

**Badania wybranych obszarów mózgu metodą spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego (1H MRS) w aspekcie dysfunkcji poznawczych i obrazu klinicznego u osób ze schizofrenią wczesną i przewlekłą – doniesienie wstępne**

**Clinical and neuropsychological correlates of proton magnetic resonance spectroscopy detected metabolites in brains of first-episode and chronic schizophrenic patients**

Agata Szulc, Beata Galińska, Eugeniusz Tarasów<sup>1</sup>, Jerzy Walecki<sup>1</sup>, Wojciech Dzienis<sup>1</sup>, Bożena Kubas<sup>1</sup>, Andrzej Czernikiewicz

Z Kliniki Psychiatrii AM w Białymstoku  
Kierownik: dr hab. n. med. A. Czernikiewicz  
<sup>1</sup> Z Zakładu Radiologii AMB

**Summary:**

**Objective:** This study examined 1H MRS detected metabolite levels (in left frontal, temporal lobes and thalamus) and clinical and cognitive features of patients with first-episode and chronic schizophrenia.

**Method:** We studied 31 first-episode patients (group 1) and 17 chronic patients (group 2) with ICD-10 diagnosis of schizophrenia (and 13 healthy subjects). Patients were also assessed by the means of PANSS, CGI, Calgary scales and WCST, TMT, Stroop tests.

**Results:** We did not observe statistically significant differences in metabolite levels between group 1 and 2. We observed only a trend toward higher Cho level in temporal lobe in group 2 and lower NAA level in group 1. When comparing with the control group we observed a significantly higher Cho level in the frontal lobe (group 1,2) ( $p < 0,05$ ). We observed a trend toward lower NAA levels in the frontal lobe (group 1,2), and lower NAA level in the temporal lobe (group 1). Patients with chronic schizophrenia performed significantly worse in WCST, TMT and Stroop tests ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** These results suggest, that abnormalities in metabolite levels in frontal and temporal lobes are present at the onset of disease and don't progress over time. The cognitive dysfunction is more prominent in chronic patients.

*Słowa klucze:* schizofrenia, spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego, funkcje poznawcze

*Key words:* schizophrenia, proton magnetic resonance spectroscopy, cognitive functions

Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (MRS) jest metodą, która pozwala na określenie zmian metabolicznych *in vivo*. Dzięki tej metodzie można w sposób nieinwazyjny określać metabolizm prawidłowych komórek tkanki mózgowej oraz komórek dotkniętych różnymi stanami chorobowymi, jak: niedotlenienie, zawał, nowotwory, zwyrodnienia, stwardnienie rozsiane, ośpienie, ogniska padaczkorodne [1].

W badaniach nad schizofrenią stosuje się najczęściej dwa rodzaje spektroskopii: związków fosforu ( $^{31}\text{P}$ ) i protonową ( $^1\text{H}$ ). W spektroskopii protonowej ( $^1\text{H}$  MRS) uwi-daczniane są sygnały pochodzące m.in. od: N-acetylo-asparginianu (NAA), kreatyny i fosfokreatyny (Cr+PCr), związków zawierających grupę cholinową (Cho), mioinozytolu (mI), glutaminy i glutaminianów. Kreatyna (Cr) jest uznawana za wyznacznik stanu energetycznego mózgu. Poziom stężenia Cr, w związku z jego względną stabilnością, jest używany do obliczania stosunków z innymi metabolitami. Cholina (Cho) jest uważana za wskaźnik produktów rozpadu mieliny. N-acetylo-asparginian (NAA) bierze m.in. udział w syntezie białek neuronalnych, metabolizmie neuroprzekazników i jest uważany za wskaźnik funkcji neuronów. Mioinozytol wchodzi w skład fosfolipidów, a znajduje się wyłącznie w astrocytach. Glx to wspólny sygnał dla glukozy, kwasu gammaaminomasłowego (GABA), glutaminy i kwasu glutaminowego. Stosunki powyższych metabolitów oznacza się względem kreatyny lub wody (np. NAA/Cr lub NAA/ $\text{H}_2\text{O}$ ). Spektroskopia fosforowa pozwala na ocenę mózgowych fosfolipidów błonowych i metabolizmu energetycznego komórki [2].

Bertolino i Weinberger w artykule z 1999 r. [3] dokonali przeglądu badań  $^1\text{H}$  MRS w schizofrenii i wysunęli wnioski, że w znacznej większości przeprowadzonych badań u pacjentów ze schizofrenią wykazano niższy poziom NAA w okolicy hipokampa i płata skroniowego. Duża część autorów obserwowwała obniżenie poziomu NAA w korze przedczołowej grzbietowo-bocznej płata czołowego. Kegeles i wsp. [4] na podstawie przeglądu prac dotyczących badań  $^{31}\text{P}$  MRS i  $^1\text{H}$  MRS w schizofrenii doszli do konkluzji, że obszarami, w których najczęściej stwierdzano zmniejszenie sygnału PME (fosfomonoestry) i zwiększenie sygnału PDE (fosfodwuestry), są płaty czołowe, w płatach skroniowych zaś najczęściej stwierdzano niższy sygnał NAA. Badania  $^1\text{H}$  MRS, które wykazały zmiany w metabolizmie, m.in. w płacie czołowym, skroniowym, okolicy hipokampa i w jądrach podstawy, są zgodne z doniesieniami na temat redukcji objętości i zaburzonej aktywności funkcjonalnej w tych obszarach mózgu [5, 6]. Jak dotąd, w piśmiennictwie są pojedyncze doniesienia, w których wyniki MRS są powiązane z obrazem klinicznym i zaburzeniami funkcji poznawczych, będącymi jednym z podstawowych wymiarów schizofrenii [7, 8, 9].

Celem niniejszego badania było określenie związków zmian metabolicznych w mózgu z zaburzeniami funkcji poznawczych i obrazem klinicznym w pierwszym epizodzie schizofrenii i w schizofrenii przewlekłej.

### **Materiał i metoda**

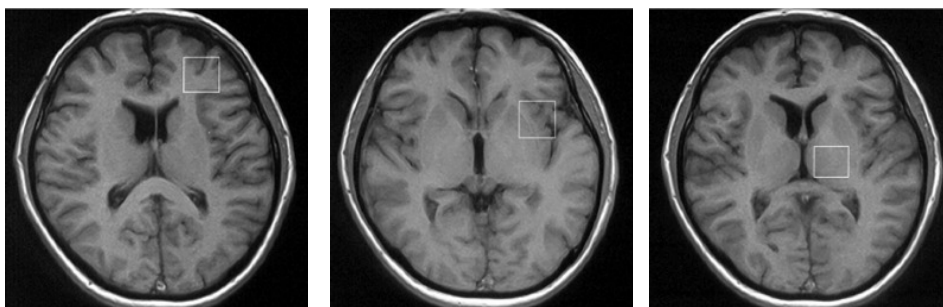
Badaniem objęto dwie grupy pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wg ICD-10 hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii AMB i w SPP ZOZ w Choroszczy. Grupa

1 – 31 pacjentów z pierwszym epizodem choroby, w wieku 18–40 lat. Grupa 2 – 17 pacjentów z przewlekłą schizofrenią, tzn. chorujących od 5 do 10 lat, w wieku 18–45 lat. W grupie 1 było 21 (67,7%) mężczyzn i 10 (32,3%) kobiet, a w grupie 2 – 12 (70,5%) mężczyzn i 5 (29,5%) kobiet. Średnia wieku w grupie 1 –  $22,55 \pm 3,50$  roku, średnia wieku w grupie 2 –  $33,59 \pm 7,40$  roku. Wszyscy pacjenci podczas badania otrzymywali neuroleptyki. Kryteriami wykluczającymi z badania było stwierdzenie objawów organicznego uszkodzenia OUN, uzależnienie od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego.

Stan psychiczny pacjentów oceniono używając następujących skal: PANSS (skala oceny objawów pozytywnych i negatywnych w schizofrenii) [17]; skali Calgary (skala do oceny depresji w schizofrenii) [10]; skali CGI (skala ogólnej oceny klinicznej).

Do oceny neuropsychologicznej zastosowano następujące testy:

1. Test Sortowania Kart Wisconsin – test ten służy do oceny pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych i uważany jest za jedno z najważniejszych narzędzi oceny uszkodzeń płatów czołowych. Jest szczególnie czułą metodą do wykrywania perseweracji. Pacjenci ze schizofrenią mają tendencję do perseweracji i nie zmieniają strategii działania, kiedy zmienia się kryterium reakcji w trakcie wykonywania zadania [11].
2. Test Stroopa – test ten ocenia sprawność werbalną, pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze.
3. Test Łączenia Punktów, część A i B (TMT) – bada wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną i zdolność przełączania się na nowe kryterium po wyuczeniu się jednej zasady reagowania. Bada także koordynację wzrokowo-ruchową [12].



Rys. 1 Lokalizacja vokselu w lewym płacie czołowym

Rys. 2 Lokalizacja vokselu w lewym płacie skroniowym

Rys. 3 Lokalizacja vokselu we wzgórzu po stronie lewej

### Badanie MRI i MRS

Każdy pacjent miał wykonane badanie mózgowia metodą obrazowania MR i spektroskopii protonowej MR. Badania zostały przeprowadzone tomografem MR wyposażonym w magnes o natężeniu pola 1,5 T. Voxele (obszary zainteresowania) o wymiarach 2 x 2 x 2 cm były lokalizowane w obrębie płata czołowego, płata skro-

niowego i we wzgórzu po stronie lewej (rys. 1, 2, 3). Większość badań neuroobrazowych mózgu w schizofrenii dotyczy lewej półkuli, jako dominującej (wszyscy badani byli praworęczni). Widma rezonansowe były rejestrowane za pomocą następujących parametrów: sekwencja PRESS przy TE =35 ms, TR=1500 ms, liczba powtórzeń = 192. Sygnał wody był tłumiony za pomocą sekwencji MOIST. Obróbkę widma przeprowadzono, opierając się na procedurze automatycznej przekazanej przez firmę Picker. W widmie wynikowym oceniano zawartość metabolitów na podstawie ich stosunku do kreatyny i do sygnału nietłumionej wody. W niniejszym opracowaniu przedstawiamy wyniki w zakresie NAA i Cho (pozostałe związki są w trakcie opracowywania, m.in. Glx). W analizie wyników spektroskopii protonowej uwzględniono grupę kontrolną, liczącą 13 zdrowych osób (7 mężczyzn i 6 kobiet, średnia wieku – 24, 23± 1,36 roku).

Do opracowania statystycznego wyników w zależności od charakteru badanych zmiennych użyto testu ANOVA i testu post hoc NIR do weryfikacji bardziej złożonych hipotez; obliczono współczynniki korelacji Pearsona w celu określenia zależności między zmiennymi. Do obliczeń wykorzystano pakiet Statistica 5.5 PL.

### Wyniki

Charakterystykę kliniczną obu grup przedstawia tabela 1. Grupa pacjentów z przewlekłą schizofrenią charakteryzowała się wyższymi wynikami w skali PANSS, nie było różnic w zakresie skal CGI i Calgary. W grupie pacjentów z przewlekłą schizofrenią średni czas choroby wynosił 9,33±4,87 roku, a liczba hospitalizacji – 7,87±5,84. Poziom edukacji (w latach) w grupie pacjentów z pierwszym epizodem wynosił 13,3±2,2, a w grupie pacjentów z przewlekłą schizofrenią – 12,14±0,53.

Tabela 1

Charakterystyka kliniczna grup badanych

	Grupa 1 (pierwszy epizod)		Grupa 2 (schizofrenia przewlekła)	
	Średnia	SD	Średnia	SD
CGI	4,84	1,00	4,75	0,46
PANSS-punkty ogółem	79,71	13,46	88,60	10,03
PANSS-punkty w podziale objawów pozytywnych	17,61	4,34	16,20	3,99
PANSS-punkty w podziale objawów negatywnych	22,03	6,53	24,87	2,80
PANSS-punkty w podziale objawów ogólnych	39,74	6,67	47,53	6,40
Skala Calgary	7,06	5,34	7,53	4,91



Tabela 2

## Wyniki spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego

Metabolit	Grupa 1 (pierwszy epizod)		Grupa 2 (schizofrenia przewlekła)		Grupa kontrolna		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
NAACrC	1,79	0,38	1,81	0,29	2,02	0,38	n.s.
NAACrS	1,00	0,29	1,23	0,30	1,23	0,30	n.s.
NAACrW	1,92	0,29	1,92	0,37	1,90	0,22	n.s.
NAAH2OC	0,40	0,03	0,40	0,12	0,51	0,04	n.s.
NAAH2OS	0,41	0,09	0,46	0,11	0,45	0,07	n.s.
NAAH2OU	0,54	0,00	0,50	0,05	0,54	0,04	n.s.
ChoCrC	0,92 <sup>1</sup>	0,11	0,90 <sup>1</sup>	0,10	0,82 <sup>2</sup>	0,09	<0,05
ChoCrS	0,97	0,14	1,00	0,27	0,97	0,14	n.s.
ChoCrW	0,87	0,13	0,87	0,10	0,79	0,12	n.s.
ChoH2OC	0,20 <sup>1</sup>	0,04	0,24	0,00	0,21 <sup>1</sup>	0,04	<0,05
ChoH2OS	0,24	0,05	0,20	0,07	0,24	0,05	n.s.
ChoH2OU	0,24	0,05	0,20	0,02	0,23	0,04	n.s.

C – lewy płat czołowy, S – lewy płat skroniowy, W – wzgórze po stronie lewej,

Ns – nieistotnie statystycznie

<sup>1</sup> - różnica istotna statystycznie, grupa 1 vs grupa kontrolna,

<sup>2</sup> - różnica istotna statystycznie, grupa 2 vs grupa kontrolna

Tabela 3

## Wyniki testów neuropsychologicznych

Wyniki	Grupa 1 (pierwszy epizod)		Grupa 2 (schizofrenia przewlekła)		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
WCST: TE	40,13	25,83	61,15	23,40	<0,05
WCST: PR	21,00	11,20	44,15	28,94	<0,05
WCST: PE	18,97	10,17	37,46	21,39	<0,05
WCST: NPE	21,17	19,26	23,69	18,01	n.s.
WCST: CC	4,40	2,16	2,15	2,03	<0,05
TMT A (sekundy)	34,00	12,35	75,47	29,67	<0,05
TMT B (sekundy)	69,00	27,06	143,17	64,13	<0,05
Stroop 1 (sekundy)	23,54	3,78	29,40	5,90	<0,05
Stroop 2 (sekundy)	61,27	16,90	78,71	24,43	n.s.

TE – liczba błędów, PR – liczba odpowiedzi perseweracyjnych, PE – liczba błędów perseweracyjnych, NPE – liczba błędów nieperseweracyjnych, CC – liczba skompletowanych kategorii

w teście WCST, w tym m.in. więcej błędów perseweracyjnych i odpowiedzi perseweracyjnych, a także mniej skompletowanych kategorii. W zakresie testów TMT A i B, a także Stroopa, pacjenci ze schizofrenią przewlekłą potrzebowali więcej czasu na ich wykonanie (tab. 3).

Analizowaliśmy korelacje między wynikami spektroskopii a danymi klinicznymi i testami neuropsychologicznymi w całej grupie pacjentów chorych na schizofrenię, tzn. łącznie w grupie pacjentów z pierwszym epizodem choroby i chorych przewlekle. Nie stwierdziliśmy korelacji wyników spektroskopii z wiekiem, czasem choroby i liczbą hospitalizacji, a także z wynikami skal CGI i Calgary. W zakresie skali PANSS stwierdziliśmy następujące dodatnie korelacje: PANSS – skala negatywna, skala ogólna, skala całkowita i poziom choliny we wzgórzu ( $p < 0,05$ ). W zakresie testu WCST stwierdziliśmy następujące dodatnie korelacje: liczba błędów perseweracyjnych i poziom choliny w płacie skroniowym i poziom NAA we wzgórzu; liczba odpowiedzi perseweracyjnych i poziom NAA we wzgórzu ( $p < 0,05$ ).

### Dyskusja

Wyniki uzyskane w naszej pracy w dużym stopniu potwierdzają dane z literatury, dotyczące głównie obniżonego poziomu NAA i podwyższonego poziomu Cho w mózgowiu pacjentów chorych na schizofrenię. Różnice były najwyraźniejsze w zakresie poziomu choliny w lewym płacie czołowym w obu grupach chorych na schizofrenię w stosunku do grupy kontrolnej. Różnice w zakresie NAA w płacie czołowym i skroniowym były nieistotne statystycznie. Chociaż obie grupy chorych nie różniły się między sobą w istotny sposób, zaobserwowaliśmy w płacie skroniowym trend w kierunku podwyższonego poziomu Cho w grupie chorych przewlekle oraz obniżonego poziomu NAA w grupie z pierwszym epizodem schizofrenii. W naszych poprzednich badaniach [13] różnice te były bardziej zaznaczone, najprawdopodobniej dlatego, że analizowaliśmy wówczas grupę pacjentów starszych (ok. 45 lat) i dłużej chorujących (ok. 15 lat). Być może widoczny był raczej wpływ wieku niż samego procesu chorobowego. W aktualnych badaniach pacjenci z przewlekłą schizofrenią są młodszy, ale z długim okresem choroby. Nie stwierdziliśmy ponadto żadnych korelacji poziomów metabolitów z wiekiem czy czasem trwania choroby. Uzyskane wyniki w zakresie poziomów metabolitów mogą świadczyć o istnieniu zmian, szczególnie jeśli chodzi o cholinę w płacie czołowym, już na początku choroby. Z kolei brak istotnych różnic między grupami chorych może świadczyć o tym, że opisywane zmiany nie ulegają większej progresji wraz z czasem trwania choroby. Niewykluczone także, że przewlekłe leczenie neuroleptyczne może mieć wpływ na poziomy metabolitów. W naszej wcześniejszej pracy, w której zbadaliśmy 16 pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, stwierdziliśmy istotnie podwyższony poziom choliny i obniżony poziom NAA w lewym płacie czołowym w grupie pacjentów, w porównaniu z grupą kontrolną. W płacie skroniowym obserwowaliśmy trend w kierunku obniżenia poziomu NAA [14]. Deicken i wsp. [15] stwierdzili obniżony poziom NAA w lewym płacie czołowym w grupie pacjentów ze schizofrenią, a Cecil i wsp. [5] – obniżony poziom NAA u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii (nie leczonych), zarówno w płacie czołowym, jak i skroniowym, oraz podwyższony lekko poziom choliny w płatach

czołowych i obniżony w skroniowych.

Jednym z podstawowych problemów było przetestowanie hipotezy, że zmiany w OUN i zaburzenia funkcji poznawczych są obecne i znacznie nasilone już na początku choroby, a także w okresie późniejszym. Deterioracja poznawcza w przebiegu schizofrenii wydaje się dotyczyć zasadniczo okresu po pierwszym epizodzie psychotycznym, potem już nie pogłębia się (tzw. „stacyczna encefalopatia” wg Goldberga) [16]. W naszej pracy pacjenci chorujący przewlekle na schizofrenię mieli gorsze wyniki w zakresie testów neuropsychologicznych. Może to świadczyć o progresji tych zmian wraz z czasem trwania choroby. Możliwe też, że na wykonanie testów ma wpływ długotrwałe leczenie neuroleptyczne. Poza tym pacjenci chorujący przewlekle charakteryzowali się wyższymi wynikami w skali PANSS (całkowitej i ogólnej), co również mogło mieć wpływ na opisywane różnice. Jak dotąd, nie stwierdzono jednoznacznie, czy zaburzenia poznawcze w schizofrenii są stałe i nie rozwijają się w trakcie trwania choroby, czy też mamy do czynienia z rodzajem postępującego „otępienia”. Dotychczasowe badania dostarczają więcej dowodów przemawiających za tą pierwszą teorią. Hoff i wsp. [17] stwierdzili, że pacjenci ze schizofrenią charakteryzują się znaczną dysfunkcją poznawczą, która jest stabilna w ciągu pierwszych pięciu lat choroby. Starsi pacjenci ze schizofrenią nie wydają się bardziej zaburzeni intelektualnie niż młodzi, jeśli weźmie się pod uwagę wpływ procesu starzenia się [18]. Z kolei Frith i wsp. [19] obserwowali pogorszenie się funkcji poznawczych u pacjentów w ciągu pierwszych pięciu lat choroby, a następnie stabilizację tych zmian.

Jeśli chodzi o korelacje poziomów metabolitów z danymi klinicznymi i wynikami testów neuropsychologicznych, to aktualnie trudno jest je zinterpretować. Już wcześniej próbowano określić korelacje między objawami schizofrenii, w tym objawami negatywnymi i pozytywnymi, a konkretnymi zmianami morfologicznymi, ale wyniki są niejednoznaczne [20, 21, 22]. Uzyskane przez nas wyniki PANSS korelowały z poziomem choliny we wzgórzu, co mogłoby potwierdzać, że ta struktura zaangażowana jest w patogenezę objawów schizofrenii. Z kolei Callicott i wsp. stwierdzili negatywną korelację pomiędzy poziomem NAA w płacie czołowym a objawami negatywnymi [8]. Jeśli chodzi o wyniki testu WCST, to większa liczba błędów korelowała z poziomem choliny i NAA we wzgórzu i płacie skroniowym. Być może zaburzenia w tych strukturach, wpływając na obraz kliniczny choroby, pośrednio wpływają na wyniki testów. W piśmiennictwie światowym są pojedyncze doniesienia na ten temat. Hoff i wsp. [17] nie znaleźli korelacji między zaburzeniami poznawczymi a wynikami badań MRI. DeLisi i wsp. [23] stwierdzili tylko częściową korelację między wynikami testów dotyczących pamięci werbalnej a rozmiarami obszaru okołohipokampowego. Bertolino i wsp. [7] zauważyli, że wyniki w zakresie N-acetyloasparginianu (NAA) uzyskane metodą spektroskopii protonowej MR silnie korelowały z aktywacją rozległych sieci pamięci operacyjnej (grzbietowoboczna kora przedczołowa, kora skroniowa i dolna ciemieniowa) podczas wykonywania testów pamięci. Ohrmann i wsp. [9] stwierdzili korelację między wynikami w zakresie testu słuchowego uczenia się słów a poziomami metabolitów NAA i GLX w korze czołowej u pacjentów ze schizofrenią.

### **Wnioski**

Niniejsze badania mają charakter wstępny. Zaburzenia w poziomie choliny i NAA

w płacie czołowym mogą świadczyć o redukcji liczby neuronów w tej okolicy, obecnej już na początku choroby i nie ulegającej zmianom wraz z jej postępem. Odnośnie do funkcji poznawczych w grupie pacjentów przewlekle chorych na schizofrenię obserwuje się „gorsze” wykonanie testów neuropsychologicznych, co może świadczyć o progresji zaburzeń w tym obszarze. Korelacje poziomów metabolitów wymagają dalszych analiz i badań prospektywnych.

**Čňńėłāīārīē čąđrīīūō īāērnńē ēīęār ēłńāīē d'đīńīīē nđ'łēđńēđ'čē ērāīłńē-łńēāī  
đłēīrīār (1H MRS) ā rńđ'łēńī đ'ęīrārēūīūō āčńōōīęōčē  
č ēēčīē-łńēē ēđńčīū ō āīēūīūō đrīīlē č ōđīē-łńēē řęčīōđłīčē. Đđāār đčńlēūīł nńāūīčī  
Nāāđērīčī**

**Črārīēł đrāīūū:** İōłēę čąđrīīūō īāērnńē ēīęār đ'đē đ'ēīūč IHM RS ā rńđ'łēńī ēēčīē-łńēē ēđńčīū č đ'ęīrārńlēūīūō īrđōrīčē ō āīēūīūō đrīīlē č ōđīē-łńēē řęčīōđłīčē.

**Ēłńā:** Čňńėłāīārīī 31 āīēūīār n āčrāīęīē đ'łđāīāī ýđčęīār řęčīōđłīčē (1 āđōđ'đr) č 17 āīēūīūō n āčrāīęīē ōđīē-łńēē řęčīōđłīčē (2 āđōđ'đr) đ'ī ēērnńēōčęřōčē ICD-10. Ēřčāūē āīēūīē īāńēłāīārī ēłńāīē IH MRS ēīęār. Voxele (īāērnńē črīńłđł-ńāīrīīńńē) āūēč đrńđ'ēīčīū ā ēlāīē ēīęāīāīē đ'ēōřrđčē, ēlāīē āčńī-īīē āīēč č đ'īāāōāđīāīē īāērnńē. Đđāāłāīł nđrāīłčīł nđ'łēđr ā I č 2 āđōđ'đrō, r nřęčł ā ēīńđīēūīē āđōđ'đł (13 čāīđīāūō ēčō). Đńčōč-łńēēł nńńī-īčł đ'rōčłńīā āūēī īōłīłł đ'đē đ'ēīūč řēřē: NG-1, ĐANSS, Calgary. İlēđđ'ńčōčrńđē-łńēř- īōłēę đ'đīāłāīł nłńńrēč WCST, TMT (R č Ā) č nłń Nńđōđr.

**Đłčōēūńrńū:** İł īńēł-łīł nńńčńńē-łńēč nōūłńāłīūō đręčē-čē ēłčāō I č 2 āđōđ'đrēč ā đrāčōńł ēłńrāīēčńā, nńēūēł nłāłōčē ā īrđrāēłīčē āūńrāī ōđīār. Cho ā āčńī-īīē āīēł ā āđōđ'đł 2 č nīčēłīīāī ōđīār NRR ā I āđōđ'đł. Ā nđrāīłčīł n ēīńđīēūīē āđōđ'ē īńēł-łīū nōūłńāłīł āūńrēł đłčōēūńrńū ā đrāčōńł Nńī ā ēīāīē āīēł (ā I č 2 āđōđ'đrō,  $p < 0,05$ ). Ā ōīāł īrāēłāīčē īńēł-łīł nřęčł īrđrāēłīčē ē đ'łđāīēō ōđīār NRR ā ēīāīē āīēł (ā č 2 āđōđ'đrō), r nřęčł īčęřłāī ōđīār NRR ā āčńī-īīē ēīęāīāīē āīēł (ā I āđōđ'đł). Ā I 2 āđōđ'đł ō āīēūīūō īńēł-łīū ōōārēł đłčōēūńrńū ā nłńł WCST, TĒN (R č Ā) č Nńđōđr (đ 0,05).

**Āūāūāū:** Đīēō-łīūł đłčōēūńrńū ēīāōń ōęřčāārńū īř īāńńī nłēūńāī, +ńī čęēłīčē ā đrāčōńł nāāđērīčē ýēłēńđīēčńā ā ēīāīē ēīęāīāīē āīēł č āčńī-īīē īāērnńē đ'đčńōńńāōłń ōčł āīř-řēł āīēłčīč č īł đ'īāāłđāřńń đ'đīāđłńčē āēłńł n I, đ'đīāīēčēńlēūīńńū, nāār ēřē īrđōrīčēł đ'ęīrārńlēūīūō ōōīęōčē āūđrēłīūē īāđřēē ōālčē-łīū nđłāč āīēūīūō n ōđīē-łńēē ōīđēīē řęčīōđłīčē.

**Untersuchung ausgewählter Gehirnregionen mit magnetischer  
Protonenresonanzspektroskopie (1H MRS) im Hinblick auf die kognitiven Disfunktionen  
und klinisches Bild bei Personen mit früher und chronischer Schizophrenie**

**Zusammenfassung**

**Ziel der Arbeit:** Die Beurteilung ausgewählter Gehirnregionen mit Hilfe von 1H MRS im Hinblick auf das klinische Bild und kognitive Störungen bei den Personen mit früher und chronischer Schizophrenie.

**Methode:** Wir untersuchten 31 Personen mit der Diagnose der ersten Schizophrenieepisode (1. Gruppe) und 17 Personen mit der Diagnose chronische Schizophrenie (2. Gruppe) nach ICD-10. Bei jedem Patienten wurde die 1H MRS Untersuchung durchgeführt. Voxele (Interessegebiete) waren im linken Stirnlappen, im linken Schläfenlappen und im Thalamus. Man verglich die Spektren in der 1. und 2. Gruppe und in der Kontrollgruppe (13 gesunde Personen). Der psychische Zustand der Patienten wurde mit Hilfe von folgenden Skalen beurteilt: CGI, PANSS, Calgary. Die neuropsychologische Beurteilung umfasste die Tests: WCST, TMT (A und B) und den Test von Stroop.

**Ergebnisse:** Wir stellten keine statistisch bedeutenden Unterschiede zwischen der 1. und der 2. Gruppe fest, wenn es um die Metabolite geht, eher eine Anlage zum höheren Level von Cho im Schläfenlappen in der 2. Gruppe und zum gesenkten Level von NAA in der 1. Gruppe. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe beobachteten wir höhere Ergebnisse im Bereich von Cho im Schläfenlappen (in der 1. und 2. Gruppe) ( $p < 0,05$ ). Wir beobachteten auch die Anlage zum niedrigeren NAA Level im Stirnlappen (in der 1. und 2. Gruppe), und auch zum niedrigeren NAA Level im Schläfenlappen (in der 1. Gruppe). In der 2. Gruppe erzielten die Kranken schlechtere Ergebnisse im Test WCST, TMT (A und B) und im Test von Stroop ( $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die erzielten Ergebnisse lassen vermuten, dass die Veränderungen im Bereich des Metabolitenlevels im Stirnlappen und Schläfenlappen schon vom Krankheitsbeginn dasind und sind nicht fortschreitend während ihrer Dauerzeit. Die Störungen der kognitiven Funktionen sind aber deutlich intensiver unter den Schizophrenkranken.

### **L'examen des parties choisies du cerveau à l'aide de 1H MRS pour détecter les anomalies cognitives et pour décrire l'image clinique des schizophrènes chroniques et souffrant du premier épisode – rapport préliminaire**

#### **Résumé**

**Objectif:** Examen des parties choisies du cerveau à l'aide de H MRS du point de vue de l'image clinique et pour détecter les anomalies cognitives des schizophrènes avec le premier épisode et des schizophrènes chroniques.

**Méthode:** à l'aide de 1H MRS on examine 31 schizophrènes avec le premier épisode (groupe 1) et 17 schizophrènes chroniques (groupe 2) diagnostiqués d'après ICD-10. On examine avant tout les régions du lobe frontal gauche et du lobe temporal gauche et on compare les résultats du groupe 1 et 2 (des personnes saines – 13 – aussi). L'état psychique des patients est analysé à l'aide des échelles: CGI, PANSS, Calgary, WCST, TMT (A et B), de Stroop.

**Résultats:** On n'observe pas de différences valables du point de vue statistique dans la groupe 1 et 2 quant au niveau des métabolites. On y observe seulement la tendance à un niveau plus élevé de Cho dans la région du lobe temporal du groupe 2 et à un niveau plus abaissé de NAA du groupe 1. En comparaison avec le groupe de contrôle on note les résultats plus élevés de Cho dans la région du lobe frontal (groupe 1 et 2,  $p < 0,05$ ). On observe aussi la tendance à un niveau plus abaissé de NAA dans la région du lobe frontal (groupe 1 et 2) et la même chose dans la région du lobe temporal (groupe 1). Les patients du groupe 2 obtiennent les résultats plus mauvais de testes: WCST, TMT (A et B), de Stroop ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** Ces résultats suggèrent que les anomalies dans le niveau des métabolites dans les régions des lobes frontaux et temporaux existent déjà au début de la maladie et elles ne progressent pas au cours de cette maladie. Par contre l'intensité des troubles cognitifs est plus forte chez les schizophrènes chroniques.

#### **Piśmiennictwo**

1. Kuliszkiwicz-Janus M. *Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (Magnetic Resonance Spectroscopy – MRS) w badaniu fizjologii i patologii mózgu*. Post. Med. Klin. Dośw. 1993; 2: 167–177.
2. Urbanik A, Sobiecka B, Kozub J, Chrzan R, Jeleńska I. *Widmo badania RM mózgowia w technice spektroskopii protonowej metodą pojedynczego, zlokalizowanego woksela*. Pol. Przegl. Rad. 2001; 66, 1: 7–11.
3. Bertolino A, Weinberger DR. *Proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia*. Eur. J. Radiol. 1999; 30: 132–141.
4. Kegeles LS, Humaran TJ, Mann JJ. *In vivo neurochemistry of the brain in schizophrenia as revealed by magnetic resonance spectroscopy*. Biol. Psychiatry 1998; 44: 382–398.
5. Cecil KM, Lenkinski RE, Gur RE, Gur RC. *Proton magnetic resonance spectroscopy in the*

- frontal lobe of neuroleptic naïve patients with schizophrenia.* Neuropsychopharmacol. 1999; 20: 131–140.
6. Galińska B, Szulc A, Walecki J, Kubas B, Tarasów E. *Postępy w neuroobrazowaniu schizofrenii: spektroskopia rezonansu magnetycznego.* Pol. Merk. Lek. [w druku].
  7. Bertolino A, Esposito G, Callicot JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA, Berman KF, Weinberger DR. *Specific relationship between prefrontal neuronal N-Acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2000; 157: 26–33.
  8. Callicot JH, Bertolino A, Egan MF, Mattay VS, Langheim FJP, Weinberger DR. *Selective relationship between prefrontal N-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2000; 157: 1646–1651.
  9. Ohrmann P, Suslow T, Siegmund A, Kersting A, Spitzberg M, Fiebich M, Heindel W, Arolt V, Pfleiderer B. *Neuronal dysfunction of the left frontal lobe correlates with verbal learning in schizophrenic patients.* Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 2002; 252, supl. 1: 1/62.
  10. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. *Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Scale.* Brit. J. Psychiatry 1993; 163, supl. 22: 39–44.
  11. Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test: Computer Version 2.* Psychological Assessment Resources, Inc; 1993.
  12. Borkowska A. *Współczesne metody badań neuropsychologicznych w zaburzeniach psychicznych.* Post. Psychiatr. Neurol. 1999; 8: 153–164.
  13. Szulc A, Tarasów E, Galińska B, Kubas B, Dzieńis W, Czernikiewicz A, Walecki J. *The effect of duration of illness on metabolic abnormalities in schizophrenia by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy.* Europ. Radiol. 2003, supl. 1, 524.
  14. Galińska B, Szulc A, Tarasów E, Kubas B, Czernikiewicz A, Walecki J. *Spektroskopia protonowa MR wybranych obszarów mózgowia w grupie pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Badania nad schizofrenią 2002 [w druku].*
  15. Deicken RF, Zhou L, Corwin F, Vinogradov S, Weiner MW. *Decreased left frontal lobe N-acetylaspartate in schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 1997; 154: 688–690.
  16. Goldberg T, Hyde T, Kleinman J, Weinberger D. *Course of schizophrenia: Neuropsychological evidence for a static encephalopathy.* Schizophr. Bull. 1993; 19: 797–804.
  17. Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, Delisi LE. *Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1336–1342.
  18. Caley A. *Neuropsychology of schizophrenia and related disorders. W: Assessment of neuropsychological functions in psychiatric disorders.* American Psychiatric Press, Inc; 1999.
  19. Frith CD, Leary J, Calhill C. *Performance on neuropsychological tests: demographic and clinical correlates of results of these tests.* Brit. J. Psychiatry 1991; 195, supl. 13: 26–29.
  20. Anczewska M, Tarczyńska K, Węgrzyn J. *Badania obrazowe mózgu a schizofrenia.* Post. Psychiatr. Neurol. 1999; 8: 327–340.
  21. Szulc A. *Diagnostyka obrazowa mózgu w schizofrenii – ze szczególnym uwzględnieniem tomografii komputerowej.* Psychiatr. Pol. 1994; 28: 145–156.
  22. Walczewski K, Cechnicki A, Matkowski J, Kleinrok K, Herman I, Podsiadło-Kleinrok B. *Związki między anomaliami strukturalnymi mózgu a obrazem psychopatologicznym u chorych na schizofrenię.* Psychiatr. Pol. 2001; 35: 33–46.
  23. DeLisi LE, Hoff A, Schwartz JE, Shields GW, Halthore SN, Gupta SM, Henn FA, Anand A.K. *Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study.* Biol. Psychiatry 1999; 29: 159–175.
  24. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS) for schizophrenia.* Schizophr. Bull. 1987; 13: 261–276.

Otrzymano: 21.02.2003  
Zrecenzowano: 11.04.2003  
Przyjęto do druku: 28.08.2003

Adres: Klinika Psychiatrii AMB  
16-070 Choroszcz k. Białegosto-