

Ocena zaburzeń struktury istoty białej ocenianych w badaniach traktograficznych i zaburzeń pamięci operacyjnej u chorych na schizofrenię o wczesnym początku i ich krewnych pierwszego stopnia

Evaluation of white matter structure changes, as assessed in tractography, and cognitive dysfunctions in patients with early onset schizophrenia and their first-degree relatives

Marta Gawłowska-Sawosz¹, Agnieszka Paweńczyk², Piotr Gębski³, Tomasz Paweńczyk², Dominik Strzelecki², Jolanta Rabe-Jabłońska²

¹Fundacja SYNAPSIS w Warszawie

²Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych UM w Łodzi

³Centralny Ośrodek Egzaminacyjny Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi

Summary

Aim. The aim of the project was to assess the differences in the white matter (WM) fiber structure between patients with early onset schizophrenia (EOS), their first degree relatives and controls using Fractional Anisotropy (FA), and an independent evaluation of the severity of working memory disturbances in the study groups.

Methods. The study included 20 patients diagnosed with paranoid EOS (diagnosed before the age of 18), a group of 20 parents of patients, matched for gender, and 18 healthy controls. All study participants were examined with Diffusion Tensor Imaging (DTI, 1.5 T) and selected neuropsychological tests to assess working memory, immediate memory and attention (Trail Making Test parts A and B: TMT-A and TMT-B, Digit Span Forward and Backward).

Results. No significant differences in FA parameters were found between the analyzed groups. The group of patients took significantly longer to perform the TMT-A and TMT-B than the control group, and achieved worse outcomes in Digit Span tests. The relatives of the patients achieved lower scores in Digit Span tests and needed more time to perform TMT-B

compared to controls. There were no significant differences between all groups in terms of the number of errors when performing TMT-A and TMT-B.

Conclusions. The results of our study indicate a reduction in the capacity of immediate memory, working memory, cognitive plasticity and divided attention, both in EOS patients and their first degree relatives compared to healthy subjects. The reported neuropsychological deficits were not reflected in WM integrity, as assessed with FA.

Słowa kluczowe: schizofrenia o wczesnym początku, istota biała, traktografia, funkcje poznawcze

Key words: early onset schizophrenia, white matter, tractography, cognitive functions

Wstęp

Patogeneza schizofrenii nadal pozostaje nie w pełni wyjaśniona, jednak wiele danych przemawia za słuszością hipotezy neurorozwojowej. Zgodnie z jej głównymi założeniami schizofrenia wynika z deficytów strukturalnych w mózgu oraz dysfunkcyjnej aktywności obwodów neuronalnych, których przyczyną są nieprawidłowości powstałe we wczesnych etapach rozwoju OUN.

Objawy choroby, występujące w późniejszym wieku, uważane są za kliniczną manifestację nieprawidłowości strukturalnych i – wtórnych do nich – zaburzeń czynnościowych w określonych obwodach neuronalnych [1]. Coraz częściej podkreśla się możliwy udział istoty białej (white matter – WM) w patogenezie schizofrenii. Nieprawidłowo przebiegające procesy mielinizacji i/lub migracji neuronalnej mogą przyczynić się do powstawania dysfunkcyjnej sieci neuronalnej i stanowić podłoże rozwoju osiowych objawów schizofrenii [2].

Dowodów na obecność nieprawidłowych połączeń neuronalnych w schizofrenii dostarczają badania z zastosowaniem stosunkowo nowych technik neuroobrazowania: rezonansu tensora dyfuzji (DTI) oraz 3D-DTI (traktografii), umożliwiających nieinwazyjny wgląd w anatomię szlaków istoty białej *in vivo* [3]. W ocenie różnic pomiędzy populacjami badanymi DTI stosuje się kilka metod analizy danych. Najczęściej wykorzystywane to: analiza oparta na woksela (voxel-based analysis – VBA) – zautomatyzowana i pozwalająca na ocenę stopnia dyfuzji tkanek jednocześnie w obrębie całego mózgowia oraz analiza obszarów zainteresowania (region of interest – ROI) – pozwalająca na precyzyjną ocenę stopnia dyfuzji w wyznaczonych hipotetycznie lokalizacjach oraz rekonstrukcję przebiegu szlaków nerwowych (traktografia), ale mało powtarzalna i czasochłonna [3].

W schizofrenii najbardziej powtarzalne wyniki uzyskane techniką DTI dotyczą zmniejszenia wskaźnika anizotropii frakcyjnej (FA) w okolicach przedczołowych, płatach skroniowych oraz włóknach łączących te regiony (w tym pęczków łukowatego i haczykowatego oraz zakrętu obręczy) [4]. Niejednoznaczne dane dotyczą nieprawidłowości obserwowanych w obrębie ciała modzelowego, torebki wewnętrznej oraz mózdzku [4].

Korelacja anizotropii frakcyjnej z parametrami klinicznymi potwierdza dodatni związek pomiędzy stopniem redukcji anizotropii w poszczególnych regionach a nasileniem objawów choroby i wynikami leczenia [5]. Wykazano także, że zmniejszenie FA koreluje z nasileniem objawów negatywnych, stopniem impulsywności i nasileniem

agresji [6, 7]. Zmniejszenie FA w obrębie połączeń czołowo-skroniowych koreluje z nasileniem zaburzeń funkcji wykonawczych w odniesieniu do zakrętu obręczy [8], zaburzeń pamięci deklaratywno-epizodycznej w przypadku pęczka haczykowatego [8] oraz gorszymi wynikami testów pamięci semantycznej, powiązanymi z zaburzeniami struktury sklepienia [9].

W większości przeprowadzonych badań z udziałem osób chorujących na schizofrenię stwierdzono deficyty w badaniach neuropsychologicznych. U pacjentów stwierdzono więcej zaburzeń neuropoznawczych w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, dobraną pod względem ilorazu inteligencji (II) [10, 11]. Istnieją również publikacje, których autorzy sugerują, iż wyniki badań neuropsychologicznych 27% chorych na schizofrenię pozostają w granicach normy [12], chociaż wynik ten, zdaniem Kremena i wsp. [10], może być efektem pominięcia porównania z szacowanym przedchorobowym II osób badanych.

W literaturze poruszającej problematykę deficytów neuropsychologicznych u osób chorych na schizofrenię opisuje się zarówno obniżenie globalnego II ($d = 0,98$), jak i wykonawczego II w porównaniu z werbalnym II [13]. Ponadto w badaniach osób chorych na schizofrenię wykazano istnienie deficytów: uwagi ($d = 0,66-1,16$), werbalnej ($d = 1,20-1,22$) i niewerbalnej ($d = 0,74-1,03$) pamięci epizodycznej [13, 14], pamięci operacyjnej ($d = 0,8-1,1$) [14, 15], płynności werbalnej ($d = 0,83-1,41$) [13], szybkości psychomotorycznej ($d = 1,57$) [16] oraz funkcji wykonawczych ($d = 0,88$) [13].

Aktualnie dominuje pogląd, iż zaburzenia procesów poznawczych, szczególnie pamięci operacyjnej, są cechą pierwotną schizofrenii i pojawiają się jeszcze przed aktywną fazą choroby [17]. Zakłócenia w zakresie funkcji wykonawczych oraz procesów uwagowych obserwowano u dzieci osób chorujących [18], a obniżoną szybkość przetwarzania informacji u krewnych pierwszego stopnia [19]. W generowaniu dysfunkcji pamięci operacyjnej największe znaczenie mają zaburzenia w obrębie grzbietowo-bocznej kory czołowej [20].

Prawdopodobnie dla prawidłowego funkcjonowania pamięci operacyjnej niezwykle ważne (ze względu na nieodzowne współdziałanie pamięci operacyjnej z procesami uwagi, pamięci krótkotrwałej i trwałej) są zarówno obwody łączące korę przedczołową z innymi strukturami, jak również zaburzenia rozwojowe obecne w obszarze hipokampa i jego połączeń z korą czołową.

W porównaniu z osobami niespokrewnionymi, wśród krewnych chorych na schizofrenię częściej stwierdza się obecność nieprawidłowości w obrębie struktury istoty białej [21], choć dane te znajdują potwierdzenie nie we wszystkich dostępnych badaniach [22]. Bardzo niewiele wiadomo na temat znaczenia funkcjonalnego zaburzeń struktury WM w tej grupie.

Cel

Celem niniejszego projektu jest ocena różnic ilościowych zaburzeń struktury włókien istoty białej, mierzonych miarą wartości FA, pomiędzy grupą badaną chorych na schizofrenię, ich krewnych pierwszego stopnia i grupą kontrolną oraz ocena

stopnia nasilenia zaburzeń pamięci operacyjnej w badanych grupach. Niezależnie, skoncentrowano się na próbie określenia parametrów morfologicznych stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych oraz funkcjonalnych ocenianych za pomocą testów neuropsychologicznych, które mogą świadczyć o wyższej podatności na rozwój schizofrenii.

Material i metody

Grupy badane

Do badania włączono 20 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej postawionym przed ukończeniem 18 r.ż. (EOS) na podstawie kryteriów DSM-IV. Diagnoza EOS była potwierdzona oceną kliniczną przeprowadzoną przez dwóch niezależnych psychiatrów z wykorzystaniem polskiej wersji CIDI (Composite International Diagnostic Interview).

Z badania wyłączono pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi, pozytywnym wywiadem w kierunku nadużywania alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie, potwierdzonym w wywiadzie urazem głowy z utratą przytomności, padaczką lub innymi poważnymi schorzeniami neurologicznymi lub somatycznymi. Wszyscy pacjenci w trakcie badania pozostawali w stabilnym stanie psychicznym i byli leczeni lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji. Pacjentów rekrutowano z Oddziału Klinicznego oraz Przychodni Przeszpitalnej Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi.

Drugą grupę badaną stanowili krewni pierwszego stopnia (rodzice) rekrutowanych pacjentów z postawionym rozpoznaniem EOS. Aby uniknąć dodatkowej różnicy w wynikach testów neuropsychologicznych, do badania włączono rodzica tej samej płci co badany pacjent (wyniki badań są niejednoznaczne, ale niektóre wskazują na wpływ płci na wyniki Testu Łączenia Punktów (TMT) i Testu Powtarzania Cyfr (podtest WAIS-R) [23]).

Grupę kontrolną stanowiła 18-osobowa grupa osób zdrowych, porównywalna do grupy badanych pacjentów z rozpoznaniem EOS pod względem wieku, płci, rasy i statusu socjoekonomicznego. Badani z grupy kontrolnej nie mieli stwierdzonych żadnych zaburzeń z osi I (DSM-IV) ocenianych za pomocą standaryzowanego wywiadu CIDI, żadnych stwierdzonych zaburzeń psychicznych wśród krewnych pierwszego stopnia, mieli negatywny wywiad w kierunku nadużywania alkoholu, substancji psychoaktywnych, poważnych chorób somatycznych. Grupę kontrolną stanowili wolontariusze rekrutowani spośród studentów kierunków medycznych oraz zdrowych dzieci pracowników Kliniki. Wszyscy badani byli rasy kaukaskiej. Szczegółowe dane demograficzne przedstawia tabela 1.

Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr zgody RNN/112/10/KE). Wszyscy badani wyrazili pisemną zgodę na udział po przedstawieniu im wszystkich kwestii związanych z uczestnictwem w badaniu. Od pacjentów niepełnoletnich uzyskano zgodę równoległą (powyżej 16 r.ż.) lub zastępczą (< 16 r.ż.).

Traktografia

Wszystkie badania MRI zostały wykonane w NZOZ Diagnostyka Medyczna Księży Młyn w Łodzi przy użyciu aparatu 1.5T General Electric SIGNA HDi System (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Dane dotyczące dyfuzyjności tkanek pozyskano za pomocą płaskiej, jednostrzałowej sekwencji echo w przednio-tylnej płaszczyźnie spoidła. Gradienty dyfuzji były pozyskane wzdłuż 25 nierównoległych kierunków ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) i dwóch bez obciążenia dyfuzyjności ($b = 0$). Pozyskano 27 sąsiadujących osiowych przekrojów o grubości 5 mm, bez przerw pomiędzy nimi. Zastosowano następujące parametry akwizycji: czas echa (echo time) TE = 103,5 ms, czas powtórzenia (repetition time) TR = 8500 ms, pole widzenia = 30 cm, liczba wzbudzeń (number of excitations) NEX = 1, macierz = 128×128 .

Dodatkowo wykonano skany morfologiczne dla określenia zależności anatomicznych. Wykonano obrazy T1 i T2 zależne w płaszczyznach: strzałkowej, wieńcowej i osiowej. Parametry pozyskiwania obrazów T1 zależnych były następujące: TE = 5 ms, TR = 24 ms, NEX = 2, FOV = $26 \times 19,5$ cm, grubość warstwy = 1,5 cm, macierz = 256×192 . Dla obrazów T2 zależnych przyjęto następujące parametry: TR = 3000 ms, TE = 96 ms, NEX = 1, FOV = 26×26 i macierz = 256×192 .

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

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

Każdy obraz oceniało dwóch specjalistów radiologów pod kątem jakości obrazu i prawidłowości umiejscowienia ROIs. Prawidłowa pozycja ROIs była potwierdzona przez ich zobrazowanie na obrazach anizotropii i kolorowanych mapach kierunków.

Funkcje poznawcze

Do oceny wybranych funkcji poznawczych wykorzystano podtest WAIS-R Powtarzanie Cyfr wprost i wspak oraz Test Łączenia Punktów wersja A i B. Powtarzanie Cyfr wprost jest testem mierzącym zakres pamięci bezpośredniej, a także koncentrację uwagi [24]. Natomiast Test Powtarzania Cyfr wspak pozwala ocenić pamięć operacyjną [25]. Osoba badana ma za zadanie powtórzyć cyfry wprost kolejno, zaczynając od trzech do dziewięciu, i wspak od dwóch do ośmiu [25]. Test Łączenia Punktów służy do oceny uwagi, szybkości psychomotorycznej oraz plastyczności poznawczej i zdolności przełączania się z jednej kategorii na drugą [25, 26]. Obie wersje wymagają zdolności śledzenia wzrokiem sekwencji ruchów oraz szybkości psychomotorycznej,

a wersja B dodatkowo wymaga podzielności uwagi [25, 26]. Osoba badana ma za zadanie narysować linię łączącą cyfry od 1 do 25 (Wersja A) oraz naprzemiennie cyfry od 1 do 13 i litery od A do L (Wersja B).

Analiza statystyczna

W analizie statystycznej zgromadzonych danych wykorzystano metody opisowe oraz wnioskowania statystycznego. Oceniano zgodność rozkładów zmiennych ilościowych z rozkładem normalnym wykorzystując test Shapiro-Wilka. Ze względu na istnienie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie wieku, występowanie istotnych korelacji pomiędzy wiekiem a zmiennymi zależnymi ocenianymi w badaniu (anizotropia frakcyjna, sprawność funkcji poznawczych), a także opisywane we wcześniejszych badaniach związek wieku z parametrami ocenianymi za pomocą traktografii [27, 28], analizę statystyczną zmiennych zależnych wykonano za pomocą metody analizy kowariancji (ANCOVA). Do modelu ANCOVA włączono zmienną wiek jako współzmienną ciągłą, a następnie oceniano istotność różnic w zakresie anizotropii frakcyjnej oraz zmiennych oceniających sprawność wybranych funkcji poznawczych w analizowanych grupach przy kontrolowaniu wpływu zmiennej wiek. Dla zmiennych dyskretnych obliczano częstość występowania poszczególnych poziomów zmiennych w analizowanych grupach. Ze względu na niespełnienie założeń dla testu χ^2 , istotność różnic częstości dla zmiennych dyskretnych oceniano za pomocą testu dokładnego Fishera.

Wyniki

Charakterystykę badanej populacji przedstawia tabela 1. Analizowane grupy różniły się istotnie w zakresie wieku. Wiek krewnych pierwszego stopnia był istotnie wyższy w porównaniu z grupą osób chorych na schizofrenię oraz grupą kontrolną. Z powyższego powodu włączono zmienną wiek jako współzmienną ciągłą do analizy istotności różnic zmiennych zależnych ocenianych w badaniu.

W modelu ANCOVA nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie anizotropii frakcyjnej. Istotne różnice pomiędzy grupami obserwowano dla zmiennych oceniających sprawność wybranych funkcji poznawczych, tj. czasu wykonania testów TMT-A i TMT-B oraz Powtarzania Cyfr wprost i wspak. Grupa osób chorych na schizofrenię wykonywała test TMT-A istotnie dłużej niż grupa kontrolna. W zakresie czasu wykonania testu TMT-B obserwowano istotne różnice pomiędzy grupą kontrolną a grupą krewnych pierwszego stopnia i chorych na schizofrenię. Osoby chore i krewni pierwszego stopnia wykonywali test TMT-B istotnie dłużej niż osoby z grupy kontrolnej. Sprawność powtarzania cyfr wprost i wspak okazała się być w badaniu istotnie niższa w grupach krewnych pierwszego stopnia oraz chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie liczby błędów przy wykonywaniu testu TMT-A i TMT-B. Statystyki opisowe wraz z oceną istotności różnic wyników uzyskanych w poszczególnych grupach przedstawia tabela 2.

Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji

Zmienna	Kontrolna n = 18	Krewny I st. n = 20	Schizofrenia n = 20	Statystyka	P
Zmienne ilościowe; średnia (SD)					
Wiek (lata)	18,5 (3,348)	48,3 (7,575)	19,45 (3,734)	200,296 ^a	< 0,001 ^{c,d}
P-PANSS	-	-	15,0 (3,930)	-	-
N-PANSS	-	-	22,2 (4,740)	-	-
G-PANSS	-	-	38,85 (6,930)	-	-
T-PANSS	-	-	75,85 (12,43)	-	-
Zmienne jakościowe; n (%)					
Płeć żeńska	8 (44,4)	9 (45,0)	9 (45,0)	0,071 ^b	1,0
Wykształcenie					
Podstawowe	6 (33,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	32,979 ^b	< 0,001
Gimnazjalne	2 (11,1)	0 (0,0)	12 (60,0)		
Zawodowe	0 (0,0)	4 (20,0)	0 (0,0)		
Średnie	10 (55,6)	12 (60,0)	7 (35,0)		
Wyższe	0 (0,0)	3 (15,0)	1 (5,0)		

p – wartość dwustronnego prawdopodobieństwa testowego, T-PANSS – wynik w skali PANSS (Skala Zespołu Pozytywnego i Negatywnego), P-PANSS – podskala objawów pozytywnych, N-PANSS – podskala objawów negatywnych, G-PANSS – poskala psychopatologii ogólnej, ^a – wartość statystyki F w analizie kowariancji (ANCOVA), ^b – wartość statystyki testu dokładnego Fishera, Istotność różnic post-hoc: ^c – Kontrola vs. Krewny pierwszego stopnia.; ^d – Krewny pierwszego stopnia vs. Schizofrenia

Tabela 2. Ocena istotności różnic w zakresie sprawności wybranych funkcji poznawczych oraz zmiennych ocenianych w traktografii

Zmienna	Grupa (średnia, SD)			ANCOVA		Eta ²
	Kontrolna n = 18	Krewny I st. n = 20	Schizofrenia n = 20	F	p	
Anizotropia frakcyjna (FA)						
ARC_right	0,5048 (0,038)	0,4856 (0,052)	0,4857 (0,077)	0,501	0,608	-
ARC_left	0,4976 (0,06)	0,5239 (0,057)	0,4992 (0,088)	0,644	0,529	-
cingulum_R_ant	0,2953 (0,054)	0,3253 (0,059)	0,3192 (0,061)	0,964	0,388	-
cingulum_R_mid	0,4198 (0,055)	0,4425 (0,066)	0,4312 (0,086)	0,129	0,879	-
cingulum_R_post	0,3821 (0,039)	0,4104 (0,062)	0,3805 (0,071)	0,946	0,394	-
cingulum_L_ant	0,3347 (0,037)	0,3574 (0,067)	0,3195 (0,059)	0,387	0,681	-
cingulum_L_mid	0,4572 (0,092)	0,4956 (0,069)	0,472 (0,074)	0,423	0,518	-
cingulum_L_post	0,3943 (0,06)	0,4029 (0,077)	0,3597 (0,071)	0,053	0,818	-
CC_R_forceps_minor	0,4142 (0,061)	0,3884 (0,043)	0,3716 (0,058)	2,905	0,063	-

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

CC_R_genu	0,6809 (0,118)	0,702 (0,0826)	0,6897 (0,093)	0,063	0,939	-
CC_R_trunc	0,6541 (0,072)	0,6516 (0,076)	0,6091 (0,136)	0,974	0,384	-
CC_R_splenium	0,7472 (0,058)	0,7773 (0,065)	0,7567 (0,098)	0,313	0,733	-
CC_R_forceps_major	0,4545 (0,079)	0,4379 (0,07)	0,4153 (0,071)	1,395	0,257	-
CC_L_forceps_minor	0,3989 (0,062)	0,3905 (0,041)	0,3736 (0,054)	1,178	0,316	-
CC_L_genu	0,681 (0,118)	0,702 (0,083)	0,670 (0,093)	0,063	0,939	-
CC_L_trunc	0,6478 (0,069)	0,6664 (0,073)	0,6374 (0,115)	0,079	0,924	-
CC_L_splenium	0,7472 (0,058)	0,7772 (0,064)	0,7566 (0,098)	0,313	0,733	-
CC_L_forceps_major	0,4505 (0,091)	0,453 (0,074)	0,4421 (0,097)	0,175	0,84	-
Capsule_R_ant_limb	0,4694 (0,054)	0,5194 (0,049)	0,4701 (0,081)	0,727	0,488	-
Capsule_R_post_limb	0,6081 (0,033)	0,611 (0,034)	0,6171 (0,045)	0,809	0,451	-
Capsule_R_ext	0,3181 (0,038)	0,339 (0,04)	0,3197 (0,049)	1,084	0,345	-
Capsule_L_ant_limb	0,4557 (0,059)	0,5241 (0,074)	0,4471 (0,076)	0,731	0,486	-
Capsule_L_post_limb	0,6047 (0,049)	0,6216 (0,045)	0,6111 (0,037)	0,465	0,630	-
Capsule_L_ext	0,3302 (0,037)	0,3704 (0,051)	0,3414 (0,045)	0,619	0,542	-
FX	0,3422 (0,046)	0,3381 (0,05)	0,3358 (0,054)	0,549	0,581	-
UNC_right	0,4633 (0,053)	0,4837 (0,057)	0,4373 (0,056)	2,457	0,095	-
UNC_left	0,4569 (0,07)	0,4837 (0,077)	0,4534 (0,069)	0,142	0,868	-
IFO_right	0,4952 (0,045)	0,485 (0,055)	0,4418 (0,094)	2,883	0,065	-
IFO_left	0,4934 (0,063)	0,5228 (0,067)	0,5093 (0,081)	0,586	0,56	-
Ocena funkcji poznawczych						
TMT_A_czas	25,556 (8,219)	33,7 (12,616)	39,4 (18,588)	4,689	0,013 ^b	0,148
TMT_A_lb	0,2778 (0,575)	0,25 (0,550)	0,30 (0,801)	0,181	0,835	-
TMT_B_czas	59,111 (22,98)	83,85 (27,062)	81,45 (34,854)	3,99	0,024 ^{a, b}	0,129
TMT_B_lb	0,9444 (1,862)	2,00 (3,584)	0,40 (1,046)	0,52	0,597	-
PC_wprost	7,1667 (2,093)	5,10 (1,410)	5,40 (1,314)	7,254	0,002 ^{a, b}	0,212
PC_wspak	6,0556 (2,6)	4,55 (1,538)	4,60 (1,353)	5,183	0,009 ^{a, b}	0,161

SD – odchylenie standardowe, p – wartość dwustronnego asymptotycznego prawdopodobieństwa testowego dla testu F; występowanie istotnych różnic pomiędzy grupami zaznaczono podkreśleniem, Eta² – miara siły obserwowanych efektów w analizie kowariancji (ANCOVA), ocena istotności różnic post-hoc: ^a – Kontrola vs. Krewny pierwszego stopnia, ^b – Kontrola vs. Schizofrenia, R – prawy, L – lewy, ant – przedni, midd – środkowy, post – tylny, ARC – pęczek łukowaty, CC – ciało modzelowate, UNC – pęczek łukowaty, IFO – pęczek czołowo-potyliczny dolny

Dyskusja

Jednym z celów powyższego badania była ocena i porównanie zmienności w obrębie istoty białej pomiędzy pacjentami z EOS, ich krewnymi pierwszego stopnia oraz zdrową

grupą kontrolną. Dodatkowo zależało nam na określeniu struktur WM o potencjalnym znaczeniu funkcjonalnym w schizofrenii. W części neuroobrazowej projektu nie udało się wykazać znamiennych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Regionami, dla których różnice wartości FA pomiędzy grupami były najbliższe istotności statystycznej, były: szczypeczki mniejsze ciała modzelowatego po stronie prawej ($p = 0,063$) oraz pęczek czołowo-potyliczny dolny prawy ($p = 0,065$). Uzyskane przez nas wyniki są rozbieżne z większością dostępnych badań obejmujących pacjentów o wczesnym początku schizofrenii [29–32] i krewnych osób z rozpoznaniem psychozy [21, 33–40]. Nasze wyniki były częściowo zgodne z wynikami Harmsa i wsp., którzy wykazali brak różnic w zakresie FA w grupie krewnych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii [22]. Wyniki na granicy istotności statystycznej, jakie uzyskano dla regionów szczypeczek mniejszych ciała modzelowatego po stronie prawej oraz prawego pęczka czołowo-potylicznego dolnego, są podobne do wyników badań innych zespołów (Clark i wsp. [36] oraz Knochel i wsp. [38]).

Metaanaliza wyników 15 badań przy użyciu DTI w schizofrenii potwierdziła obecność obszarów o zmniejszonej anizotropii frakcyjnej w 112 nienakładających się lokalizacjach. We wszystkich analizowanych badaniach znaczące zmiany FA wykazano w dwóch regionach: WM płata czołowego po stronie lewej – wypełnionego połączeniami pomiędzy płatem czołowym, wzgórzem i zakrętem obręczy oraz WM płata skroniowego po stronie lewej – z krzyżującymi się włóknami łączącymi płaty czołowe z wyspą, hipokampem, jądrem migdałowatym, płatem skroniowym i potylicznym [41]. Zmiany w powyższych regionach są stwierdzane zarówno w grupie wysokiego ryzyka rozwoju schizofrenii (UHR) [42], wśród pacjentów o krótkim przebiegu psychozy [43], jak również w interesującej nas grupie pacjentów o wczesnym początku objawów [29]. Sugeruje to ich obecność na wczesnych etapach rozwoju choroby i/lub jest wyrazem morfologicznej podatności na rozwój schizofrenii.

Metaanaliza 8 badań (łącznie 271 pacjentów), obejmujących pacjentów z pierwszym epizodem psychozy, dostarczyła częściowo spójnych wniosków. We wszystkich badaniach poddanych analizie, jako obszary o obniżonej anizotropii frakcyjnej wykazano głębokie regiony płatów czołowych po stronie prawej oraz płatów skroniowych po stronie lewej [44].

Stosunkowo niewiele badań DTI koncentruje się na grupie pacjentów z EOS. W badaniach w tej grupie wykazano m.in. niższe wartości FA w porównaniu z grupą kontrolną w obrębie prawej przedniej odnogi torebki wewnętrznej (ALIC), równocześnie sugerując, że zmiany te są zależne od płci badanych [30]. Niższe wartości FA w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną wykazano także dla szlaków korowo-rdzeniowych – obustronnie, lewego pęczka podłużnego dolnego oraz lewego pęczka czołowo-potylicznego dolnego. Obniżone wartości anizotropii trakcyjnej korelowały z gorszymi wynikami testów neuropsychologicznych w grupie pacjentów z EOS [31]. Niższe, w porównaniu z grupą kontrolną, wartości anizotropii frakcyjnej wykazano także w regionach kory kojarzeniowej płatów ciemieniowych (obustronnie), konarów mózdzku po stronie lewej [32] oraz zakrętu obręczy po stronie lewej [29]. W dotychczas największym badaniu DTI w tej grupie pacjentów opisano zmiany FA obustronnie w obrębie klinka (cuneus). Podobne wyniki uzyskano w grupie zdrowego rodzeństwa badanych pacjentów, co zinterpretowano jako przejaw wzmoczonej podatności na rozwój objawów psychozy w tej grupie [34].

W omawianym projekcie ocenialiśmy także zmiany FA w grupie rodziców badanych pacjentów z EOS. Większość dostępnych badań, przeprowadzonych w grupach krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, przedstawia wyniki uzyskane w niehomogennych grupach krewnych – najczęściej obejmujących rodzeństwo badanych pacjentów. Metaanaliza wyników 22 badań krewnych pacjentów z rozpoznaniem psychozy jako najbardziej powtarzalne wymienia zmiany integralności regionów WM w płatach czołowych, skroniowych oraz ciała modzelowatego [21]. W badaniach DTI obejmujących krewnych pierwszego stopnia pacjentów ze schizofrenią, wykorzystujących – stosowaną w naszym projekcie – ocenę FA dla poszczególnych ROIs, wykazano m.in. zmniejszenie FA w regionach: odnogi przedniej torebki wewnętrznej (obustronnie) [35], pęczka haczykowatego (obustronnie) [35], pęczka łukowatego – po stronie lewej [35], pęczka podłużnego dolnego oraz pęczka podłużnego górnego po stronie lewej [36], pęczka czołowo-potylicznego dolnego (obustronnie) [36], wieńca promienistego [37], ciała modzelowatego [38], zakrętu obręczy [33], włókien kojarzeniowych [33]. W wymienionych badaniach dla wszystkich ocenianych struktur wartości anizotropii frakcyjnej w grupie badanych krewnych pacjentów ze schizofrenią były pośrednie pomiędzy wynikami uzyskanymi w grupie pacjentów i zdrowej grupie kontrolnej. Takie wyniki mogą wskazywać na prawdopodobne podłoże genetyczne psychoz schizofrenicznych. Czynniki dziedziczne może decydować o rozwoju podatności na rozwój choroby poprzez wpływ na zmiany struktury i – prawdopodobnie – funkcji poszczególnych obszarów OUN.

W badaniach obejmujących rodzeństwo pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, obniżone wartości FA potwierdzono także dla istoty białej regionu klinka [34], przedśrodkowych obszarów płatów czołowych [39], kory przedczołowej po stronie lewej oraz hipokampa [40]. Powyższe wyniki nie potwierdziły się we wszystkich dostępnych badaniach. W niezależnych badaniach wykazano brak różnic w zakresie FA w grupie badanych krewnych pacjentów ze schizofrenią [22] lub wzrost tego parametru w grupie krewnych obustronnie w obrębie pęczka łukowatego [45] – przy równoczesnym braku różnic w zakresie FA z grupie chorych na schizofrenię [22, 45].

Trudności z porównaniem powyższych wyników z wynikami naszego projektu wynikają, między innymi, z braku dostępu do rezultatów podobnie zaprojektowanych badań (pacjenci z EOS vs. ich rodzice – dopasowani/zgodni pod względem płci z badanym pacjentem). Najczęściej porównania dotyczą zdrowego rodzeństwa pacjentów lub heterogennej grupy krewnych pierwszego stopnia. W dostępnym piśmiennictwie dla większości ocenianych przez nas ROIs wykazywano zmienności FA – zarówno w grupie pacjentów psychotycznych, jak i ich krewnych. Dane te pochodzą jednak głównie z analiz, w których nie różnicowano populacji pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii ze względu na wiek początku objawów choroby.

W przeprowadzonym przez nas badaniu oceniano również wybrane funkcje poznawcze. Stwierdzono istotnie dłuższy czas wykonania testu TMT-A przez pacjentów z EOS w porównaniu z osobami zdrowymi oraz TMT-B przez pacjentów z EOS i ich krewnych pierwszego stopnia w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto uzyskano różnice zarówno pomiędzy pacjentami z EOS, jak i ich bliskimi krewnymi, a osobami zdrowymi w Teście Powtarzania Cyfr wprost i wspak. Osoby z grupy EOS i krewni pierwszego stopnia uzyskali istotnie niższe wyniki w obu testach. Uzyskane rezulta-

ty sugerują niższą sprawność uwagi, pamięci operacyjnej oraz pojemności pamięci bezpośredniej zarówno u pacjentów z EOS, jak i ich krewnych pierwszego stopnia w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto wyniki świadczą o obniżonej szybkości psychomotorycznej, zdolności koordynacji wzrokowo-ruchowej, podzielności uwagi oraz plastyczności poznawczej u pacjentów z EOS i ich bliskich krewnych.

Uzyskane przez nas rezultaty pozostają w zgodzie z wynikami badań Moritza i wsp. oraz Zalli i wsp., wskazującymi na obniżenie wyników w teście TMT u pacjentów chorujących na schizofrenię [19, 46]. W przeciwieństwie do wyników Zalli i wsp., w naszym badaniu zdrowi krewni pierwszego stopnia uzyskali niższe wyniki w TMT – B w porównaniu z grupą kontrolną [19]. Może to być związane z opisywanym w literaturze obniżaniem szybkości wykonania TMT wraz z wiekiem [47, 48] oraz korelacją wykształcenia z wykonaniem TMT [49]. W naszym badaniu krewnymi pierwszego stopnia byli rodzice pacjentów z EOS, tworząc grupę istotnie starszą wiekiem i różniącą się wykształceniem (tab. 1). Ponadto zaobserwowane w naszym badaniu różnice pomiędzy krewnymi i grupą kontrolną dotyczyły jedynie TMT wersji B, nie obserwowaliśmy różnic w wersji A. Być może rezultaty te są związane ze zwiększonymi wymaganiami w zakresie szybkości psychomotorycznej i procesów wzrokowo-percepcyjnych wersji B w porównaniu z wersją A [26], a te korelują [47] z wiekiem badanych lub powiązaniem większych wymagań TMT-B ze starszym wiekiem badanych z grupy krewnych pierwszego stopnia. Hipotezy te wymagałyby jednakże weryfikacji w odrębnym badaniu.

Obniżenie wyników w teście Powtarzania Cyfr u pacjentów z EOS i ich krewnych pierwszego stopnia w porównaniu z osobami zdrowymi pozostaje w zgodzie z wynikami niektórych badań [50, 51]. Podobnych rezultatów dotyczących bliskich krewnych nie uzyskali Conklin i wsp. [52]. W ich badaniu zdrowi krewni pierwszego stopnia, w przeciwieństwie do uzyskanych przez nas wyników, nie różnili się od grupy kontrolnej wynikami Testu Powtarzania Cyfr wprost, różnili się, tak jak w naszym badaniu, wynikami Testu Powtarzania Cyfr wspak. Różnica ta może wynikać, podobnie jak w opisanym powyżej teście TMT, z powiązania wieku i wykształcenia z wykonaniem zarówno Testu Powtarzania Cyfr wprost, jak i wspak [53, 54].

Podstawowymi ograniczeniami naszego projektu były: stosunkowo nieliczna grupa badana – mniejsza w porównaniu z większością dostępnych badań w grupie EOS [30, 31, 34] oraz niepełna homogenność grupy badanej (m.in. w zakresie wykształcenia i nasilenia objawów choroby). W naszym badaniu grupy różniły się wiekiem i wykształceniem, co mogło wpłynąć na wyniki zarówno testów neuropsychologicznych [26, 53, 54], jak i badań neuroobrazowych [55, 56].

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych przez nas badań neuropsychologicznych wskazują na obniżenie wyników w zakresie pojemności pamięci bezpośredniej, pamięci operacyjnej, plastyczności poznawczej oraz podzielności uwagi zarówno u pacjentów z EOS, jak i ich krewnych pierwszego stopnia w porównaniu z osobami zdrowymi.

W naszym badaniu nie wykazaliśmy różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie koherencji istoty białej ocenianej miarą wartości FA. Sugeruje to brak zaburzeń

integralności struktur WM w grupie pacjentów z EOS oraz ich bliskich krewnych. Równocześnie stwierdzane w powyższych grupach różnice w wynikach testów neuropsychologicznych sugerują inną niż strukturalną przyczynę występujących deficytów u pacjentów z EOS i ich krewnych.

Znaczne rozbieżności wyników uzyskiwanych przez innych autorów oraz różna lokalizacja stwierdzanych zmian struktury WM w grupie pacjentów z EOS oraz ich krewnych sugerują potrzebę dalszych badań w tych grupach.

Większa liczebność badanych grup, uwzględnienie potencjalnego wpływu na parametry morfologiczne oraz neuropsychologiczne, m.in. wieku, poziomu wykształcenia oraz leków przeciwpsychotycznych, mogłyby korzystnie wpłynąć na rzetelność planowanych badań.

Biorąc pod uwagę rosnącą liczbę dostępnych badań DTI, zastosowanie łatwiejszej do replikacji oraz umożliwiającej równoczesną ocenę struktury całego mózgowia techniki analizy opartej na wkselach ułatwiłoby porównanie wyników pomiędzy poszczególnymi zespołami badaczy.

Przy obecnym stanie wiedzy niemożliwe jest wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat możliwego znaczenia funkcjonalnego stwierdzanych różnic integralności WM.

Piśmiennictwo

1. Gawłowska M. *Teoria neurorozwojowa*. W: Rabe-Jabłońska J, Kotlicka-Antczak M. red. *Ryzykowny stan psychiczny. Czy można zapobiegać schizofrenii?* Poznań: Termedia; 2012. s. 9–18.
2. Honey GD, Pomarol-Clotet E, Corlett PR, Honey RA, McKenna PJ, Bullmore ET. i wsp. *Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function*. *Brain* 2005; 128(11): 2597–2611.
3. Shizukuishi T, Abe O, Aoki S. *Diffusion tensor imaging analysis for psychiatric disorders*. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2013; 12(3): 153–159.
4. Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R. i wsp. *A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia*. *J. Psychiatr. Res.* 2007; 41(1–2): 15–30.
5. Mitelman SA, Torosjan Y, Newmark RE, Schneiderman JS, Chu KW, Brickman AM. i wsp. *Internal capsule, corpus callosum and long associative fibers in good and poor outcome schizophrenia: a diffusion tensor imaging survey*. *Schizophr. Res.* 2007; 92(1–3): 211–224.
6. Wolkin A, Choi SJ, Szilagyi S, Sanfilipo M, Rotrosen JP, Lim KO. *Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study*. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160(3): 572–574.
7. Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, Weiss E, Bilder RM, Lim KO. *Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study*. *Biol. Psychiatry* 2002; 52(1): 9–14.
8. Nestor PG, Kubicki M, Niznikiewicz M, Gurrera RJ, McCarley RW, Shenton ME. *Neuropsychological disturbance in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study*. *Neuropsychology* 2008; 22(2): 246–254.
9. Takei K, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Inoue H, Suga M. i wsp. *Disrupted integrity of the fornix is associated with impaired memory organization in schizophrenia*. *Schizophr. Res.* 2008; 103(1–3): 52–61.

10. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang MT. *Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and in normal volunteers*. Biol. Psychiatry 2001; 50(6): 453–462.
11. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O’Leary DS, Andreasen NC. *Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1999; 156(9): 1342–1348.
12. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS. *Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?* Neuropsychology 1997; 11(3): 437–446.
13. Heinrichs RW, Zakzanis KK. *Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence*. Neuropsychology 1998; 12(3): 426–445.
14. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. *Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis*. Am. J. Psychiatry 1999; 156(9): 1358–1366.
15. Lee J, Park S. *Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis*. J. Abnorm. Psychol. 2005; 114(4): 599–611.
16. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. *Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2007; 64(5): 532–542.
17. Elvevag B, Goldberg TE. *Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder*. Crit. Rev. Neurobiol. 2000; 14(1): 1–21.
18. Keshavan MS, Kulkarni S, Bhojraj T, Francis A, Diwadkar V, Montrose DM. i wsp. *Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients*. Front. Hum. Neurosci. 2010; 3: 62.
19. Zalla T, Joyce C, Szöke A, Schürhoff F, Pillon B, Komano O. i wsp. *Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia*. Psychiatry Res. 2004; 121(3): 207–217.
20. Geschwind DH, Iacoboni M. *Structural and functional asymmetries of the human frontal lobes*. W: Miller BL, Cummings JL. red. *The human frontal lobes: functions and disorders*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2007.
21. Arat HE, Chouinard VA, Cohen BM, Lewandowski KE, Öngür D. *Diffusion tensor imaging in first degree relatives of schizophrenia and bipolar disorder patients*. Schizophr. Res. 2015; 161(2–3): 329–339.
22. Harms MP, Akhter KD, Csernansky JG, Mori S, Barch DM. *Fractional anisotropy in individuals with schizophrenia and their nonpsychotic siblings*. Psychiatry Res. 2015; 231(1): 87–91.
23. Grossi D, Matarese V, Orsini A. *Sex differences in adults’ spatial and verbal memory span*. Cortex 1980; 16(2): 339–340.
24. Brzeziński J, Hornowska E, editors. *Skala inteligencji Wechslera WAIS-R: polska adaptacja, standaryzacja, normalizacja i wykorzystanie w diagnostyce psychologicznej*. Warszawa: Wydawnictwa Naukowe PWN; 1993.
25. Lezak MD. *Memory I: Tests*. W: *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. Lezak MD. red. New York: Oxford University Press; 2004. s. 414–479.
26. E. Strauss, Sherman EMS, Spreen O. *Attention*. W: Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. red. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. s. 546–677.
27. Taki Y, Thyreau B, Hashizume H, Sassa Y, Takeuchi H, Wu K. i wsp. *Linear and curvilinear correlations of brain white matter volume, fractional anisotropy, and mean diffusivity with age using voxel-based and region-of-interest analyses in 246 healthy children*. Hum. Brain Mapp. 2013; 34(8): 1842–1856.

28. Schmithorst VJ, Wilke M, Dardzinski BJ, Holland SK. *Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study*. Radiology 2002; 222(1): 212–218.
29. Kumra S, Ashtari M, Cervellione KL. *White matter abnormalities in early-onset schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2005; 44(9): 934–941.
30. Gawłowska M, Jolanta Rabe-Jabłońska, Piotr Gębski, Piotr Chomczyński. *Zaburzenia integralności torebki wewnętrznej oraz różnice strukturalne zależne od płci w schizofrenii o wczesnym początku – badanie DTI*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(2): 349–361.
31. Epstein KA, Cullen KR, Mueller BA, Robinson P, Lee S, Kumra S. *White matter abnormalities and cognitive impairment in early-onset schizophrenia-spectrum disorders*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2014; 53: 362–372, e1–e2.
32. Kyriakopoulos M, Vyas NS, Barker GJ, Chitnis XA, Frangou S. *A diffusion tensor imaging study of white matter in early-onset schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2008; 63: 519–523.
33. Knöchel C, O'Dwyer L, Alves G, Reinke B, Magerkurth J, Rotarska-Jagiela A. i wsp. *Association between white matter fiber integrity and subclinical psychotic symptoms in schizophrenia patients and unaffected relatives*. Schizophr. Res. 2012; 140(1–3): 129–135.
34. Moran ME, Luscher ZI, McAdams H, Hsu JT, Greenstein D, Clasen L. i wsp. *Comparing fractional anisotropy in patients with childhood-onset schizophrenia, their healthy siblings, and normal volunteers through DTI*. Schizophr. Bull. 2015; 41(1): 66–73.
35. Muñoz Maniega S, Lymer GK, Bastin ME, Marjoram D, Job DE, Moorhead TW. i wsp. *A diffusion tensor MRI study of white matter integrity in subjects at high genetic risk of schizophrenia*. Schizophr. Res. 2008; 106(2–3): 132–139.
36. Clark KA, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Hamilton LS, Phillips OR, Hageman NS. i wsp. *Mean diffusivity and fractional anisotropy as indicators of disease and genetic liability to schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 2011; 45(7): 980–988.
37. Skudlarski P, Schretlen DJ, Thaker GK, Stevens MC, Keshavan MS, Sweeney JA. i wsp. *Diffusion tensor imaging white matter endophenotypes in patients with schizophrenia or psychotic bipolar disorder and their relatives*. Am. J. Psychiatry 2013; 170(8): 886–898.
38. Knöchel C, Oertel-Knöchel V, Schönmeier R, Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Prvulovic D. i wsp. *Interhemispheric hypoconnectivity in schizophrenia: fiber integrity and volume differences of the corpus callosum in patients and unaffected relatives*. Neuroimage 2012; 59(2): 926–934.
39. Camchong J, Lim KO, Sponheim SR, Macdonald AW. *Frontal white matter integrity as an endophenotype for schizophrenia: diffusion tensor imaging in monozygotic twins and patients' nonpsychotic relatives*. Front. Hum. Neurosci. 2009; 3: 35.
40. Hao Y, Yan Q, Liu H, Xu L, Xue Z, Song X. i wsp. *Schizophrenia patients and their healthy siblings share disruption of white matter integrity in the left prefrontal cortex and the hippocampus but not the anterior cingulate cortex*. Schizophr. Res. 2009; 114(1–3): 128–135.
41. Ellison-Wright I, Bullmore E. *Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2009; 108(1–3): 3–10.
42. Karlsgodt KH, Niendam TA, Bearden CE, Cannon TD. *White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis*. Biol. Psychiatry 2009; 66(6): 562–569.
43. Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Kumra S, Robinson DG, Sevy S. i wsp. *White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study*. Am. J. Psychiatry 2005; 162: 602–605.

44. Yao L, Lui S, Liao Y, Du MY, Hu N, Thomas JA. i wsp. *White matter deficits in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2013; 45: 100–106.
45. Boos HB, Mandl RC, van Haren NE, Cahn W, van Baal GC, Kahn RS. i wsp. *Tract-based diffusion tensor imaging in patients with schizophrenia and their non-psychotic siblings*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2013; 23(4): 295–304.
46. Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jahn H, Hand I, Haasen C. i wsp. *Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia*. Arch. Clin. Neuropsychol. 2002; 17(5): 477–483.
47. Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Ferman TJ, Willis FB, Petersen RC. i wsp. *Mayo's older African Americans normative studies: norms for Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association, Category Fluency, Animal Naming, Token Test, WRAT-3 Reading, Trail Making Test, Stroop Test, and Judgment of Line Orientation*. Clin. Neuropsychol. 2005; 19(2): 243–269.
48. Bäckman L, Wahlin Å, Small BJ, Herlitz A, Winblad B, Fratiglioni L. *Cognitive Functioning in Aging and Dementia: The Kungsholmen Project*. Aging Neuropsychol. Cognition 2004; 11(2–3): 212–244.
49. Mitrushina MN, Boone KB, Razani J, D'Elia, LF. *Tests of attention and concentration: visual and auditory*. W: Mitrushina MN, Boone KB, Razani J, D'Elia, LF. red. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005. s. 59–98.
50. Jabben N, Arts B, van Os J, Krabbendam L. *Neurocognitive functioning as intermediary phenotype and predictor of psychosocial functioning across the psychosis continuum: studies in schizophrenia and bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71(6): 764–774.
51. Galaverna FS, Morra C, Bueno AM. *Attention in patients with chronic schizophrenia: Deficit in inhibitory control and positive symptoms*. Eur. J. Psychiatry 2012; 26(3): 185–195.
52. Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. *Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task*. Am. J. Psychiatry 2000; 157(2): 275–277.
53. Ardila A, Ostrosky-Solis F, Rosselli M, Gómez C. *Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education*. Arch. Clin. Neuropsychol. 2000; 15(6): 495–513.
54. Hester RL, Kinsella GJ, Ong B. *Effect of age on forward and backward span tasks*. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2004; 10(4): 475–481.
55. Chiapponi C, Piras F, Fagioli S, Piras F, Caltagirone C, Spalletta G. *Age-related brain trajectories in schizophrenia: a systematic review of structural MRI studies*. Psychiatry Res. 2013; 214(2): 83–93.
56. Wieselgren IM, Lindstrom LH. *A prospective 1-5 year outcome study in first-admitted and readmitted schizophrenic patients; relationship to heredity, premorbid adjustment, duration of disease and education level at index admission and neuroleptic treatment*. Acta Psychiatr. Scand. 1996; 93(1): 9–19.

Adres: Dominik Strzelecki
Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10

Otrzymano: 27.09.2016
Zrecenzowano: 23.10.2016
Otrzymano po poprawie: 13.11.2016
Przyjęto do druku: 14.11.2016