

ZMĚNY FRAKČNÍ ANIZOTROPIE BÍLÉ HMOTY MOZKOVÉ U NEMOCNÝCH PO PRVNÍ EPIZODĚ SCHIZOFRENIE

CHANGES OF FRACTIONAL ANISOTROPY OF THE CEREBRAL WHITE MATTER
IN FIRST-EPIISODE SCHIZOPHRENIA

původní práce

Ondřej Slezák^{1,2}
Jan Žižka³
Antonín Škoch^{4,5}
David Bayer⁶
Filip Španiel⁵
Jaroslav Tintěra^{2,4}
Jiří Jandura^{1,2}
Pavel Eliáš^{1,2}

¹Radiologická klinika LF UK,
Hradec Králové

²Radiologická klinika FN,
Hradec Králové

³Department of Radiology,
University Hospital of Umeå, Daniel
Naezéns väg, Umeå, Sweden

⁴Základna radiodiagnostiky
a intervenční radiologie IKEM,
Praha

⁵Národní ústav duševního zdraví,
Klecany

⁶Psychiatrická klinika FN,
Hradec Králové

Přijato: 15. 12. 2018.

Korespondenční adresa:

MUDr. Ondřej Slezák
Radiologická klinika LF UK
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: slezak.ond@gmail.com

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK,
00179906), MZ ČR – RVO („Institut
klinické a experimentální medicíny
– IKEM, IČ 00023001“).

Hlavní stanovisko práce

Prospektivní studie potvrdila, že pokles frakční anizotropie související se změnou mikrostruktury rozsáhlých oblastí bílé hmoty mozkové je přítomen již během první epizody schizofrenie.

SOUHRN

Slezák O, Žižka J, Škoch A, Španiel F, Tintěra J, Bayer D, Jandura J, Eliáš P. Změny frakční anizotropie bílé hmoty mozkové u nemocných po první epizodě schizofrenie

Cíl: Ověřit, zda je u pacientů v časném stadiu onemocnění schizofrenií přítomno poškození mikrostruktury bílé hmoty mozkové.

Metodika: V prospektivní studii byla pomocí magnetické rezonance zkoumána frakční anizotropie (FA) bílé hmoty mozkové u souboru nemocných po první epizodě schizofrenie (n = 23) a kontrolního souboru zdravých jedinců (n = 23). Hodnoty frakční anizotropie získané z multidirekcionálně difuzně vážené sekvence byly analyzovány prostřednictvím Tract-Based Spatial Statistics (TBSS).

Výsledky: U nemocných po první epizodě schizofrenie byly nalezeny rozsáhlé oblasti poklesu FA bílé hmoty mozkové lokalizované disperzně v celém vyšetřenému objemu mozku, postihující většinu diferencovatelných traktů. Nebyly prokázány statisticky významné oblasti vzestupu FA oproti kontrolní skupině.

Závěr: Již při první epizodě schizofrenie jsou přítomny mikrostrukturální změny v rozsáhlých oblastech bílé hmoty mozkové.

Klíčová slova: první epizoda schizofrenie, magnetická rezonance, difuzně vážené zobrazení, frakční anizotropie.

Major statement

This prospective study confirms that decreased fraction anisotropy related to extensive microstructural alteration of the cerebral white matter can already be found during the first episode of schizophrenia.

SUMMARY

Slezák O, Žižka J, Škoch A, Španiel F, Tintěra J, Bayer D, Jandura J, Eliáš P. Changes of fractional anisotropy of the cerebral white matter in first-episode schizophrenia

Purpose: To assess microstructural changes of the cerebral white matter in the earliest stage of schizophrenia.

Methods: Magnetic resonance was used to prospectively compare fractional anisotropy of the white matter between subjects after the first episode of schizophrenia (n = 23) and healthy controls (n = 23). Diffusion tensor data obtained from multidirectional diffusion weighted sequence were analysed by using Tract-Based Spatial Statistics (TBSS).

Results: Extensive areas of decreased fractional anisotropy (FA) were found in the white matter after the first episode of schizophrenia, affecting most of the white matter tracts. No areas of significantly increased FA were found when compared to the healthy control group.

Conclusion: Extensive areas of microstructural alteration of the white matter are already present during the first episode of schizophrenia.

Key words: first episode of schizophrenia, magnetic resonance, diffusion weighted imaging, fractional anisotropy.

ÚVOD

Schizofrenie (SZ) je závažné onemocnění vyžadující dlouhodobou léčbu. Její celoživotní prevalence činí 0,7 % (1) s minimálně převažujícím postižením mužů, u nichž je průběh onemocnění též závažnější. U většiny pacientů přetrvávají dlouhodobé zdravotní potíže a k vyléčení dochází pouze u 4–20 % pacientů, v závislosti na zvolených kritériích (2, 3). Průměrná délka života je u nemocných se SZ zkrácená o 10–20 let vlivem vyšší incidence somatických onemocnění, úrazů, abúzu návykových látek či suicidia (4, 5). SZ je sociálně devastující onemocnění – např. podle Robinsona et al. při pětiletém trvání nemoci splňuje kritéria symptomatické remise a zároveň adekvátního dvouletého sociálního fungování pouze 13,7 % pacientů (6). Rovněž je nejčastější nemocí při přiznání invalidity ze všech duševních onemocnění u mužů a druhým nejčastějším důvodem invalidity z psychiatrické indikace u žen v ČR (7). Etiologie a patogeneze SZ není dosud dostatečně objasněna. Velmi pravděpodobná je genetická predispozice na polygenním podkladě a s vysokou mírou pleiotropie. Podíl na vzniku onemocnění dále mají epigenetické faktory, poškození CNS pre/perinatálně, imunologické mechanismy, abúzus návykových látek i psychosociální faktory. Nejčastěji se onemocnění rozvíjí v adolescenci a v rané dospělosti (8).

V etiopatogenezi SZ pravděpodobně dochází k rozsáhlé poruše konektivity, tj. změnám v interakci funkčních celků mozku (9). Klíčovou roli v propojení jednotlivých celků mozku hraje bílá hmota mozková, jejíž poškození bylo řadou autorů u SZ pomocí zobrazovacích metod popsáno. Mezi jednotlivými dosud publikovanými studii však nadále panuje značná variabilita a nejednotnost jejich závěrů (10). Pro poškození mikrostruktury bílé hmoty mozkové svědčí i histopatologické nálezy post mortem, při nichž byly popsány abnormality oligodendrocytů a myelinových pochev (11, 12).

Metoda difúzně váženého zobrazení (DWI – diffusion weighted imaging) je modalitou magnetické rezonance (MR) umožňující měření parametrů difuze molekul vody ve vyšetřované tkáni. Často užívaným parametrem odvozeným z DWI obrazů je frakční anizotropie (FA). FA je bezrozměrným indexem nabývajícím hodnot spojitě od 0 do 1 a vyjadřujícím uspořádanost difuze pro daný voxel. Zcela nahodilá difuze, jak je tomu například v mozkomíšním moku, odpovídá FA = 0. Vyšších hodnot dosahuje FA, je-li difuze limitována na určitý směr, v bílé hmotě typicky na směr průběhu nervových vláken a jejich myelinových pochev. Pokles FA je proto spojován s mikrostrukturálním poškozením bílé hmoty mozkové charakteru demyelinizace či poškození buněčných membrán (10), a DWI tak umožňuje hodnocení integrity bílé hmoty mozkové *in vivo*.

Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) (13) je metoda umožňující porovnání parametrů integrity bílé hmoty mozkové mezi vyšetřovanými soubory. Využívá nelineární prostorové registrace a projekce bílé hmoty mozkové do obrazové masky reprezentující centra jednotlivých hlavních svazků bílé hmoty, společně pro všechny subjekty, tzv. skeletonu. Ten představuje 3D masku společnou pro všechny subjekty, ve tvaru členitých zakřivených ploch nebo křivek (silných 1 voxel) vzájemně propojených.

Cílem naší prospektivní studie bylo ověřit, zda je přítomný pokles frakční anizotropie v bílé hmotě mozkové v časně fázi

onemocnění pomocí srovnání skupiny nemocných se zdravými probandy.

METODIKA

Soubor pacientů a kontrolní soubor

Zkoumaný soubor v prospektivní studii zahrnoval 23 osob po první epizodě SZ (FESZ – first episode of schizophrenia) a 23 osob v kontrolní skupině (HC – healthy controls).

Pacienti po první epizodě SZ byli vyhledáváni ve spolupráci s Psychiatrickou klinikou LF UK a FN v Hradci Králové. Inkluzní kritéria byla stanovena na osoby s diagnózou první epizody SZ či akutní polymorfni psychotické ataky s trváním onemocnění do 45 dnů. Toxická etiologie psychózy byla vyloučena. Všichni pacienti byli v době vyšetření léčeni psychofarmakem nejvýše 45 dnů. Průměrný věk pacientů v souboru byl v době vyšetření 25,7 let. Soubor zahrnoval 13 mužů a 10 žen.

Kontrolní soubor 23 osob měl stejné zastoupení mužů a žen, jejich průměrný věk činil v době vyšetření 25,6 let. Probandi v kontrolní skupině neměli anamnézu psychiatrického onemocnění ani příbuzné 1. stupně s anamnézou SZ.

Vylučujícími kritérii pro obě skupiny byly mentální retardace, anamnéza úrazu hlavy s bezvědomím, prokázaným intrakraniálním krvácením nebo s neurologickými následky, anamnéza elektrokonvulzivní léčby a neurologických onemocnění bílé hmoty mozkové.

Práce byla provedena se souhlasem Etické komise Fakultní nemocnice Hradec Králové.

MR vyšetření

V souboru FESZ bylo osm osob vyšetřeno na 1,5T MR přístroji (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Německo) single shot echo-planar imaging sekvencí DWI (TR 8300 ms, TE 86 ms, velikost voxelu $2 \times 2 \times 2$ mm, 2 B = 0 obrazy, 30 difúzně vážených směrů s b faktorem 900 s/mm^2 ve dvou opakováních, 64 vrstev, fázové kódování AP, PAT faktor 2). Zbývajících 15 osob FESZ bylo vyšetřeno na 3T MR přístroji (Magnetom Skyra, Siemens, Erlangen, Německo) single shot sekvencí echo-planar imaging DWI (TR 8300 ms, TE 102 ms, velikost voxelu $2,2 \times 2,2 \times 2,2$ mm, 4 B = 0 obrazy, 64 difúzně vážených směrů s b faktorem 1000 s/mm^2 , 64 difúzně vážených směrů s b faktorem 2500 s/mm^2 , 46 vrstev, fázové kódování AP, PAT faktor 2). Vyšetřená oblast byla zarovnána s vertexem mozku, oblast zadní jámy mozkové a bazálních částí temporálních laloků u některých pacientů ležela mimo vyšetřovanou oblast. Skupina HC byla vyšetřena stejnými protokoly (jedna osoba na 1,5T přístroji a 22 osob na 3T přístroji).

Preprocessing

Byla provedena vizuální kontrola naměřených dat, při níž byly vyloučeny významné pohybové artefakty a byly vyřazeny směry difuze s výrazným výpadkem signálu. Proběhlo odstranění šumu pomocí algoritmu využívající teorii náhodných matic (14) implementovaném v MRtrix package (15), odstranění vlivu vířivých proudů, pohybu subjektu a nahrazení vrstev se ztrátou signálu (nástroj eddy) (16) jako komponenta

Functional MRI of the Brain Software Library (FSL) (17)). Pomocí balíku MRtrix byly stanoveny difuzní tenzory a vytvořeny mapy frakční anizotropie pro každý vyšetřovaný subjekt. V první fázi TBSS analýzy proběhla prostorová normalizace dat do MNI152 prostoru (Montreal Neurological Institute) k získání prostorové korespondence mezi mozky jednotlivých subjektů. V dalším kroku byla provedena projekce individuálních hodnot FA do skeletonu FMRIB58_FA, který je součástí softwarového balíku FSL. Prahová hodnota FA pro oříznutí periferních částí skeletonu byla stanovena na 0,2, v souladu s doporučením autorů softwarového nástroje.

Statistická analýza

Statistická voxel-wise analýza hodnot FA projikovaných na voxely skeletonu proběhla pomocí nástroje Randomise v2.9 (18), který je součástí balíku FSL. Byla provedena metodou obecného lineárního modelu formulovaného do dvouvýběrového t-testu s použitím kontrastů HC > FESZ a FESZ > HC. Pro odhad rozdělení hodnoty testované statistiky při nulové hypotéze byla použita permutační metoda s 5000 permutacemi pro každý kontrast. Při každé permutaci byla detekována maximální hodnota testovací statistiky přes celý skeleton. Tento přístup zajistil efektivní korekci na vícenásobná porovnání přes všechny voxely ve skeletonu, tudíž výsledné p-hodnoty jsou korigované na tzv. family-wise error (FWE) rate. Ke zvýšení statistické citlivosti na prostorově spojitý efekt byla použita metoda threshold-free cluster enhancement (TFCE) (19). P-hodnoty testovací statistiky byly prahovány na $p < 0,05$ a výsledné signifikantní voxely byly anatomicky identifikovány dle atlasu ICBM-DTI-81 zahrnujícího 48 oblastí bílé hmoty mozkové.

VÝSLEDKY

Byly nalezeny rozsáhlé oblasti poklesu FA v bílé hmotě mozkové bilaterálně u skupiny FESZ při srovnání s HC, na hladině významnosti $p < 0,05$ (obr. 1 a 2). Tyto oblasti dle atlasu bílé hmoty mozkové ICBM-DTI-81 zahrnují corpus callosum (genu, corpus i splenium), pedunculus cerebri bilaterálně, obě raménka capsula interna (CI) bilaterálně, retrolentikulární segmenty CI bilaterálně, corona radiata bilaterálně, radiatio posterior thalami bilaterálně, stratum sagittale bilaterálně, capsula externa bilaterálně, cingulum vlevo, fornix (crus)/stria terminalis bilaterálně, fasciculus longitudinalis superior bilaterálně a fasciculus uncinatus vlevo.

Nebyly nalezeny žádné oblasti statisticky významného snížení FA u HC vůči FESZ ($p = 0,05$).

DISKUSE

Podobná metodika, jakou využívala naše studie, byla použita již u předchozích studií. Mezi jejich výsledky však panuje značná variabilita. Byly publikovány jak výsledky svědčící pro poškození rozsáhlých oblastí bílé hmoty mozkové (20–23), obdobně jako v naší studii. Naproti tomu jiní autoři našli poškození bílé hmoty mozkové omezeného rozsahu, limitované pouze na některé trakty (24–29). Tyto studie byly velikostí souboru srovnatelné nebo rozsáhlejší. Variabilitu těchto

výsledků tedy nelze vysvětlit nedostatečnou velikostí souboru ani významně odlišnou metodikou. Oproti tomu studie s významně odlišnými výsledky jsou limitovány velikostí vzorku. Guo et al. (30) našli u relativně malého souboru ($n = 20$) menší oblasti poškození bílé hmoty mozkové lokalizované pouze v pravé mozkové hemisféře. U rovněž malého souboru pacientů ($n = 14$) nenalezli Lee et al. (31) při použití podobné metodiky žádné oblasti poklesu FA.

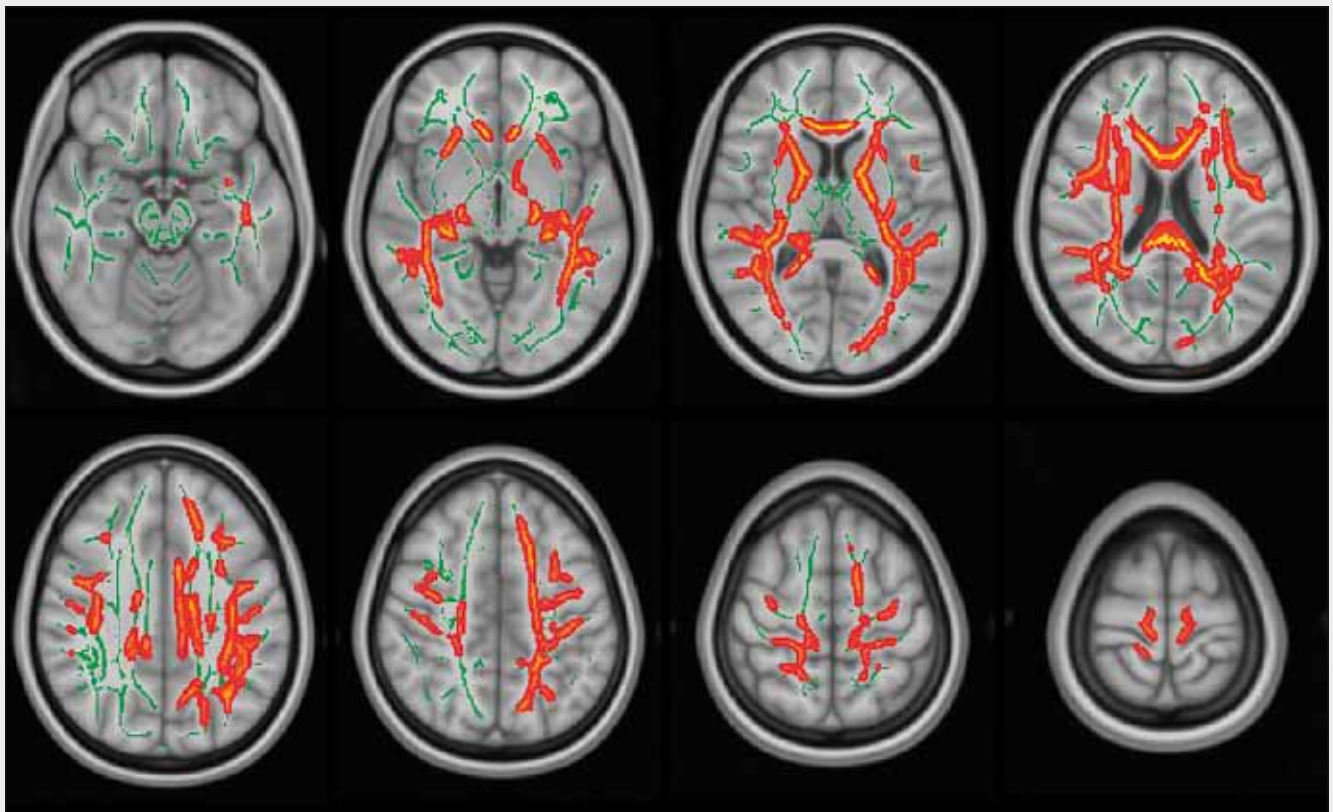
Vliv antipsychotik na integritu bílé hmoty mozkové je dosud sporný, je uváděn jak pozitivní (29, 32, 33), tak negativní (34). I minimální případný vliv psychiatrické medikace byl eliminován v některých studiích zabývajících se pacienty bez psychiatrické medikace. Alvarado-Alanis et al. (22) našli u těchto osob rozsáhlé oblasti poklesu FA srovnatelné s naší studií, Zeng et al. (27) změny menšího rozsahu, avšak rovněž disperzní distribuce.

Poškození mikrostruktury bílé hmoty mozkové je rovněž popisováno jak u osob v prodromálním stadiu onemocnění (35), tak u blízkých příbuzných nemocných (36). Naše studie podporuje domněnku, že bílá hmota mozková je již v časných stadiích onemocnění poškozená, a to prakticky difuzně. Studie prokázala rozsáhlé oblasti poškození mikrostruktury bílé hmoty mozkové v celém vyšetřovaném objemu mozku. Tyto změny jsou přítomny u nemocných ve velmi časném stadiu onemocnění (doba trvání onemocnění < 45 dnů) a podporují teorii, že je pokles FA endofenotypem SZ (37) a jejím vlastním morfoloogickým podkladem. Přestože je validita výsledků limitována velikostí souboru ($n = 23$), podle zjištění autorů Melicher et al. (20) rozsah nalezených změn pozitivně koreluje s velikostí vzorku. Velikost souboru by tedy v případě nalezení takto rozsáhlých změn neměla být zásadně limitující. Naše výsledky tedy hovoří pro rozsáhlé změny bílé hmoty mozkové difuzně spíše než pro fokální poškození určitých traktů.

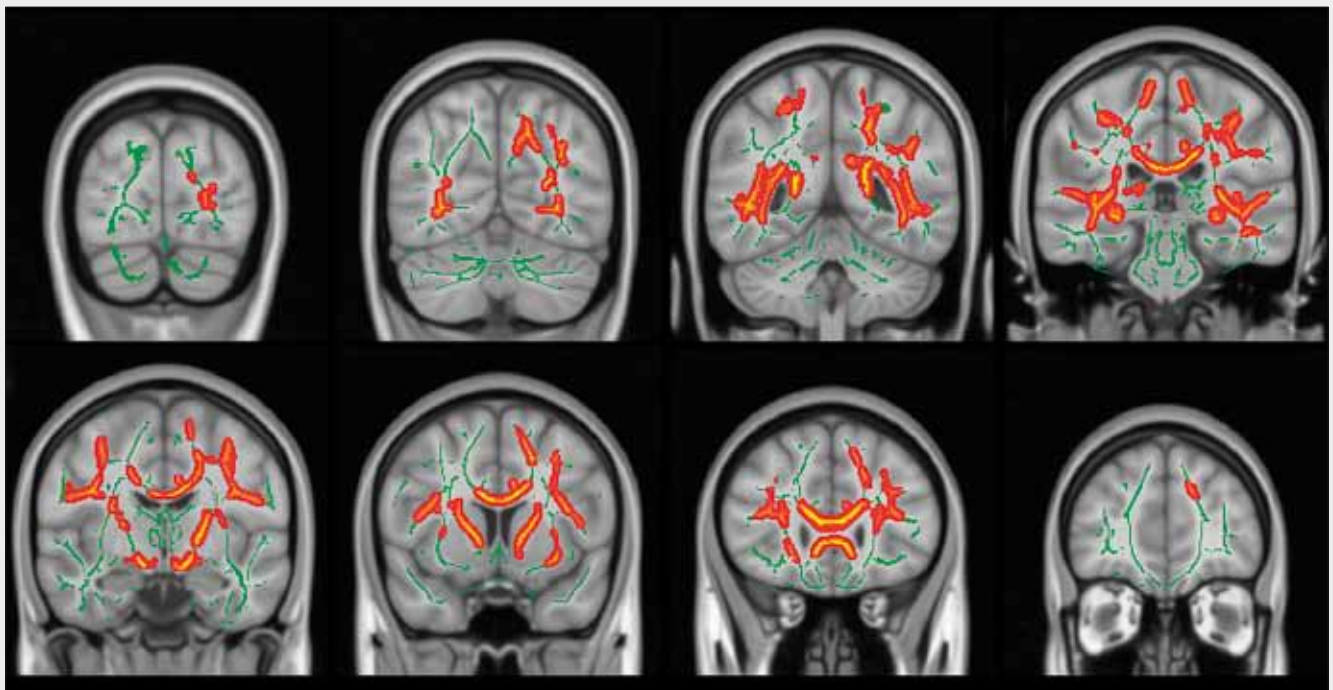
Autoři Ellison-Wright a Bullmore (38) v rozsáhlé activation likelihood estimation meta-analýze voxel-based DWI studii prokázali dvě oblasti signifikantního poklesu FA. Naše studie našla změny v blízkosti obou těchto oblastí. Přesné srovnání výsledků obou studií však vzhledem k odlišné metodice provést nelze. Porovnáme-li trakty probíhající oblastmi poškození nalezenými výše zmíněnou metaanalýzou a naší studií, nepozorujeme v našich výsledcích pokles FA fasciculus uncinatus vpravo a v cingulu vpravo, v ostatní uváděných traktech však pokles FA nalézáme.

Skupina FESZ v naší studii zahrnuje při srovnání s jinými studiemi pacienty ve velmi časném stadiu onemocnění, což lze považovat za jednu z hlavních předností naší studie. Krátká doba trvání SZ do značné míry omezuje případný vliv psychiatrické medikace na změny FA, všichni vyšetření pacienti však v době vyšetření antipsychotickou medikací již užívali.

Naše studie je zatížena několika limitujícími faktory. Zahrnovala relativně malý soubor osob, tento soubor byl navíc nehomogenní z hlediska použité metodiky (devět osob bylo vyšetřeno na starším MR tomografu s indukci 1,5 T). Bazální části mozku u některých pacientů ležely mimo vyšetřenou oblast. Jistou limitací bylo velmi časná stadium onemocnění SZ bez dostatečně dlouhého následného sledování těchto pacientů. Nebylo proto možné ověřit, zda všechny osoby zařazené do skupiny FESZ trpí skutečně schizofrenií. Naopak velmi krátká doba antipsychotické léčby u našeho souboru minimalizuje možné farmakologické ovlivnění mikrostrukturální stavby bílé hmoty mozkové.



▲ Obr. 1



▲ Obr. 2

Obr. 1 a 2. **Oblasti statisticky významného poklesu FA u pacientů po první epizodě schizofrenie (n = 23) při srovnání s kontrolní skupinou zdravých osob (n = 23).** Červenou barvou jsou vyznačeny oblasti poklesu FA při $p < 0,05$. Výsledky jsou zobrazeny na skeletu FA (zeleně) ve standardním radiologickém zobrazení.

Fig. 1 and 2. **Areas of significant FA decrease in first episode of schizophrenia subjects (n = 23) compared to the control group (n = 23).** Red colour denotes areas of FA decrease at $p < 0.05$. Results are overlaid on mean FE skeleton (green) in normal radiological view.

ZÁVĚR

V naší studii byly nalezeny rozsáhlé oblasti poškození mikrostruktury bílé hmoty mozkové v klinicky nejranějších stadiích schizofrenie. Nebyly nalezeny žádné oblasti statisticky významného vzestupu FA u FESZ. Mezi dosud publikovanými studiemi není jednoznačný konsenzus ohledně rozsahu

těchto změn. Naše zjištění podporují domněnku, že mikrostruktura bílé hmoty mozkové je poškozena prakticky difuzně již na počátku onemocnění, kdy lze do značné míry zanedbat vnější vlivy, jako je především antipsychotická medikace. Výsledky naší studie podporují teorii, že poškození mikrostruktury bílé hmoty je endofenotypem SZ a nikoliv důsledkem vlastního onemocnění či jeho léčby.

LITERATURA

1. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev* [Internet] 2008; 30(1): 67–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
2. Lieberman JA, Drake RE, Sederer LI, Belger A, Keefe R, Perkins D, et al. Science and recovery in schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2008; 59(5): 487–496.
3. Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmann BG, Naber D. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet] 2010; 12(3): 393–407. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954433>
4. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry* 2014; 13(2): 153–160.
5. Ko YS, Tsai H-C, Chi MH, Su C-C, Lee IH, Chen PS, et al. Higher mortality and years of potential life lost of suicide in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet] 2018; 270: 531–537. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178117318310>
6. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(3): 473–479.
7. Bruthanová DVJ. Vývoj invalidity v letech 2003–2008 podle diagnóz vybraných skupin nemocí. Praha: VÚPSV 2010.
8. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* (London, England) [Internet] 2016; 388(10039): 86–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940219/>
9. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995; 3(2): 89–97.
10. Wheeler AL, Voineskos AN. A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 653.
11. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhreva O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V, et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull* 2001; 55(5): 597–610.
12. Hof PR, Haroutunian V, Copland C, Davis KL, Buxbaum JD. Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia. *Neurochem Res* 2002; 27(10): 1193–1200.
13. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006; 31(4): 1487–1505.
14. Veraart J, Novikov DS, Christiaens D, Ades-Aron B, Sijbers J, Fieremans E. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *Neuroimage* 2016; 142: 394–406.
15. Tournier JD, Calamante F, Connelly A. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int J Imaging Syst Technol* 2012; 22(1): 53–66.
16. Andersson JLR, Graham MS, Zsoldos E, Sotiropoulos SN. Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images. *Neuroimage* 2016; 141: 556–572.
17. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage* 2012; 62(2): 782–790.
18. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage* [Internet] 2014; 92: 381–397. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914000913>
19. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 2009; 44(1): 83–98.
20. Melicher T, Horacek J, Hlinka J, Spaniel F, Tintera J, Ibrahim I, et al. White matter changes in first episode psychosis and their relation to the size of sample studied: A DTI study. *Schizophr Res* [Internet] 2015; 162(1–3): 22–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.029>
21. Rigucci S, Santi G, Corigliano V, Imola A, Rossi-Espagnet C, Mancinelli I, et al. White matter microstructure in ultra-high risk and first episode schizophrenia: A prospective study. *Psychiatry Res - Neuroimaging* [Internet] 2016; 247: 42–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.11.003>
22. Alvarado-Alanis P, León-Ortiz P, Reyes-Madriral F, Favila R, Rodríguez-Mayoral O, Nicolini H, et al. Abnormal white matter integrity in antipsychotic-naïve first-episode psychosis patients assessed by a DTI principal component analysis. *Schizophr Res* 2015; 162(1–3): 14–21.
23. Lee S, Kubicki M, Asami T, Seidman LJ, Jill M, Meshulam-gately RI, et al. Extensive white matter abnormalities in patients with first – episode schizophrenia: A diffusion tensor imaging (DTI) study. *Sang-Hyuk. Schizophr Res* 2015; 143(0): 231–238.
24. Keymer-Gausset A, Alonso-Solis A, Corripio I, Sauras-Quetcuti RB, Pomarol-Clotet E, Canales-Rodriguez EJ, et al. Gray and white matter changes and their relation to illness trajectory in first episode psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet] 2018; 28(3): 392–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.117>
25. Zhao X, Sui Y, Yao J, Lv Y, Zhang X, Jin Z, et al. Reduced white matter integrity and facial emotion perception in never-medicated patients with first-episode schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet] 2017; 77: 57–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.025>
26. Xi Y, Bin, Guo F, Li H, Chang X, Sun JB, Zhu YQ, et al. The structural connectivity pathology of first-episode schizophrenia based on the cardinal symptom of auditory verbal hallucinations. *Psychiatry Res - Neuroimaging* [Internet] 2016;

- 257: 25–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.09.011>
27. **Zeng B, Ardekani BA, Tang Y, Zhang T, Zhao S, Cui H, et al.** Abnormal white matter microstructure in drug-naive first episode schizophrenia patients before and after eight weeks of antipsychotic treatment. *Schizophr Res* [Internet] 2016; 172(1–3): 1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.051>
 28. **Ruef A, Curtis L, Moy G, Bessero S, Badan Bâ M, Lazeyras F, et al.** Magnetic resonance imaging correlates of first-episode psychosis in young adult male patients: combined analysis of grey and white matter. *J Psychiatry Neurosci* [Internet] 2012; 37(5): 305–312. Available from: <http://jpn.ca/vol37-issue5/37-5-305/>
 29. **Reis Marques T, Taylor H, Chaddock C, Dell'Acqua F, Handley R, Reinders AATS, et al.** White matter integrity as a predictor of response to treatment in first episode psychosis. *Brain* 2014; 137(1): 172–182.
 30. **Guo W, Liu F, Liu Z, Gao K, Xiao C, Chen H, et al.** Right lateralized white matter abnormalities in first-episode, drug-naive paranoid schizophrenia. *Neurosci Lett* [Internet] 2012; 531(1): 5–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.09.033>
 31. **Lee DY, Smith GN, Su W, Honer WG, MacEwan GW, Lapointe JS, et al.** White matter tract abnormalities in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2012; 141(1): 29–34.
 32. **Zhang Y, Zhang H, Wang L, Jiang W, Xu H, Xiao L, et al.** Quetiapine enhances oligodendrocyte regeneration and myelin repair after cuprizone-induced demyelination. *Schizophr Res* 2012; 138(1): 8–17.
 33. **Bartzokis G.** Neuroglialpharmacology: Myelination As A Shared Mechanism of Action of Psychotropic Treatments. *Neuropharmacology* 2012; 62(7): 2137–2153.
 34. **Szeszko PR, Robinson DG, Ikuta T, Peters BD, Gallego JA, Kane J, et al.** White matter changes associated with antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(6): 1324–1331.
 35. **Carletti F, Woolley JB, Bhattacharyya S, Perez-Iglesias R, Fusar Poli P, Valmaggia L, et al.** Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophr Bull* 2012; 38(6): 1170–1179.
 36. **Knochel C, O'Dwyer L, Alves G, Reinke B, Magerkurth J, Rotarska-Jagiela A, et al.** Association between white matter fiber integrity and subclinical psychotic symptoms in schizophrenia patients and unaffected relatives. *Schizophr Res* 2012; 140(1–3): 129–135.
 37. **Arat HE, Chouinard V-A, Cohen BM, Lewandowski KE, Öngür D.** Diffusion tensor imaging in first degree relatives of schizophrenia and bipolar disorder patients. *Schizophr Res* [Internet] 2015; 161(2–3): 329–339. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092099641400718X>
 38. **Ellison-Wright I, Bullmore E.** Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet] 2009; 108(1–3): 3–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.021>