzji. Najczęściej wykorzystywane to: względna anizotropia (*relative anisotropy*, RA), anizotropia frakcyjna (*fractional anisotropy*, FA) i współczynnik objętości (*volume ratio*, VR).

**Wyniki badań.** W badaniach chorych na schizofrenię najczęściej potwierdzane doniesienia dotyczą zmniejszenia wskaźnika FA w płatach skroniowych i przedczołowych, co może przemawiać za uszkodzeniem struktury włókien istoty białej w tych regionach. Opisywano też nieprawidłowości w obrębie pęczków włókien nerwowych łączących te regiony, włączając w to pęczek haczykowaty, łukowaty oraz zakręt obręczy. Zaburzenia struktury pęczka haczykowatego potwierdzono przy użyciu precyzyjnej metody ROI (*region of interest*) [47] i – niezależnie – za pomocą analizy morfometrycznej VBM (*voxel based morphometry*) [48]. Zaburzenia struktury włókien zakrętu obręczy potwierdzono również przy użyciu dwóch różnych metod obrazowania opartych na analizie stopnia anizotropii badanej tkanki [49–51]. Wstępne doniesienia potwierdziły obecność zmian w obrębie części włókien ciała modzelowatego (ograniczonych głównie do kolana) [52–54]. Niestety, fakty te nie

znalazły potwierdzenia w kolejnych badaniach przy zastosowaniu uzupełniających metod [49, 55].

Niejednoznaczne dane dotyczą obecności zaburzeń w obrębie torebki wewnętrznej. Badanie z zastosowaniem metody VBM wykazało zwiększony stopień dyfuzji cząstek u chorych na schizofrenię w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [56]. Podobnie jednak jak w przypadku zmian w obrębie ciała modelowego i tu dane nie są jednoznaczne [49, 53, 55]. Brak również ostatecznych wniosków z badań nad zaburzeniami w obrębie mózdzku – istnieją pojedyncze dane potwierdzające zmniejszenie wskaźnika FA w środkowych konarach mózdzku [57].

Wykazano także obecność nieprawidłowości dyfuzji w obrębie istoty białej rozproszonych we wszystkich ocenianych regionach mózgowia (ciemieniowych, skroniowych, przedczołowych i potylicznych), stosując metodę *large ROI*, oceniającą głównie stopień spójności i organizacji włókien [58, 59]. Ustalono także, że wskaźnik FA rośnie u pacjentów halucynujących słuchowo [60], choć dane te trzeba potwierdzić na większej grupie. Niemal wszystkie opublikowane dane pochodzą z badań przeprowadzonych u pacjentów z przewlekłym przebiegiem choroby i dlatego w ich interpretacji nie można pominąć wpływu zastosowanego leczenia na zmiany anizotropii. Wykazano, że leczenie przeciwpsychotyczne wpływa na zmiany stopnia anizotropii istoty białej lewego płata czołowego [59] oraz środkowych konarów mózdzku [57]. Konieczne jest więc przeprowadzenie badań pacjentów nieleczonych lub poddanych ograniczonej ekspozycji na leczenie. Dotychczas nie próbowano korelować obserwowanych zmian w DTI z wiekiem badanych, a wstępne dane sugerują wpływ wieku na zmiany w zakresie FA i dyfuzyjności tkanek o.u.n. [61]. Dalsze obserwacje mogą dostarczyć cennych informacji na temat zmian zachodzących w istocie białej wraz z wiekiem, zarówno wśród zdrowej populacji jak i populacjach dotkniętych różnego rodzaju patologiami o.u.n.

Coraz więcej prac koncentruje się również na związkach pomiędzy parametrami dyfuzyjności tkanek a wskaźnikami klinicznymi lub neuropsychologicznymi w badanych grupach. Wykazano m.in., że anizotropia istoty białej w obszarze kory przedczołowej koreluje z nasileniem objawów negatywnych, stopniem impulsywności i nasileniem agresji [62, 63]. Wzrost FA w obrębie połączeń czołowo-skroniowych koreluje z nasileniem zaburzeń funkcji wykonawczych, mierzonych testami neuropsychologicznymi (WCST – *Wisconsin Card Sorting Test*) – w odniesieniu do zakrętu obręczy, czy zaburzeń pamięci deklaratywno-epizodycznej, ocenianych WMS-III (*Wechsler Memory Scale-III*) – w przypadku pęczka haczykowatego [51, 64]. Wysoki stopień korelacji wyników badań neuropsychologicznych i obrazowych potwierdza wysoką wartość techniki DTI w wytyczaniu połączeń neuronalnych o szczególnym znaczeniu dla powstawania zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii.

### **Fiber tractography**

Technika ta, będąca rozwinięciem możliwości klasycznej DTI, jest obecnie jedną z najbardziej obiecujących, ze względu na możliwość precyzyjnego uwidocznienia przebiegu włókien WM oraz analizę ilościową poszczególnych pęczków nerwowych. Jej zastosowanie w badaniach nad schizofrenią umożliwi ocenę zaburzeń połączeń pomiędzy

poszczególnymi regionami mózgowia, czego przy zastosowaniu dotychczas dostępnych metod nie można było ocenić ilościowo. Metoda ta jest na etapie standaryzowania i walidyzacji, ale w przyszłości może być podstawowym narzędziem w badaniach nad udziałem WM w patogenezie schizofrenii.

### **Rezonans magnetyczny z zastosowaniem transferu magnetyzacji (MTR)**

**Podstawy teoretyczne.** Obrazowanie z użyciem transferu magnetyzacji umożliwia nowy sposób pozyskiwania kontrastu tkankowego poprzez wykorzystywanie zjawiska wymiany (transferu) magnetyzacji pomiędzy pulą protonów wolnych, poruszających się swobodnie w obrębie tkanek mózgowia oraz pulą protonów związanych w makromolekuły. W tkankach mózgowia zachodzi stały proces transferu magnetyzacji pomiędzy tymi pulami protonów ze względu na oddziaływanie dipol-dipol na powierzchni hydrofilnej związków o charakterze białkowym i lipidowym. Odpowiednio dobrany impuls o częstotliwości radiowej powoduje wysycenie (saturację) puli związanych protonów, redukując ich magnetyzację do zera. Gwałtowna wymiana magnetyzacji pomiędzy pulą protonów związanych z makromolekułami a pulą wolnej wody, której magnetyzacja jest różna od zera, prowadzi do zmniejszenia magnetyzacji wolnych protonów, co uwidacznia się jako zmniejszenie intensywności sygnału. Stopień transferu magnetyzacji między tymi dwiema pulami jest różny dla poszczególnych tkanek i zależy od ich gęstości, co powoduje różnice w intensywności sygnału i umożliwia uzyskanie kontrastu tkankowego. Ilościowej oceny procesu transferu magnetyzacji dokonuje się wyliczając współczynnik transferu magnetyzacji (MTR – *magnetization transfer ratio*), uzyskiwany przez porównanie intensywności sygnału na obrazach bez i z zastosowanym pulsem saturującym. Zmniejszenie się puli makrocząsteczek w następstwie różnego rodzaju procesów, m.in. starzenia, niedokrwiennych, demielinizacji czy degeneracji wiąże się ze zmniejszeniem efektu transferu magnetyzacji i obniżeniem wskaźnika MTR. MTR uznaje się za jeden z najczulszych wskaźników integralności aksonalnej, informujący o strukturalnej integralności istoty białej i będący czułym markerem wczesnych zmian neuropatologicznych w o.u.n. Przyjmuje się, że obniżenie wartości wskaźnika MTR skorelowane jest z procesami uszkodzeń mieliny, utraty aksonów, gliozy i obrzęku tkankowego [65].

**Wyniki badań.** W jednym z pierwszych badań z wykorzystaniem techniki MTI, analizującym nieprawidłowości w obrębie istoty białej u chorych na schizofrenię, wykazano znaczną redukcję wskaźnika MTR w regionach skroniowych – prawym i lewym w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [66]. Nie wykazano znaczących różnic w zakresie wskaźnika MTR w pozostałych obszarach mózgowia. Zaobserwowano jednak różnice korelacji wartości MTR z obszarów prawego i lewego płata czołowego w obu grupach, co może sugerować obecność pewnych dyskretnych zaburzeń w obrębie połączeń międzypółkulowych [66]. Wykazano również obecność obustronnie zlokalizowanych regionów znacznej redukcji wskaźnika MTR w obrębie zakrętów czołowych – dolnego oraz środkowego, dolnych i środkowych zakrętów skroniowych oraz w górnych zakrętach potylicznych [67]. Obszary redukcji wskaźnika w prze-

ważącej części zlokalizowane były w regionach korowych – szczególnie płatów czołowych i skroniowych. Wyraźne zmniejszenie natężenia sygnału w obrębie istoty białej dotyczyło jedynie płatów skroniowych – z największym nasileniem w okolicach zakrętów środkowych [67]. Największe osłabienie wskaźnika MTR obserwowano obustronnie w obszarach kory skroniowo-potylicznej, korze zakrętu ciemieniowego lewego dolnego oraz kolanie ciała modzlowatego. Natężenie opisywanych zmian korelowało z nasileniem objawów negatywnych. W obydwu badaniach nie wykazano, aby nasilenie obserwowanych zmian korelowało w znaczącym stopniu z wiekiem, czasem trwania choroby, dawkami leków stosowanymi w terapii schizofrenii [66, 67]. U badanych z pierwszym epizodem schizofrenii wykazano obustronną redukcję MTR w obrębie wyspy oraz przylegających struktur WM, obejmujących pęczek łukowaty (*fasciculus uncinatus*), przednio-przyśrodkową część prawego płata czołowego, przednie części zakrętu obręczy – obustronnie, dolny i górny zakręt skroniowy po prawej stronie, przedklinę (*precuneus*) po stronie lewej i mózdek po stronie prawej. Obniżenie MTR było najwyraźniejsze w regionach korowych oraz rozciągało się na obszary WM, sąsiadujące z obszarem wyspy oraz otaczające pęczek łukowaty. W żadnym regionie o.u.n. nie zarejestrowano wzrostu MTR u chorych w porównaniu z grupą kontrolną [68].

Zaburzenia struktury GM i WM w okolicach czołowo-skroniowych w przebiegu schizofrenii stwierdzano już we wczesnych etapach rozwoju choroby, choć nadal nie można precyzyjnie ocenić ich charakteru. Ponieważ natężenie sygnału MTR zależy od gęstości makromolekuł uważa się, iż jego obniżenie w obszarach GW może odpowiadać zmniejszeniu liczby komórek, ich wielkości, gęstości dendrytów lub nieprawidłowościom budowy błony komórkowej. Natomiast w obrębie WM spadek MTR prawdopodobnie związany jest głównie z nieprawidłowościami budowy mieliny lub zmniejszeniem gęstości aksonów [68].

Badanie grupy Price'a, również obejmujące chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, potwierdziło ubytek objętości WM, głównie w okolicach płatów skroniowych i czołowych [69]. W obu badaniach lokalizacja zmian stwierdzanych w początkowym okresie schizofrenii była podobna do tej stwierdzanej w chorobie o przebiegu przewlekłym, jednak ich zasięg był znacznie mniejszy [68, 70]. Obserwacja ta może przemawiać za progresywnym charakterem zmian, choć nie znalazło to potwierdzenia w obserwacji kilkuletniej [70]. Kolejne badania, koncentrujące się na ocenie wybranych struktur o.u.n. w przebiegu schizofrenii, wykazały obecność istotnych statystycznie różnic w pomiarach czasów relaksacji wolnej i związanej puli protonów obustronnie w obrębie ciała migdałowatego i regionie hipokampa [71, 72].

Niektóre badania z zastosowaniem techniki MTI potwierdzają obecność jedynie bardzo dyskretnych, rozlanych zmian w schizofrenii, nawet u pacjentów o wieloletnim przebiegu choroby [73]. Może to przemawiać za istnieniem podgrup pacjentów, różnicowanych pod względem dominujących objawów choroby, czasu jej trwania czy zastosowanego leczenia. Fakt ten przemawia także za koniecznością prowadzenia dalszych badań na większych grupach pacjentów oraz dążenia do standaryzacji technik zbierania i opracowywania danych – dostosowanych do różnych typów aparatów.

## PODSUMOWANIE

Schizofrenia coraz częściej jest postrzegana jako choroba charakteryzująca się zaburzeniami obecnymi zarówno w istocie szarej, jak i białej. Zmiany w drogach łączących korę czołową z innymi regionami mózgowia opisywane są nie tylko w badaniach neuroobrazowych, lecz znajdują potwierdzenie także na poziomie molekularnym. Wykazanie subtelnych zmian w istocie białej już na początku choroby jest zgodne z założeniami hipotezy neurorozwojowej, która wystąpienie objawów klinicznych wiąże z nieprawidłowo przebiegającymi procesami „dojrzwania o.u.n.” obejmującymi głównie przemiany WM. Uwidaczniane zwykle w późniejszym okresie choroby nieprawidłowości w obrębie istoty szarej mogą być postrzegane jako przejaw procesów o charakterze neurodegeneracyjnym – być może wtórnych do zmian w strukturach WM. Dalsze badania nad znaczeniem struktur istoty białej w patogenezie schizofrenii powinny opierać się nie tylko na łączeniu uzupełniających technik obrazowania, ale uwzględniać także badania funkcjonalne technikami fMRI czy PET, w celu lepszego opisu i zrozumienia związków pomiędzy obserwowanymi nieprawidłowościami strukturalnymi i zaburzeniami funkcjonalnymi. Takie podejście może w niedalekiej przyszłości dostarczyć istotnych informacji, które pozwolą lepiej zrozumieć podłoże neuropatologiczne choroby i być może – wyznaczyć nowe kierunki leczenia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK, Largen J, Vroulis G, Shvartsburd, Gordon J, schizofrenięoolar JC. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res.* 1984; 12 (2): 137–47.
2. Ward KE, Friedman L, Wise A, schizofrenięulz SC. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *schizofrenięizophr Res.* 1996; 22 (3): 197–213.
3. Jacobsen LK, Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Rajapakse JC, Frazier JA, Kaysen D, Lenane MC, McKenna K, Gordon CT, Rapoport JT. Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1996; 153 (3): 355–61.
4. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *schizofrenięizophr Res.* 2001; 49 (1–2): 1–52.
5. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med.* 1990; 322 (12): 789–94.
6. Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry.* 1999; 46 (7): 908–20.
7. Suddath RL, Casanova MF, Goldberg TE, Daniel DG, Kelsoe JR Jr, Weinberger DR. Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry.* 1989; 146 (4): 464–72.
8. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med.* 1992; 327 (9): 604–12.
9. Kraepelin E. *Dementia Praecox*. New York: Churchill Livingstone Inc; 1919.

10. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55 (2): 145–52.
11. Copolov D, Velakoulis D, McGorry P, Carina M, Yung A, Rees S, Jackson G, Rehn A, Brewer W, Pantelis C. Neurobiological findings in early phase schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000; 31 (2–3): 157–65.
12. Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrrie V, Singh B, Copolov D. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56 (2): 133–41.
13. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, schizofrenięteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry*. 1992; 32 (9): 756–65.
14. Golomb J, de Leon MJ, Kluger A, George AE, Tarshish C, Ferris SH. Hippocampal atrophy in normal aging. An association with recent memory impairment. *Arch Neurol*. 1993; 50 (9): 967–73.
15. Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1990; 147 (11): 1457–62.
16. Wible CG, Shenton ME, Hokama H, Kikinis R, Jolesz FA, Metcalf D, McCarley RW. Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52 (4): 279–88.
17. Shapleske J, Rossell SL, Woodruff PW, David AS. The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999; 29 (1): 26–49.
18. Barta PE, Pearlson GD, Brill LB, Royall R, McGilchrist IK, Pulver AE, Powers RE, Casanova MF, Tien AY, Frangou S, Petty RG. Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am J Psychiatry*. 1997; 154 (5): 661–7.
19. Kwon JS, McCarley RW, Hirayasu Y, Anderson JE, Fischer IA, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56 (2): 142–8.
20. Petty RG, Barta PE, Pearlson GD, McGilchrist IK, Lewis RW, Tien AY, Pulver A, Vaughn DD, Casanova MF, Powers RE. Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1995; 152 (5): 715–21.
21. Buchanan RW, Vadar K, Barta PE, Pearlson GD. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (8): 1049–55.
22. Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS Jr, Faraone SV, Tsuang MT. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56 (6): 537–47.
23. Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57 (8): 761–8.
24. Baare WF, Hulshoff Pol HE, Hijman R, Mali WP, Viergever MA, Kahn RS. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology. *Biol Psychiatry*. 1999; 45 (12): 1597–605.
25. Rosenberger PB, Hier DB. Cerebral asymmetry and verbal intellectual deficits. *Ann Neurol*. 1980; 8 (3): 300–4.
26. Niznikiewicz M, Donnino R, McCarley RW, Nestor PG, Iosifescu DV, O'Donnell B, Levitt J, Shenton ME. Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157 (3): 428–37.
27. Frederikse M, Lu A, Aylward E, Barta P, Sharma T, Pearlson G. Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157 (3): 422–7.
28. Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, Andreasen NC. An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol Psychiatry*. 1999; 46 (5): 703–11.
29. Rossi A, Stratta P, Mancini F, de Cataldo S, Casacchia M. Cerebellar vermal size in schizophrenia: a male effect. *Biol Psychiatry*. 1993; 33 (5): 354–7.
30. Levitt JJ, McCarley RW, Nestor PG, Petrescu C, Donnino R, Hirayasu Y, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Am J Psychiatry*. 1999; 156 (7): 1105–7.
31. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49 (12): 921–6.
32. Rossi A, Stratta P, Mancini F, Gallucci M, Mattei P, Core L, Di Michele V, Casacchia M. Magnetic resonance imaging findings of amygdala-anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994; 52 (1): 43–53.
33. Keshavan MS, Bagwell WW, Haas GL, Sweeney JA, schizofrenięcooler NR, Pettegrew JW. Changes in caudate volume with neuroleptic treatment. *Lancet*. 1994; 344 (8934): 1434.
34. Chakos MH, Lieberman JA, Alvir J, Bilder R, Ashtari M. Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet*. 1995; 345 (8947): 456–7.
35. Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA, Pettegrew JW. Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (6): 774–8.
36. Portas CM, Goldstein JM, Shenton ME, Hokama HH, Wible CG, Fischer I, Kikinis R, Donnino R, Jolesz FA, McCarley RW. Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 1998; 43 (9): 649–59.
37. Staal WG, Hulshoff Pol HE, schizofrenięnack H, van der schizofrenięot AC, Kahn RS. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (12): 1784–6.
38. Meisenzahl EM, Frodl T, Zetzsche T, Leinsinger G, Heiss D, Maag K, Hegerl U, Hahn K, Möller HJ. Adhesio interthalamica in male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157 (5): 823–5.
39. Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (2): 234–43.
40. Christensen J, Holcomb J, Garver DL. State-related changes in cerebral white matter may underlie psychosis exacerbation. *Psychiatry Res*. 2004; 130 (1): 71–8.
41. Hulshoff Pol HE, Brans RG, van Haren NE, schizofrenięnack HG, Langen M, Baaré WF, van Oel CJ, Kahn RS. Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004; 55 (2): 126–30.
42. Hulshoff Pol HE, schizofrenięnack HG, Mandl RC, Brans RG, van Haren NE, Baaré WF, van Oel CJ, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. Gray and white matter density changes in monozygotic and same-sex dizygotic twins discordant for schizophrenia using voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2006; 31 (2): 482–8.
43. Mitelman SA, Buchsbaum MS, Brickman AM, Shihabuddin L. Cortical intercorrelations of frontal area volumes in schizophrenia. *Neuroimage*. 2005; 27 (4): 753–70.

44. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (6): 585–94.
45. Bartzokis G, Nuechterlein KH, Lu PH, Gitlin M, Rogers S, Mintz J. Dysregulated brain development in adult men with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2003; 53 (5): 412–21.
46. Highley JR, DeLisi LE, Roberts N, Webb JA, Relja M, Razi K, Crow TJ. Sex-dependent effects of schizophrenia: an MRI study of gyral folding, and cortical and white matter volume. *Psychiatry Res*. 2003; 124 (1): 11–23.
47. Kubicki M, Westin CF, Maier SE, Frumin M, Nestor PG, Salisbury DF, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*. 2002; 159 (5): 813–20.
48. Burns J, Job D, Bastin ME, Whalley H, Macgillivray T, Johnstone EC, Lawrie SM. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 439–43.
49. Sun Z, Wang F, Cui L, Breeze J, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Li B, Hong N, Zhang D. Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*. 2003; 14 (14): 1833–6.
50. Wang F, Sun Z, Cui L, Du X, Wang X, Zhang H, Cong Z, Hong N, Zhang D. Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (3): 573–5.
51. Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. Inguinate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*. 2003; 54 (11): 1171–80.
52. Foong J, Maier M, Clark CA, Barker GJ, Miller DH, Ron MA. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68 (2): 242–4.
53. Agartz I, Andersson JL, Skare S. Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*. 2001; 12 (10): 2251–4.
54. Ardekani BA, Nierenberg J, Hoptman MJ, Javitt DC, Lim KO. MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia. *Neuroreport*. 2003; 14 (16): 2025–9.
55. Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Miller DH, Ron MA. Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *Neuroreport*. 2002; 13 (3): 333–6.
56. Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, Gudbjartsson H, Lu D, Hazlett EA, Downhill J, Haznedar M, Fallon JH, Atlas SW. MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport*. 1998; 9 (3): 425–30.
57. Okugawa G, Nobuhara K, Minami T, Tamagaki C, Takase K, Sugimoto T, Sawada S, Kinoshita T. Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2004; 50 (2): 119–23.
58. Lim KO, Hedehus M, Moseley M, de CA, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56 (4): 367–74.
59. Minami T, Nobuhara K, Okugawa G, Takase K, Yoshida T, Sawada S, Ha-Kawa S, Ikeda K, Kinoshita T. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2003; 47 (3): 141–5.
60. Hubl D, Koenig T, Strik W, Federspiel A, Kreis R, Boesch C, Maier SE, schizofrenięroth G, Lovblad K, Dierks T. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61 (7): 658–68.
61. Pfefferbaum A, Sullivan EV. Increased brain white matter diffusivity in normal adult aging: relationship to anisotropy and partial voluming. *Magn Reson Med*. 2003; 49 (5): 953–61.
62. Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, Weiss E, Bilder RM, Lim KO. Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 2002; 52 (1): 9–14.
63. Wolkin A, Choi SJ, Szilagyi S, Sanfilippo M, Rotrosen JP, Lim KO. Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*. 2003; 160 (3): 572–4.
64. Kubicki M, Westin CF, Maier SE, Frumin M, Nestor PG, Salisbury DF, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*. 2002; 159 (5): 813–20.
65. Dousset V, Grossman RI, Ramer KN, schizofrenięnall MD, Young LH, Gonzalez-Scarano F, Lavi E, Cohen JA. Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology*. 1992; 182 (2): 483–91.
66. Foong J, Maier M, Barker GJ, Brocklehurst S, Miller DH, Ron MA. In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetisation transfer imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68 (1): 70–4.
67. Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Woermann FG, Miller DH, Ron MA. Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. *Brain*. 2001; 124 (Pt 5): 882–92.
68. Bagary MS, Symms MR, Barker GJ, Mutsatsa SH, Joyce EM, Ron MA. Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (8): 779–88.
69. Price G, Cercignani M, Bagary MS, Barnes TR, Barker GJ, Joyce EM, Ron MA. A volumetric MRI and magnetization transfer imaging follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *schizofrenięzophr Res*. 2006; 87 (1–3): 100–8.
70. Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, Wiest R, Ozdoba C, Federspiel A, Strik WK, Buri C, schizofrenięroth G, Kiefer C. The amygdala in schizophrenia: a trimodal magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2005; 375 (3): 151–6.
71. Kiefer C, Slotboom J, Buri C, Gralla J, Remonda L, Dierks T, Strik WK, schizofrenięroth G, Kalus P. Differentiating hippocampal subregions by means of quantitative magnetization transfer and relaxometry: preliminary results. *Neuroimage*. 2004; 23 (3): 1093–9.
72. Antosik-Biernacka A, Peuskens H, De HM, Peuskens J, Sunaert S, Van HP, Goraj B. Magnetization transfer imaging in chronic schizophrenia. *Med Sci Monit*. 2006; 12 (4): MT17–MT21.

Wpłynęło: 11.08.2008. Zrecenzowano: 25.08.2008. Przyjęto: 06.10.2008.

Adres: II Klinika Psychiatrii w Łodzi, Ul. Czesłowska 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: ADomagala@b1kpsa.am.lodz.pl