

Anatomiczne zmiany mózgu w schizofrenii

Anatomical brain changes in schizophrenia

Ewelina Dziwota¹, Agnieszka Łaba-Stefanek², Olga Małolepsza², Nikodem Skoczeń¹, Marcin Olajossy¹

¹II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Studenckie Koto Naukowe przy II Klinice Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2015; 10, 3–4: 121–128

Adres do korespondencji:

Ewelina Dziwota
II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Głuska 2, 20-439 Lublin
e-mail: dziwota.e@gmail.com

Streszczenie

Schizofrenia jest jedną z najcięższych i wciąż mało poznanych chorób psychicznych o złożonej etiologii i patomechanizmie.

Niniejszy artykuł przedstawia zmiany anatomiczne mózgu, którymi można tłumaczyć deficyty poznawcze i inne objawy psychopatologiczne składające się na obraz schizofrenii. Praca obejmuje wyniki dostępnych badań naukowych na temat zaobserwowanych dzięki najnowszym technikom neuroobrazowania specyficznych dla procesu schizofrenicznego zmian struktur ośrodkowego układu nerwowego, takich jak: hipokamp, płat skroniowy, przegródka przezroczysta, układ komorowy, mózdzek, istota biała, istota szara, płat czołowy oraz wzgórze.

Badania mózgu dotyczące osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju psychozy dowiodły, że osoby te miały zmniejszone struktury hipokampa po prawej stronie. Z kolei analizy obrazów rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) wskazują na zmniejszenie objętości górnego i środkowego zakrętu w lewej półkuli, a obustronnie dotyczy to zakrętu skroniowego dolnego. Ostatnie badania wykorzystujące technikę SBM (*source-based morphometry*) wykazały zmniejszenie grubości kory w obszarze czołowo-skroniowym, w częściach kory wzrokowej, tj. w boczno-potylicznej, językowej, skroniowo-potylicznej korze oraz w połączeniu ciemieniowo-potylicznym. Mózdzek, biorący udział w procesach poznawczych i regulacji emocjonalnej, zmniejsza swoją ogólną objętość oraz objętość kory u chorych na schizofrenię, czemu towarzyszy zredukowana gęstość liniowa kory oraz niewielka liczba komórek Purkiniego.

Dynamiczny rozwój nowych metod neuroobrazowania w ostatnich latach pozwolił przyjrzeć się pracującemu mózgowi, czyli mózgowi żywego człowieka. Dzięki współpracy psychiatry i neuroradiologa możliwe jest lepsze zrozumienie chorób psychicznych, w tym schizofrenii. Zaprezentowany w artykule przegląd badań nad strukturami mózgowia u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii jest dowodem na trwale zmiany anatomiczne, które tłumaczą przyczyny i mechanizmy wielu objawów psychopatologicznych.

Słowa kluczowe: neuroobrazowanie, schizofrenia, hipokamp, mózdzek, MRI.

Abstract

Schizophrenia is one of the most severe and still little-known mental diseases, with a complex etiology and pathogenesis.

This article presents the anatomical changes of the brain, which can be explained by cognitive deficits and other psychopathological symptoms that create the picture of schizophrenia. The work includes the results of available scientific studies on the changes, observed with the latest neuroimaging techniques, specific to the process of schizophrenia in the central nervous system structures such as the hippocampus, the temporal lobe, the septum pellucidum, the ventricular system, the cerebellum, the white matter and the gray matter. Brain research subjects with ultra-high risk showed that people who had developed psychosis had reduced hippocampal structure on the right. Also, the analysis of MRI (magnetic resonance imaging) images shows the reduced volume of the upper and middle bend in the left hemisphere, and reduced volume of the lower temporal gyrus in both hemispheres. Recent studies using the technique of SBM (source-based morphometry) showed a decrease in cortical thickness in the frontotemporal area, in parts of the visual cortex for example: the lateral-occipital cortex, the linguistic cortex and the temporal-occipital cortex. The cerebellum, which is involved in cognition and emotion regulation, reduces its overall volume and the volume of the cortex in schizophrenia. It's correlated with the reduced linear density of the cortex and a small number of Purkinje cells. The dynamic development of new neuroimaging methods in recent years allowed us to take a look at the working brain or the brain of the living man. Thanks to the cooperation of the psychiatrist and the neuroradiologist it will be possible a better understanding of mental illness, including schizophrenia. A review of researches on the brain structures of patients with schizophrenia presented in this article is proof of permanent anatomical changes that explain the causes and mechanisms of many psychopathological symptoms.

Key words: neuroimaging, schizophrenia, hippocampus, cerebellum, MRI.

Wstęp

Schizofrenia jest jedną z najcięższych i wciąż zbyt mało poznanych chorób psychicznych. Choroba ta dotyka nie tylko samego pacjenta, lecz także jego bliskich, system opieki zdrowotnej i całe społeczeństwo. W 1893 r. Emil Kraepelin po raz pierwszy opisał objawy towarzyszące schizofrenii. Był on wówczas przekonany, że *dementia praecox* jest związana z prostym patomechanizmem biochemicznym. Rok później przeprowadzono pierwsze badanie pośmiertne, w którym odnotowano zmiany w korze mózgowej. W 1927 r. badacze Jacobi i Winkler za pomocą pneumoencefalografii dowiedli ubytku tkanki mózgowej, poszerzenia komór bocznych i komory trzeciej oraz poszerzenia zakrętów. W późniejszych latach do badań wykorzystywano tomografię komputerową (TK), którą ostatecznie zastąpiła metoda rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) jako lepiej wizualizująca płaty skroniowe, z efektem wzrastającego stosunku sygnału do szumu. Metody te wraz z badaniami pośmiertnymi potwierdziły odkrycie Jacobi i Winklera.

Niniejszy artykuł prezentuje zmiany anatomiczne mózgu, którymi można tłumaczyć deficyty poznawcze i inne objawy psychopatologiczne składające się na obraz schizofrenii. Praca obejmuje wyniki dostępnych badań naukowych na temat zaobserwowanych dzięki najnowszym technikom neuroobrazowania specyficznych dla procesu schizofrenicznego zmian struktur ośrodkowego układu nerwowego, takich jak: hipokamp, płat skroniowy, przegroda przezroczysta, układ komorowy, mózdzek, istota biała, istota szara, płat czołowy oraz wzgórze.

Metody neuroobrazowania

Znajomość struktury mózgu chorych na schizofrenię znacznie wzrosła dzięki możliwości obserwacji tego narządu u żywego człowieka. Oprócz rezonansu strukturalnego pokazującego tylko anatomię mózgowia możemy korzystać z badań obrazujących zmiany w aktualnie aktywowanych obszarach mózgu. Takim badaniem jest funkcjonalny MRI (*functional MRI* – fMRI), w którym źródłem sygnału jest zachowanie się w polu magnetycznym hemoglobiny związanej i niezwiązanej z tlenem. Wiadomo, że obszary mózgu w danej chwili bardziej aktywne mają większe zapotrzebowanie na tlen. Dlatego też znajduje się w nich więcej oksyhemoglobiny o innych właściwościach magnetycznych niż deoksyhemoglobina (Gut i Marchewka 2004). Kolejna metoda obrazowania opiera się na zja-

wisku transferu magnetyzacji (*magnetization transfer imaging* – MTI). Technika ta wykorzystuje wymianę magnetyzacji pomiędzy dwiema pulami protonów: zawartych w cząsteczkach wolnej wody oraz związanych w makromolekuły o ograniczonej ruchomości (Zaborowski i wsp. 2007). Inna metoda – obrazowanie tensora dyfuzji (*diffusion tensor imaging* – DTI) pozwala na wykrycie anomalii istoty białej poprzez pomiar dyfuzji molekuł wody w tkance (Štěpán-Buksakowska i wsp. 2007). Spektroskopia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance spectroscopy* – MRS) pozwala na uzyskanie informacji o składzie biochemicznym danej struktury poprzez identyfikowanie sygnałów wybranych związków chemicznych. Nowa metoda badań SBM (*source-based morphometry*) MRI wykorzystuje z kolei informacje przestrzenne między woksalami do identyfikacji wielu pogrupowanych źródeł w sposób naturalny. Te przestrzennie odrębne źródła różnią się między pacjentami w określony sposób i dostarczają informacji o lokalizacji zmian w istocie szarej (Xu i wsp. 2009).

Hipokamp

Spojrzenie na hipokamp zdecydowanie zmieniło się po zaliczeniu go do układu limbicznego i odkryciu roli płata skroniowego w procesach pamięci. Dziś wiemy również, jakim zmianom ulega w przebiegu schizofrenii oraz jakie są tego konkretne skutki dla pacjenta.

Poważnym problemem u chorych na schizofrenię są deficyty poznawcze, które obejmują głównie zaburzenia pamięci sensorycznej (semantycznej i epizodycznej) oraz operacyjnej, deficyty uwagi, zmniejszenie szybkości przetwarzania informacji. Znajduje to odzwierciedlenie w uszkodzeniu struktur hipokampa, głównie obustronnego jego zmniejszenia, zwłaszcza części przedniej. Zredukowana objętość dotyczy także zakrętu przyhipokampowego oraz ciała migdałowatego (O'Donnell 2007).

Hipokamp nie jest jednorodną strukturą. Składa się z kilku pól o odrębnej morfologii, tj. rogu Amona 1-4 (CA 1-4), zakrętu zębatego, fimbrii oraz przylegających *subiculum* i *presubiculum* (Haukvik i wsp. 2015).

Pola hipokampa tworzą trójsynaptyczny obwód, w którym neurony ziarniste zakrętu zębatego łączą się z neuronami piramidalnymi CA 3, które z kolei projektują do CA 1 i *subiculum*. Zakręt zębaty otrzymuje informacje z kory śródwęchowej (Haukvik i wsp. 2015).

Najnowsze badania pokazują, że u osób przewlekłe chorych na schizofrenię maleje głównie

objętość lewego hipokampa, a dokładniej części CA 2-3 i CA 4/DG (Kawano i wsp. 2015).

W badaniach pośmiertnych dowiedziono licznych zmian na poziomie komórkowym i molekularnym. Używając ilościowych lub półilościowych metod, wykazano zaburzone położenie grup neuronów w korze śródwęchowej. W strukturach hipokampa zaobserwowano zmiany o podobnym charakterze dotyczące neuronów piramidowych.

Zmniejszenie objętości hipokampa znajduje odzwierciedlenie w wielu badaniach naukowych, chociaż zmiany te są nieco bardziej subtelne, niż sądzono wcześniej. Pierwsze, pośmiertne badania morfometryczne dowodziły zmian strukturalnych hipokampa u pacjentów przewlekle chorujących na schizofrenię. Ostatnie doniesienia mówią o podobnych obserwacjach u osób z pierwszym epizodem psychozy. Wyklucza to hipotezę, jakoby zmiany te miały powstać w wyniku przewlekłego procesu chorobowego lub leczenia przeciwpsychotycznego. Idąc dalej, zbadano osoby z grupy wysokiego ryzyka rozwoju psychozy i zauważono, że miały one zmniejszone struktury hipokampa po prawej stronie (O'Donnell 2007).

Według przeprowadzonych badań obrazowych redukcja objętości hipokampa waha się między $0,4 \text{ cm}^3$ a $6,39 \text{ cm}^3$, co jest spowodowane malejącą liczbą neuronów hipokampa w połączeniu ze wzrostem liczby komórek gleju. Najwięcej neuronów znajduje się w warstwie piramidowej hipokampa. Pewne subpopulacje interneuronów zasiedlają też dwie pozostałe warstwy: *stratum oriens* (SO) i *stratum radiatum/lacunosum/moleculare* (SRLM). Stanowią one ok. 10–20% komórek nerwowych i są klasyfikowane jako niepiramidowe. To właśnie zmniejszenie gęstości tych neuronów odpowiada za redukcję objętości całej struktury. Natomiast gęstość komórek piramidowych pozostaje niezmienną. Przez struktury SO i SRLM biegną połączenia nerwowe ulegające późnej mielinizacji z końcem drugiej dekady życia. Prawdopodobnie zaburzenia w tych połączeniach mogą być przyczyną zmniejszonej objętości hipokampa (Gattaz i Häfner 2004).

Pierwsze testy pamięci przeprowadzone u pacjentów ze schizofrenią wykazały niemożność zaangażowania hipokampa w przypomnienie sobie konkretnych informacji. Zamiast tego zarejestrowano zwiększoną aktywność w regionach kory przedczołowej. Wysłano także wnioski, iż redukcja objętości hipokampa skutkuje deficytami poznawczymi spoza zakresu pamięci sensorycznej. Według badań wiąże się to z upośledzonym działaniem płata czołowego,

czyli zaburzonymi funkcjami wykonawczymi i motorycznymi. Inne badania przeprowadzone za pomocą fMRI pokazują, że mózgi pacjentów ze schizofrenią wykazują normalną aktywność w zakresie hipokampa przy wytężonej próbie przypomnienia sobie znanych wcześniej informacji. Ta normalna aktywność występowała mimo zmniejszonej objętości hipokampa. Oznacza to, że nie wszystkie funkcje hipokampa muszą być osłabione w przebiegu schizofrenii. Porównano również aktywność mózgową osób chorych z aktywnością osób zdrowych reagujących na nowe bodźce wzrokowe. Tylko grupa kontrolna wykazała zwiększoną aktywność hipokampa, natomiast u chorych na schizofrenię aktywność hipokampa była wyraźnie zmniejszona. Odmienny obraz funkcjonowania mózgu uzyskuje się podczas trwania objawów pozytywnych schizofrenii. Wówczas mamy do czynienia z wyraźnym wzrostem czynności struktur hipokampa, a także tych struktur korowych, które są związane z przetwarzaniem informacji słuchowych czy rozumieniem mowy (Gattaz i Häfner 2004).

Utrata funkcji pamięciowych typu zatarcia granic między obecnymi a przeszłymi wydarzeniami jest spowodowana zmianami w zakręcie zębatym. Spada w nim produkcja glutaminy, a to z kolei powoduje nadaktywność w rogu Amona 3 (CA 3). Zmiany te zostały potwierdzone w pośmiertnych badaniach molekularnych (Tamminga i wsp. 2010).

W patologii hipokampa można szukać wyjaśnienia także innych objawów schizofrenii. Upośledzenie pamięci epizodycznej poprzez niemożność odtworzenia szczegółów zdarzeń wiąże się z rozpadem osobowości. Zaburzony proces przetwarzania informacji uniemożliwia pacjentom odróżnienie bodźców rzeczywistych od irracjonalnych (Tamminga i wsp. 2010).

Płat skroniowy i przegroda przezroczysta

Zmiany neuroanatomiczne obejmują także zakręty skroniowe, z których środkowy i dolny odpowiadają za niektóre funkcje poznawcze, np. język, pamięć semantyczną, percepcję wzrokową, multimodalną integrację sensoryczną. Z kolei zakręt skroniowy górny mieści pierwszo- i drugorzędową korę słuchową. Zaburzenia w tym obszarze, a także w zakręcie skroniowym środkowym mogą wywoływać halucynacje słuchowe. Analizy obrazów MRI wskazują na zmniejszenie objętości górnego i środkowego zakrętu w lewej półkuli, a obustronnie dotyczy to zakrętu skroniowego dolnego (Onitsuka i wsp. 2004).

Wysunięto hipotezę, że dwa różne mechanizmy mogą wyjaśnić to zjawisko. Pierwszy, który rozpoczyna się w okresie dojrzewania, trwa aż do wystąpienia choroby, a polega na nadmiernym okrojeniu tkanki mózgowej w płacie skroniowym. I drugi, który zaczyna się po wystąpieniu objawów i charakteryzuje się zmniejszoną neuroplastycznością (Cobia i wsp. 2012).

Postuluje się, że redukcja objętości płata czołowego, zwłaszcza zakrętu czołowego środkowego, towarzyszy zmianom w płacie skroniowym i odpowiada również za zaburzenia kognitywne (Cobia i wsp. 2012). Obustronne zmiany w płacie czołowym lub zmiany w prawej półkuli są odpowiedzialne również za objaw negatywny schizofrenii – apatię, ale także zmniejszony napęd psychomotoryczny i niskie IQ. Towarzyszą temu zakłócenia w obwodzie kora przedczołowa – wzgórze – zwoje podstawne (Roth i wsp. 2004).

Przegroda przezroczysta to struktura układu limbicznego dzieląca rogi przednie komór bocznych, sąsiaduje z ciałem modzelowatym i sklepieniem. Jama przegrody przezroczystej jest stosunkowo częstym zjawiskiem w czasie rozwoju mózgu i występuje, kiedy blaszki przegrody przezroczystej nie łączą się w pełni ze sobą. Hipokamp i sklepienie są morfologicznie, rozwojowo i czynnościowo związane z przegrodą przezroczystą, dlatego też razem ulegają zmianom chorobowym (Davidson i wsp. 2012). Potwierdzono także zależność między ukształtowaniem się jamy przegrody przezroczystej a prawidłowym wzrostem w życiu płodowym hipokampa i ciała modzelowatego. Nieprawidłowy przebieg tego procesu może zatem skutkować wystąpieniem zaburzeń poznawczych i zachowania charakterystycznych dla schizofrenii (Kwon i wsp. 1998).

Dużą jamę przegrody przezroczystej u chorych na schizofrenię potwierdzono w badaniach. Kolejne próby wykazały zmiany u ok. 77% badanych pacjentów (w zależności od przyjętej skali oceny jamy przegrody przezroczystej). Co więcej, zjawisko to współwystępuje z redukcją objętości lewego płata skroniowego u mężczyzn (Kwon i wsp. 1998).

Zmniejszenie grubości kory mózgowej

Korzystając z techniki SBM MRI, można zbadać grubość kory oraz obecność zakrętów w korze mózgowej. Ostatnie badania wykazały zmniejszenie grubości kory w obszarze czołowo-skroniowym, w częściach kory wzrokowej, tj. w boczno-potylicznej, językowej, skroniowo-potylicznej korze oraz w połączeniu ciemieniowo-potylicznym. Zmiany te nie są ściśle ograniczone

do kory wzrokowej. Przeprowadzono badanie kliniczne z udziałem 72 chorych oraz 72 osób z grupy kontrolnej, u których ocenie poddano obszary pierwszorzędowej kory wzrokowej (V1), drugorzędowej kory wzrokowej (V2) oraz obszar V5/MT+ jako obszar wyższego rzędu. Właśnie w obszarze wyższego rzędu, zarówno po prawej, jak i po lewej stronie, wykazano ścięczenie kory w znacznym stopniu. Natomiast we wszystkich badanych obszarach uwidoczniono podwyższenie zakrętowości. Pokazuje to, że różne struktury anatomiczne kory wzrokowej zostały w różny sposób zmienione przez proces chorobowy. Inne badanie wykazało zmniejszenie grubości kory w zakręcie czołowym środkowym, górnym i środkowym skroniowym (Xu i wsp. 2009).

Układ komorowy

Opisanemu wyżej zmniejszeniu objętości istoty szarej towarzyszy zwiększenie objętości komór bocznych i komory trzeciej. We wcześniejszych badaniach zaobserwowano, że zmiany takie są związane z redukcją rozmiarów jądra ogoniastego, ale także istoty białej (Meduri i wsp. 2010). Nowsze badania pokazują, że zmiany w komorach bocznych są najbardziej związane ze wzgórzem, a zwłaszcza z blaszką wewnętrzną, jądrem przyśrodkowo-grzbietowym i jądrami poduszki. Dotyczą też skorupy i zakrętu skroniowego górnego. Poszerzony układ komorowy w schizofrenii nie odzwierciedla w prosty sposób rozsianego zaniku tkanki mózgowej. To raczej zmienione chorobowo regiony przylegające wywierają taki wpływ na komory (Gaser i wsp. 2004). Poszerzenie komór bocznych dotyczy szczególnie strony prawej, dodatkowo zaobserwowano wyraźne przesunięcie pionowe i poziome tych struktur. U chorych na schizofrenię wzrasta krzywizna górnych i dolnych powierzchni komór oraz zaznacza się istotny wzrost szerokości obszarów przednich i tylnych (Meduri i wsp. 2010).

Mózdzek

Mózdzek i kora przedczołowa to dwie najlepiej rozwinięte części mózgu człowieka w porównaniu z mózgami naczelnymi. Mózdzek stanowi tylko 10% objętości mózgu, ale zawiera w sobie aż 50% neuronów. Wiadomo już, że struktura ta bierze udział w procesach poznawczych i regulacji emocjonalnej. Zaburzenia w tych sferach są skutkiem uszkodzenia mózdzku, dróg korowo-wzgórzowo-mózdkowych oraz pośrednio tych właśnie struktur połączonych z mózdzkiem. Zarówno ogólna objętość mózdzku, jak i jego kory ulega zmniejszeniu u pacjentów ze schizo-

frenią. Notuje się zredukowaną gęstość liniową kory oraz niewielką liczbę komórek Purkiniego. Niezmieniona pozostaje jednak wielkość istoty białej (Laidi i wsp. 2015).

Istota biała i istota szara

W wielu badaniach naukowych sugeruje się, jakoby zmiany w istocie białej mózgu leżały u patofizjologicznych podstaw schizofrenii. Liczne dane zebrane na ten temat pochodzą od przewlekle chorujących pacjentów, zatem aby wykluczyć wpływ różnych czynników na powstawanie tych zmian, takich jak długość choroby lub przyjmowane leki, w Centrum Psychiatrycznym w Pradze zbadano populację osób będących tuż po pierwszym epizodzie psychozy oraz we wczesnym stadium choroby, a także grupę kontrolną zdrowych osób.

Do badań tych wykorzystano obrazowanie tensora dyfuzji MRI. Do opisanego wyniku tego badania stosuje się pojęcie tzw. anizotropii frakcyjowanej (*fractional anisotropy* – FA). Istotą białą mózgowia osób zdrowych cechuje wysoka wartość FA, która jest najwyższa w ciele modzelowatym i drogach piramidowych. W badaniu przeprowadzonym w grupie 77 pacjentów oraz w grupie kontrolnej liczącej 60 zdrowych osób wykazano znaczne zmniejszenie wartości FA w populacji chorych na schizofrenię. Zmiany te mają charakter obustronny i uogólniony, obejmują głównie kolano, pień i płat ciała modzelowatego, pęczek podłużny górny i dolny, pęczek czołowo-potyliczny, wieniec promienisty, włókna tworzące promienistość wzgórza oraz istotę białą płatów czołowych i skroniowych (Roth i wsp. 2004).

Hipotezę tę potwierdzają także badania przeprowadzone przez Wydział Neuropsychiatrii w Tokio, gdzie zbadano grupę 41 osób, u których występował zespół czynników ryzyka dla rozwoju psychozy (tzw. ARMS – *at risk mental state*), i wyniki badań porównano z grupą kontrolną liczącą 16 osób. W tym przypadku również posłużono się techniką DTI. Podobnie jak w poprzednio wspomnianych badaniach, także i tutaj wykazano znaczne zmniejszenie wartości FA w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, głównie w zakresie ciała modzelowatego. Z grupy badanej u 7 osób w ciągu roku wystąpił pierwszy epizod psychozy, a 34 osoby pozostawały w stanie stabilnym. Obie grupy ponownie poddano wtedy badaniu. U osób, u których po roku zaobserwowano poprawę w zakresie podprogowych objawów psychotycznych, zauważono również poprawę w pomiarach

FA w istocie białej ciała modzelowatego. Może to świadczyć o tym, że zmiany w istocie białej mózgowia powodują swego rodzaju biologiczną wrażliwość osobnika na rozwój psychozy (Walther i wsp. 2013).

U chorych na schizofrenię obserwuje się także zmniejszoną objętość istoty szarej (*gray matter* – GM) w okolicy przedczołowej mózgu. Dotyczy to głównie wyspy, dolnego zakrętu czołowego i wzgórza. Uważa się, że nasilenie tych zmian jest związane z czasem trwania choroby. Jest ono także tradycyjnie kojarzone z upośledzeniem funkcji wykonawczych występującym w tej jednostce chorobowej. Przeprowadzono badania mające na celu stwierdzenie zależności między zmianami anatomicznymi istoty szarej oraz wyżej wymienionymi czynnikami. Wybrano 33 pacjentów, spośród których 18 chorowało na schizofrenię krócej niż dekadę, a u 15 w wywiadzie chorobowym odnotowano czas trwania wynoszący 10 lat. Grupa kontrolna liczyła 24 zdrowe osoby. U wszystkich uczestników przeprowadzono badanie MRI w celu zobrazowania struktur mózgowia. Wszyscy badani wykonali także *Test sortowania kart z Wisconsin* (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST) – neuropsychologiczne narzędzie na świecie szeroko stosowane do oceny zaburzeń funkcji wykonawczych występujących w schizofrenii. Badanie MRI wykazało znacząco większą redukcję objętości GM mózgu w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Pacjenci, u których choroba trwała dłużej, wykazywali tendencję do dużo większych spadków objętości GM niż pacjenci chorujący krócej. Zmiany te dotyczyły głównie zakrętu czołowego przyśrodkowego lewej półkuli mózgu. Potwierdziło to hipotezę, że nasilenie zmian anatomicznych GM jest zależne od czasu trwania choroby. Inaczej przedstawiają się wyniki badania zależności między zmianami GM a nasileniem zaburzeń funkcji wykonawczych. Na podstawie wyników testu WCST nie wykazano zależności między objętością zakrętu czołowego przyśrodkowego a nasileniem owych zaburzeń. Nie wydaje się również, aby miał na nie wpływ czas trwania choroby (Wheeler i wsp. 2015).

Płat czołowy

Jak wcześniej wspomniano, zmniejszenie objętości płata skroniowego łączy się też ze zmniejszeniem płata czołowego. Zmiany te są odpowiedzialne za apatię, upośledzone uczenie się i pamięć werbalną oraz niższy iloraz inteligencji. Występowanie objawów negatywnych jest związane z przerwaniem obwodu kora

przedczołowa – wzgórze – zwoje podstawne (Roth i wsp. 2004). Ograniczona aktywność płata czołowego powoduje u pacjentów problemy z niewerbalnym porozumiewaniem się, mimiką i gestykulacją, orientacją przestrzenną. Udowodniono, że deficyty te występują częściej u osób z ciężkim przebiegiem choroby i katatonią (Walther i wsp. 2013).

Nie tylko sam płat czołowy ulega zmianie, lecz także jego połączenia z płacami ciemieniowym i skroniowym. Liczba połączeń nerwowych wzrasta zwłaszcza w zakrętach skroniowych górnym i środkowym oraz czołowym dolnym (Wheeler i wsp. 2015). Z kolei sprzężenie pomiędzy prawym prążkowiec brzusznym a lewym zakrętem czołowym dolnym ulega osłabieniu. Stanowi to przyczynę poważnych i niepoddających się leczeniu objawów negatywnych (Reckless i wsp. 2015).

Dla schizofrenii charakterystyczny jest spadek aktywności w obrębie prawego górnego zakrętu czołowego. Struktura ta ma znaczenie przy sprawnej pamięci prospektywnej, pamięci planowania, kiedy mózg zapamiętuje czynność zaplanowaną na przyszłość. Chorzy na schizofrenię dotknięci są deficytami tejże pamięci. Ograniczenie aktywności dotyczy także takich struktur, jak: przedni zakręt obręczy, kora ciemieniowa i skroniowa (Wang i wsp. 2014).

Wzgórze

Struktura ta współdziała z korą mózgu, jądrami podkorowymi i jądrami pnia. Jądro grzbietowo-przyśrodkowe wydaje się szczególnie ważne, ponieważ służy za główny przekaźnik z układu limbicznego i ma połączenie z korą przedczołową. Podobnie jądro przednie wzgórza, które łączy się z hipokampem i zakrętem obręczy. U pacjentów ze schizofrenią właśnie te jądra ulegają zmniejszeniu, a gęstość neuronów spada. Dlatego też brak normalnej aktywności jąder wzgórza może spowodować zmniejszenie aktywności kory przedczołowej (Hazlett i wsp. 1999; Gaser i wsp. 2004; Ananth i wsp. 2002). Ponadto zmniejszeniu objętości wzgórza towarzyszyła znaczna deformacja kształtu i asymetria. Zmianom takim podlegają również jądra poduszki. One także są powiązane z wieloma strukturami: asocjacyjną korą ciemieniowo-potyliczną, korą przedczołową i śródwęchową (Csernansky i wsp. 2014). Wszystkie wymienione połączenia mają duże znaczenie w funkcjonowaniu pamięci operacyjnej, dlatego ich osłabiona aktywność powoduje pogorszenie obserwowane u chorych (Andrews i wsp. 2006). Jednak zmiany

w sprzężeniach ze wzgórzem mogą mieć także charakter nadaktywności. Tym charakteryzuje się właśnie połączenie wzgórza i kory ruchowej oraz czuciowej (Woodward i wsp. 2012). Funkcjonalne badania obrazowe donoszą również o nieprawidłowościach pojawiających się w aktywności struktur wzgórza w spoczynku, podczas omamów słuchowych i wykonywania zadań wymagających uwagi (Ananth i wsp. 2002). Odkryto, że takie same zaburzenia symetrii dotyczą wzgórza i hipokampa (Csernansky i wsp. 2014).

Podsumowanie

Badania z użyciem TK i MRI prowadzone od lat 80. u chorych na schizofrenię wskazują na obecność nieprawidłowości rozwojowych, takich jak ektopowe ogniska substancji szarej w istocie białej oraz poszerzenie jamy przegrody przezroczystej. Ogółem badania morfometryczne mózgu u tych chorych dość jednoznacznie wskazują na zmniejszenie objętości całego mózgu oraz niektórych jego struktur. Następne badania miały na celu wyjaśnienie, czy zmiany te są spowodowane zaburzeniami rozwoju mózgu czy też są zjawiskiem wtórnym i mają charakter neurodegeneracyjny. Obecność niektórych z zaobserwowanych zmian w pierwszym epizodzie schizofrenii, a także u osób z grupy wysokiego ryzyka wydaje się świadczyć o tym, że mają one charakter neurorozwojowy. Po pierwszym epizodzie choroby u wielu chorych obserwuje się narastanie objawów negatywnych, a jedną z przyczyn może być uaktywnienie procesów neurodegeneracyjnych. Procesy te w schizofrenii wiążą się prawdopodobnie z nadmierną aktywnością neuronów glutaminergicznych lub z zaburzeniami procesów apoptozy. Zapobieganie owym zjawiskom powinno polegać na wczesnym rozpoznaniu i leczeniu (Jaracz 2010).

Nie bez znaczenia są leki neuroleptyczne. Poprzez różne mechanizmy wpływają na zmiany morfologiczne mózgu w schizofrenii (m.in. powiększenie jąder podstawy – leki klasyczne), a także prawdopodobnie hamują progresję procesu utraty objętości istoty szarej różnych obszarów, działając neuroprotekcynie (leki atypowe). Liebermann i wsp. na podstawie 2-letniej obserwacji stwierdzili postępujące zmniejszenie objętości istoty szarej mózgu w grupie pacjentów przyjmujących haloperidol, podczas gdy takich zmian nie obserwowano u pacjentów leczonych olanzapiną (Szulc 2011).

Badania neuroobrazowe potwierdzają wpływ neuroleptyków na metabolizm mózgu – reduk-

cję w obszarach korowych i wzrost w obszarach podkorowych.

Schizofrenia jest zaburzeniem najintensywniej badanym przy użyciu najnowszych metod. W badaniach strukturalnych (TK, MRI) opisywano najczęściej powiększenie komór bocznych mózgu, a także zmniejszenie objętości środkowych struktur skroniowych, płatów czołowych i ciemieniowych. Nowsze metody, tj. VBM (*voxel-based morphometry*) czy DTI, oraz metody łączące VBM i DTI pozwalają na dokładniejszą ocenę objętości i gęstości zarówno istoty szarej, jak i białej (Szulc 2011). Dzięki zastosowaniu DTI wykazano, że deficyty funkcji wykonawczych były związane z dysfunkcją lewego pęczka zakrętu obręczy, a pamięci deklaratywnej i epizodycznej z dysfunkcją pęczka haczykowatego.

Badania czynnościowe, takie jak pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET) i tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (*single-photon emission computed tomography* – SPECT) pozwoliły potwierdzić zasadność hipotezy dopaminowej schizofrenii. Badania PET i SPECT z użyciem substancji znakowanych izotopami, które wiążą się z receptorami D2, pozwalają na ocenę ich gęstości w różnych częściach mózgu. W ten sposób stwierdzono zwiększenie liczby receptorów D2 u chorych na schizofrenię (Jaracz 2010).

Dynamiczny rozwój nowych metod neuroobrazowania w ostatnich latach pozwolił przyrzeć się pracującemu mózgowi, czyli mózgowi żywego człowieka. Dzięki współpracy psychiatry i neuroradiologa możliwe jest lepsze zrozumienie chorób psychicznych, w tym schizofrenii.

Zaprezentowany w artykule przegląd badań nad strukturami mózgowia u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii jest dowodem na trwałe zmiany anatomiczne, które tłumaczą przyczyny i mechanizmy wielu objawów psychopatologicznych.

Neuroobrazowanie w praktyce psychiatrycznej to szansa lepszego poznania niestety wciąż zagadkowej „choroby królewskiej”.

Piśmiennictwo

- Ananth H, Popescu I, Critchley HD, et al. Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1497-1505.
- Andrews J, Wang L, Csernansky JG, et al. Abnormalities of thalamic activation and cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 463-469.
- Cobia DJ, Smith MJ, Wang L, Csernansky JG. Longitudinal progression of frontal and temporal lobe changes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 139: 1-6.
- Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, et al. Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2014; 161: 896-902.
- Davidson CA, Kuroki N, Alvarado JL, et al. An MRI study of septi pellucidi in relation to hippocampus volume and fornix integrity in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 134: 165-170.
- Gaser C, Nenadic I, Buchsbaum BR, et al. Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 154-156.
- Gattaz WF, Häfner H. Search for the causes of schizophrenia. 2004.
- Gut M, Marchewka A. Funkcjonalny rezonans magnetyczny – nieinwazyjna metoda obrazowania aktywności ludzkiego mózgu. Pracownia Psychofizjologii, Zakład Neurofizjologii, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa. Konferencja Nowe metody w neurobiologii, 2004, 35-40.
- Haukvik UK, Westlye LT, Mørch-Johnsen L, et al. In vivo hippocampal subfield volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 581-588.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Byne W, et al. Three-dimensional analysis with MRI and PET of the size, shape, and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1190-1109.
- Jaracz J. Badania neuroobrazowe w psychiatrii. W: *Psychiatria. Tom I. Podstawy psychiatrii*. Rybakowski J, Pużyński S, Wciórka J (red.). Wyd. 2. Elsevier, Wrocław 2010; 507-514.
- Kawano M, Sawada K, Shimodera S, et al. Hippocampal subfield volumes in first episode and chronic schizophrenia. *PLoS One* 2015; 10: e0117785.
- Kwon JS, Shenton ME, Hirayasu Y, et al. MRI study of cavum septi pellucidi in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 509-515.
- Laidi C, d'Albis MA, Wessa M, et al. Cerebellar volume in schizophrenia and bipolar I disorder with and without psychotic feature. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131: 223-233.
- Meduri M, Bramanti P, Ielitto G, et al. Morphometrical and morphological analysis of lateral ventricles in schizophrenia patients versus healthy controls. *Psychiatry Res* 2010; 183: 52-58.
- O'Donnell P. Cortical deficits in schizophrenia. From genes to function. Springer Science & Business Media, 2007.
- Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1603-1611.
- Reckless GE, Andreassen OA, Server A, et al. Negative symptoms in schizophrenia are associated with aberrant striato-cortical connectivity in a rewarded perceptual decision-making task. *Neuroimage Clin* 2015; 8: 290-297.
- Roth RM, Flashman LA, Saykin AJ, et al. Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 157-159.
- Štěpán-Buksakowska I, Keller J, Laczó J, et al. Obrazowanie tensora dyfuzji u pacjentów z chorobą Alzheimera i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. 2007.
- Szulc A. Neuroobrazowanie. W: *Psychiatria – co nowego?* Rymaszewska J (red.). Cornetis, Wrocław 2011; 58-64.
- Tamminga CA, Stan AD, Wagner AD. The hippocampal formation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1178-1193.

23. Walther S, Vanbellingen T, Müri R, et al. Impaired pantomime in schizophrenia: Association with frontal lobe function. *Cortex* 2013; 49: 520-527.
24. Wang Y, Yang TX, Su L, et al. Neural correlates of prospective memory impairments in schizophrenia. *Neuropsychology* 2014; 28: 373-381.
25. Wheeler AL, Wessa M, Szeszko PR, et al. Further neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia: a cortical connectomics analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 446-455.
26. Woodward ND, Karbasforoushan H, Heckers S. Thalamo-cortical dysconnectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1092-1099.
27. Xu L, Groth KM, Pearlson G, et al. Source-based morphometry: the use of independent component analysis to identify gray matter differences with application to schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 711-724.
28. Zaborowski A, Antosik-Biernacka A, Biernacki R i wsp. Obrazowanie z zastosowaniem transferu magnetyzacji – nowa metoda oceny tkanki mózgowej w schizofrenii. *Psychiatria Polska* 2007; 3: 309-318.