



## Badania obrazowe mózgu a schizofrenia

### *Neuroimaging studies and schizophrenia*

MARTA ANCZEWSKA, KRYSZYNA TARCZYŃSKA,  
JACEK WĘGRZYN

Z I Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

**STRESZCZENIE.** *Artykuł wyjaśnia zjawiska fizyczne pozwalające na obrazowanie budowy i czynności ośrodkowego układu nerwowego. Zawiera też przegląd literatury dotyczącej wyników badań obrazowych mózgu chorych na schizofrenię.*

**SUMMARY.** *Physical phenomena underlying the MR imaging of the central nervous system structure and function are discussed in the article. The paper presents also a review of the literature on the findings of studies on imaging of the brain in schizophrenic patients.*

---

**Słowa kluczowe:** schizofrenia / badania obrazowe  
**Key words:** schizophrenia / neuroimaging

---

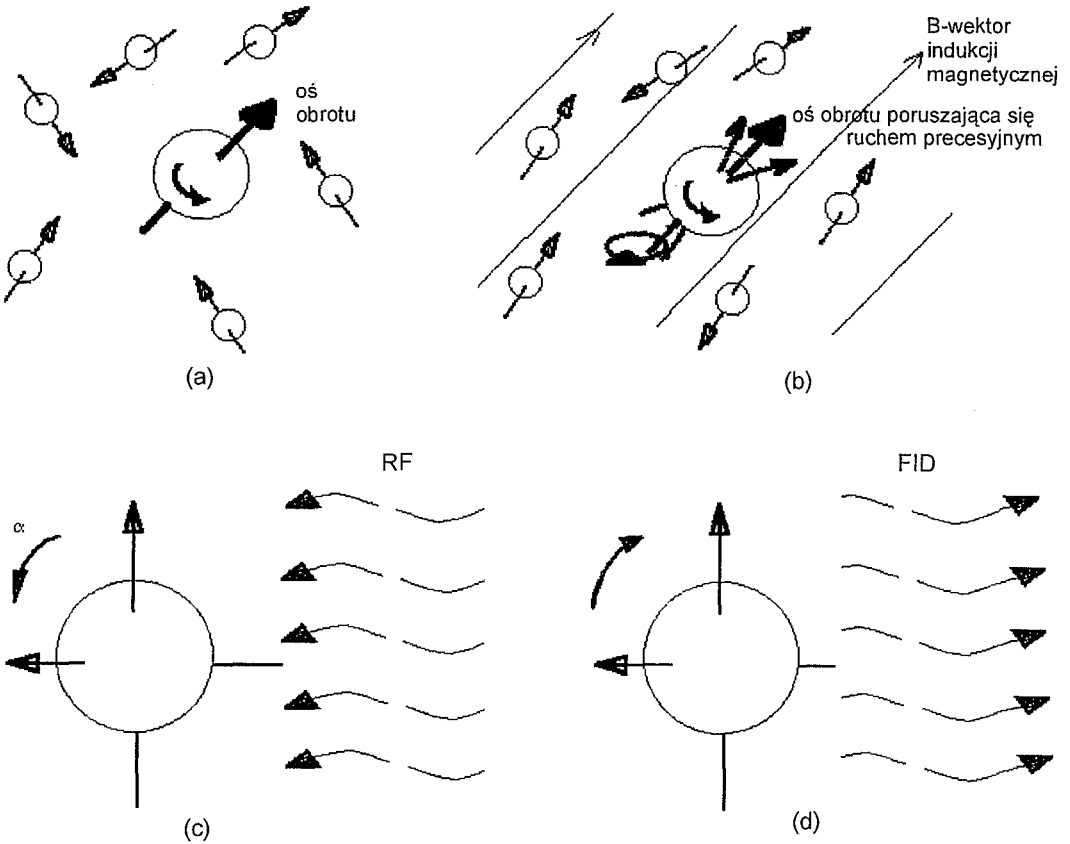
Korzeni obrazowania diagnostycznego należy szukać już w starożytności, kiedy to próbowano odkrywać tajemnice budowy ciała ludzkiego i przedstawiano je w formie obrazów, a później rycin i dagerotypów. W tej dziedzinie przełomem stało się jednak odkrycie promieni X przez Roentgena, który w 1885 r. opublikował pracę pt.: *O nowym rodzaju promieni komunikat wstępny*. Na początku XX wieku po raz pierwszy oceniono obraz mózgu u żywego człowieka przy pomocy pneumoencefalografii. Dalszym postępowaniem było wprowadzenie w latach dwudziestych warstwowych zdjęć radiograficznych, tzw. tomografii. Niedoskonałość metod radiologicznych doprowadziła do poszukiwań, które zaowocowały odkryciem osiowej tomografii komputerowej przez Godfreya Newbolda Hounsfielda. Badania nad polem magnetycznym i odkrycie nadprzewodników umożliwiły zastosowanie w badaniach obrazu, powstającego przy wykorzystaniu zjawiska jądrowego rezonansu magnetycznego. Pionierami w tej dziedzinie okazali się Raymond Damodjan i Paul Lauterburg.

### **PODSTAWY TECHNIKI OBRAZOWANIA**

#### **Jądrowy rezonans magnetyczny (NMR)**

*Podłoże fizyczne obrazowania za pomocą NMR (nuclear magnetic resonance).* Jądro każdego pierwiastka obdarzone jest spinem, odpowiadającym pojęciu momentu pędu w mechanice klasycznej, nie związanym z ruchem postępowym w przestrzeni. Z podstaw magnetyzmu jądrowego wynika, że jądro takie posiada tzw. moment magnetyczny. Po umieszczeniu jądra w polu magnetycznym, które opisujemy za pomocą siły indukcji magnetycznej, działa na nie moment siły będący funkcją iloczynu indukcji oraz momentu magnetycznego. Energia oddziaływania momentu magnetycznego jądra z polem magnetycznym jest zależna od indukcji tego pola oraz od wartości samego momentu [18].

Wektor jądrowego momentu magnetycznego zależy od rodzaju jądra oraz od momentu siły działającej na dane jądro. Gdy pole magnetyczne jest stałe i jednorodne, wektor



Rysunek 1. Zasada jądrowego rezonansu magnetycznego.

(a) Zachowanie się atomów wodoru w przestrzeni bez przyłożonego pola magnetycznego – wektor magnetyzacji = 0. Strzałki obrazują osie i kierunki obrotu cząstek. (b) Zachowanie się atomów wodoru pod wpływem przyłożonego pola magnetycznego. Wypadkowa wektora magnetyzacji tkanki zgodna z kierunkiem wektora przyłożonego pola magnetycznego. (c) Odchylenie wektora magnetyzacji pod wpływem przyłożonego impulsu RF (na przykładzie pojedynczego atomu wodoru). Aby nie zamazywać rysunku, pominięto wykreślanie linii sił pola magnetycznego, pod wpływem którego następuje porządkowanie wektorów magnetyzacji cząstek, czyli powstania wypadkowego wektora magnetyzacji próbki (tkanki) (d) Pozbycie się przez próbkę energii dostarczanej pod postacią RF – powrót do pierwotnego kierunku wektora magnetyzacji z równoczesną emisją FID (po zaprzestaniu nadawania sygnału RF)

jądrowego momentu magnetycznego stale zmienia kierunek oraz zwrot z prędkością kątową zależną od rodzaju jądra oraz wartości wektora indukcji magnetycznej, co nazywa się precesją Larmora [18].

Dla jąder wodoru, mającego znaczenie w powstawaniu obrazów MR stosowanych w medycynie [18, 57], spin może przybierać wartość  $+1/2$  oraz  $-1/2$  (znak  $[+]$  i  $[-]$

świadczy o zwrocie wektora spinu). Wartości te wiążą się ze stanami energetycznymi danego jądra. Dla wodoru poziom energetyczny związany z orientacją spinu równoległą do kierunku wektora indukcji pola magnetycznego w polu magnetycznym jest niższy niż związany ze spinem antyrównoległym. Po umieszczeniu badanej tkanki w jednorodnym polu magnetycznym większość

spinów przybierze więc orientację równoległą z wektorem indukcji pola magnetycznego. Wypadkowa wektorów momentów magnetycznych, nazywana wektorem magnetyzacji, równoległa do wektora indukcji pola i zgodna z jego kierunkiem będzie wówczas największa w tym kierunku, a jądra osiągną niższy stan energetyczny [18, 57].

*Istota obrazowania za pomocą NMR.* Aby uzyskać pożądaną efekt podczas badań obrazowych, należy spowodować zakłócenie w opisanym wyżej układzie. Dokonuje się tego dostarczając do badanego układu energię w ściśle określony sposób pod postacią promieniowania. Promieniowanie to musi posiadać ściśle określoną częstotliwość rzędu MHz, czyli zakres częstotliwości radiowych. Stąd impuls wzbudzający określa się jako RF (*Radio Frequency*).

Na skutek pochłonięcia przez tkankę energii dostarczonej tą drogą, spiny części atomów wodoru zmieniają położenie równoległe w stosunku do wektora pola magnetycznego na położenie antyrównoległe. Powoduje to odchylenie się wektora magnetyzacji o pewien kąt od kierunku pierwotnego zależny od ilości dostarczonej energii. Wszystkie cząstki przechodzące w ten odmienny od swojego pierwotnego stan jednocześnie uzgadniają fazę ruchu precesyjnego na zgodny z fazą cząstek będących pierwotnie w położeniu antyrównoległym. Po zaprzestaniu nadawania impulsu radiowego tkanka powraca do stanu pierwotnego, pozbywając się dostarczonej energii pod postacią tzw. sygnału swobodnej precesji (*Free Induction Decay – FID*) [18]. Częstość sygnału FID jest pochodną różnicy pomiędzy częstotścią odniesienia (którą jest sygnał nadajnika pola zakłócającego) oraz częstotścią precesji Larmora [31]. Szybkość zaniku sygnału FID opisywana jest za pomocą tzw. czasów relaksacji  $T_1$  oraz  $T_2$ . Pierwszy parametr określa powrót wektora magnetyzacji do położenia pierwotnego. Szybkość tego procesu zależy od oddziaływania cząstek wzbudzanych i otoczenia proporcjonalnie do gęstości upakowania makromolekuł

w otoczeniu i nosi nazwę relaksacji spin-siatka (relaksacja podłużna). Parametr  $T_2$  nazywany jest relaksacją spin-spin (relaksacja poprzeczna) i związany jest z utratą zgodności fazy ruchu precesyjnego wzbudzonych atomów, będącą następstwem oddziaływań międzycząsteczkowych [18, 57].

Istotą obrazowania za pomocą NMR jest pomiar sygnałów FID wg wybranych wartości  $T_1$  lub  $T_2$  oraz taki sposób wzbudzenia badanej tkanki, aby możliwe było odebranie sygnału nadającego się do obróbki cyfrowej. Dokonuje się tego wytwarzając gradient pola magnetycznego oraz nadając RF w szerokim paśmie częstotliwości. Powoduje to wzbudzenie jąder w kilku warstwach próbki dla różnych częstotliwości rezonansowych. Odebrane sygnały komputer rozdziela na składowe obrazujące intensywność emisji w każdej warstwie, co pozwala wnioskować o gęstości tkanki w danym punkcie. Rozdzielanie sygnału przez komputer dokonuje się przy pomocy działań matematycznych składających się na tzw. transformację Fouriera [49, 57]. W technikach obrazowania mamy do czynienia z transformacją dwuwymiarową (2DTF) i trójwymiarową (3DTF). Technika 2DTF wymaga zastosowania przerw między płaszczyznami w przypadku obrazowania warstw o grubości poniżej 5 mm. Wymóg ten jest spowodowany koniecznością prawidłowego przyporządkowania sygnałów ich źródłom. W przypadku stosowania technik 3DTF można badać znaczne objętości tkanki. Objętość ta jest dzielona na partycje (warstwy) o grubości mniejszej niż 1 mm. Ponadto nie jest tu konieczny odstęp między badanymi objętościami [57].

### Angiografia rezonansu magnetycznego

Przy pomocy rezonansu magnetycznego można obecnie wykonywać angiografię mózgu. Wykorzystuje się tu tzw. efekt saturacji. Pojęciem tym określa się stan, gdy wzbudzone protony nie powracają do pierwotnego stanu (nie następuje „normalizacja” magnetyzacji). Świeżo napływająca do danej

objętości krew emituje silniejszy sygnał niż tło, ponieważ niewzbudzone do tej pory atomy znajdujące się w tej tkance posiadają większy „zapas” możliwych położań wektora magnetyzacji – obraz naczyń jest jaśniejszy od tła. W badaniach angiograficznych przy pomocy rezonansu magnetycznego wykorzystuje się także efekt wypłukiwania. Polega on na spadku natężenia sygnału emitowanego przez wzbudzone atomy podczas odpływu krwi z danej objętości tkanki [57].

Ze względu na sposób uzyskiwania i odtwarzania obrazu techniki angiografii MRI dzieli się na dwu- oraz trójwymiarowe. Techniki dwuwymiarowe przydatne są zwłaszcza w obrazowaniu naczyń jamy brzusznej oraz klatki piersiowej. Podyktowane to jest krótkim czasem ekspozycji poszczególnych warstw niezbędnym do uzyskania danych. W przypadku technik trójwymiarowych dodatkowy gradient kodujący umożliwia uzyskanie cienkich warstw (poniżej 1 mm), lecz nieco więcej czasu jest potrzebne na uzyskanie danych. Badanie trwa kilka minut. Zastosowanie subtrakcji obrazów uzyskiwanych przy pomocy tych technik pozwala na bezpieczne dla pacjenta uwidocznienie przebiegu naczyń i ewentualnych patologii.

### Tomografia komputerowa (CT)

W 1972 r. Hounsfield i Cormack wprowadzili nową nieinwazyjną metodę diagnostyczną – rentgenowską transmisyjną tomografię komputerową (*computerized tomography*) [63]. Ogólnym założeniem metody jest rejestracja danych z warstwy badanego narządu na matrycy cyfrowej oraz ich odpowiedniej obróbki pozwalającej na tworzenie obrazów. Informacje uzyskuje się poprzez odwzorowanie dwuwymiarowej funkcji rozkładu współczynnika absorpcji w dwuwymiarowy obraz, co pozwala na uzyskanie wysokiej rozdzielczości liniowej i kontrastowej [14]. Odwzorowanie to odbywa się za pomocą stopni szarości.

Zjawisko fizyczne wykorzystywane w tomografii komputerowej do uzyskiwania da-

nych z badanego narządu przeznaczonych do przetworzenia polega na spadku natężenia promieniowania  $\gamma$  przy przejściu przez jednorodny ośrodek o pewnej gęstości (w tym przypadku przez badany narząd). Spadek ten opisuje się przy pomocy współczynnika osłabienia, jego wartość wyrażana jest w skali Hounsfielda obejmującej wartości od  $-1000$  jednostek Hounsfielda (odniesienie do gęstości powietrza) do  $+4000$  jednostek H (gęstość metalu). Gęstość wody ma w tej skali wartość  $0$  jH [63]. Wartość współczynnika osłabienia zależy od rodzaju pierwiastków zawartych w tkankach (ściślej od liczby atomowej) oraz gęstości elektronowej tkanek [14]. Czas trwania badania oraz wierność odtworzonego obrazu zależą od sposobu i liczby dokonanych pomiarów oraz od jakości oprogramowania komputerów przetwarzających uzyskane dane. Uzyskany obraz można przekazać na monitor, drukarkę lub wieloformatową kamerę wykonującą zdjęcia na kliszy światłoczułej [14, 63].

Współczesna technika pozwala na identyfikację ewentualnych zmian chorobowych o wielkości od 1 mm oraz uzyskiwanie przekrojów o grubości 10 mm. Oprogramowanie komputerów pozwala na rekonstrukcje obrazów w różnych płaszczyznach pod dowolnym kątem, dzielenie i powiększanie obrazów, subtrakcję (odejmowanie zbędnych elementów obrazu) [14]. Wprowadzającą jeszcze więcej możliwości jest zastosowana na początku lat dziewięćdziesiątych technika spiralna (*Spiral CT*) [57]. Polega ona na połączeniu ciągłego ruchu obrotowego układu lampa-detektory z przesuwem wzdłużnym stołu. Pozwala to na skanowanie całego badanego obszaru bez pomijania jakichkolwiek warstw. Ta technika umożliwia również wykonanie rekonstrukcji wielopłaszczyznowych oraz trójwymiarowych, jednocześnie ograniczając ilość środka cieniującego podawanego dożylnie [14]. Ponadto badanie to trwa stosunkowo krótko (30 sekund), co pozwala na uzyskanie obrazów z dużego obszaru przy jednorazowym

wstrzymaniu oddechu przez pacjenta lub otrzymywanie ciągłych danych przy minimalnych ruchach pacjenta.

*Techniki badania głowy przy użyciu tomografii komputerowej.* Mają tu zastosowanie: badanie przeglądowe, badanie z użyciem dożylnych środków cieniujących, badanie wysokiej rozdzielczości [63]. Dożylnie środki kontrastujące używane przy obrazowaniu CT to standardowe związki jodowe stosowane w przypadku badań radiologicznych innego rodzaju. Środki cieniujące używane są do zwiększenia kontrastu tkanek, co pozwala na precyzyjne uchwycenie zmian chorobowych (większe lub mniejsze wysycenie uszkodzonego obszaru w stosunku do tkanek nie zmienionych chorobowo).

Badanie wysokiej rozdzielczości pozwala na badanie warstw o grubości 10 mm. Zmiany chorobowe, które można wykryć przy zastosowaniu tej techniki osiągają średnicę 1 mm. Pozwala to oczywiście na wczesną interwencję, co często ma znaczenie dla przeżycia pacjenta. Podstawowe płaszczyny badania TK głowy przebiegają pod kątem 0°, 10°, 25° w stosunku do podoczołowo-usznej linii podstawnej Reida. Drugi z tych kątów zalecany jest przy ocenie struktur nadnamiotowych, trzeci przy ocenie tylnej jamy czaszki [57].

### **Komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT)**

Metoda SPECT (*Single Photon Emission Computer Tomography*) należy do badań radioizotopowych. Pozwala ona na ocenę czynnościowych zmian w badanym narządzie. Powstawanie obrazu opiera się tu na sygnale przenoszonym za pomocą promieniowania  $\gamma$  z badanego narządu. Promieniowanie to pochodzi z rozpadu promieniotwórczego izotopu  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$  lub  $^{111}\text{In}$  wprowadzonego do organizmu. Izotopy te mając stosunkowo krótki czas półtrwania nie zagrażają zbyt dużym napromieniowaniem organizmu. Przy zastosowaniu dawki 15 mCi efektywny równoważnik dawki na całe ciało wynosi 4,4 mSv. Izotopy wpro-

dzane są dożylnie w postaci kompleksów chemicznych mających za zadanie połączenie się z odpowiednimi tkankami. Wykorzystuje się także znakowane erytrocyty oraz leukocyty. Jest to oczywiście taka sama zasada otrzymywania obrazu jak w przypadku klasycznej scyntygrafii. Przewaga badania SPECT polega na obrazowaniu jednopłaszczyznowym uzyskiwanym pod wieloma kątami, co pozwala na lepsze kontrastowanie narządu i eliminację zakłóceń powierzchniowych. Możliwe jest to dzięki umieszczeniu detektorów ( $\gamma$ -kamery) w układzie mechanicznym pozwalającym na ruch obrotowy wokół różnych osi dookoła pacjenta oraz układom elektronicznym (filtrom) eliminującym zakłócenia.

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu wykorzystywana jest przede wszystkim przy ocenie regionalnych zaburzeń ukrwienia ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) dzięki zastosowaniu substancji znakowanych radioizotopami, przenikających barierę krew – mózg [57].

### **Pozytronowa tomografia emisyjna (PET)**

Dwudziesty wiek zaowocował rozwojem fizyki teoretycznej i stosowanej, dzięki którym mamy dziś możliwość stosowania niezwykle wyrafinowanych metod diagnostycznych. Metoda PET (*Positron Emission Tomography*) należy do takich właśnie badań. Zjawisko wykorzystywane w powstawaniu obrazów pozytronowej tomografii emisyjnej to anihilacja par cząstka–antycząstka (w tym przypadku elektron–pozytron). Podczas anihilacji tej pary powstają kwanty promieniowania  $\gamma$ , zgodnie z zasadą równoważności energii [17]. Zdarzenia takie zachodzą stosunkowo rzadko (bierzemy tu pod uwagę „rzadkość” statystyczną względem ilości cząstek elementarnych zawartych w próbce), co ma pewien wpływ na otrzymywane obrazy. Jednym ze źródeł uzyskiwania danych jest metabolizm znakowanej glukozy ( $^{18}\text{F}$ -fluorodezoksyglukozy). Rejestruje się tu zmniejszenie natężenia promieniowania na skutek zużywania się

w procesach metabolicznych cząsteczek glukozy znakowanej [44]. Drugą powszechnie stosowaną metodą uzyskiwania danych jest wykorzystanie izotopu  $^{15}\text{O}$ , który jest jednym z laboratoryjnych źródeł pozytronów [20, 44]. Izotop ten dostarcza się do organizmu pod postacią inhalowanego  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  lub wstrzyknięć dożylnych  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  (oczywiście roztworu fizjologicznego). Należy zaznaczyć, że jest to badanie bezpieczne pod względem radiologicznym. Radiacja w tym badaniu jest niewielka, wynosi maksymalnie 120–180 mCi [20]. Detekcja promieniowania emitowanego z tkanki zawierającej glukozę z wbudowanym izotopem promieniotwórczym odbywa się przy użyciu starszych dwuwymiarowych detektorów lub nowszych – trójwymiarowych. W przypadku tych ostatnich, najmniejsza dostępna badaniu próbka ma objętość  $6 \times 6 \times 6$  mm. Badanie to pozwala także na uwidocznienie naczyń krwionośnych o średnicy od 2 mm, gdzie można badać przepływy krwi. Rozkład promieniowania w tkance badanej uzyskany przez detektory jest przetwarzany komputerowo, a następnie odwzorowany na monitorze lub drukowany. Badanie jest stosunkowo krótkie. Typowe czasy „skanowania” to 40–90 sekund, przy użyciu bolusa ze znakowanej wody – 30 sekund [20].

Aparatura do przeprowadzania tego typu diagnostyki jest stosunkowo droga. W Polsce jeszcze żaden ośrodek nie jest wyposażony w ten typ urządzeń.

### Regionalny przepływ mózgowy (rCBF)

Całkowicie nieinwazyjną technikę badania przepływów mózgowych (*regional Cerebral Blood Flow*) zaproponował w 1955 r. Conn [15]. Uzupełnienie i rozwinięcie tej techniki w latach 1965–1966 przedstawił Veall i Mallet [54, 55] oraz Obrist [41, 42].

Metoda badania w założeniach jest bardzo prosta. Pacjentowi podaje się do inhalacji powietrze zawierające niewielką ilość radioaktywnego izotopu ksenonu  $^{133}\text{Xe}$ . Gaz ten przenoszony jest do kapilarów tkanki mózgowej przede wszystkim przez hemoglo-

binę, następnie dyfunduje do przestrzeni międzykomórkowych mózgu. Promieniowanie izotopu jest odbierane przez scyntylatory przylegające do skóry czaszki (są to kryształy złożone z talu i soli jodowo-sodowej). W trakcie badania detektory rejestrują dwie fazy – nasycania oraz desaturacji krwi  $^{133}\text{Xe}$ . Ma to miejsce podczas jednonominutowej inhalacji gazem oraz czternastominutowego okresu oddychania czystym powietrzem. Pozwala to na wykreślanie krzywej głowowej (*head curve*), a w dalszej kolejności analizę rozkładu znacznika w badanych strukturach. Można badać w ten sposób zarówno bezpośrednio przepływ krwi w interesującym nas obszarze, jak i korową aktywność fizjologiczną oraz metabolizm [47, 50]. Interpretacja matematyczna otrzymanych wyników odbywa się przy pomocy komputerów, pozwala to także na wizualizację pod postacią mapy. Koncentracja izotopu promieniotwórczego jest mała, wynosi 5–7 milicurie/litr, a inhalacja trwa minutę.

## MORFOLOGICZNE BADANIA OBRAZOWE W SCHIZOFRENII

### Tomografia komputerowa

Pierwsze próby oceny budowy mózgu w schizofrenii przy użyciu tomografii komputerowej podjęto w drugiej połowie lat siedemdziesiątych [27, 28]. Już wtedy badania te, chociaż niedoskonałe technicznie, zwróciły uwagę na fakt, że u chorych tych częściej niż w normie spotyka się odchylenia morfologiczne mózgu.

Badania przy użyciu tomografii komputerowej u pacjentów ze schizofrenią koncentrowały się na następujących zagadnieniach:

- powiększenie komór bocznych,
- powiększenie III komory,
- poszerzenie rowków kory i zaniki korowe,
- atrofia mózdzku,
- odwrócenie asymetrii mózgu,
- zaburzenie gęstości tkanki mózgowej.

W latach osiemdziesiątych wykonywano setki badań rocznie i fakt powiększenia komór bocznych był najczęściej stwierdzanym

odchyleniem w budowie mózgu w schizofrenii. Weinberger i wsp. [61, 62], Andreasen i wsp. [4, 5], prowadzili badania w dużej grupie chorych i stwierdzili, że wyraźne, istotne statystycznie powiększenie komór bocznych spotyka się tylko w 53% przypadków. W jednocześnie prowadzonych badaniach Golden i wsp. [22] stwierdzili, że wyraźniejsze powiększenie układu komorowego spotyka się w podgrupie pacjentów, których cechuje złe przystosowanie przedchorobowe, słabe wyniki w testach neuropsychologicznych, oporność na leczenie. Do podobnych wniosków doszedł Weinberger i wsp. [60]. Andreasen i wsp. [4] zaobserwowali, że powiększenie komór bocznych mózgu jest istotnie częściej spotykane wśród chorych niż w grupie kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z przewagą objawów negatywnych. Autorzy bardzo rygorystycznie dobrali grupę chorych i grupę kontrolną kierując się przypuszczeniem, że błędy metodologiczne są jedną z poważniejszych przyczyn rozbieżności w uzyskiwanych dotychczas wynikach.

W licznych badaniach [27] nie stwierdzono zależności pomiędzy stopniem poszerzenia komór bocznych a leczeniem neuroleptykami lub EW [22], czasem trwania choroby [22], łączną długością hospitalizacji [22, 40, 61].

Badania nad zależnością między rozmiarami komór bocznych a wiekiem pacjenta wskazują, że zależność ta jest identyczna jak u ludzi zdrowych [28].

Cytowane wyniki badań wskazują, że poszerzenie komór bocznych w schizofrenii jest stałe i nie wykazuje tendencji do progresji od momentu zachorowania, w większości przypadków poszerzenie komór bocznych istnieje już przed początkiem choroby.

Poszerzenie trzeciej komory u pacjentów z psychozami schizofrenicznymi w porównaniu z grupą kontrolną wykazały badania Sheltona i wsp. (1985), Boronowa i wsp. (1985) oraz de Meyera (1984) [za 36]. Obok zmian wielkości układu komorowego stwierdzano często poszerzenie rowków ko-

rowych, zwłaszcza w obrębie płatów czołowych i skroniowych [38, 43, 61].

Sugerowało to występowanie deficytów objętości w obrębie kory i miało być potwierdzeniem „organicznego” podłoża schizofrenii, zwłaszcza u pacjentów, u których dominuje deficyt poznawczy (objawy negatywne, oporność na leczenie i przewlekły przebieg choroby – II typ schizofrenii wg Crowa), co poruszają w swoich pracach Andreasen i wsp. oraz Carpenter i wsp. [1, 13]. Weinberger i wsp. [61] stwierdził brak związku pomiędzy zmianami objętości mózgu a czasem trwania choroby, wykazał natomiast, że istotnie częściej zmiany te występują u pacjentów leczonych EW. Nasrallah i wsp. [38] wykazał brak związku pomiędzy czasem trwania choroby, przystosowaniami przedchorobowymi, rodzinnym występowaniem schizofrenii, odpowiedzią na neuroleptyki i występowaniem objawów pozytywnych i negatywnych u pacjentów ze zmniejszeniem objętości kory.

Przypuszczalna rola mózdzku, zwłaszcza robaka, w rozwoju niektórych objawów schizofrenicznych (przede wszystkim zaburzeń ruchu i zachowania) skłoniła badaczy do obserwacji zmian morfologicznych tej struktury. Atrofię mózdzku stwierdzono u 0–50% pacjentów ze schizofrenią. Tak duża rozbieżność wyników badań ma najprawdopodobniej swoje źródło w zastosowaniu różnych technik i doborze grup pacjentów. Na pewno wymaga dalszych badań.

Analiza zmian morfologicznych mózgu u pacjentów ze schizofrenią wykazała, że w wielu przypadkach dochodzi do zmiany fizjologicznie występującej asymetrii półkul. Dotyczy ona wymiarów i objętości płatów czołowych i potylicznych, może polegać na zatarciu różnic w wielkości pomiędzy prawą i lewą półkulą, a nawet na odwróceniu fizjologicznie występującej asymetrii. Obserwacje kliniczne sugerowały, że odwrócenie asymetrii może być „wskaźnikiem” grupy pacjentów z łagodniejszym przebiegiem choroby [33].

Doskonalenie techniki tomografii komputerowej zwróciło uwagę na możliwość

oceny gęstości tkanki mózgowej. Na tej drodze próbowano doszukiwać się wskazówek patofizjologicznych.

Badań tych było stosunkowo niewiele, ponieważ pomiary densymetryczne poprzez określenie stopnia pochłaniania promieni X przez tkankę mózgową sprawiają znaczne trudności techniczne, a same wyniki mogą być łatwo obciążone dużym błędem. Golden i wsp. [22, 23] stwierdzili, że chorzy na schizofrenię mają istotnie mniejszą średnią gęstość mózgu niż grupa kontrolna, zwłaszcza w przedniej okolicy lewej półkuli. Largent i wsp. [30] zauważyli tendencję do większej gęstości szarej i białej istoty w prawej półkuli u pacjentów ze schizofrenią.

Nie wszyscy autorzy zajmujący się tym problemem uzyskiwali podobne wyniki. Reveley i wsp. oraz Vita i wsp. [45, 56] przedstawili wyniki badań wskazujące na to, że u pacjentów ze schizofrenią gęstość okolicy jąder podkorowych i wzgórza jest większa niż w normie, ale wartości te rzadko osiągają poziom istotności statystycznej.

Podsumowując wiedzę uzyskaną przy pomocy badań densymetrycznych można jedynie przyjąć, że niektóre obszary mózgu (różniące się gęstością w schizofrenii) mogą być wciągnięte w proces patologiczny.

Badanie mózgu metodą tomografii komputerowej było pierwszą nieinwazyjną techniką obrazowania struktur mózgu. Uzyskane rezultaty potwierdziły ustalenia anatomicopatologiczne co do częstszego niż w normie występowania powiększenia układu komorowego, zmniejszenia objętości płatów czołowych i skroniowych – w schizofrenii. Sama metoda obciążona jest tymi samymi niedogodnościami co radiologia konwencjonalna, tzn. działaniem promieni X.

Poza tym powstają problemy przy próbach powtarzania badań, nawet u tego samego pacjenta, ale w różnym czasie. Ustalenie tej samej pozycji głowy, płaszczyzny przekroju jest zawsze tylko przybliżone, a nie identyczne. Ma to oczywiście wpływ na powtarzalność odwzorowywania struktur mózgu.

### Rezonans magnetyczny

Część wyżej opisanych ograniczeń nie dotyczy wprowadzonych nieco później do badań przyżyciowych budowy mózgu technik rezonansu magnetycznego. Są to metody nie obciążone niedogodnościami radiologii konwencjonalnej, bez ryzyka biologicznego, a pozwalające na uzyskanie nowych, istotnych informacji o zmianach morfologicznych w o.u.n. Dzięki większej zdolności rozdzielczej obrazu możliwe jest dokładniejsze wyodrębnienie struktur mózgu, rozróżnienie istoty szarej i białej, lepsza możliwość oceny gęstości tkanki, jak również ustalenie objętości badanej struktury.

Wprowadzenie tych metod umożliwiło dalszy postęp w badaniach nad zmianami w mózgu stwierdzonymi w schizofrenii. Koncentrowano się głównie na strukturach, które do tej pory budziły największe zainteresowanie badaczy. Potwierdzono wcześniejsze ustalenia dotyczące układu komorowego, którego rozmiary przy zastosowaniu MRI (*magnetic resonance imaging*) mogą być dokładniej odwzorowane niż w CT. W obrazach rezonansu magnetycznego mózgow chorych na schizofrenię statystycznie częściej niż w normie spotyka się większe komory boczne, rzadziej – komorę III. Zmiany te występują częściej u mężczyzn, albo tylko u mężczyzn [2]. Przy ocenie rozmiarów komór bocznych z reguły badano także wielkość wybranych struktur mózgu – stosunkowo często stwierdzano zmniejszenie objętości płatów czołowych, skroniowych i hipokampa.

Suddath i wsp. [52] poddali badaniom bliźnięta monozygotyczne, z których jedno choruje na schizofrenię i u zdecydowanej większości chorych stwierdzili zarówno powiększenie komór bocznych, jak i mniejsze rozmiary przedniej części hipokampa. Do podobnych rezultatów doszedł Weinberger i wsp. [58], też po badaniach na bliźniętach jednojajowych, zwracając przy tym uwagę na znaczenie tych ustaleń dla podkreślenia roli układu limbicznego w patogenezie schizofrenii.



Beręsewicz i wsp. [6] wykazali, że najczęstszym typem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w grupach chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej oraz w grupach z rozpoznaniem schizofrenii jest poszerzenie komory trzeciej.

Noga i wsp. [39] badając również bliźnięta monozygotyczne stwierdził, że u chorych bliźniąt rozmiary mózgow są z reguły mniejsze niż u ich zdrowego rodzeństwa. Andreasen i wsp. prowadząc badania na dużych grupach chorych na schizofrenię stwierdzili istotnie częściej występujące zmniejszenie objętości płatów czołowych, zwłaszcza w okolicy nadoczodołowo-bocznej i części płata skroniowego – zakręt górny i środkowy, a także hipokampa. Jednak stwierdzone zmiany w tych okolicach jak i strukturach podkorowych nie są stałe, wyniki niektórych prac – rozbieżne. Nasrallah i wsp. oraz Kelso i wsp. [29, 37] stwierdzili powiększenie ciała modzelowatego, zwłaszcza jego przedniej części. Woodruff i wsp. [65] doszli do przeciwstawnych wniosków i stwierdzając zmniejszenie ciała modzelowatego uznali, że jest to przejawem zaburzeń funkcji spoidła wielkiego spowodowane nieprawidłową współpracą półkul mózgowych w schizofrenii.

Możliwość różnicowania istoty szarej i białej zwłaszcza w obrębie kory (w strukturach podkorowych badanie istoty białej napotyka większe trudności techniczne) skierowało uwagę badaczy w tym kierunku. Suddath i wsp. [51] stwierdzili zmniejszenie objętości istoty szarej płata skroniowego u pacjentów ze schizofrenią o 20%. Inni autorzy do podobnych wniosków dochodzili w odniesieniu do płatów czołowych. Jednak nie zawsze są to badania powtarzalne, przyjmuje się natomiast za fakt, że proces patologiczny oszczędza istotę białą [23].

Rozbieżności w wynikach prac nad wielkością struktur mózgu, objętości istoty szarej, białej, płynu mózgowo-rdzeniowego – oceniane przy pomocy MRI – częściowo próbuje się tłumaczyć niedokładnościami metodologicznymi. Dlatego najczęściej autorzy bardzo dokładnie opisują stronę technicz-

ną wykonanych badań, bowiem szczegóły te mają duży wpływ na interpretację wyników. Ważny jest typ aparatury, zdolność rozdzielcza, grubość przekrojów mózgu, wybór płaszczyzn cięcia. Poprawnie wykonane prace powinny być przeprowadzone na dużych grupach, aby zmniejszyć wpływ na ostateczny wynik zmienności osobniczej w budowie mózgu, rozmiarach czaszki, rozmiarach ciała, bo wszystko to może wpływać fałszując na wyniki.

Mimo rozbieżności we wnioskach z wielu prac szczegółowo analizujących stan kory czołowej, skroniowej, struktur podkorowych – niewątpliwym jest fakt, że nieprawidłowości morfologiczne tych struktur występują w schizofrenii częściej niż w normie. Nie stwierdzono natomiast, aby miały charakter postępujący. Wielu autorów wykazało, że wielkość komór mózgu w schizofrenii podlega takim samym zmianom jak w normie – zależnym od wieku, a nie np. od czasu trwania psychozy.

Stwierdzono także, że zmiany morfologiczne uchwytne są już w początkowej fazie choroby i nie ma korelacji między nasileniem zmian morfologicznych i czasem trwania choroby.

Te ustalenia stanowią poparcie raczej dla teorii neurorozwojowej niż neurodegeneracyjnej w wyjaśnieniu patogenezy schizofrenii. Doszukiwano się natomiast związku między charakterem zmian morfologicznych, ich lokalizacją a obrazem psychopatologicznym.

Bilder i wsp. [7] badali zależność między wielkością a funkcją hipokampa i stwierdzili, że zmniejszenie przedniego odcinka hipokampa u chorych na schizofrenię koreluje z upośledzeniem funkcji płata czołowego, co stwierdzono odpowiednimi testami neuropsychologicznymi. Ponieważ przednia część hipokampa zaliczana jest do układu limbicznego, stanowi to wg autorów potwierdzenie teorii, że zaburzenie w funkcjonowaniu powiązań neuro-kora-układ limbiczny odgrywają istotną rolę w patogenezie schizofrenii.

Próbowano powiązać objawy psychopatologiczne ze stwierdzonymi odchyleniami morfologicznymi mózgu [53]. Wyniki były niejednoznaczne, wyłoniła się jednak tendencja do tego, aby zespoły objawów z przewagą negatywnych wiązać z odchyleniami w płatach czołowych, natomiast zespoły z przewagą objawów wytwórczych – ze zmianami w płatach skroniowych, zwłaszcza po stronie lewej [10].

Badania technikami obrazowymi koncentrują się na pewnych okolicach mózgu nie tylko dlatego, że przypisuje się istotne znaczenie w patogeniezie schizofrenii, ale także dlatego, że są stosunkowo najłatwiej dostępne badaniom. Niektóre okolice, jak np. jądra wzgórza, są również interesujące, ale są trudności w określeniu ich granic, podobnie częste są trudności w dokładnym zdefiniowaniu innych struktur podkorowych. Poza tym wielkość badanej struktury nie może być zbyt mała, bo wtedy znacznie zwiększa się możliwość zafałszowania wyniku.

## **OBRAZOWE BADANIA CZYNNOŚCIOWE W SCHIZOFRENII**

Znacznie bardziej obiecujące niż poprzednio opisane metody w wyjaśnianiu powiązań między obrazem klinicznym a zmianami morfologicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym stały się badania czynnościowe mózgu, takie jak:

- regionalny przepływ krwi,
- pozytronowa tomografia emisyjna,
- tomografia emisyjna pojedynczego fotonu.

Przy ocenie wyników badań czynnościowych należy pamiętać o tym, że odbijają one zmiany określonych zjawisk fizycznych zachodzących w mózgu podczas procesów biologicznych. Ich czułość, wierność, czasowy i przestrzenny rozkład są różne. Wiele czynników zewnętrznych – przypadkowy wpływ otoczenia (warunki doświadczalne, uboczne „szумы”, nawet stosunek badanego do badania), a także odpowiednie ustawienie kamery liczącej impulsy – wpływają na wyniki.

Pomimo trudności technicznych badania czynnościowe pozwalają na tworzenie „mapy” mózgu, ustalenie przebiegu połączeń czynnościowych między strukturami, wzajemnych zależności – co stwarza podstawy dla zrozumienia neuronalnego podłoża procesów psychicznych, także w patologii. Ostatnio zainteresowaniem badaczy cieszy się ocena stanu receptorów neuronalnych.

Weinberger i wsp. [59] oceniając regionalny przepływ krwi w mózgu w czasie wykonywania testu neuropsychologicznego nie stwierdzili u chorych na schizofrenię zwiększonego przepływu krwi w części grzbietowo-bocznej płatów czołowych, co jest regułą u osób zdrowych w trakcie wykonywania tego samego zadania.

Buchsbaum i wsp. [10] ustalili, że ograniczenie aktywności metabolicznej wzgórza, zwłaszcza jego przedniej części, wiąże się z upośledzeniem metabolizmu kory czołowo-ciemieniowej i czołowo-skroniowej.

Buchsbaum i wsp. [11] badając struktury wzgórza stwierdzili, że u nie leczonych pacjentów ze schizofrenią – poziom metabolizmu we wzgórzu był istotnie mniejszy, zwłaszcza po stronie prawej.

Badania czynnościowe wzgórza i jego funkcjonalnych połączeń z korą czołową i skroniową wydają się być o tyle interesujące, że stanowią poparcie dla teorii wg której w schizofrenii dochodzi do nieprawidłowej selekcji i filtracji bodźców dochodzących z obwodu.

Wykorzystując metody czynnościowe porównywano poziom metabolizmu w interesujących badaczy okolicach mózgu z nasileniem i charakterem objawów, odpowiedział na zastosowane leczenie. Stwierdzono, że zespół objawów negatywnych wiąże się ze zmniejszeniem metabolizmu lub obniżeniem przepływu bodźców w okolicy grzbietowo-bocznej płatów czołowych, natomiast w kilku pracach autorzy ustalili, że nasilenie objawów wytwórczych wiąże się ze zwiększonym metabolizmem i przepływem krwi w lewej okolicy skroniowej [48, 64].

Należy zwrócić uwagę na to, że obniżenie metabolizmu w obrębie płatów czołowych

i zmniejszenie przepływu krwi w tej okolicy nie jest zjawiskiem charakterystycznym dla schizofrenii, podobne zmiany obserwowano w depresjach endogennych.

Uważa się, że jest to wyraz zmniejszonej aktywności psychicznej i obniżonej zdolności do wyrażania emocji.

Badania z użyciem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) wykazały u pacjentów z przewlekłą psychozą schizofreniczną o 40% niższe zużycie glukozy w korze czołowej [Farkas i wsp. 1984, za 36]. Metoda PET znalazła także zastosowanie w badaniach receptorów dopaminowych przy użyciu znakowanego spiperonu i pimozydu [16]. Metoda ta jest nieinwazyjna i być może ułatwi poznanie metabolizmu neuronów zarówno w stanach fizjologii, jak i w zaburzeniach funkcjonowania.

Ingvar i Franzen [26] w badaniach przy użyciu znakowanego ksenonu wykazali zmniejszenie przepływu w części czołowej mózgu w stosunku do tylnej u pacjentów z przewlekłą schizofrenią i wprowadzili termin *hypofrontality*, który do tej pory nie znalazł właściwego odpowiednika w języku polskim. Buchsbaum i wsp. [9] potwierdzili ten wynik. W badaniach u pacjentów w ostrej fazie choroby, w pierwszym epizodzie, w większości nie leczonych neuroleptykami, różnic w przepływie nie potwierdzono [Sheppard i wsp. 1983, za 36].

## KOMENTARZ

W ostatnich 20 latach obserwujemy szybki rozwój technik obrazowego badania mózgu, zarówno od strony morfologicznej jak i funkcjonalnej. Przez te lata zawsze w początkowej fazie wprowadzania nowej techniki badawczej wiązano z nią wiele nadziei na wyjaśnienie patogenezy zaburzeń psychicznych. Z biegiem czasu stawało się oczywiste, że uzyskane wyniki zarówno co do odchyżeń w budowie mózgu, jak i jego funkcji mają charakter wstępny, niejednoznaczny. Same techniki obrazowe – tomografia kompute-

rowa i rezonans magnetyczny na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat doskonały się technicznie, zwiększały się ich możliwości dokładnego przedstawiania struktur mózgu. Nie udało się jednak jednoznacznie wykazać, które przede wszystkim struktury mózgu dotknięte są patologią i które ze stwierdzonych zmian mają charakter pierwotny, podstawowy. Zmiany morfologiczne w schizofrenii stwierdzane technikami obrazowymi nie są stałe, spotykane co najwyżej istotnie częściej niż w normie.

Ogromną zaletą badań obrazowych jest to, że pozwalają na obserwowanie struktur mózgu przyżyciowo (*in vivo*), że są mało lub bardzo mało obciążające, mogą być powtarzane wielokrotnie u tego samego pacjenta.

Ponad stuletnia historia badań nad psychozami schizofrenicznymi zatoczyła krąg. Bleuler [8] pisząc o grupie schizofrenii zwrócił uwagę na szczególne rozszczepienie procesów psychicznych. Jak wiadomo, do objawów osiowych zaliczył zaburzenia wynikające z rozpadu myśli, uczuć i dążeń jako skutek hipotetycznych procesów uszkadzających ośrodkowy układ nerwowy. Ey [19] twierdził, że objawy chorób psychicznych spowodowane są uszkodzeniami tkanki mózgowej. Zaadaptował model ewolucji funkcji psychicznych, w którym postępująca dezintegracja daje zaburzenia psychiczne, a te z kolei – objawy regresji. Mazurkiewicz [35], wychodząc z założeń teorii Jacksona uważał, że „prawdziwa powolna dyssolucja” jest wyrazem uszkodzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Huber [24, 25] uważał że objawy podstawowe schizofrenii mają powstawać w następstwie genetycznie uwarunkowanych uszkodzeń w układzie limbicznym. Badania struktury i funkcji mózgu za pomocą przedstawionych tu współczesnych metod stały się podstawą do stworzenia hipotetycznych modeli wyjaśniających wzajemne powiązania pomiędzy funkcjonowaniem różnych części ośrodkowego układu nerwowego a objawami i stadiami chorobowymi [1, 32, 46].

## PIŚMIENNICTWO

1. Andreasen N.C.: Neural mechanisms of negative symptoms. *Br. J. Psychiatry* 1989, 155, suppl. 7, 93–98.
2. Andreasen N.C., Erhardt J.C., Swayze I.I.V.W., Alliger R.J., Yuh W.T.C., Cohen G., Ziebell S.: Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 35–44.
3. Andreasen N.C., Nasrallah H.A., Dunn V., Olson S.G., Grove W.M., Erhardt J.C., Coffman J.A., Crosset J.H.W.: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1986, 43, 136–144.
4. Andreasen N.C., Olsen S.A., Dennert J.W., Smith M.R.: Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *Am. J. Psychiatry* 1982, 139, 3, 297–302.
5. Andreasen N.C., Smith M.R., Jacoby C.G., Dennert J.W., Olsen S.A.: Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. *Am. J. Psychiatry* 1982, 139, 3, 292–296.
6. Beręsewicz M., Koszewska I., Pużyński S., Dudek W., Poniatowska R., Kryst-Widzowska T., Krawczyk R.: Stan ośrodkowego układu nerwowego osób z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej oraz schizofrenii oceniany metodą rezonansu magnetycznego (MRI). *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995, 4, 373–380.
7. Bilder R.M., Bogerts B., Ashtari M., Wu H., Alvir J.M., Jody D., Reiter G., Bell L., Lieberman J.A.: Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1995, 17, 47–58.
8. Bleuler E.: *Dementia praecox or the group of schizophrenias* (1911). Transl.: Zinkin J. International Universities Press, New York 1950.
9. Buchsbaum M.S., Ingvar D., Kessler R., Waters R.N., Cappelletti J., van Kammen D.P., King A.C., Johnson J.L., Manning R.G., Flynn R.W., Mann L.S., Bunney W.E., Sokoloff L.: Cerebral glucography with positron tomography. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982, 39, 251.
10. Buchsbaum M.S., Nuechterlein K.H., Haier R.J., Wu J., Sicotte N., Hazlett E., Asarnow R., Potkin S., Gluch S.: Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test Assessed by positron emission tomography. *Br. J. Psychiatry* 1990, 156, 216–227.
11. Buchsbaum M.S., Someyo T., Ying Teng C., Abel D., Chin S., Najafi A., Haier R.J., Wu J., Bunney W.E.: PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 191–199.
12. Buchsbaum M.S.: The frontal lobes, basal ganglia and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1990, 16, 377–387.
13. Carpenter W.T. jr, Heinrichs D.W., Wagman A.M.J.: Deficits and nondeficits forms of schizophrenia – the concept. *Am. J. Psychiatry* 1988, 145, 578–583.
14. Chynn K.Y., Finby N.: *Manual of Cranial Computerized Tomography*. 1982, 3–13.
15. Conn H.L.: Measurement of organ blood flow without blood sampling (Abstract). *J. Clin. Invest.* 1955, 34, 916.
16. DeLisi L.E., Holcomb H.H., Cohen R.M., Pickar D., Carpenter W., Morihisa J.M., King A.C., Kessler R., Margolin R., Buchsbaum M.S.: Positron emission tomography (PET) in schizophrenic patients with and without neuroleptic treatment. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1985, 5, 201.
17. Einstein A.: *Istota teorii względności*. Warszawa 1997. Wyd. III.
18. Ejchart A., Kozerski L.: *Spektrometria Magnetycznego Rezonansu Jądrowego <sup>13</sup>C*. PWN, 1988.
19. Ey H.: *Etudes Psychiatriques. T. 1. Historique, metodologie, psychopathologie generale*. Desclee de Brouwer, Paris 1948.
20. Frackowiak R.S.J., Friston K.J.: *Methodology of activation paradigms. Handbook of Neuropsychology*. Elsevier Sc. 1995, 10, 369–381.
21. Golden C.J., Graber B., Coffman J., Borg R.A., Newlin D.B., Bloch S.: Structural deficits in schizophrenia, identification by computed tomographic scan density measurements. *Arch. Gen. Psychiatry* 1981, 38, 1014–1017.
22. Golden C.J., Moses J.A., Żelazowski R., Graber B., Zatz L.M., Horvath T.B., Berger P.A.: Cerebral ventricular size and neuropsychological impairment in young chronic schizophrenics, measurement by the standardized Luvia-Nebraska neuropsychological battery. *Arch. Gen. Psychiatry* 1980, 37, 619–623.

23. Harvey J., Ron M.A., Du Boulay G., Wicks D., Lewis S.W., Feinstein A., Murray R.M.: Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Psychol. Med.* 1993, 23, 591–604.
24. Huber G.: *Pneumoencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychozen.* Springer, Berlin 1957.
25. Huber J., Gross G., Schutfler R., Linz M.: Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr. Bull.* 1980, 6, 4, 592–605.
26. Ingvar D.H., Franzen D.: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 50, 425.
27. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith D.C., Husband J., Kreel L.: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in schizophrenia. *Lancet* 1976, 2, 924–926.
28. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith D.C., Stevens M., Kreel L., Husband J.: The dementic of dementia praecox. *Acta Psychiatr. Scand.* 1978, 57, 305–324.
29. Kelsoe J.R., Cadet J.L., Pickar D., Weinberger D.C.: Quantitative neuroanatomy in schizophrenia: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988, 45, 533–541.
30. Largent J.W., Colderon M., Smith R.C.: Asymmetries in the density of white and gray matter in the brains of schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1983, 140, 1060–1062.
31. Lauterbur P.C. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1958, 70, 841.
32. Liddle P.F., Barnes T.R.E., Morris D., Haque S.: Three syndromes in chronic schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 1989, 155, suppl. 7, 119–122.
33. Luchins D.J., Weinberger D.R., Wyatt R.J.: Evidence of a subgroup with reversed cerebral asymmetry. *Arch. Gen. Psychiatry* 1979, 36, 1309–1311.
34. Mallet B.L., Veall N.: Measurement of regional cerebral clearance rates in man using <sup>133</sup>Xenon inhalation and extracranial recording. *Clin. Sci.* 1965, 29, 124.
35. Mazurkiewicz J.: *Wstęp do psychofizjologii normalnej. Ewolucja aktywności korowo-psychicznej.* PZWL, Warszawa 1950.
36. Nasrallah H.A., Weinberger D.R.: *Hand book of schizophrenia: The neurology of schizophrenia.* Elsevier, Amsterdam–New York–Oxford 1986.
37. Nasrallah H.A., Andreasen N.C., Coffman J.A., Olson S.C., Dunn V., Erhardt J.C., Chapman S.M.: A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1986, 21, 274–282.
38. Nasrallah H.A., Kuperman S., Hamra B.J., Mc Cally-Whitters M.: Clinical differences between schizophrenic patients with and without large cerebral ventricles. *J. Clin. Psychiatry* 1983, 44, 407–409.
39. Noga J.T., Bartley A.J., Jones D.W., Torrey E.F., Weinberger D.R.: Cortical gyral anatomy and gross brain dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1996, 22, 27–40.
40. Nyback H., Wiesel F.-A., Berggvén B.-M., Hindmarsh T.: Computerized tomography of the brain in patients with acute psychosis and in healthy controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 1982, 65, 403–414.
41. Obrist W.D., Thompson H.K., Wang H.S., Wilkinson W.E.: Regional cerebral blood flow estimated by <sup>133</sup>Xenon inhalation. *Stroke* 1975, 6, 245.
42. Obrist W.D., Thompson H.K., King H.C., Wang H.S.: Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of <sup>133</sup>Xenon. *Circ. Res.* 1967, 20, 124.
43. Pearlson G.O., Kim W.S., Kubos K.L., Moberg P.J., Jayaram G., Bascom M.J., Chase G.A., Goldfinger A.D., Tune L.E.: Ventricle-brain ratio, computed tomographic density and brain area in 50 schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 690–697.
44. Reivich M., Kuhl D., Wolf A., Greenberg J., Phelps M., Ido T., Casella V., Fowler J., Hoffman E., Alavi A., Som P., Sokoloff L.: The <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ. Res.* 1979, 44, 127.
45. Reveley M.A., Reveley A.M., Baldy R.: Laff cerebral hemisphere hypodensity in discordant schizophrenic twins: a controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 625–632.
46. Roberts G.W.: Schizophrenia: a neuropathological perspective. *Br. J. Psychiatry* 1991, 158, 8–17.
47. Rosenblum W.I.: Cerebral microcirculation: a review emphasizing interrelationship of local blood flow and neuronal function. *Angiology* 1965, 16, 485.

48. Schroder J., Buchsbaum M.S., Siegel B., Geider F.J., Lohr J., Tang C., Wu J., Potkin S.G.: Cerebral metabolic activity correlates of sub-syndrome in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1996, 19, 41–53.
49. Shaw D.: *Fourier Transform NMR Spectroscopy*. Elsevier, 1976.
50. Sokoloff L.: Relationship among local functional activity, energy, metabolism and blood flow in the central nervous system. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 1981, 2311.
51. Suddath R.L., Casanova M.F., Goldberg T.E., Daniel D.G., Kelsoe J.R. jr, Weinberger D.R.: Temporal lobe pathology in schizophrenia: quantitative magnetic resonance imaging study. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 464–472.
52. Suddath R.L., Christison G.W., Torrey E.F., Casanova M.F., Weinberger D.R.: Anatomical abnormalities in the brain of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N. Eng. J. Med.* 1990, 322, 789–794.
53. Turetsky B., Cowell P.E., Gur R.C., Grossman R.J., Shtasel D.L., Gur R.E.: Frontal and temporal lobes brain volumes in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995, 52, 1061–1070.
54. Veall N., Mallet B.L.: Regional cerebral blood flow determination by <sup>133</sup>Xenon inhalation and external recording: the effect of arterial recirculation. *Clin. Sci.* 1966, 30, 353.
55. Veall N., Mallet B.L.: The two-compartment model using Xe 133 inhalation and external counting. *Acta Neurol. Scand.* 1965, suppl. 14, 83.
56. Vita A., Giobbo G.M., Dieci M., Garbarini M., Sina C., Chivinghelli L., Invernizzi G.: Cerebral X-ray absorption density in schizophrenia. *New Trends Exp. Clinical Psychiatry* 1994, 10, 1, 15–20.
57. Walecki J., Kulczycki J., Bogusławska R.: Współczesna diagnostyka obrazowa chorób ośrodkowego układu nerwowego. *ZUS* 1995, 10–25.
58. Weinberger D.R., Berman K.F., Suddath R., Torrey E.F.: Evidence of dysfunction of prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am. J. Psychiatry* 1992, 149, 890–897.
59. Weinberger D.R., Berman K.F., Zec R.F.: Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow (rCBF) evidence. *Arch. Gen. Psychiatry* 1986, 43, 114–125.
60. Weinberger D.R., Cannon-Spoor E., Potkin S.G., Wyatt R.J.: Poor premorbid adjustment and CT scan abnormalities in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1980, 137, 1410–1423.
61. Weinberger D.R., Torrey E.F., Neophytides A.N., Wyatt R.J.: Lateral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1979, 36, 735–739.
62. Weinberger D.R., Wyatt R.J.: Cerebral ventricular size: A biological marker for subtyping chronic schizophrenia. W: Hanin I., Usden E. (red.): *Biological Markers in Psychiatry*. Pergamon, New York 1982, 505–512.
63. Wilamski E., Wilamska E.: *Tomografia komputerowa głowy*. Łódź 1996, 9–12.
64. Wolkin A., Jaeger J., Brooke I.D., Wolf A.P., Fowler J., Rotrosen J., Gomez-Mont F., Cancro R.: Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenic as determined by positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry* 1985, 142, 564–571.
65. Woodruff P.W.R., Philips M.L., Rushe T., Wright I.C., Murray R.M., David A.S.: Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1997, 23, 189–196.

*Adres: Dr Marta Anczewska, I Klinika Psychiatryczna IPiN,  
Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa*