

## **Obrazowanie z zastosowaniem transferu magnetyzacji – nowa metoda oceny tkanki mózgowej w schizofrenii**

### **Magnetization transfer imaging – the new method of brain tissue investigation in schizophrenia**

Adam Zaborowski<sup>1</sup>, Aneta Antosik-Biernacka<sup>2</sup>, Romuald Biernacki<sup>2</sup>,  
Marek Olszycki<sup>2</sup>, Iwona Kłoszewska<sup>1</sup>, Ludomir Stefańczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. I. Kłoszewska

<sup>2</sup> Zakład Radiologii-Diagnostyki Obrazowej UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. L. Stefańczyk

#### **Summary**

The structural abnormalities in brains of persons suffering from schizophrenia were noticed in neuropathological studies, pneumoencephalography, tomography and magnetic resonance imaging for a long time. The reduction of grey matter volume was present mainly in frontal and temporal lobes and also a decrease of total brain volume with an increase of ventricle volume was observed. The volumetric reduction of white matter was not observed. However, structural changes may not be present in each case and conventional MRI, even with high resolution images is not able to detect subtle changes which may have a functional significance. The new MRI techniques, e.g. magnetic transfer imaging (MTI), indicate the presence of changes in the white matter of schizophrenic's brains, which are not detectable by conventional MRI. MTI is based on decreasing of the signal intensity by the transfer of magnetization between saturated protons of water, bound to macromolecules of myelin and phospholipids in cell membranes and free water protons. This process may be used to estimate structural integrity of white and grey matter, to reveal the presence of subtle changes in brain tissue.

*Słowa kluczowe:* schizofrenia, transfer magnetyzacji, MTI

*Key words:* schizophrenia, magnetization transfer imaging, MTI

Problem występowania anomalii strukturalnych mózgu u chorych na schizofrenię jest od dawna powszechnie znany. Dawniejsze badania – pośmiertne i pneumoencefalograficzne – oraz nowsze (neuroobrazowanie) wykazywały istnienie zaburzeń struktury mózgu, zarówno uogólnionych, jak i ograniczonych do poszczególnych jego regionów [1]. Najczęściej w badaniach neuropatologicznych stwierdzano występowanie deficytu istoty szarej w obrębie płatów czołowych [2, 3, 4, 5], skroniowych [5, 6, 7, 8], przyśrodkowych części płatów skroniowych: głównie hipokampu [9, 10]

i ciał migdałowych [1, 8, 11, 12], zmniejszenie się objętości wzgórza [13, 14, 15, 16] i powiększenie objętości jąder podstawy [17]. Metaanaliza badań neuroobrazowych, dotycząca częstości występowania zmian w poszczególnych regionach mózgowia u osób chorych na schizofrenię [18], wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach obrazowych występowało zmniejszenie się objętości zakrętu skroniowego górnego. Bardzo często (na poziomie 73–80% zgodności) stwierdzano zmiany w zakresie przyśrodkowych części płatów skroniowych i powiększenie komór. Z nieco mniejszą częstością (59–68%) występowały zmiany w dolnych partiach płatów ciemieniowych, okolicach przedczołowych, jądrach podstawy i ciele modzelowatym. Znacznie rzadziej stwierdzano zmiany występujące we wzgórzu, a zwłaszcza – i nie do końca jednoznacznie — w mózdku. Badania objętościowe [19, 20, 21] porównujące osoby zdrowe z chorymi na schizofrenię wykazały u tych ostatnich zmniejszenie się całkowitej objętości mózgu (wskutek zmniejszenia się ilości istoty szarej) i powiększenie układu komorowego. Spostrzeżenia różniły się tutaj, gdyż np. Zipursky i wsp. [19] wykazali spadek objętości tkanek mózgu we wszystkich okolicach mózgu, oprócz ciemieniowej, a Harvey i wsp. [20] – szczególnie w płatach czołowych i przednich ciemieniowych właśnie. W tych badaniach objętościowych nie wykazano natomiast różnic dotyczących całkowitej objętości istoty białej. Jediną patologią istoty białej, jaka u chorych na schizofrenię, badanych z użyciem klasycznego rezonansu magnetycznego (RM), występowała statystycznie częściej i szerzej niż u zdrowych, były hiperintensywne ogniska, których znaczenia wciąż ostatecznie nie wyjaśniono. Były one nie tylko większe i częstsze u osób chorych na schizofrenię niż u zdrowych, ale także częstsze w porównaniu z chorymi na chorobę afektywną dwubiegunową [22]. Podobne ogniska często znajdowano też w badaniach pośmiertnych [23, 24, 25, 26] – rozpoznawano je jako mikroudarowe lub o nieokreślonej etiologii. Ponieważ ich charakter i rozmieszczenie są niestałe, przeto uważa się, że nie mają one związku z chorobą podstawową, nie wpływają też na obraz kliniczny [27].

Badania porównawcze objętości i asymetrii półkul mózgowych prowadzone przez Bildera i wsp. [28] wykazały, że półkule mózgu (i ich części) u chorych na schizofrenię w porównaniu ze zdrowymi nie różnią się istotnie w zakresie objętości, natomiast wykazują znaczne różnice w zakresie asymetrii. Co więcej, wykazano, że nieprawidłowego typu asymetria występuje częściej u chorych na schizofrenię nieodróżnicowaną niż paranoidalną i częściej u chorych z przewagą objawów negatywnych, zwłaszcza u mężczyzn. Wykazano także odmienności zależne od płci i lateralizacji.

W przebiegu schizofrenii od dawna obserwowano różnorodne zmiany strukturalne mózgu, jednak nie zawsze one występowały i tylko niektóre objawy schizofreniczne mogły być, z dużą dozą ostrożności, tłumaczone określonymi zmianami [29]. Konwencjonalne badanie RM nie jest w stanie uchwycić drobnych, tj. nie wyrażających się procesem zanikowym, a więc nie poddających się analizie objętościowej, zmian mogących mieć znaczenie czynnościowe. Nie poprawia tego nawet stały postęp, idący w kierunku coraz wyższej rozdzielczości standardowych obrazów RM [29].

Ostatnie lata przyniosły znaczący rozwój technik rezonansowych. Pojawiły się m.in.: metody obrazowania wykorzystujące zjawisko transferu magnetyzacji (MTI – magnetization transfer imaging), obrazowanie tensora dyfuzji (diffusion tensor

imaging – DTI), spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS – magnetic resonance spectroscopy) z różnymi jej odmianami. Są one w ocenie tkanek mózgu znacznie bardziej czułe niż standardowe badania RM.

W obrębie tkanek mózgu obecne są dwie puli protonów: swobodnie poruszające się protony zawarte w cząsteczkach wolnej wody i protony o ograniczonej ruchomości związane w makromolekuły. Obrazowanie z użyciem transferu magnetyzacji jest stosunkowo nową techniką rezonansową oferującą nowy sposób pozyskiwania kontrastu tkankowego poprzez wykorzystanie zjawiska transferu (wymiany) magnetyzacji między tymi dwiema pulami protonów [30]. Klasyczne badanie RM opiera się na uzyskaniu sygnału głównie z protonów niezwiązanej wody, ze względu na ich powszechne występowanie w tkankach, ściśle określoną częstotliwość rezonansową i stosunkowo długi czas relaksacji poprzecznej. Protony związane z makrocząsteczkami mają szeroki zakres częstotliwości rezonansowych i bardzo krótki czas relaksacji poprzecznej – nie biorą zatem bezpośrednio udziału w tworzeniu obrazu RM. W tkankach nieustannie zachodzi jednak proces wymiany (transferu) magnetyzacji między grupami wolnych i związanych protonów ze względu na oddziaływania typu dipol-dipol na powierzchni hydrofilnej takich związków, jak białka i lipidy (sfingomielin, galaktocerebrozydy, cholesterol, fosfolipidy błon komórkowych). W celu zobrazowania „niewykrywalnej” w klasycznym badaniu RM puli protonów związanych z makrocząsteczkami stosuje się impuls lub sekwencję impulsów o częstotliwości radiowej, które powodują saturację – wysycenie puli związanych protonów, redukując ich magnetyzację do zera. Ze względu na gwałtownie zachodzące zjawisko transferu magnetyzacji wysyczone spiny związane z makrocząsteczkami dokonują wymiany energii ze spinami z puli wolnej wody, których magnetyzacja jest różna od zera (cross relaxation process). W efekcie na uzyskanych następnie obrazach magnetyzacja puli niezwiązanych protonów jest mniejsza, co uwidacznia się jako zmniejszenie intensywności sygnału [31]. Stopień transferu magnetyzacji między dwiema pulami protonów jest różny dla poszczególnych tkanek, co powoduje różnice w intensywności sygnału i umożliwia uzyskanie kontrastu tkankowego.

W celu ilościowej oceny procesu transferu magnetyzacji wylicza się tzw. współczynnik transferu magnetyzacji MTR (magnetization transfer ratio), porównując intensywność sygnału na obrazach bez pulsu i z zastosowanym pulsem saturującym [32]. Wielkość transferu magnetyzacji zależy od: 1) względnego stosunku liczby protonów związanych i wolnych; 2) stopnia ich wzajemnego oddziaływania; 3) wielkości indukcji pola magnetycznego; 4) parametrów sekwencji. Zmniejszenie się puli makrocząsteczek w następstwie np. procesów starzenia się, zmian poniedokrwiennych, procesów demielinizacji lub degeneracji aksonów wiąże się więc ze zmniejszeniem się efektu transferu magnetyzacji i obniżeniem wskaźnika MTR w danym obszarze. MTR uznawany jest zatem za czuły wskaźnik integralności aksonalnej, który może posłużyć do dostarczenia szerszej informacji o strukturalnej integralności istoty białej i stanowić bardzo czuły pomiar wczesnych zmian neuropatologicznych w tkance mózgowej, niemożliwych do uwidocznienia za pomocą konwencjonalnego obrazowania RM.

Korelacja zmian neuropatologicznych w tkankach mózgu ze zmianami w zakresie wartości współczynnika transferu magnetyzacji nie jest w pełni wyjaśniona, jednak

w wielu badaniach klinicznych i eksperymentalnych wykazano iż, obniżenie się wartości MTR wiąże się z procesami uszkodzeń mieliny, utraty aksonów, gliozy i obrzęku tkankowego [33]. Zmiany wartości MTR wykazują szczególnie silną korelację z procesem demielinizacji i uszkodzeniem aksonów zachodzącym w przebiegu stwardnienia rozsianego [34], pozwalając na dokładniejszą niż konwencjonalne badanie RM charakterystykę zmian ogniskowych w SM (ich liczby, rozległości, charakteru, stopnia aktywności, ewolucji w czasie) [35] oraz na ocenę tzw. niezmienniczej (w standardowym obrazowaniu) istoty białej [36]. Wskaźniki ilościowe uzyskane za pomocą techniki MTI u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM) korelują z czasem trwania choroby i stanem klinicznym chorych (stopniem niepełnosprawności i zaburzeniami poznawczymi) [37], mogą więc posłużyć do wykrywania i monitorowania wczesnej fazy procesu patologicznego w przebiegu SM, monitorowania aktywności procesu chorobowego w czasie, oceny skuteczności poszczególnych metod leczenia. Obrazowanie RM z użyciem transferu magnetyzacji wykorzystuje się także jako pomocniczy element diagnostyczny w ocenie zmian w przebiegu innych schorzeń neurologicznych i psychiatrycznych, takich jak np.: leukodystrofia metachromatyczna (MLD), postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), toczeń rumieniowaty układowy (SLE), mózgową autosomalną dominującą arteriopatiami z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (CADASIL), choroba Devica, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, schizofrenia [38, 39, 40, 41, 42, 43].

Badania MTI w chorobie Alzheimera wykazały redukcję MTR w całym mózgu (zwłaszcza w płatach czołowych i skroniowych) w porównaniu z grupą kontrolną, w łagodnych zaś zaburzeniach poznawczych różnice z grupą kontrolną wystąpiły tylko w obrębie płatów skroniowych. Nie stwierdzono przy tym wyraźnych zależności specyficznych deficytów poznawczych od nasilenia zmian w poszczególnych okolicach mózgu [42, 43].

Pierwsze badania MTI w schizofrenii przeprowadziła grupa Foonga i wsp. [44], a dotyczyły one istoty białej. Objętość istoty białej, a tym samym liczba połączeń między polami korowymi, u osób zdrowych wzrasta z wiekiem, aż do wieku średniego, u osób chorych na schizofrenię proces ten jest zakłócony [45]. Potwierdziły to między innymi właśnie nowsze badania rezonansowe, w których u chorych stwierdzono mniejszą objętość prawidłowej substancji białej, co w dotychczasowych badaniach było poniżej istotności statystycznej. Badania MTI wykazały znaczącą redukcję MTR u chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie istoty białej obu płatów skroniowych. Różnice w wartościach MTR z obszaru lewego i prawego płata czołowego u chorych i zdrowych były nieznaczne, lecz mogą wskazywać na dyskretne różnice w połączeniach międzypółkulowych w tych 2 grupach. Na podstawie uzyskanych obliczeń nie potwierdzono, by stwierdzone zmiany miały charakter postępujący, aczkolwiek z zastrzeżeniem, że wskazane byłyby badania długofalowe u tych samych pacjentów [44].

W badaniach nad istotą szarą [46] nie stwierdzono istotnych różnic MTR w zakresie wieku, płci, pochodzenia społecznego i przedchorobowego ilorazu inteligencji w grupie chorych na schizofrenię, w porównaniu z grupą kontrolną. U chorych na schizofrenię stwierdzono występujące obustronnie obszary znacznego obniżenia się MTR w obrębie

kory zakrętów: dolnego i środkowego czołowego, dolnego i środkowego skroniowego oraz górnego potylicznego. Ponadto, spośród tych obszarów, lewy dolny czołowy, prawy dolny skroniowy i prawy górny potyliczny wykazywały istotnie niższy MTR niż po przeciwnej stronie. Wykryto, że obszary, gdzie MTR był obniżony, dotyczyły głównie kory, a tylko w płatach skroniowych, szczególnie w ich zakrętach środkowych – rozciągały się na istotę białą. Dla porównania, te same poziomy intensywności sygnału istoty szarej oraz wygładzania jej obrazu, wzięte pod uwagę w analizie obrazów MTR, zostały uwzględnione w obróbce obrazów tzw. PD-zależnych (Proton Density – gęstość protonowa). Analiza danych uzyskanych z tych obrazów ujawniła (w grupie chorych na schizofrenię) obszary o znacząco obniżonej intensywności sygnału, sugerujące zaniki kory lub jej niedorozwój, w dolnej części płata czołowego lewego. Obszary te były jednak znacznie mniej rozległe niż korowe obszary obniżonego MTR. Ani w grupie badanej, ani w kontrolnej nie zauważono istotnych różnic związanych z wiekiem. Nie stwierdzono, by wielkość MTR korelowała z czasem trwania choroby lub wysokością dawki leków (w przeliczeniu na chlorpromazynę). Większe spadki MTR, obserwowane w korze skroniowo-potylicznej obustronnie, lewej dolnej ciemieniowej i kolanie ciała modzelowatego, korelowały dodatkowo ze stopniem nasilenia objawów negatywnych. Nie stwierdzono zależności od nasilenia objawów pozytywnych. To nasunęło przypuszczenie, że niektóre typy objawów mogą mieć związek z ogniskowymi obniżeniami MTR. Przy ostrzejszych kryteriach analizowania obrazu okazało się, że zależność MTR od nasilenia objawów negatywnych pozostała znacząca jedynie w obszarach: ciemieniowym lewym i skroniowo-potylicznym. W przypadku innych obszarów nie było takiej zależności; obserwowano jedynie trend w tym kierunku [46].

Obecnie naukowcy zaczynają koncentrować się na badaniu osób krótko chorujących, zwłaszcza z pierwszym epizodem, aby wyeliminować jak najwięcej zmiennych (takich jak przewlekłość choroby i leczenia) mogących wpływać na wyniki badań zmierzających do oceny pierwotnego procesu. U chorych z pierwszym epizodem ogólna objętość istoty szarej jest mniejsza, a objętość przestrzeni płynowych większa niż u ludzi zdrowych, jednak nasilenie tych zmian nie jest tak znaczne jak u chorujących przewlekłe [47]. Przy ocenie poszczególnych struktur użycie klasycznego RM nie daje jednoznacznych wyników.

Za najbardziej stałą cechą anatomopatologiczną mózgu charakterystyczną dla schizofrenii uznaje się zmniejszenie objętości hipokampu, co jest widoczne u chorych już na początku choroby, a nawet (choć w mniejszym zakresie) występuje u ich krewnych pierwszego stopnia [48]. Ponieważ niektóre badania różnych struktur mózgu [28, 49] – jak również hipokampu i jego okolic [29] – wykazały brak istotnych anomalii objętościowych w pierwszym epizodzie choroby, przeto podejrzewano, iż istnieją w nich zmiany niemożliwe do prostej oceny objętościowej. Badania z użyciem technik MT, u chorych krótko chorujących (najdłużej 14 miesięcy), przeprowadzili Bagary i wsp. [29], którzy już wcześniej, razem z Foongiem i wsp. [44, 46], zajmowali się badaniami transferu magnetyzacji w schizofrenii. Zgodnie z oczekiwaniami, wykryto w substancji tak szarej, jak i białej, anomalie cytoarchitektoniki na tyle drobne, że niewidoczne w jednocześnie wykonywanych u pacjentów klasycznych sekwencjach RM – z powodu braku wyraźnych oznak zanikowych. Potwierdzono tym samym, że występują one

w schizofrenii już od samego początku choroby. W badaniach tych zmiany patologiczne (redukcja MTR) wystąpiły w podobnych okolicach co w schizofrenii przewlekłej [46], lecz ich zasięg był mniejszy i obejmował szczególnie korę przedczołową obustronnie (z przewagą po prawej), obie wyspy (przewaga w lewej) i istotę białą w obrębie pęczka haczykowatego (*fasciculus uncinatus*) [29].

W najnowszych badaniach obrazowanie z użyciem transferu magnetyzacji stosowano jako jeden z elementów oceny mózgowia u chorych na schizofrenię obok sekwencji objętościowych o wysokiej rozdzielczości i obrazowania tensora dyfuzji [50, 51, 52]. Kalus i wsp. [50] oraz Kiefer i wsp. [51], dokonując ilościowej oceny procesu transferu magnetyzacji u chorych na schizofrenię i zdrowych ochotników, stwierdzili istotne statystycznie różnice w pomiarach czasów relaksacji wolnej i związanej puli protonów obustronnie w obrębie ciała migdałowatego i w regionie hipokampu.

Bagary i wsp. [52], badając grupę chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, wysunęli przypuszczenie, że stwierdzane w tej grupie pacjentów zaburzenia ruchów wodzących gałek ocznych mogą być związane ze strukturalnymi nieprawidłowościami w zakresie prawej okolicy przedczołowej (obniżenie się wskaźnika MTR) i kory przyśrodkowej części zakrętu czołowego górnego.

### Podsumowanie

Nowe techniki rezonansowe, w tym MTI, pozwalają na dokładniejszą niż dotychczas ocenę tkanki mózgowej, ocena ta dotyczy bowiem nie tylko zmian objętościowych (w niektórych wypadkach trudnych do uwidocznienia, z powodu braku zaniku neuronów), ale i drobnych zmian strukturalnych, jakie poprzedzają pojawienie się zmian objętościowych lub wręcz są jedynymi zmianami możliwymi do zaobserwowania. Nie można wykluczyć, że dalszy rozwój tych technik pozwoli na optymalizację i ujednoczenie sekwencji badań stosowanych w poszczególnych ośrodkach oraz utworzenie procedur diagnostycznych umożliwiających wykrywanie i charakterystykę drobnych zmian patologicznych w tkankach mózgu, i ich korelację z obrazem klinicznym, co może być pomocne w diagnostyce zaburzeń psychicznych, w tym psychoz schizofrenicznych.

### Компьютерное исследование мозга с применением трансфера магнетизации – новый метод оценки мозговой ткани при шизофрении

#### Содержание

Существование структурных аномалий мозга у больных шизофренией отмечено уже довольно давно. При этом использованы различные методы исследований, такие как нейропатологические, пневмоэнцефалографические, томографические, магнетический резонанс. При этом были обнаружены дефекты объема серого вещества мозга, г.о., в области лобных и височных долей и увеличение размера мозговых желудочков. В объемных исследованиях белого мозгового вещества не найдено дефектов его полного объема. Однако, структурные изменения появляются не всегда, а конвенциональные исследования магнетическим резонансом (МР), даже с высоким разлучением не в состоянии открыть мелкие изменения в мозге, которые могут иметь функциональное значение. В последние годы в литературе появились различные, более точные нежели стандартные методы МР м.п.

использующие явление трансфера магнетизации (МТИ). Исследования МР с применением новых техник, в том числе МТИ, указывают на присутствие в белом веществе мозга у больных шизофренией, деликатных изменений. Эти последние трудно открывать только с помощью классического компьютерного метода МР. Метод МТИ опирается на эффекте снижения сигнала в результате трансфера магнетизации между количеством сатураторных протонов воды, связанной с микромолекулами (миелина и фосфолипидов клеточных оболочек) и количеством протонов свободной воды. Это явление, то может быть использовано косвенно для оценки структуральной интегральности белого вещества мозга, а также серого вещества. Кроме того, этот метод может позволить на определение мелких изменений в мозговой ткани.

### **Bildgebung mit der Anwendung von Transfer der Magnetisierung - eine neue Methode der Beurteilung des Großhirngewebes in Schizophrenie**

#### **Zusammenfassung**

Die strukturellen Anomalien im Großhirn bei Schizophrenkranken wurden schon längst bestätigt, indem man neuropathologische Untersuchungen, Pneumocephalographie, Computertomographie und magnetische Resonanz benutzte. Es wurden die Volumendefekte der grauen Substanz hauptsächlich im Bereich der Stirn- und Schläfenlappen und die Verringerung des ganzen Großhirnvolumens und die Vergrößerung seiner Vertikel festgestellt. Bei den Studien an dem Volumen der weißen Substanz wurden die Defekte ihres Volumens nicht nachgewiesen. Aber die strukturellen Veränderungen treten nicht immer auf und die konventionelle magnetische Resonanz, sogar mit hoher Bildauflösung, ist nicht imstande kleine Veränderungen zu zeigen, die von funktioneller Bedeutung sein können. In den letzten Jahren erschienen unterschiedliche, mehr empfindlich als Standardmethoden, Methoden der Bildgebung bei der MR, u.a. mit der Anwendung von Transfer der Magnetisierung (MTI). Die magnetische Resonanz mit der Anwendung neuer Techniken, darunter MTI, zeigt darauf, dass es in der weissen Gehirnschubstanz der schizophreneren Personen kleine Veränderungen gibt, die mit der klassischen magnetischen Resonanz nicht zu entdecken sind. MTI stützt sich auf die Signalsenkung infolge von Transfer der Magnetisierung zwischen der Gruppe der saturierten Wasserprotonen, die an Makromoleküle gebunden sind (Myeline, Phospholipide der Zellhaut) und der Gruppe der Protonen des freien Wassers. Diese Erscheinung kann indirekt für die Beurteilung der strukturellen Integrität der weissen und grauen Substanz benutzt werden und kleine Veränderungen im Gehirngewebe sichtbar machen.

### **La technique de MRI (Magnetic transfer imaging) – nouvelle méthode d'examiner le tissu cérébral des schizophrènes**

#### **Résumé**

Les anomalies structurales du cerveau des schizophrènes sont notées depuis longtemps dans les examens suivants : neuropathologiques, pneumocephalographiques, tomographiques, MRI. On a observé les réductions de la substance grise dans les régions frontales et temporales et la diminution du volume total du cerveau et l'augmentation de ses ventricules. Pourtant on n'a pas observé de réduction du volume de la substance blanche. Les changements structuraux ne sont pas toujours présents dans l'examen classique de MRI car cette technique n'est pas capable de détecter les minimes changements important pour le fonctionnement de la cervelle. Les techniques nouvelles de MRI par ex. MTI (magnetic transfer imaging) indiquent la présence de ces changements minimes dans la substance blanche des schizophrènes. La technique de MTI base sur la diminution de l'intensité du signal à cause du transfert de magnétisation des protons saturés de l'eau, liés avec les macromolécules de myéline et des phospholipides des membranes cellulaires, et les protons de l'eau libre. Ce phénomène peut donc servir à estimer l'intégralité structurale de la substance grise et blanche et à détecter les changements minimes du tissu cérébral.

### Piśmiennictwo

1. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. *Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2000;157 (1): 16–25.
2. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federman EB, Chase GA, Barta PE, Pearlson GD. *Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1994;151 (6): 842–848.
3. Sullivan EV, Lim KO, Mathalon D, Marsh L, Beal DM, Harris D, Hoff AL, Faustman WO, Pfefferbaum A. *A profile of cortical gray matter volume deficits characteristic of schizophrenia*. Cereb. Cort. 1998; 8 (2): 117–124.
4. Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS Jr, Faraone SV, Tsuang MT. *Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging*. Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56 (6): 537–547.
5. Wright IC, Sharma T, Ellison ZR, McGuire PK, Friston KJ, Brammer MJ, Murray RM, Bullmore ET. *Supra-regional brain systems and the neuropathology of schizophrenia*. Cereb. Cort. 1999; 9 (4): 366–378.
6. Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, Federman EB, Chase GA, Petty RG, Tien AY. *Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 1997; 41 (1): 1–14.
7. Lawrie SM, Abukmeil SS. *Brain abnormality in schizophrenia: a systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies*. Brit. J. Psychiatry 1998; 172: 110–120.
8. Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray R, McGuire PK. *Mapping of grey matter changes in schizophrenia*. Schizophr. Res. 1999; 35: 1–14.
9. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. *Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia*. N. Engl. J. Med. 1990; 322: 789–794.
10. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, McCarley RW. *Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study*. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 604–612.
11. Marsh L, Suddath RL, Higgins N, Weinberger DR. *Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness*. Schizophr. Res. 1994; 11: 225–238.
12. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F. *Brain morphology and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures*. Arch. Gen. Psychiatry 1992; 49: 921–926.
13. Pakkenberg B. *Post-mortem study of chronic schizophrenic brains*. Brit. J. Psychiatry 1987; 151: 744–752.
14. Pakkenberg B. *Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics*. Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47: 1023–1028.
15. Pakkenberg B. *The volume of the mediodorsal thalamic nucleus in treated and untreated schizophrenics*. Schizophr. Res. 1992; 7: 95–100.
16. Danos P, Baumann B, Bernstein HG, Franz M, Stauch R, Northoff G, Krell D, Falkai P, Bogerts B. *Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: selective decrease of parvalbumin-immunoreactive thalamocortical projection neurons*. Psychiatry Res. 1998; 82: 1–10.
17. Heckers S, Heinsen H, Heinsen Y, Beckmann H. *Cortex, white matter, and basal ganglia in schizophrenia: a volumetric postmortem study*. Biol. Psychiatry 1991; 29 (6): 556–566.
18. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. *A review of MRI findings in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2001; 49 (1–2): 1–52.

19. Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV, Brown BW, Pfefferbaum A. *Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1992; 49 (3): 195–205.
20. Harvey I, Ron MA, du Boulay G, Wicks D, Lewis SW, Murray RM. *Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging*. Psychol. Med. 1993; 23: 591–604.
21. Lim KO, Sullivan EV, Zipursky RB, Pfefferbaum A. *Cortical gray matter volume deficits in schizophrenia: a replication*. Schizophr. Res. 1996; 20: 157–164.
22. Persaud R, Russow H, Harvey I, Lewis SW, Ron M, Murray RM, du Boulay G. *Focal signal hyperintensities in schizophrenia*. Schizophr. Res. 1997; 27: 55–64.
23. Stevens JR. *Neuropathology of schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1982; 39: 1131–9.
24. Jellinger K. *Neuromorphological background of pathochemical studies in major psychoses*. W: Beckmann H, Riederer P, red. *Pathochemical markers in major psychoses*. Berlin: Springer; 1985, s. 1–23 [cyt. wg poz. 54].
25. Bruton CJ, Crow TJ, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, Roberts GW. *Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study*. Psychol. Med. 1990; 20: 285–304.
26. Riederer P, Gsell W, Calza L, Franzek E, Jungkunz G, Jellinger K, Reynolds GP, Crow T, Cruz-Sanchez FF, Beckmann H. *Consensus on minimal criteria of clinical and neuropathological diagnosis of schizophrenia and affective disorders for post-mortem research*. J. Neural. Transm. Gen. Sect. 1995; 102: 255–264.
27. Johnstone EC, Bruton CJ, Crow TJ, Frith CD, Owens DG. *Clinical correlates of postmortem brain changes in schizophrenia: decreased brain weight and length correlate with indices of early impairment*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994; 57: 474–479.
28. Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Degreef G, Ashtari M, Alvir JM, Snyder PJ, Lieberman JA. *Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1994; 151 (10): 1437–1447.
29. Bagary MS, Symms MR, Barker GJ, Mutsatsa SH, Joyce EM, Ron MA. *Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging*. Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60 (8): 779–788.
30. Wolff SD, Balaban RS. *Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo*. Magn. Reson. Med. 1989; 10 (1): 135–144.
31. Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. *Magnetization transfer in MRI: a review*. NMR Biomed. 2001; 14: 57–64.
32. Sled JG, Pike GB. *Quantitative imaging of magnetization transfer exchange and relaxation properties in vivo using MRI*. Magn. Reson. Med. 2001; 46: 923–931.
33. Dousset V, Grossman RI, Ramer KN, Schnall MD, Young LH, Gonzalez-Scarano F, Lavi E, Cohen JA. *Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging*. Radiol. 1992; 182: 483–491.
34. Brochet B, Dousset V. *Pathological correlates of magnetization transfer imaging abnormalities in animal models and humans with multiple sclerosis*. Neurol. 1999; 53(supl. 3): 12–17.
35. Van Buchem MA, Mc Gowan JC, Kolson DL, Polansky M, Grossman RI. *Quantitative volumetric magnetization transfer analysis in multiple sclerosis: estimation of macroscopic and microscopic disease burden*. Magn. Reson. Med. 1996; 36: 632–636.
36. Filippi M, Campi A, Dousset V, Baratti C, Martinelli V, Canal N, Scotti G, Comi G. *A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis*. Neurol. 1995; 45 (3, Pt 1): 478–482.
37. Van Waesberghe JH, Kamphorst W, de Groot CJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, Lycklama a Nijeholt GJ, van der Valk P, Polman CH, Thompson AJ, Barkhof F. *Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability*. Ann. Neurol. 1999; 46: 747–754.

38. Dehmeshki J, van Buchem MA, Bosma GPT, Huizinga TWJ, Tofts PS. *Systemic lupus erythematosus: diagnostic application of magnetization transfer ratio histograms in patients with neuropsychiatric symptoms – initial results*. Radiol. 2002; 222: 722–728.
39. Iannucci G, Dichgans M, Rovaris M, Brüning R, Gasser T, Giacomotti L, Yousry TA, Filippi M. *Correlations between clinical findings and magnetization transfer imaging metrics of tissue damage in individuals with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*. Stroke 2000; 32: 643–648.
40. Dousset V, Armand JP, Lacoste D, Mieze S, Letenneur L, Dartigues JF, Caill JM. *Magnetization transfer study of HIV encephalitis and progressive multifocal leukoencephalopathy*. Am. J. Neuroradiol. 1997; 18: 859–901.
41. Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Takasaki M, Shindo H, Abe K. *Magnetisation transfer measurements of the subcortical grey and white matter in Parkinson's disease with and without dementia and in progressive supranuclear palsy*. Neuroradiol. 2001; 43: 542–546.
42. Van der Flier WM, van den Heuvel DM, Weverling-Rijnsburger AW, Spilt A, Bollen EL, Westendorp RG, Middelkoop HA, van Buchem MA. *Cognitive decline in AD and mild cognitive impairment is associated with global brain damage*. Neurol. 2002; 59 (6): 874–879.
43. Van der Flier WM, van den Heuvel DM, Weverling-Rijnsburger AW, Bollen EL, Westendorp RG, van Buchem MA, Middelkoop HA. *Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease*. Ann. Neurol. 2002; 52 (1): 62–67.
44. Foong J, Maier M, Barker GJ, Brocklehurst S, Miller DH, Ron MA. *In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetisation transfer imaging*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; 68: 70–74.
45. Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. *Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex*. Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55: 215–224.
46. Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Woermann FG, Miller DH, Ron MA. *Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging*. Brain 2001; 124: 882–892.
47. Zipursky RB, Lambe EK, Kapur S, Mikulis DJ. *Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis*. Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55 (6): 540–546.
48. Heckers S. *Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia*. Hippocamp. 2001; 11 (5): 520–528.
49. De Lisi LE, Stritzke P, Riordan H, Holan V, Boccio A, Kushner M, McClelland J, Van Eyl O, Anand A. *The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome*. Biol. Psychiatry 1992; 31 (3): 241–254.
50. Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, Wiest R, Ozdoba C, Federspiel A, Strik WK, Buri C, Schroth G, Kiefer C. *The amygdala in schizophrenia: a trimodal magnetic resonance imaging study*. Neurosc. Lett. 2005; 375 (3): 151–156.
51. Kiefer C, Slotboom J, Buri C, Gralla J, Remonda L, Dierks T, Strik WK, Schroth G, Kalus P. *Differentiating hippocampal subregions by means of quantitative magnetization transfer and relaxometry: preliminary results*. Neuroim. 2004; 23 (3): 1093–1099.
52. Bagary MS, Hutton SB, Symms MR, Barker GJ, Mutsatsa SH, Barnes TR, Joyce EM, Ron MA. *Structural neural networks subserving oculomotor function in first-episode schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2004; 56 (9): 620–627.

Adres: Adam Zaborowski,  
Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego  
i Zaburzeń Psychotycznych  
(d. I Klinika Psychiatryczna) Uniwersytetu Medycznego  
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10

Otrzymano: 24.10.2005  
Zrecenzowano: 20.10.2006  
Przyjęto do druku: 15.12.2006