

## Zmiany neurochemiczne w przednim zakręcie obręczy w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym: spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego (<sup>1</sup>H-MRS)

### Neurochemical alterations in anterior cingulate cortex in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study (<sup>1</sup>H-MRS)

Beata Galińska-Skok<sup>1</sup>, Beata Konarzewska<sup>1</sup>, Bożena Kubas<sup>2</sup>,  
Eugeniusz Tarasów<sup>2</sup>, Agata Szulc<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Psychiatrii UM w Białymstoku

<sup>2</sup> Zakład Radiologii UM w Białymstoku

<sup>3</sup> Klinika Psychiatryczna Wydziału Nauk o Zdrowiu WUM

#### Summary

**Aim.** The aim of this study was to determine neurochemical alterations in bipolar disorder using proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS).

**Method.** We investigated a group of 27 patients diagnosed with bipolar disorder (with manic and mixed episodes, depression and after remission of symptoms) and 10 healthy subjects. MR imaging and <sup>1</sup>H-MRS were performed on a 1.5 T scanner. Voxels of 8 cm<sup>3</sup> were positioned in the anterior cingulate, left frontal lobe and left temporal lobe. Spectral peaks of NAA (N-acetylaspartate), Glx (glutamate/glutamine/GABA complex), Cho (choline), Cr (creatine/phosphocreatine) and mI (myo-inositol) were analyzed and the ratios of these metabolites to creatine (Cr) and non-suppressed water signal were determined.

**Results.** In the anterior cingulate cortex of patients with bipolar disorder a significantly higher Cho/H<sub>2</sub>O ratio (p = 0.029) and a trend toward higher Cho/Cr ratio values (p = 0.096) were observed as compared to healthy controls.

**Conclusions.** The findings of our study prove that neurochemical changes occurring in the anterior cingulate cortex of bipolar patients are related to altered choline levels.

**Słowa kluczowe:** zaburzenie afektywne dwubiegunowe, zakręt obręczy, spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego

**Key words:** bipolar disorder, cingulate gyrus, proton magnetic resonance spectroscopy

## Wstęp

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS) jest nowoczesną metodą neuroobrazowania, która pozwala na bezpośrednie badanie występowania związków chemicznych *in vitro* oraz *in vivo*, w tym związków powstających w procesach metabolicznych [1]. Dzięki tym właściwościom metoda ta jest stosowana do oceny metabolizmu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w różnych zaburzeniach psychicznych, m.in. w schizofrenii, chorobie Alzheimera, zaburzeniach afektywnych, zaburzeniach odżywiania się czy autyzmie [2–6]. W praktyce najczęściej stosuje się spektroskopię protonową ( $^1\text{H}$ -MRS) z uwagi na kluczową rolę wodoru w organizmach żywych, a w widmie  $^1\text{H}$ -MRS widoczne są sygnały pochodzące od następujących związków: N-acetylo-asparagianu (NAA) – wskaźnika funkcji neuronów, kreatyny i fosfokreatyny (Cr+PCr) – wyznaczników stanu energetycznego mózgu, związków zawierających grupę cholinową (Cho) – wykładników nasilenia procesów metabolicznych w obrębie błon komórkowych, glutaminy i kwasu glutaminowego (Glx), kwasu gammaaminomasłowego (GABA), mioinozytolu (mI) – regulatora komórkowej osmozy, lipidów (Lip), mleczanów (Lac) [1]. Wyniki uzyskiwane w MRS mogą odzwierciedlać neurobiologiczne podłoże objawów klinicznych, przebiegu i terapii zaburzeń psychicznych.

Funkcjonalne badania neuroobrazowe przeprowadzone dotychczas w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych pozwoliły na stworzenie modelu „funkcjonalnej neuroanatomii”, w którym przyjmuje się, że w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym występują nieprawidłowości w strukturach i funkcji obszarów odpowiadających za regulację emocji – osłabienie połączeń pomiędzy częścią brzuszną kory przedczołowej i układem limbicznym, przede wszystkim ciałem migdałowatym [7]. W badaniach funkcjonalnych Mayberg i wsp. wykazali także zwiększoną aktywność okolicy podkolanowej zakrętu w stanach smutku, a zmniejszoną aktywność tej okolicy w remisji objawów depresji po leczeniu przeciwdepresyjnym [8]. Powyższe obserwacje posłużyły do zastosowania metody głębokiej stymulacji okolicy podkolanowej w depresji lekoopornej: przewlekła stymulacja tej okolicy była związana z remisją objawów depresji [9]. Natomiast za pomocą badań wolumetrycznych rezonansu magnetycznego wykazano w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym zmniejszoną objętość płata czołowego, szczególnie przedniego zakrętu obręczy i kory oczodołowo-czołowej [10].

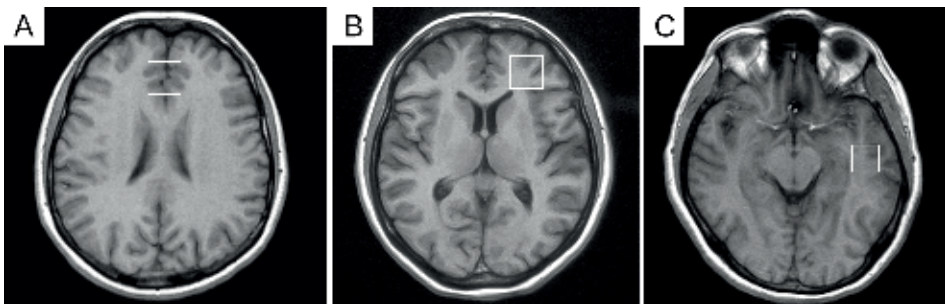
Badania spektroskopii protonowej obszarów mózgu związanych z patofizjologią zaburzenia afektywnego dwubiegunowego potwierdziły występowanie w tych okolicach szeregu zmian metabolicznych, które mogą być stałą cechą tej choroby. W badaniach grup pacjentów składających się z osób z różnymi fazami choroby opisywano obniżenie NAA w hipokampie [11], obniżenie kreatyny i choliny w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej [12], a w zakręcie obręczy podwyższenie choliny [13]. W zwojach podstawy stwierdzano obniżenie NAA, choliny, kreatyny i Glx, a podwyższenie mioinozytolu [14]. Ale są też doniesienia, w których nie obserwowano zmian zawartości GABA, glutaminianu i glutaminy w zwojach podstawy i całym mózgu [15].

## Cel

Biorąc pod uwagę powyższe doniesienia z piśmiennictwa, celem naszego badania było określenie zmian neurochemicznych pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym przy użyciu spektroskopii protonowej MR.

## Material i metody

Badaniem objęto 27 pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I. Rozpoznanie choroby stawiano wg kryteriów ICD-10 i DSM-IV. Grupa badana składała się z 19 kobiet (70%) i 8 mężczyzn (30%). Średnia wieku wynosiła 43 lata (od 23 do 59 lat, SD – 11,27). Stan psychiczny pacjentów został oceniony przy użyciu skal MADRS (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale) [16] i YMRS (Young Mania Rating Scale) [17]. W grupie badanej znajdowało się 11 pacjentów z epizodem manii (n = 7) i epizodem mieszanym (n = 4), 10 pacjentów z epizodem depresji i 6 osób w stanie remisji objawów. Pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Psychiatrii UMB w Choroszczy (n = 16) lub leczeni na oddziale dziennym/w poradni zdrowia psychicznego (n = 11). Wszyscy pacjenci, oprócz jednego mężczyzny będącego w stanie remisji objawów, przyjmowali leki psychotropowe. Stabilizatory nastroju przyjmowało 26 osób, w tym lit 7 osób, kwas walproinowy – 13, karbamazepinę – 7, lamotryginę – 2 osoby. Oprócz tego 15 osób przyjmowało leki antypsychotyczne, a leki przeciwdepresyjne 11 osób. Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych osób: 6 kobiet (60%) i 4 mężczyzn (40%). Średnia wieku wynosiła 40,2 roku (od 24 do 56 lat, SD – 11,99). Kryteriami wykluczającymi z badania były: stwierdzenie na podstawie wywiadu i badania neurologicznego objawów organicznego uszkodzenia OUN (w wywiadzie urazy głowy z utratą przytomności, padaczka, poważne choroby neurologiczne), aktualne, czynne uzależnienie od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego. Osoby badane wyraziły pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniu zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.



Rysunek 1. Lokalizacja voxelu w przednim zakręcie obręczy (A), w lewym płacie czołowym (B) oraz w lewym płacie skroniowym (C)

Badania mózgowia wykonywano metodą obrazowania MR i spektroskopii protonowej MR w Zakładzie Radiologii UMB 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 przednim zakręcie obręczy oraz w obrębie płata czołowego i płata skroniowego po stronie lewej (rys. 1).

Lokalizacji voxelu dokonano na podstawie wcześniejszych badań MRS w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym [18]. Doświadczony radiolog przeprowadził pozycjonowanie voxelu w trzech płaszczyznach anatomicznych: strzałkowej, wieńcowej oraz osiowej i jednocześnie minimalizował zawartość płynu mózgowo-rdzeniowego. Voxel w przednim zakręcie obręczy umieszczano w linii środkowej, z przodu ciała modelowego. Voxel w lewym płacie czołowym umieszczano powyżej rogu przedniego lewej komory bocznej, a w jego skład wchodziła głównie istota biała oraz kora górnego i środkowego zakrętu czołowego. Voxel w lewym płacie skroniowym umieszczano w dolno-bocznym obszarze płata skroniowego, a w jego skład wchodziły istota biała oraz kora środkowego i dolnego zakrętu skroniowego. 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. Obróbka widma była przeprowadzona na podstawie procedury automatycznej dostarczonej przez firmę Picker. W widmach wynikowych oceniano zawartość związków chemicznych w odniesieniu do kreatyny i do nietłumionego sygnału wody. Oceniano względne stężenia następujących związków chemicznych: NAA – przy przesunięciu 2,01 ppm, Glx (kompleks glutaminian/glutamina/GABA) w obszarze od 2,11 do 2,45 ppm, Cho – 3,22 ppm, Cr+PCr – 3,03 ppm, mI – 3,56 ppm.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 10. Z powodu małej liczebności badanych grup analizę przeprowadzono za pomocą testów nieparametrycznych. Do porównania danych demograficznych użyto testu U Manna–Whitneya i  $\chi^2$  (płeć). W celu porównania wyników  $^1\text{H-MRS}$  grupy badanej i kontrolnej zastosowano test U Manna–Whitneya. Do zbadania związków pomiędzy proporcjami związków chemicznych a nasileniem objawów klinicznych użyto współczynnika korelacji rang Spearmana. Poziom  $p < 0,05$  przyjęto za istotny statystycznie.

## Wyniki

Badani pacjenci z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym nie różnili się w sposób istotny statystycznie od osób zdrowych pod względem wieku, płci i wykształcenia (tab. 1).

Tabela 1. Dane demograficzne i kliniczne badanych osób

|                             | Grupa badana N = 27   | Grupa kontrolna N = 10 | p     |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-------|
| Wiek (lata)                 | 43 ± 11,27 (23–59)    | 40,2 ± 11,99 (24–56)   | 0,516 |
| Płeć (kobiety/mężczyźni)    | 19/8                  | 6/4                    | 0,549 |
| Edukacja (lata)             | 14,93 ± 2,51 (11–18)  | 14,9 ± 2,85 (10–18)    | 0,986 |
| Wiek zachorowania (lata)    | 34,15 ± 10,65 (14–55) | –                      |       |
| Czas trwania choroby (lata) | 8,79 ± 7,21 (0,5–28)  | –                      |       |
| Liczba hospitalizacji       | 4,41 ± 3,88 (0–15)    | –                      |       |
| MADRS (pkt.)                | 12,59 ± 12,05 (0–41)  | –                      |       |
| – epizod depresji (n = 10)  | 20,9 ± 9,89 (9–41)    | –                      |       |
| – epizod manii (n = 7)      | 3,28 ± 3,45 (0–9)     | –                      |       |
| – stan mieszany (n = 4)     | 24,25 ± 9,54 (16–38)  | –                      |       |
| – stan remisji (n = 6)      | 1,83 ± 1,83 (0–4)     | –                      |       |
| YMRS (pkt)                  | 7,19 ± 7,87 (0–23)    | –                      |       |
| – epizod depresji (n = 10)  | 1,1 ± 1,66 (0–5)      | –                      |       |
| – epizod manii (n = 7)      | 15,71 ± 5,15 (9–23)   | –                      |       |
| – stan mieszany (n = 4)     | 16,00 ± 2,94 (13–19)  | –                      |       |
| – stan remisji (n = 6)      | 1,5 ± 1,87 (0–5)      | –                      |       |

Średnia ± SD; Test U Manna–Whitneya i Chi<sup>2</sup> (płeć). MADRS – Montgomery-Asberg Rating Scale; YMRS – Young Mania Rating Scale

Średnie proporcje oznaczanych związków chemicznych w obu grupach w badanych okolicach przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Średnie proporcje oznaczonych związków chemicznych w badanych lokalizacjach w grupie pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym i w grupie kontrolnej

| Lokalizacja       | Proporcje związków chemicznych | Grupa badana N = 27 | Grupa kontrolna N = 10 | p     |
|-------------------|--------------------------------|---------------------|------------------------|-------|
| Lewy płot czolowy | NAA/Cr                         | 1,81 ± 0,36         | 1,66 ± 0,28            | 0,375 |
|                   | Glx/Cr                         | 2,00 ± 0,69         | 1,97 ± 0,61            | 0,951 |
|                   | Cho/Cr                         | 1,00 ± 0,20         | 0,93 ± 0,36            | 0,282 |
|                   | mI/Cr                          | 0,77 ± 0,19         | 0,68 ± 0,33            | 0,133 |
|                   | NAA/H <sub>2</sub> O           | 0,46 ± 0,08         | 0,43 ± 0,09            | 0,375 |
|                   | Glx/H <sub>2</sub> O           | 0,49 ± 0,13         | 0,51 ± 0,16            | 0,855 |
|                   | Cho/H <sub>2</sub> O           | 0,26 ± 0,06         | 0,23 ± 0,06            | 0,299 |
|                   | Cr/H <sub>2</sub> O            | 0,26 ± 0,04         | 0,27 ± 0,02            | 0,361 |
|                   | mI/H <sub>2</sub> O            | 0,19 ± 0,05         | 0,18 ± 0,09            | 0,145 |

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

|                        |                      |             |             |        |
|------------------------|----------------------|-------------|-------------|--------|
| Lewy płat skroniowy    | NAA/Cr               | 1,70 ± 0,35 | 1,90 ± 0,45 | 0,209  |
|                        | Glx/Cr               | 2,07 ± 0,60 | 2,46 ± 0,97 | 0,441  |
|                        | Cho/Cr               | 0,93 ± 0,21 | 0,92 ± 0,17 | 0,959  |
|                        | ml/Cr                | 0,68 ± 0,26 | 0,73 ± 0,23 | 0,596  |
|                        | NAA/H <sub>2</sub> O | 0,42 ± 0,10 | 0,41 ± 0,08 | 0,291  |
|                        | Glx/H <sub>2</sub> O | 0,51 ± 0,15 | 0,55 ± 0,25 | 0,692  |
|                        | Cho/H <sub>2</sub> O | 0,23 ± 0,07 | 0,20 ± 0,05 | 0,199  |
|                        | Cr/H <sub>2</sub> O  | 0,25 ± 0,04 | 0,23 ± 0,06 | 0,573  |
|                        | ml/H <sub>2</sub> O  | 0,17 ± 0,06 | 0,16 ± 0,06 | 0,797  |
| Przedni zakręć obręczy | NAA/Cr               | 1,64 ± 0,20 | 1,71 ± 0,44 | 0,737  |
|                        | Glx/Cr               | 2,13 ± 0,52 | 2,03 ± 0,61 | 0,633  |
|                        | Cho/Cr               | 0,81 ± 0,11 | 0,69 ± 0,19 | 0,097  |
|                        | ml/Cr                | 0,67 ± 0,18 | 0,81 ± 0,21 | 0,116  |
|                        | NAA/H <sub>2</sub> O | 0,47 ± 0,04 | 0,46 ± 0,06 | 0,818  |
|                        | Glx/H <sub>2</sub> O | 0,59 ± 0,15 | 0,54 ± 0,11 | 0,153  |
|                        | Cho/H <sub>2</sub> O | 0,23 ± 0,04 | 0,19 ± 0,05 | 0,029* |
|                        | Cr/H <sub>2</sub> O  | 0,29 ± 0,03 | 0,28 ± 0,05 | 0,737  |
|                        | ml/H <sub>2</sub> O  | 0,19 ± 0,05 | 0,22 ± 0,05 | 0,427  |

Średnia ± SD; \*  $p < 0,05$  test U Manna–Whitneya

W grupie pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym w porównaniu z osobami zdrowymi obserwowano w przednim zakręć obręczy istotne statystycznie podwyższenie proporcji Cho/H<sub>2</sub>O ( $p = 0,029$ ) oraz trend w kierunku wyższej proporcji Cho/Cr ( $p = 0,096$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zawartości innych oznaczanych związków chemicznych.

W grupie pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym nasilenie objawów manii w skali YMRS korelowało ujemnie z proporcją ml/H<sub>2</sub>O w przednim zakręć obręczy ( $R_s = -0,43$ ;  $p = 0,029$ ). Nie stwierdzono natomiast istotnych korelacji pomiędzy stanem klinicznym całej grupy pacjentów ocenianym przy użyciu skali MADRS a zawartością analizowanych związków chemicznych.

## Dyskusja

W naszej pracy stwierdziliśmy wyższą zawartość choliny mierzoną jako proporcja Cho/H<sub>2</sub>O w przednim zakręć obręczy u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym w porównaniu z grupą kontrolną. To głównie w przednim zakręć obręczy odbywa się proces przetwarzania emocji, a w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym ta struktura, łącznie z ciałem migdałowatym, odgrywa kluczową rolę w integracji emocji i poznania głównie w stanach depresji [19].

Dotychczasowe doniesienia dotyczące zawartości choliney w badanych obszarach mózgu w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym są niejednoznaczne. W badaniach nieleczonych pacjentów z różnymi fazami choroby obserwowano spadek zawartości choliney w prawym jądrze ogoniastym [14] oraz w lewej grzbietowo-bocznej okolicy przedczołowej [12]. W innych doniesieniach nie stwierdzano różnic w zawartości choliney w badanych okolicach (m.in. w przednim zakręcie obręczy) w grupie pacjentów z różnymi fazami choroby (depresji, hipomanii, manii, eutymii) [11] czy też w grupie nieleczonych pacjentów będących głównie w fazie depresji i stanie mieszanym [20].

Wyniki naszego badania są zgodne z doniesieniem Moore i wsp. [13], którzy obserwowali podwyższoną zawartość choliney w prawym przednim zakręcie obręczy u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym w porównaniu z grupą kontrolną. Sygnał związków cholinowych związany jest ze stężeniem fosfocholiney, glicerofosfocholiney i jest wykładnikiem nasilenia procesów metabolicznych w obrębie błon komórkowych [21]. Podwyższona zawartość choliney może odzwierciedlać rozpad błon komórkowych oraz zmiany w przewodzeniu sygnałów komórkowych w przednim zakręcie obręczy. Z doniesień wynika, że zmiany zawartości choliney mogą być związane z nasileniem objawów i przebiegiem choroby: korelują dodatnio z nasileniem depresji [13] i manii [22], a ujemnie z liczbą przebytych epizodów afektywnych [23].

W naszym badaniu nasilenie objawów manii korelowało ujemnie z zawartością mioinozytolu w przednim zakręcie obręczy. Inozytol znajduje się w astrocytach, odpowiada za regulację osmozy i utrzymanie prawidłowej objętości komórkowej [1] i może odgrywać rolę w patofizjologii zaburzeń dwubiegunowych [21]. Także Dager i wsp. [20] stwierdzili odwrotną korelację mioinozytolu w istocie szarej i białej z nasileniem manii u nieleczonych pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym będących w fazie depresji i stanie mieszanym. Ale u pacjentów z epizodami manii i mieszanym stwierdzano dodatnie korelacje nasilenia objawów manii z zawartością mioinozytolu w istocie białej płata czołowego [22].

W przeprowadzonym przez nas badaniu porównywaliśmy grupę pacjentów z różnymi fazami choroby z grupą osób zdrowych, stąd stwierdzane przez nas różnice w zawartości choliney prawdopodobnie mogą być stałą cechą zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Z badań przeglądowych wynika, że obniżenie zawartości NAA i podwyższenie choliney jest stwierdzane w eutymii [18], w stanie depresji lub manii są widoczne zmiany zawartości mioinozytolu [24]. Yüksel i Öngür [25], na podstawie przeglądu wyników badań dotyczących układu glutaminergicznego w zaburzeniach nastroju, opisują obniżenie zawartości Glx w zaburzeniach depresyjnych, zaś podwyższenie w zaburzeniach dwubiegunowych niezależnie od fazy klinicznej. Ponadto wskaźnik glutamina/glutaminian jest obniżony w epizodach depresji, a podwyższony w manii, co sugeruje, że modulacja tego wskaźnika w przeciwnych kierunkach może być związana z określonym stanem psychopatologicznym [25]. Frye i wsp. [26] uważają, że nie jest jednak jasne, czy glutaminian w przednim zakręcie obręczy jest związany ze stanem chorobowym (podwyższenie jego zawartości w zaburzeniach dwubiegunowych, a obniżenie w zaburzeniach depresyjnych), czy jest związany z aktualnym stanem klinicznym (podwyższenie jego zawartości w depresji bez cech melancholicznych, a obniżenie w depresji z cechami melancholicznymi).



Na określenie, czy różnice w zawartości związków chemicznych są związane ze stanem psychopatologicznym, pozwalają badania longitudinalne, które porównują tych samych pacjentów będących w różnych epizodach z osobami zdrowymi. Badanie pacjentów w stanie depresji i po epizodzie manii/hipomanii nie potwierdziło zmian zawartości NAA i choliny w badanych okolicach mózgu [11]. Dwukrotna ocena pacjentów – w stanie hipomanii i eutymii – wykazała obniżenie NAA, mioinozytolu i choliny w przednim zakręcie obręczy i korze czołowej tylko w stanie hipomanii [27]. Natomiast longitudinalne badanie pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu II z szybką zmianą faz wykazało podwyższoną zawartość NAA, choliny, kreatyny i Glx we wszystkich epizodach choroby, co sugeruje, że zwiększona aktywność neuronalna może być ważną biologiczną cechą zaburzenia typu II [28].

Ograniczeniem naszego badania jest fakt, że pacjenci przez nas badani byli leczeni. Z piśmiennictwa wiadomo, że stabilizatory nastroju, takie jak lit, karbamazepina czy kwas walproinowy, działają poprzez układ fosfatydyloinozytolu [29]. Leczenie litem powoduje obniżenie zawartości Glx i podwyższenie mI w istocie szarej [30], a także wpływa normalizująco na zawartość NAA, co jest pośrednim dowodem na neuroprotekcyjne działanie litu [31]. Ponadto leki antypsychotyczne podwyższają zawartość NAA [32, 33]. Może to wpływać na obserwowany przez nas brak różnic w zakresie NAA, mI i Glx. Rejestrowane przez nas podwyższenie choliny może być związane z działaniem olanzapiny [33], niemniej jednak leki przeciwdepresyjne mogą obniżać jej zawartość [13].

Następnym ograniczeniem jest liczebność badanych grup: pacjentów i kontrolnej, która może być za niska, aby wykryć znaczące różnice w zawartości związków chemicznych pomiędzy dwiema grupami [18]. Ponadto ograniczenia naszej pracy mogą również wynikać z technicznych aspektów metody <sup>1</sup>H-MRS. Analizowaliśmy proporcje związków chemicznych w odniesieniu do kreatyny i do nietłumionego sygnału wody, a nie ich stężenia. Nie przeprowadziliśmy segmentacji w obrębie voxelu, ponieważ ta procedura nie była dostępna w naszym badaniu, stąd na nasze wyniki może wpływać różna zawartość istoty białej i szarej w voxelach. Niemniej jednak pozycjonowanie voxelu było tak przeprowadzane, aby zminimalizować zawartość płynu mózgowo-rdzeniowego i otrzymać maksymalną zawartość istoty szarej.

## Wnioski

Wyniki naszego badania potwierdzają, że w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym występują zmiany neurochemiczne w zakresie związków choliny w przednim zakręcie obręczy.

## Piśmiennictwo

1. Romanowski C, Furmanek M, Sklinda K, Zawadzki M, Adamczyk M. *Fizyczne podstawy tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego – zagadnienia wybrane. Środki kontrastowe*. W: Walecki J. red. *Postępy neuroradiologii*. Warszawa: Polska Fundacja Upowszechniania Nauki; 2007. s. 12–53.



2. Szulc A, Galińska B, Tarasów E, Walecki J, Dzienis W, Kubas B. i wsp. *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*. Psychiatr. Pol. 2003; 37(6): 977–988.
3. Urbanik A. *Diagnostyka otępienia przy pomocy protonowej spektroskopii MR*. Przegl. Lek. 2010; 67: 237–242.
4. Herman-Sucharska I, Werewka-Maczuga A, Urbanik A, Rachel W, Siwek M, Dudek D. *Ocena przydatności protonowej spektroskopii MR w diagnostyce i monitorowaniu leczenia choroby afektywnej jednobiegunowej*. Przegl. Lek. 2010; 67: 243–246.
5. Grzelak P, Gajewicz W, Wyszogrodzka-Kucharska A, Rotkiewicz A, Stefańczyk L, Góraj B. i wsp. *Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (1H MRS) mózgowia u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (anorexia nervosa)*. Psychiatr. Pol. 2005; 39(4): 761–771.
6. Kubas B, Kulak W, Sobaniec W, Tarasów E, Łebkowska U, Walecki J. *Metabolite alterations in autistic children: a 1H MR spectroscopy study*. Adv. Med. Sci. 2012; 57: 152–156.
7. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD. i wsp. *The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model*. Bipolar Disord. 2012; 14: 313–325.
8. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA. i wsp. *Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 675–682.
9. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C. i wsp. *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Neuron 2005; 45: 651–660.
10. Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari SH, Soczynska JK, Ketter TA. *Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder*. Bipolar Disord. 2008; 10: 1–37.
11. Bertolino A, Frye M, Callicot JH, Mattay VS, Rakow R, Shelton-Repella J. i wsp. *Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging*. Biol. Psychiatry 2003; 53: 906–913.
12. Frey BN, Stanley JA, Nery FG, Monkul ES, Nicoletti MA, Chen HH. i wsp. *Abnormal cellular energy and phospholipid metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication-free individuals with bipolar disorder: an in vivo 1H MRS study*. Bipolar Disord. 2007; 9(supl. 1): 119–127.
13. Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, Babb SM, Frederick B deB, Villafuerte RA i wsp. *Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex*. Bipolar Disord. 2000; 2: 207–216.
14. Port JD, Unal SS, Mrazek DA, Marcus SM. *Metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder: A 3T CSF-corrected magnetic resonance spectroscopic imaging study*. Psychiatry Res. 2008; 162(2): 113–121.
15. Kaufman RE, Ostacher MJ, Marks EH, Simon NM, Sachs GS, Jensen JE. i wsp. *Brain GABA levels in patients with bipolar disorder*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2009; 33: 427–434.
16. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br. J. Psychiatry 1979; 134: 382–389.
17. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. *A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity*. Br. J. Psychiatry 1978; 133: 429–435.
18. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. *Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2006; 30: 969–995.

19. Fountoulakis K, Giannakopoulos P, Kövari E, Bouras C. *Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: neuropathological, structural and functional imaging data*. Brain Res. Rev. 2008; 59: 9–21.
20. Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopulos C, Stoll AL, Lyoo IK. i wsp. *Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61: 450–458.
21. Maddock RJ, Buonocore MH. *MR spectroscopic studies of the brain in psychiatric disorders*. Curr. Top. Behav. Neurosci. 2012; 11: 199–251.
22. Cecil KM, delBello MP, Morey R, Strakowski SM. *Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy*. Bipolar Disord. 2002; 4: 357–365.
23. Sassi RB, Stanley JA, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS. i wsp. *Reduced NAA levels in the dorsolateral prefrontal cortex of young bipolar patients*. Am. J. Psychiatry 2005; 162: 2109–2115.
24. Silverstone PH, McGrath BM, Kim H. *Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings*. Bipolar Disord. 2005; 7: 1–10.
25. Yüksel C, Öngür D. *Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders*. Biol. Psychiatry 2010; 68: 785–794.
26. Frye MA, Watzl J, Banakar S, O’Neill J, Mintz J, Davanzo P. i wsp. *Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression*. Neuropsychopharmacology 2007; 32: 2490–2499.
27. Mahli GS, Ivanovski B, Wen W, Lagopoulos J, Moss K, Sachdev P. *Measuring mania metabolites: a longitudinal proton spectroscopy study of hipomania*. Acta Psychiatr. Scand. 2007; 116(supl. 434): 57–66.
28. Michael N, Erfurth A, Pfeleiderer B. *Elevated metabolites within dorsolateral prefrontal cortex in rapid cycling bipolar disorder*. Psychiatry Res. 2009; 172: 78–81.
29. Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ. *A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs*. Nature 2002; 417: 292–295.
30. Friedman SD, Dager SR, Parow A, Hirashima F, Demopulos C, Stoll AL. i wsp. *Lithium and valproic acid treatment effects on brain chemistry in bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2004; 56: 340–348.
31. Hajek T, Bauer M, Pfennig A, Cullis J, Ploch J, O’Donovan C. i wsp. *Large positive effect of lithium on prefrontal cortex N-acetylaspartate in patients with bipolar disorder: 2-centre study*. J. Psychiatry Neurosci. 2012; 37: 185–192.
32. Szulc A, Galińska B, Tarasów E, Dzienis W, Kubas B, Konarzewska B. i wsp. *Wpływ leków antypsychotycznych atypowych na funkcjonowanie mózgu w schizofrenii w obrazie spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego*. Psychiatr. Pol. 2010; 44(3): 415–426.
33. DelBello MP, Cecil KM, Adler CM, Daniels JP, Strakowski SM. *Neurochemical effects of olanzapine in first-hospitalization manic adolescents: a proton magnetic resonance spectroscopy study*. Neuropsychopharmacology 2006; 31: 1264–1273.

Adres: Beata Galińska-Skok  
Klinika Psychiatrii UM w Białymstoku  
16-070 Choroszcz, pl. Brodowicza 1

Otrzymano: 19.02.2015

Zrecenzowano: 10.04.2015

Otrzymano po poprawie: 5.07.2015

Przyjęto do druku: 5.07.2015