

Zaburzenia integralności torebki wewnętrznej oraz różnice strukturalne zależne od płci w schizofrenii o wczesnym początku – badanie DTI

Internal capsule integrity and its sex-related structural differences in early-onset schizophrenia – diffusion tensor imaging study

Marta Gawłowska-Sawosz^{1,2}, [Jolanta Rabe-Jabłońska²](#), Piotr Gębski³,
Piotr Chomczyński⁴

¹ II Klinika Psychiatrii UM w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

² Oddział Kliniczny Psychiatrii Młodzieżowej SPDSK w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Wolańczyk

³ Diagnostyka Medyczna Księży Młyn
Kierownik: dr n. med. A. Rotkiewicz

⁴ Katedra Socjologii Organizacji i Zarządzania Uniwersytetu Łódzkiego
Kierownik: prof. dr hab. K. Konecki

Summary

Objectives: In schizophrenia, the most repeatable DTI findings concern reduced FA in temporal and frontal lobes with associated abnormalities in connecting neural fibers. The goal of study was to evaluate the differences in FA of the internal capsule in EOS-patients and healthy controls and to place emphasis on the sex as a potential factor determining a predominant pathological pattern of described changes.

Methods: 30 EOS patients and 30 healthy controls were studied using DTI. FA measures within internal capsules were performed in selected ROIs. For statistical analyses the one-way ANOVA test was used ($p < 0.05$).

Results: Significant differences of FA between EOS-patients and controls in the right ALIC with lower values of FA in EOS were observed. Within the women sub-groups, statistical differences of FA were observed only for the right ALIC. There were no statistically significant differences within men sub-groups.

Conclusions: 1. Statistically significant differences were found between EOS – subjects (subgroups of woman only) and the control group within the WM diffusivity of the brain in the right ALIC. 2. These results indicate possible involvement of the structures of internal capsule in the EOS development.

Słowa kluczowe: schizofrenia, torebka wewnętrzna, neuroobrazowanie

Key words: schizophrenia, internal capsule, neuroimaging

Wstęp

Zmiany w strukturze odnogi przedniej torebki wewnętrznej (anterior limb of internal capsule – ALIC) były wielokrotnie opisywane w schizofrenii i prawdopodobnie są związane z występowaniem, przynajmniej niektórych, objawów choroby. ALIC tworzą zstępujące włókna ruchowe oraz wstępujące włókna sensoryczne, łączące ze sobą regiony mózgowia związane z patofizjologią schizofrenii – włączając obszary kory nowej, prążkowiec, wzgórze i mostu [1]. Funkcjonuje ona jako główny szlak eferentny wzgórze poprzez dwa najważniejsze systemy połączeń – przednią promienistość wzgórze (anterior thalamic radiation – ATR) oraz szlak czołowo-mostowy [2]. ATR tworzą pęczki włókien łączące przyśrodkowo-grzbietowe jądra wzgórze z korą czołową oraz włókna biegnące pomiędzy przednimi jądrami wzgórze i częścią przednią kory zakrętu obręczy [1, 3]. Włókna czołowo-mostowe są zstępującymi włóknami korowymi o udowodnionych funkcjach motorycznych [4]. Jądra wzgórze mają bardzo liczne projekcje doprowadzające i odprowadzające przez obszar torebki wewnętrznej do obszarów kory czołowej, zaangażowane w procesy pamięciowe, emocjonalne, motywacyjne i bezpośrednią uwagę. Przerwanie włókien ALIC może skutkować rozwojem deficytów poznawczych o profilu podkorowym – podobnym do tych obserwowanych w schizofrenii [5–7].

Szczególną grupą chorych na schizofrenię są pacjenci o wczesnym jej początku (EOS – early onset schizophrenia), co oznacza, że pierwsze objawy rozwijają się w okresie dzieciństwa lub adolescencji (z początkiem przed 18 r.ż.). Wykazano, że EOS tworzy kontinuum z postacią choroby o początku w okresie dorosłości, chociaż charakteryzują ją pewne specyficzne cechy [8–10]. Potwierdzono, że schizofrenia występuje dwukrotnie częściej wśród krewnych I stopnia pacjentów z EOS [11], podczas gdy w schizofrenii o początku w wieku dorosłym (AOS – adult onset schizophrenia) ryzyko jej wystąpienia wśród krewnych I stopnia jest 10–15 razy większe [12]. Powyższe fakty sugerują, że w rozwoju schizofrenii o wczesnym początku czynniki środowiskowe (np. niedotlenienie, niedobory pokarmowe, infekcje) mogą mieć większy wpływ na rozwój objawów niż predyspozycja genetyczna, a manifestacja kliniczna tego podtypu choroby może być różna od tej w podtypie choroby rozpoczynającej się w okresie dorosłości. Nieprawidłowości rozwojowe i/lub zachowania w okresie przedchorobowym występują u ok. 90% chorych i są częstsze w EOS niż w AOS [13]. Może to być wynikiem nieprawidłowości w przebiegu procesów neurorozwojowych w tej grupie pacjentów. Pacjenci z EOS mają zazwyczaj silniej wyrażone objawy negatywne choroby niż pacjenci z AOS [14].

Wyniki niewielu badań z zastosowaniem rezonansu magnetycznego z obrazowaniem tensora dyfuzji (DTI – diffusion tensor imaging) przeprowadzonych w grupie

EOS potwierdziły obecność nieprawidłowości strukturalnych mózgu. W tej grupie pacjentów stwierdzono obszary zmniejszonej dyfuzyjności istoty białej (white matter – WM): obustronnie w płatach czołowych i ciemieniowych, w płacie potylicznym po stronie prawej oraz w regionach mózdzku [15, 16]. Zaburzenia WM potwierdzono również w strukturach układu limbicznego – w tym w części przedniej obręczy [17, 18] oraz w tylnej części hipokampa po stronie lewej [19]. Pacjenci z EOS wykazują znacząco zmniejszoną frakcjonalną anizotropię (FA) w części przedniej obręczy po stronie prawej w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Co więcej, udowodniono negatywną korelację pomiędzy średnimi wartościami FA w regionie przedniej części obręczy po stronie prawej i punktacją w zakresie objawów pozytywnych w PANSS [18]. W żadnym z powyższych badań nie stwierdzono zwiększonych wartości FA u pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną [15–19].

Żadne z dostępnych badań DTI nie potwierdziło obecności znaczących różnic w zakresie dyfuzyjności w regionie torebki wewnętrznej. Z uwagi na ograniczoną liczbę i niespójność uzyskiwanych wyników w badaniach nad przypadkami choroby o wczesnym początku potrzebne są dalsze badania w tej grupie.

Cel

Celem niniejszego badania była ocena różnic frakcjonalnej anizotropii w regionie torebki wewnętrznej pomiędzy pacjentami z EOS a zdrową grupą. Szczególną uwagę zwróciliśmy na płeć jako potencjalny czynnik determinujący dominujący patomechanizm opisywanych zmian. Ze względu na to, że zmiany zależne od płci w schizofrenii analizowano tylko w pojedynczych badaniach z zastosowaniem DTI, uzyskiwane wyniki nie są wystarczające, by wyjaśnić, czy i w jaki sposób płeć może wpływać na nasilenie i lokalizację nieprawidłowości WM. Przyjęliśmy hipotezę, że różnice mogą być obecne na wczesnych etapach choroby, a związane z płcią czynniki genetyczne, hormonalne lub konstytucjonalne mogą w znacznym stopniu wpływać na przebieg psychoz o wczesnym początku.

Material

Grupy badane

Do badania włączono 30 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii o wczesnym początku (wg DSM-IV): 15 mężczyzn i 15 kobiet. Średni wiek uczestników wynosił 20,2 +/- 2,5 roku. Wszyscy badani byli rasy kaukaskiej (tab. 1). Zbadano również 30-osobową grupę kontrolną porównywalną do grupy badanej pod względem wieku, płci, rasy i statusu socjoekonomicznego (średni wiek 21,5 +/- 2,7 roku; 15 mężczyzn i 15 kobiet; wszyscy rasy kaukaskiej; tab. 1).

Tabela 1. Czynniki demograficzne i kliniczne grupy badanej i kontrolnej

	Grupa badana (pacjenci z EOS)	Grupa kontrolna
Czynniki demograficzne:		
Średni wiek uczestników, lata \pm SD	20,2 \pm 2,48	21,53 \pm 2,66
Płeć – mężczyźni:kobiety	15:15	15:15
Ręczność – praworęczni:leworęczni	24:6	29:1
Rasa	kaukaska	kaukaska
Status socjoekonomiczny	dobry	dobry
Charakterystyka kliniczna:		
Początek objawów, średni wiek, lata \pm SD	16 \pm 2,05	-
Długość trwania objawów, lata \pm SD	4,2 \pm 2,4	-
Długość leczenia przeciwpsychotycznego, lata \pm SD	3,28 \pm 2,29	-
Obciążenie genetyczne (dodatni wywiad rodzinny w kierunku schizofrenii)	8:22	0:30

SD – odchylenie standardowe

Diagnoza EOS była potwierdzona oceną kliniczną dwóch niezależnych psychiatrów – z wykorzystaniem polskiej wersji CIDI (Composite International Diagnostic Interview). Z badania wyłączono pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi, wywiadem nadużywania alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie, potwierdzonym w wywiadzie urazem głowy z utratą przytomności, padaczką lub innymi poważnymi schorzeniami neurologicznymi lub somatycznymi. Wszyscy pacjenci w trakcie badania byli leczeni lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji. Pacjentów rekrutowano z Oddziału Klinicznego oraz Przychodni Przyszpitalnej Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi.

Badani z grupy kontrolnej nie mieli stwierdzonych żadnych zaburzeń z osi I (DSM-IV) ocenianych za pomocą standaryzowanego wywiadu CIDI, żadnych stwierdzonych zaburzeń psychicznych wśród krewnych I stopnia, negatywny wywiad w kierunku nadużywania alkoholu, substancji psychoaktywnych, poważnych chorób somatycznych.

Status socjoekonomiczny w obu grupach określano za pomocą wywiadu klinicznego oraz oceniano za pomocą prostej, pięciostopniowej skali dotyczącej warunków życia (bardzo złe–złe–średnie–dobre–bardzo dobre). Grupę kontrolną stanowili studenci kierunków medycznych oraz ochotnicy rekrutowani spośród pracowników kliniki.

Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/66/09/KE). Wszyscy badani, po przedstawieniu im wszystkich kwestii związanych z uczestnictwem w badaniu, wyrazili pisemną zgodę na udział w nim. Od pacjentów niepełnoletnich uzyskano zgodę równoległą (powyżej 16. r.ż.) lub zastępczą (< 16. r.ż.).

Metody

MRI

Wszystkie badania MRI zostały wykonane w NZOZ Diagnostyka Medyczna Księży Młyn przy użyciu aparatu 1.5T General Electric SIGNA HDi System (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Dane dotyczące dyfuzyjności tkanek pozyskano za pomocą płaskiej, jednostrzałowej sekwencji echo w przednio-tylnej płaszczyźnie spoidła. Gradienty dyfuzji były pozyskane wzdłuż 25 nierównoległych kierunków ($b = 1\,000\text{ s/mm}^2$) i dwóch przy $b = 0$. Pozyskano 27 sąsiadujących osiowych przekrojów o grubości 5 mm, bez przerw pomiędzy nimi. Zastosowano następujące parametry akwizycji: czas echa (echo time) TE = 103,5 ms, czas powtórzenia (repetition time) TR = 8 500 ms, pole widzenia = 30 cm, liczba wzbudzeń (number of excitations) NEX = 1, macierz = 128×128 .

Dodatkowo wykonano skany morfologiczne dla określenia zależności anatomicznych. Wykonano obrazy T1 i T2 zależne w płaszczyznach: strzałkowej, wieńcowej i osiowej. Parametry pozyskiwania obrazów T1 zależnych były następujące: TE = 5 ms, TR = 24 ms, NEX = 2, FOV = $26 \times 19,5$ cm, grubość warstwy = 1,5 cm, macierz = 256×192 . Dla obrazów T2 zależnych przyjęto następujące parametry: TR = 3 000 ms, TE = 96 ms dla T2, NEX = 1, FOV = 26×26 i macierz = 256×192 .

Całkowity czas pozyskania skanów wyniósł mniej niż 30 min. Ruchy głowy zminimalizowano przy użyciu gąbkowej wyściółki wokół głowy i pasa wokół czoła pacjenta. Jakość wszystkich skanów była oceniana na bieżąco i obrazy z widocznymi artefaktami były wykonywane ponownie lub odrzucane z ostatecznej analizy.

Opracowanie danych z badań DTI

Do opracowania danych z badań DTI wykorzystano oprogramowanie Functool DTI software (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Po obliczeniu wskaźników frakcjonalnej anizotropii z pozyskanych obrazów, zdefiniowano kilka obszarów zainteresowania (ROIs – regions of interest) w regionie torebki wewnętrznej. Radiolodzy nieznający diagnozy zlokalizowali ROIs w obrębie szlaków istoty białej, używając w tym celu rozpoznawalnych punktów orientacyjnych na obrazach FA i w odniesieniu do atlasu obrazów ludzkiej WM w obrazach MRI Moriego.

Wybrane ROIs zlokalizowano w regionach odnogi przedniej i tylnej torebki wewnętrznej po prawej i lewej stronie oraz – dodatkowo – obustronnie w torebce zewnętrznej.

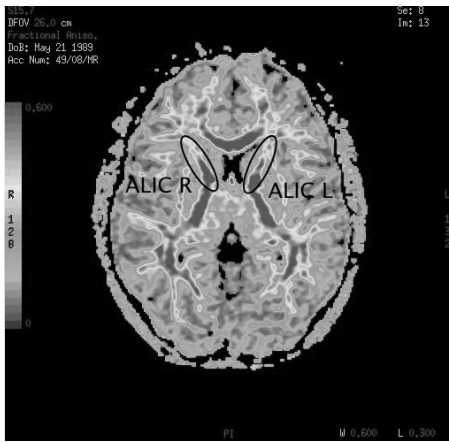
Każdy obraz oceniało dwóch specjalistów radiologów (P.G. i A.R.) pod kątem jakości obrazu i prawidłowości umiejscowienia ROIs. Prawidłowa pozycja ROIs była potwierdzona przez ich zobrazowanie na obrazach anizotropii i kolorowanych mapach kierunków (zdj. 1 i 2).

Analiza statystyczna

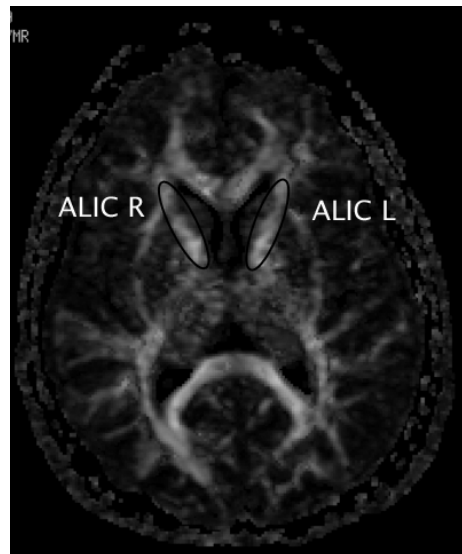
W celu statystycznej weryfikacji różnic stwierdzonych pomiędzy badanymi grupami zastosowano oprogramowanie SPSS.

Różnice pomiędzy analizowanymi grupami (pacjenci z EOS vs zdrowa grupa kontrolna) sprawdzano na podstawie średnich wartości frakcjonalnej anizotropii oraz odchyłeń standardowych dla wcześniej zdefiniowanych ROIs. Do sprawdzenia znamienności statystycznej różnic w wartościach frakcjonalnej anizotropii w obrębie i pomiędzy grupami wykorzystano jednokierunkowy test ANOVA, z określeniem poziomu znamienności statystycznej $p < 0,05$.

Wykorzystano test ETA kwadrat, aby wyjaśnić i zweryfikować różnice pomiędzy wynikami eksperymentalnymi i uzyskanymi przy zastosowaniu testu ANOVA.



Zdjęcie 1. Mapa frakcjonalnej anizotropii z naniesionymi ROIs w zakresie prawej i lewej przedniej odnogi torebki wewnętrznej. Skala kolorów odzwierciedla stopień uporządkowania dyfuzji w obrębie włókien nerwowych



Zdjęcie 2. Mapa zakodowanych kolorami kierunków FA (DEC) z ROIs naniesionymi w regionach prawej i lewej odnogi przedniej torebki wewnętrznej. Skala barwna równocześnie odzwierciedla dane na temat kierunku oraz dyfuzyjności tkanki



Zdjęcie 3. Rekonstrukcja traktograficzna torebek wewnętrznych

Wyniki

Jednokierunkowy test ANOVA wykazał znaczące różnice dyfuzyjności pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem schizofrenii o wczesnym początku a grupą kontrolną, oceniane za pomocą parametrów FA, w odnodze przedniej torebki wewnętrznej po stronie prawej ($p = 0,016$, $df = 1$, $F = 6,143$) z niższymi wartościami FA u chorych na schizofrenię.

W podgrupie kobiet istotne statystycznie różnice dyfuzyjności, ocenianej miarą FA, wykazano także w regionie odnogi przedniej torebki wewnętrznej po stronie prawej ($p = 0,023$, $df = 1$, $F = 5,913$).

Nie wykazano żadnych różnic istotnych statystycznie w podgrupie mężczyzn.

Pośród analizowanych regionów istoty białej wśród pacjentów z EOS nie stwierdzono żadnego o zwiększonej frakcjonalnej anizotropii.

Omówienie wyników

Porównanie pacjentów o wczesnym początku schizofrenii z grupą kontrolną wykazało, że w regionie przedniej odnogi torebki wewnętrznej po stronie prawej wartości frakcjonalnej anizotropii są niższe w grupie EOS niż w zdrowej grupie kontrolnej ($p = 0,016$). Potwierdzono, że powyższe zmiany są stwierdzane na stosunkowo wczesnych etapach rozwoju objawów schizofrenii.

Dotychczasowe doniesienia dotyczące nieprawidłowości w schizofrenii struktury włókien istoty białej o tej lokalizacji są niejednoznaczne i opierają się niemal wyłącz-

nie na badaniach pacjentów o początku choroby w wieku dorosłym. Większość z nich potwierdza obecność obszarów zmniejszonej integralności włókien WM w regionie torebki wewnętrznej jedno- [20] lub obustronnie [21, 22] – w odniesieniu wyłącznie do przedniej odnogi (przednia lewa szypuła wzgórza po stronie lewej [20]) lub całej struktury [21, 22].

Istnieją również obserwacje negatywne, w których nie wykazano znamienych statystycznie różnic w strukturze torebki wewnętrznej pomiędzy chorymi na schizofrenię a grupą kontrolną [23, 24]. We wcześniejszym badaniu Kubickiego i wsp. potwierdzono obecność obustronnie obniżonych wskaźników FA w ALIC [21], jednak najnowsze badania tego samego zespołu nie potwierdziły ich obecności, choć wykazały zmniejszenie objętości tej okolicy wśród dorosłych chorych na schizofrenię [25].

Za pierwotnym charakterem opisywanych zmian dyfuzyjności WM w torebce wewnętrznej przemawiają wyniki badań Cheunga i wsp. Zlokalizowane prawostronnie zmiany w regionie odnogi tylnej torebki wewnętrznej opisywano u pacjentów nieleczonych lekami przeciwpsychotycznymi [26]. Szeszko i wsp. wykazali obecność zmniejszonej FA w obrębie istoty białej ALIC po stronie lewej w I epizodzie psychozy [27]. Może to przemawiać za pierwotnym lub bardzo wczesnie manifestującym się charakterem obserwowanych zmienności w przebiegu schizofrenii.

Wyniki naszego badania częściowo pokrywają się z wynikami uzyskanymi w badaniach prowadzonych w grupie AOS, co potwierdza udział wspólnych elementów anatomopatologicznych w obu postaciach choroby i/lub możliwą ciągłość zmian w przebiegu schizofrenii w ciągu całego życia. Wykazane w powyższym badaniu różnice dyfuzyjności WM w rejonie ALIC przemawiają za prawdopodobnym zaangażowaniem tej struktury w rozwój objawów postaci choroby o wczesnym początku.

Nie znaleźliśmy opisów zmian integralności włókien WM zlokalizowanych w regionie torebki wewnętrznej w żadnym z badań DTI dotyczących pacjentów z EOS. W wolumetrycznych badaniach MRI przeprowadzonych w tej grupie Paillere-Martinot i wsp. wykazali negatywną korelację pomiędzy nasileniem objawów negatywnych a objętością prawej torebki wewnętrznej [28].

W reanalizie uzyskanych wyników w podgrupach zróżnicowanych ze względu na płeć badanych nie wykazaliśmy różnic istotnych statystycznie w podgrupach zdrowych i chorych mężczyzn. W podgrupach kobiet pokazałyśmy istotne statystycznie obniżenie wskaźników FA w okolicy prawej ALIC, co pokrywało się z wynikami analizy przeprowadzonej dla całej grupy. Brak istotnych statystycznie różnic w strukturze WM w podgrupie mężczyzn, przy obecności wyraźnych różnic pomiędzy grupami badaną i kontrolną, może sugerować, że wykazane zmienności są zależne głównie od nieprawidłowości WM występujących w grupie badanych kobiet. Przypuszczenie to potwierdza identyczna lokalizacja stwierdzanych zmienności w badanych grupach i w podgrupie kobiet.

Nieliczne dostępne opracowania z zastosowaniem techniki DTI, dotyczące pacjentów z rozpoznaniem psychozy, uwzględniają analizę uzyskanych wyników ze względu na płeć badanych. Schneiderman i wsp., analizując zależność dyfuzyjności WM od wieku i płci badanych z rozpoznaniem zaburzeń psychotycznych (nie tylko typu schizofrenii), wykazali znaczące interakcje dla struktur torebki wewnętrznej, promienistości przedniej

wzgorza, pęczka czołowo-potylicznego, pęczka czołowego przedniego, pęczków podłużnych – dolnego i górnego, zakrętu obręczy i ciała modzelowatego [29]. Wykazano, że u adolescentek z EOS wskaźniki FA dla ALIC (w tym w regionie odnogi tylnej) są niższe po stronie prawej w porównaniu z grupą kontrolną [29]. W naszym badaniu uzyskaliśmy częściowo zbieżne wyniki w zakresie niższych wartości FA dla ALIC po stronie prawej w podgrupie kobiet z rozpoznaniem EOS. Rozbieżność pozostałych wyników częściowo może tłumaczyć fakt niepełnego podobieństwa analizowanych grup (m.in. niższa średnia wieku badanych adolescentów, włączenie pacjentów z rozpoznaniem psychozy schizoafektywnej i/lub o nie w pełni wykrystalizowanym obrazie choroby).

W badaniu Petersa i wsp., obejmującym wyłącznie mężczyzn, nie wykazano różnic w zakresie dyfuzyjności WM pomiędzy trzema grupami badanych: z krótkim wywiadem zaburzeń psychotycznych, grupą wysokiego ryzyka rozwoju psychozy a zdrową grupą kontrolną, co jest zgodne z naszymi obserwacjami w grupie EOS [30]. Price i wsp. wykazali zmniejszenie FA w obrębie kolana ciała modzelowatego i pęczka haczykowatego – z wyraźnie niższymi wartościami FA u kobiet – w porównaniu z badanymi mężczyznami. Powyższe zależności obserwowano zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej [31, 32]. Nie opisywano podobnych zależności dla ALIC, ale wyniki naszego badania mogą sugerować ich obecność w grupie pacjentów z EOS.

Zależności wykazane w naszym badaniu mogą być częściowo wyjaśnione różnicami płciowymi w rozwoju struktur OUN. Kobiety osiągają maksymalną objętość mózgowia w wieku średnio 10,5 roku, natomiast mężczyźni – 14,5 roku. Ponadto ostateczna całkowita objętość mózgowia u mężczyzn jest o około 10% większa niż u kobiet. Rozwój istoty szarej (grey matter – GM) u obydwu płci jest najintensywniejszy w pierwszej dekadzie życia, ale maksymalną objętość GM kobiety osiągają średnio 1–2 lata wcześniej niż mężczyźni (średnio: 8,5 vs 10,5 roku) [33]. Analizując przebieg rozwoju struktur WM wykazano, że rozwijają się one przez cały okres dziecięcy, młodzieńczy i wczesnej dorosłości. Różna jest jednak dynamika obserwowanych zmian – w ciągu całego okresu obserwacji znacznie wyższa u mężczyzn [33]. Badając przebieg najintensywniejszego okresu rozwoju i dojrzewania WM (12–18 r.ż.), Perrin i wsp. wykazali, że u mężczyzn całkowita objętość WM zwiększała się wraz z wiekiem, przy równoczesnym zmniejszaniu zawartości mieliny (mierzonej wskaźnikiem MTR (magnetisation-transfer ratio)). Wśród dziewcząt wzrost objętości WM był nieznaczny i nie towarzyszyły mu zmiany parametru MTR, z wyjątkiem płatów czołowych, gdzie wskaźnik ten wzrastał [34]. Autorzy badania zasugerowali obecność odmiennych dominujących mechanizmów dojrzewania struktur WM u obu płci – z przewagą wzrostu średnicy włókien u mężczyzn i nasileniem mielinizacji u kobiet [34]. Istnieją doniesienia potwierdzające obecność bardziej nasilonych nieprawidłowości w mikrostrukturze WM w przebiegu schizofrenii u płci żeńskiej. W odróżnieniu od zdrowej grupy, gdzie gęstość włókien WM jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn, wśród chorych na schizofrenię obserwowano odwrotną zależność [35]. Ponadto u chorych kobiet wykazano zmniejszenie całkowitej liczby włókien WM – ocenianych post mortem [35].

Powyższe fakty częściowo tłumaczą zaobserwowaną zależność. Nieprawidłowo przebiegające procesy mielinizacji mogą być w większym stopniu odpowiedzialne

za rozwój objawów schizofrenii u kobiet, u których rozwój mieliny stanowi główny mechanizm dojrzewania struktur WM. Kolejnym hipotetycznym wytłumaczeniem zaobserwowanej zależności może być fakt, że w momencie badania większość uczestniczek była na bardziej zaawansowanym etapie rozwoju tych struktur (badane grupy kobiet i mężczyzn były porównywalne pod względem średnich wartości wieku). Może to częściowo tłumaczyć obecność wyraźniej zaznaczonych zmian w zakresie dyfuzyjności ostatecznie ukształtowanych włókien WM.

Stwierdzenie istotnych statystycznie różnic w zakresie dyfuzyjności tkanek WM pomiędzy grupami badaną i kontrolną informuje nas wyłącznie o obecności ilościowych lub jakościowych odrębności pomiędzy nimi, nie pozwala jednak wnioskować o ich charakterze i możliwym znaczeniu funkcjonalnym. Potwierdzone w rejonie ALIC zmniejszenie wskaźnika FA wśród pacjentów z EOS może wynikać zarówno ze zmniejszenia liczby aksonów w tym obszarze, zmiany kierunku ich przebiegu, zmniejszenia ich średnicy lub gęstości ułożenia, jak i mniejszej zawartości mieliny lub zmiany jej składu chemicznego. Ponadto każdy z ocenianych obszarów zainteresowania zawiera w różnych proporcjach elementy WM, GM i płynu mózgowo-rdzeniowego. Wobec tego spadek FA w danym obszarze może odzwierciedlać zmiany w każdym z obecnych tam komponentów.

Potencjalne ograniczenia badania

Bezpośrednie porównanie wartości FA uzyskanych w badaniach DTI pomiędzy grupą badaną a kontrolną może być utrudnione i niedostatecznie wiarygodne ze względu na udowodnione istnienie odmiennych wzorców dojrzewania mózgu w schizofrenii [36]. Opisywano również odmienny wzorec dominujących zmian dyfuzyjności WM w grupach pacjentów z EOS i AOS [37].

Kolejnym ograniczeniem projektu jest niepełna homogenność grupy badanej w zakresie trwania objawów choroby. Do badania włączono 30 pacjentów z relatywnie krótkim czasem od postawienia diagnozy schizofrenii i w znacznej remisji objawowej (ocenianej badaniem klinicznym). Jednak nie można wykluczyć działania w tym okresie innych czynników endo- i/lub egzogennych o możliwym wpływie na dyfuzyjność WM.

Aby możliwie ograniczyć wpływ powyższych czynników, z badania wyłączone były osoby: (1) potwierdzające aktywne zażywanie SPA, (2) u których stwierdzono opóźnienie w rozwoju intelektualnym i/lub inne zmiany organiczne OUN, (3) oceniające swój status socjoekonomiczny jako niższy niż „dobry”.

Wszyscy uczestnicy grupy badanej w trakcie trwania realizacji projektu byli leczeni neuroleptykami II generacji. Wpływ leczenia przeciwpsychotycznego na parametry dyfuzyjności tkanek OUN nie został dokładnie poznany. W nielicznych dostępnych badaniach wykazano, że leczenie przeciwpsychotyczne może wpływać na zmiany stopnia anizotropii WM lewego płata czołowego [38] oraz środkowych konarów mózdzku [39]. Nie opisywano takich zależności dla ALIC.

Niezbędną obiektywizację wyników zapewnił fakt, że podczas definiowania obszarów zainteresowania radiolog nie miał informacji, czy dana osoba należała do grupy badanej czy kontrolnej. Każdy wynik był oceniany niezależnie przez dwóch radiologów.

Do wykonania badań DTI użyliśmy najbardziej dostępnego aparatu 1,5T. Zastosowanie aparatu 3T dostarczyłoby bardziej precyzyjnych danych i powinno być rozważone w przyszłych badaniach.

Wnioski

Wykazano obecność istotnych statystycznie różnic w zakresie dyfuzyjności istoty białej w regionie prawej odnogi przedniej torebki wewnętrznej pomiędzy pacjentami z EOS a zdrową grupą kontrolną. Różnice dyfuzyjności obserwowano wyłącznie w podgrupie badanych kobiet, co sugeruje, że uzyskane wyniki porównania są w dużym stopniu zależne od zmienności wykazanych w podgrupach kobiet.

Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie dyfuzyjności u badanych mężczyzn – w zestawieniu z wielokrotnie potwierdzoną wyższą częstotliwością diagnozowania schizofrenii w tej grupie wiekowej wśród chłopców – sugeruje, że odnoga przednia torebki wewnętrznej może być mniej istotną strukturą dla rozwoju schizofrenii wśród mężczyzn.

Wyniki tych badań stanowią jedne z pierwszych, które wskazują na możliwe zaangażowanie torebki wewnętrznej w rozwój schizofrenii o wczesnym początku.

Piśmiennictwo

1. Kahle W, Platzer W. *Color atlas of human anatomy*. Stuttgart: Thieme 2003.
2. Axer H, Keyserlingk DG. *Mapping of fiber orientation in human internal capsule by means of polarized light and confocal scanning laser microscopy*. J. Neurosci. Methods 2000; 94: 165–175.
3. Zhou SY, Suzuki M, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Nohara S. i wsp. *Decreased volume and increased asymmetry of the anterior limb of the internal capsule in patients with schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 427–436.
4. Hendelman WJ. *Atlas of functional neuroanatomy*. 2nd edition; Boca Raton: CRC Press; 2006.
5. Tekin S, Cummings JL. *Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update*. J. Psychosom. Res. 2002; 53: 647–654.
6. Taber KH, Wen C, Khan A, Hurley RA. *The limbic thalamus*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2004; 16: 127–132.
7. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. *Functional anatomy of thalamus and basal ganglia*. Childs Nerv. Syst. 2002; 18: 386–404.
8. Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T. i wsp. *Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study*. Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56: 649–654.
9. Rapoport JL, Inoff-Germain G. *Update on childhood-onset schizophrenia*. Curr. Psychiatry Rep. 2000; 2: 410–415.
10. Asarnow RF, Nuechterlein KH, Fogelson D, Subotnik KL, Payne DA, Russell AT. i wsp. *Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA family study*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58: 581–588.

11. US Department of Health and Human Services. *Mental Health: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD.: 1999.
12. Carpenter W. *What causes schizophrenia?* ACP Medicine 2004; 27.
13. McDonell M, McClellan J. *Early-onset schizophrenia*. W: Mash E, Barkley R. reds. *Assessment of childhood disorders*. New York: Guilford Press; 2007. s. 526–550.
14. Rabe-Jabłońska J, Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A. [*Clinical picture and duration of prodromal period of schizophrenia in adolescents*]. Psychiatr. Pol. 1999; 33: 715–725.
15. Kumra S, Ashtari M, McMeniman M, Vogel J, Augustin R, Becker DE. i wsp. *Reduced frontal white matter integrity in early-onset schizophrenia: a preliminary study*. Biol. Psychiatry 2004; 55: 1138–1145.
16. Kyriakopoulos M, Vyas NS, Barker GJ, Chitnis XA, Frangou S. *A diffusion tensor imaging study of white matter in early-onset schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2008; 63: 519–523.
17. Kumra S, Ashtari M, Cervellione KL, Henderson I, Kester H, Roofeh D. i wsp. *White matter abnormalities in early-onset schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2005; 44: 934–941.
18. Tang J, Liao Y, Zhou B, Tan C, Liu T, Hao W. i wsp. *Abnormal anterior cingulum integrity in first episode, early-onset schizophrenia: a diffusion tensor imaging study*. Brain Res. 2010; 1343: 199–205.
19. White T, Kendi AT, Lehericy S, Kendi M, Karatekin C, Guimaraes A. i wsp. *Disruption of hippocampal connectivity in children and adolescents with schizophrenia – a voxel-based diffusion tensor imaging study*. Schizophr. Res. 2007; 90: 302–307.
20. Kito S, Jung J, Kobayashi T, Koga Y. *Fiber tracking of white matter integrity connecting the mediodorsal nucleus of the thalamus and the prefrontal cortex in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study*. Eur. Psychiatry 2009; 24: 269–274.
21. Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE. i wsp. *DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity*. Neuroimage 2005; 26: 1109–1118.
22. Mitelman SA, Torosjan Y, Newmark RE, Schneiderman JS, Chu KW, Brickman AM. i wsp. *Internal capsule, corpus callosum and long associative fibers in good and poor outcome schizophrenia: a diffusion tensor imaging survey*. Schizophr. Res. 2007; 92: 211–224.
23. Sun Z, Wang F, Cui L, Breeze J, Du X, Wang X. i wsp. *Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study*. Neuroreport 2003; 14: 1833–1836.
24. 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: 333–336.
25. Levitt JJ, Kubicki M, Nestor PG, Ersner-Hersfield H, Westin CF, Alvarado JL. i wsp. *A diffusion tensor imaging study of the anterior limb of the internal capsule in schizophrenia*. Psychiatry Res. 2010; 184: 143–150.
26. Cheung V, Cheung C, McAlonan GM, Deng Y, Wong JG, Yip L. *A diffusion tensor imaging study of structural dysconnectivity in never-medicated, first-episode schizophrenia*. Psychol. Med. 2008; 38: 877–885.
27. Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Kumra S, Robinson DG, Sevy S. i wsp. *White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study*. Am. J. Psychiatry 2005; 162: 602–605.
28. Paillere-Martinot M, Caclin A, Artiges E, Poline JB, Joliot M, Mallet L. i wsp. *Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia*. Schizophr. Res. 2001; 50: 19–26.

29. Schneiderman JS, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Hazlett EA, Brickman AM, Shihabuddin L. i wsp. *Age and diffusion tensor anisotropy in adolescent and adult patients with schizophrenia*. Neuroimage 2009; 45: 662–671.
30. Peters BD, de HL, Dekker N, Blaas J, Becker HE, Dingemans PM. i wsp. *White matter fiber-tracking in first-episode schizophrenia, schizoaffective patients and subjects at ultra-high risk of psychosis*. Neuropsychobiology 2008; 58: 19–28.
31. Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ. i wsp. *Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum*. Neuroimage 2007; 35: 458–466.
32. Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ. i wsp. *White matter tracts in first-episode psychosis: a DTI tractography study of the uncinate fasciculus*. Neuroimage 2008; 39: 949–955.
33. Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS. i wsp. *Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence*. Neuroimage 2007; 36: 1065–1073.
34. Perrin JS, Leonard G, Perron M, Pike GB, Pitiot A, Richer L. i wsp. *Sex differences in the growth of white matter during adolescence*. Neuroimage 2009; 45: 1055–1066.
35. Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Cortina-Borja M, Herron BM, Crow TJ. *The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study*. Brain 1999; 122(1): 99–110.
36. Jones DK, Catani M, Pierpaoli C, Reeves SJ, Shergill SS, O’Sullivan M. i wsp. *Age effects on diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography measures of frontal cortex connections in schizophrenia*. Hum. Brain Mapp. 2006; 27: 230–238.
37. Kyriakopoulos M, Perez-Iglesias R, Woolley JB, Kanaan RA, Vyas NS, Barker GJ. i wsp. *Effect of age at onset of schizophrenia on white matter abnormalities*. Br. J. Psychiatry 2009; 195: 346–353.
38. Minami T, Nobuhara K, Okugawa G, Takase K, Yoshida T, Sawada S. i wsp. *Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia*. Neuropsychobiology 2003; 47: 141–145.
39. Okugawa G, Nobuhara K, Minami T, Tamagaki C, Takase K, Sugimoto T. i wsp. *Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia*. Neuropsychobiology 2004; 50: 119–123.

Adres: Marta Gawłowska-Sawosz
Oddział Kliniczny Psychiatrii SPDSK w Warszawie
00-576 Warszawa, ul. Marszałkowska 24

Otrzymano: 23.01.2014
Zrecenzowano: 3.03.2014
Otrzymano po poprawie: 10.03.2014
Przyjęto do druku: 25.02.2015