

STRUKTURÁLNÍ A FUNKČNÍ ZMĚNY MOZKU U SCHIZOFRENIE

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF BRAIN IN SCHIZOPHRENIA

přehledový článek

**Ondřej Slezák
Jan Žižka**

Radiologická klinika LF UK,
Hradec Králové

Přijato: 15. 2. 2016.

Korespondenční adresa:

MUDr. Ondřej Slezák
Radiologická klinika LF UK
Sekaninova 418
500 11 Hradec Králové
e-mail: slezak.ond@gmail.com

Autoři děkují prof. MUDr. Ladislavu Hosákovi, Ph.D., přednostovi Psychiatrické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové, za podnětné připomínky k rukopisu článku.

Konflikt zájmů: žádný.

Hlavní stanovisko práce

Přehledový článek shrnující strukturální a funkční změny mozku u schizofrenie v obraze magnetické rezonance.

SOUHRN

Slezák O, Žižka J. Strukturální a funkční změny mozku u schizofrenie

Různé vyšetřovací modalitty magnetické rezonance (MR) prokázaly v mnoha publikovaných studiích morfologické i funkční změny v mozkové tkáni u osob se schizofrenií (SZ). Volumetrickými metodami byly popsány atrofické změny některých oblastí šedé hmoty, pomocí metody zobrazení difuzního tenzoru především pokles hodnot frakční anizotropie bílé hmoty. Tyto změny jsou obecně mírného stupně, široké distribuce a v čase pravděpodobně progredují. Při resting-state funkční magnetické rezonanci byly opakovaně nalezeny významné změny konektivity jednotlivých funkčních center mozku. Vesměs jsou MR nálezy kompatibilní s upřednostňovanou teorií o poruše konektivity mozku u schizofrenie.

Mezi výsledky dosud publikovaných studií panuje ovšem velmi značná variabilita, která má více příčin. K těm nejvýznamnějším řadíme nejednotnost v metodice prováděných studií, metodologické a technické limitace MR, malé počty subjektů ve většině publikovaných studií, výraznou heterogenitu psychických a potažmo strukturálních změn u nemocných se schizofrenií, dobu trvání manifestního onemocnění (první ataka versus chronické stadium), možný vliv medikace, toxických a návykových látek na strukturální a funkční změny mozku atd.

Má-li magnetická rezonance najít pevné klinické uplatnění v diagnostice schizofrenie, bude potřeba rozsáhlých multicentric-

Major statement

A review of structural and functional cerebral changes of subjects with schizophrenia on magnetic resonance imaging.

SUMMARY

Slezák O, Žižka J. Structural and functional changes of brain in schizophrenia

Structural and functional cerebral changes in subjects suffering from schizophrenia (SZ) were proven by means of several modalities of magnetic resonance imaging (MRI) according to the results of numerous studies. Atrophic changes were reported by using volumetric methods, microstructural changes of white matter were described by diffusion tensor imaging. These changes are of mild degree yet likely of widespread distribution and progressing over time. Extensive changes of connectivity were observed by resting-state functional MRI. MRI findings are generally compatible with currently preferred hypothesis of cerebral dysconnectivity in SZ.

The published results show considerable degree of variability which can be explained by many reasons. Those of the highest importance are: different methodology, technical MRI limitations, low number of subjects included, high heterogeneity and variability of symptoms of the disease, variable duration of symptoms (first episode versus chronic illness), effects of medication, abuse of toxic substances etc.

Before MRI can be utilized for diagnosing SZ in the clinical settings, more comprehensive multi-centric studies of homogeneous cohorts with unified methodology are needed.

In this review, we summarize the current knowledge of structural and functional cerebral changes in schizophrenia.

kých studií s klinicky homogenními skupinami probandů a jednotnou metodikou.

V článku jsou shrnuty dosavadní znalosti o strukturálních a funkčních změnách mozku u schizofrenie.

Klíčová slova: magnetická rezonance, resting-state funkční magnetická rezonance, schizofrenie, zobrazení difuzního tenzoru, volumetrie.

Key words: diffusion tensor imaging, magnetic resonance imaging, resting-state functional magnetic resonance imaging, schizophrenia, volumetry.

ÚVOD

Schizofrenie (SZ) je závažné onemocnění vyžadující dlouhodobou léčbu s prevalencí okolo 1 %. Často je příčinou dlouhodobé invalidity a také významné společenské stigmatizace nemocných. Její etiologie a patogenese není dosud dostatečně objasněna. Předpokládá se predispozice k onemocnění na genetickém podkladě, možný je podíl poškození CNS pre/perinatálně, podíl mají také epigenetické faktory a abúzus kanabinoidů v adolescenci. Vlastní onemocnění bývá spuštěno vlivem působení stresových podnětů, nejčastěji v rané dospělosti.

Ve snaze o objasnění etiopatogeneze SZ bylo a je toto onemocnění studováno snad všemi myslitelnými biologickými metodami – od klinických, přes zobrazovací až po imunohistologické. Prvními zobrazovacími metodami, které byly používány ke studiu schizofrenie, byly v šedesátých letech 20. století pneumoencefalografie a v sedmdesátých letech výpočetní tomografie (CT). S jejich pomocí byly popsány atrofické změny u chronicky nemocných. Dnes jsou používány prakticky výlučně modalit magnetické rezonance (MR) s výjimečným použitím pozitronové emisní tomografie (PET) či jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT) při funkčních vyšetřeních.

V následujícím textu se pokoušíme shrnout dosavadní poznatky o změnách detekovaných u SZ pomocí MR. Protože příslušná literatura je velmi rozsáhlá a také pestrá co do použité metodiky, zaměříme se na změny morfometrické a na změny významné z hlediska populární teorie o poruše konektivity u schizofrenie, která je v současnosti nejrozšířenější hypotézou o etiopatogenezi tohoto závažného onemocnění. Schizofrenie by podle této teorie neměla být podmíněna jedním „ložiskovým“ patologickým nálezem, nýbrž rozsáhlými změnami v interakci mezi funkčními celky mozku. Klíčovou roli by mělo hrát poškození bílé hmoty mozkové (1). Pomocí metod MR lze sledovat jak strukturální integritu bílé hmoty mozkové (zobrazení difuzního tenzoru, diffusion tensor imaging – DTI), funkční změny mozku (funkční magnetická rezonance – fMR), tak změny šedé hmoty mozkové (volumetrické metody). V přehledu nejsou zahrnuty nálezy z MR modalit umístěných mimo hlavní oblasti vědeckého zájmu, jako jsou MR spektroskopie či rozmanitá paradigma fMR vyšetření.

Při studiu změn charakteristických pro schizofrenii je třeba brát v úvahu působení vnějších vlivů, které se mohou významně spolupodílet nebo i zcela podmiňovat některé MR

změny především u chronicky nemocných (CHSZ). Medikace antipsychotiky se významně podílí na nálezů při fMR (2) a na atrofických projevech (3). Podobně může působit i abúzus návykových látek (4), odlišnosti v životním stylu pacientů (5) a hormonální změny (6). Trendem je proto studium pacientů pomocí těchto metod již po první epizodě schizofrenie (first episode schizophrenia – FESZ), u kterých lze vyloučit či zanedbat vliv medikace a v jisté míře eliminovat i další výše zmíněné vlivy.

Řada autorů se zabývá vyšetřením nemocných společně s jejich zdravými příbuznými, nejčastěji sourozenci. Onemocnění je významně podmíněno geneticky a cílem těchto studií je nalezení tzv. endofenotypů onemocnění. Jde o objektivně měřitelné znaky, které vznikají na genetickém podkladě a jsou proto přítomny u nemocných i u jejich zdravých příbuzných významně častěji než ve zdravé populaci (7).

V následujícím textu předkládáme shrnutí dosud publikovaných nálezů podle použitých metod; existuje-li dostatek literárních údajů, pak jsou nálezy rozděleny podle délky trvání onemocnění.

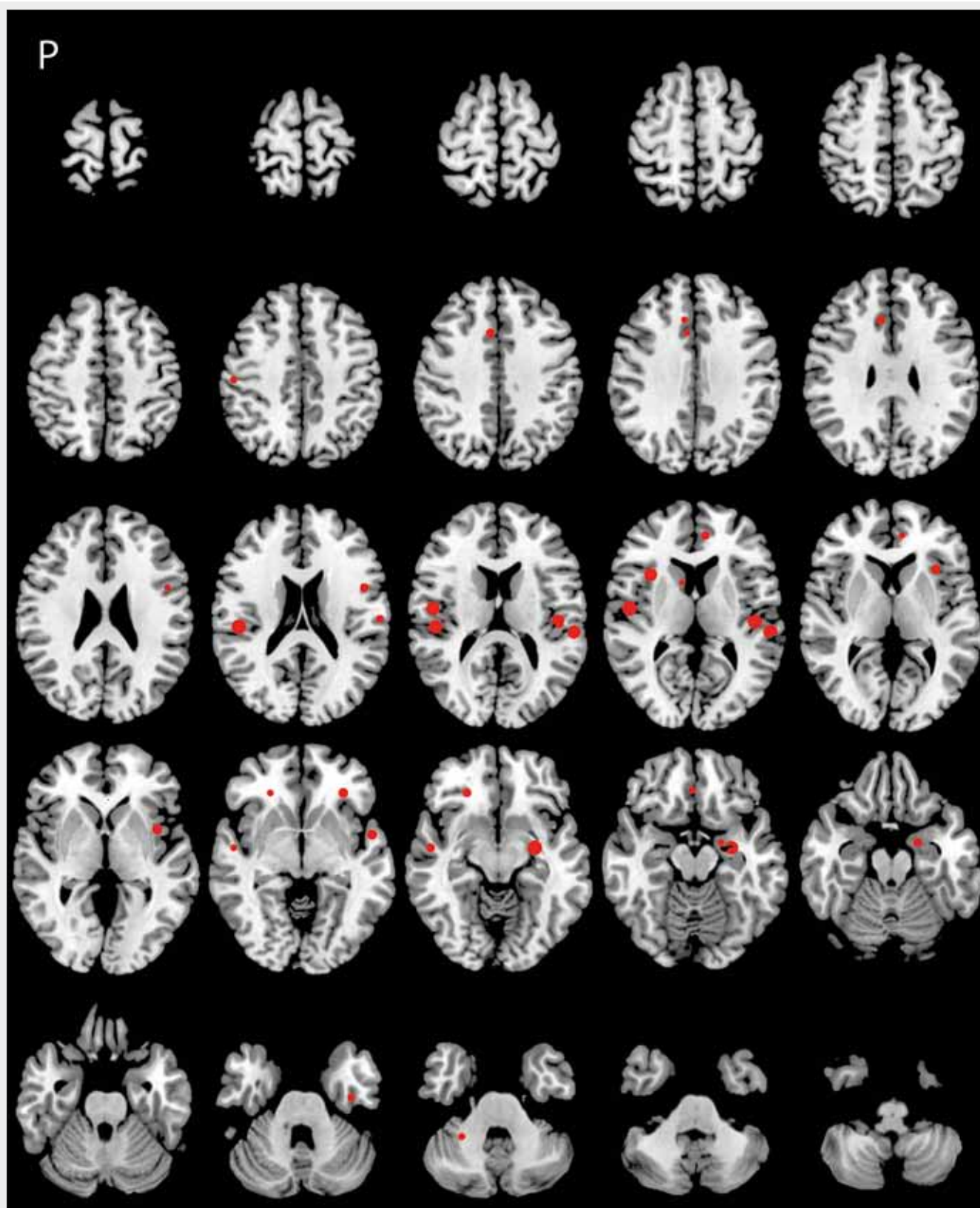
ŠEDÁ HMOTA MOZKOVÁ

Prezentované studie využívají voxel-based morfometrii (VBM), která umožňuje porovnání objemu šedé hmoty mozkové (gray matter – GM) různých oblastí mozku mezi jednotlivými vyšetřovanými skupinami. Není-li uvedeno jinak, shrnujeme výsledky meta-analýzy VBM Chana et al. (8), která zahrnuje výsledky osmi studií zahrnujících pacienty v genetickém riziku rozvoje onemocnění (high risk – HR), 14 studií s pacienty po první epizodě onemocnění a 19 studií chronicky nemocných schizofrenií.

Osoby v riziku vzniku onemocnění

Redukce objemu GM byla nalezena v přední části gyrus cinguli oboustranně (Brodmannova area (BA) 32 a 24), v oblasti pravostranné insuly (BA 34), levostranné amygdaly, gyrus paraterminalis (BA 34) a gyrus frontalis inferior (BA 47).

Metaanalýza Coopera et al. (9) našla zvýšený objem šedé hmoty mozkové v levostranném gyrus frontalis medius v porovnání se zdravými osobami, naopak pokles byl zazname-



▲ Obr. 1

Obr. 1. Schematické zobrazení oblastí vykazujících pokles objemu šedé hmoty mozkové u osob po první epizodě onemocnění schizofrenií podle metaanalýzy výsledků voxel-based morfometrie (zdroj: Chan et al. (8), P – pravá hemisféra)

Fig. 1. Schematic representation of areas showing decreased gray matter volume in subjects after first episode of schizophrenia according to the meta-analytic results of voxel based morphometry (source: Chan et al. (8), letter P marks right hemisphere)

nán v oblasti levostranného thalamu, putamen a insuly a pravostranného gyrus frontalis superior.

Pacienti po první epizodě schizofrenie

Nejvýraznější pokles objemu GM oproti zdravým osobám byl nalezen v oblasti pravostranné insuly (BA 13), pokles byl dále zaznamenán v oblastech prefrontálního kortexu (vlevo BA 10 a 44 a vpravo BA 8), oboustranně v gyrus postcentralis (BA 1, 2 a 40), levém temporálním laloku (BA 41, 42 a 34), levé insule (BA 13), pravostranné mozečkové hemisféře a pravostranném nucleus caudatus. Přehled všech oblastí kortexu, ve kterých stanoven pokles objemu šedé hmoty, je uveden na obrázku 1. Ke stejným výsledkům vedlo i srovnání se skupinou osob v riziku vzniku onemocnění.

Chronicky nemocní schizofrenií

U chronicky nemocných pacientů (CHSZ) byl nalezen pokles objemu GM v oblasti předního cingula oboustranně a v oblasti pravostranné insuly, a to jak v porovnání se zdravými osobami, tak s pacienty po první epizodě onemocnění. Při srovnání se zdravými osobami byl dále nalezen pokles objemu GM v temporálních lalocích (BA 22 bilaterálně, vpravo gyrus parahippocampalis, vlevo nucleus amygdalae), vlevo ve frontálním laloku (BA 9, 11, 8 a 32), insule, thalamu a v dorzální části gyrus cinguli.

V porovnání se skupinou FESZ byl zvýšený objem GM v pravostranném gyrus postcentralis (BA 2).

Dynamikou poklesu objemu šedé hmoty mozkové se zabývali v longitudinálních studiích Borgwardt et al. (10) a Andreasen et al. (11). Pokles objemu šedé hmoty podle jejich závěrů nastává především v době vzniku onemocnění. Po první epizodě našli Hulshoff et al. (12) rychlejší pokles objemu šedé hmoty nemocných v porovnání se zdravými osobami, oproti tomu Kubota et al. (13) zaznamenali u chronicky nemocných pokles objemu GM stejný jako u zdravých osob – a tedy odpovídající běžnému fyziologickému stárnutí.

Byly rovněž pozorovány změny normální symetrie různých oblastí mozku. U schizofrenie je zvýrazněna asymetrie thalamů (14), je redukována lateralita planum temporale (15) a hippocampu (16) a jsou popisovány změny normální asymetrie parietálního kortexu (17).

Podle změn objemu jednotlivých oblastí šedé hmoty mozkové lze též analyzovat jejich anatomické propojení na základě teorie, že anatomicky propojené oblasti sdílejí společné trofické faktory a že jejich objemy by měly korelovat (18). Bylo popsáno jak posílení, tak oslabení korelace volumetrie prefrontálního a temporálního kortexu, dále posílení vztahu frontálního a parietálního kortexu, posílení vztahu prefrontálních oblastí mezi hemisférami, posílení vztahu oblastí default-mode sítě s kortexem frontálních laloků. Oslabení korelace objemů bylo popsáno mezi strukturami thalamu a kortexem mozkových laloků. Interpretace těchto nálezů není jednoznačná, lze však předpokládat sníženou konektivitu mezi oblastmi, kde je nalezen pokles korelace objemu šedé hmoty mozkové, a naopak.

Lze konstatovat, že je opakovaně nalézán pokles objemu šedé hmoty mozkové jak u osob s genetickou predispozicí, tak u nemocných. Tento pokles v čase pravděpodobně progreduje a je akcelerován v době rozvoje onemocnění. U skupiny HR

jsou změny nalézány především v oblasti předního cingula a insuly oboustranně, při rozvoji onemocnění především frontálně, temporálně, v oblasti striata a mozečku. U chronicky nemocných tyto změny dále progredují.

BÍLÁ HMOTA MOZKOVÁ

Změny bílé hmoty mozkové (white matter – WM) mohou být vyšetřovány pomocí MR volumetrie, nejčastěji používanou MR modalitou je ale metoda zobrazení difuzního tenzoru (diffusion tensor imaging – DTI). Ta umožňuje posoudit míru integrity bílé hmoty pomocí měření uspořádanosti difuze. Difuze molekul vody v bílé hmotě mozkové probíhá výrazně snáze ve směru průběhu nervových vláken než kolmo na něj. Při poškození nervových vláken bílé hmoty je uspořádanost difuze nižší a klesá její frakční anizotropie (FA), která je nejčastěji používanou odvozenou a kvantifikovatelnou veličinou u DTI.

Volumetrie bílé hmoty mozkové

Di et al. (19) publikovali activation likelihood estimation (ALE) metaanalýzu VBM změn bílé hmoty mozkové. Byly zahrnuty studie jak mladých nemocných, tak chronicky nemocných schizofrenií. Pomocí ALE metaanalýzy byly nalezeny čtyři oblasti poklesu objemu bílé hmoty mozkové – čtyři ze 17 zařazených studií našly změny v bílé hmotě frontálních laloků oboustranně, tři ze 17 studií našly změny oboustranně v capsula interna.

DTI SZ bez ohledu na délku trvání onemocnění

Pomocí ALE metaanalýz voxel-wise DTI studií byl nalezen u osob bez rozlišení délky trvání onemocnění pokles FA v hluboké bílé hmotě L frontálního laloku a L temporálního laloku (20).

Blízcí příbuzní nemocných

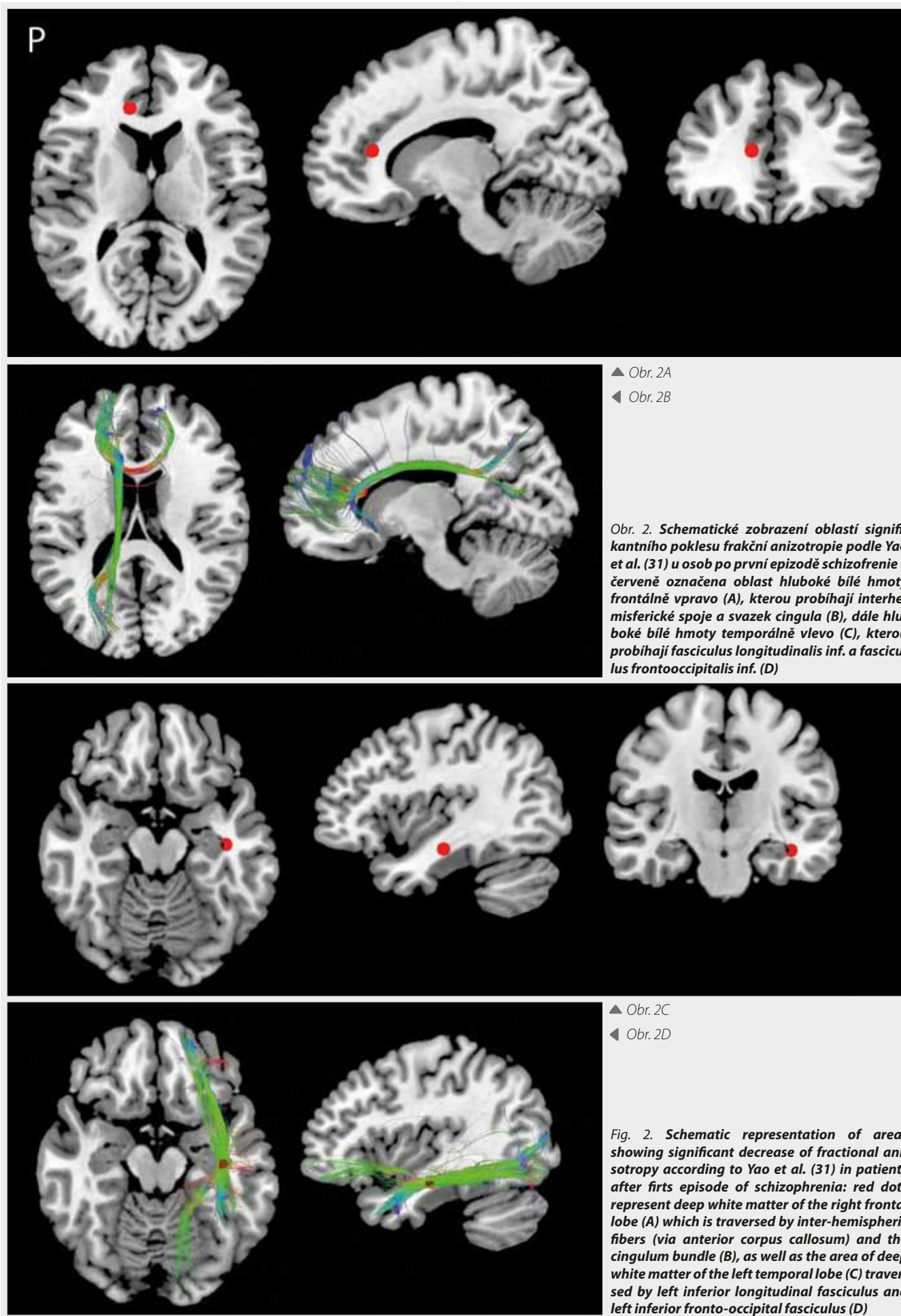
Poškození bílé hmoty mozkové u blízkých příbuzných pacientů, nejčastěji sourozenců, bylo nalezeno v bílé hmotě prefrontálního kortexu vlevo a v oblasti hippocampu (21), v bílé hmotě mediálních frontálních oblastí (22), v oblasti cingula a gyrus angularis oboustranně (23), fasciculus frontooccipitalis inf. a v levostranných fasciculus longitudinalis inf. a fasciculus temporalis sup. (24).

Tract-based spatial statistics (TBSS) analýza autorů Knoechela et al. (25) našla pokles FA v oblasti fasciculus frontooccipitalis inf., fasciculus longitudinalis superior, fasciculus uncus, fasciculus arcuatus a cingula. Hodnoty FA byly vyšší než u nemocných SZ, avšak nižší než u zdravých osob.

Naopak vzestup FA byl nalezen v oblasti předního cingula a tegmenta a v oblasti pravostranného gyrus frontalis superior a medius (26).

Osoby s prepsychotickou symptomatikou

U osob s prepsychotickou symptomatikou byl opakovaně nalezen pokles hodnot FA v oblasti fasciculus longitudinalis



superior, v corpus callosum a oblasti zadní corona radiata. Dalšími popisovanými regiony poklesu FA jsou levostranné fasciculus longitudinalis inf. a fasciculus frontooccipitalis inf., pravostranné capsula externa a capsula interna (27) a bílá hmota gyrus frontalis superior (28).

Při longitudinálním sledování po dobu 2 let byly publikovány jak negativní nálezy (29), tak změny FA osob, u kterých se schizofrenie rozvinula, oproti nadále zdravým osobám. Jednalo se o pokles FA v oblasti pravostranného putamen a bílé hmoty horní části levého temporálního laloku, vzestup FA v mediální části levého temporálního laloku (30) a pokles FA bílé hmoty levého frontálního laloku (27).

Pacienti po první epizodě schizofrenie

U pacientů s krátce trvajícím onemocněním schizofrenií jsou popisovány rozsáhlé oblasti poškození bílé hmoty mozkové ve frontálních, parietálních a v temporálních oblastech (28). Yao et al. (31) našli pomocí metaanalýzy osmi studií konzistentní pokles hodnot FA v oblasti hluboké bílé hmoty pravého frontálního laloku a levého temporálního laloku. Byla poškozena bílá hmota především ve svazku cingula, levostranných fasciculus longitudinalis inf. a fasciculus frontooccipitalis inf. a v oblasti corpus callosum (obr. 2). TBSS studie (32) našly rozsáhlé oblasti poklesu FA v celém objemu bílé hmoty.

Méně často jsou referovány oblasti zvýšení hodnot FA. Popsány byly v oblasti pedunculus thalami ant. vpravo, pravé radiatio optica, dorzální část levostranné capsula ext. (33), dále v oblasti genu corporis callosi a v předním cingulu (34). Některé studie nenalezly žádné významné změny bílé hmoty mozkové v porovnání se zdravými osobami (35).

Chronicky nemocní schizofrenií

U chronicky nemocných osob je nejčastěji popisován pokles FA v bílé hmotě prefrontální a temporální oblasti a v oblasti spojujících je, především ve fasciculus uncinatus a cingulárním svazku, v genu corporis callosi a capsula int. (36). V oblasti fasciculus arcuatus vlevo byl opakovaně popsán vzestup FA (25).

V metaanalýze voxel-wise DTI autorů Bora et al. (37) byl nalezen pokles FA v oblastech spojujících hemisféry, přední thalamické radiace, fasciculus longitudinalis inf., fasciculus frontooccipitalis inf., v oblasti cingula a fornixu.

Ve výsledcích studií panuje značná variabilita. Existují studie jak se zcela negativními nálezy (38), tak s nálezy difuzního poškození bílé hmoty (25).

Změny bílé hmoty mozkové nicméně velmi pravděpodobně existují. Spíše než určitou specifickou oblast nalézáme mírné změny se širokou distribucí, výrazněji vyjádřenou v bílé hmotě frontálních a temporálních laloků a jejich spojujících. Tyto změny jsou přítomny jak u osob v riziku onemocnění, tak u nemocných. V čase zřejmě progredují a mohou být spojeny s rizikem rozvoje onemocnění u skupiny HR.

RESTING-STATE FUNKČNÍ MAGNETICKÁ REZONANCE

Rozšířenou modalitou funkční magnetické rezonance (functional magnetic resonance imaging – fMRI) používanou ke studiu poruchy funkční konektivity u schizofrenie je resting-state fMRI (RS-fMRI). Za funkční konektivitu je považována časová korelace aktivity mezi jednotlivými oblastmi při nízkých frekvencích (0,01–0,1 Hz). Pacienti při tomto vyšetření v klidu odpočívají se zavřenými očima, neměli by na nic vědomě myslet, avšak nesní. Takto lze identifikovat řadu funkčně propojených oblastí mozku. Nejvýznamnější z nich je tzv. „default mode“ síť. Jde o skupinu oblastí, které svou aktivitu při vědomé činnosti tlumí, naopak při odpočinku aktivitu zvyšují.

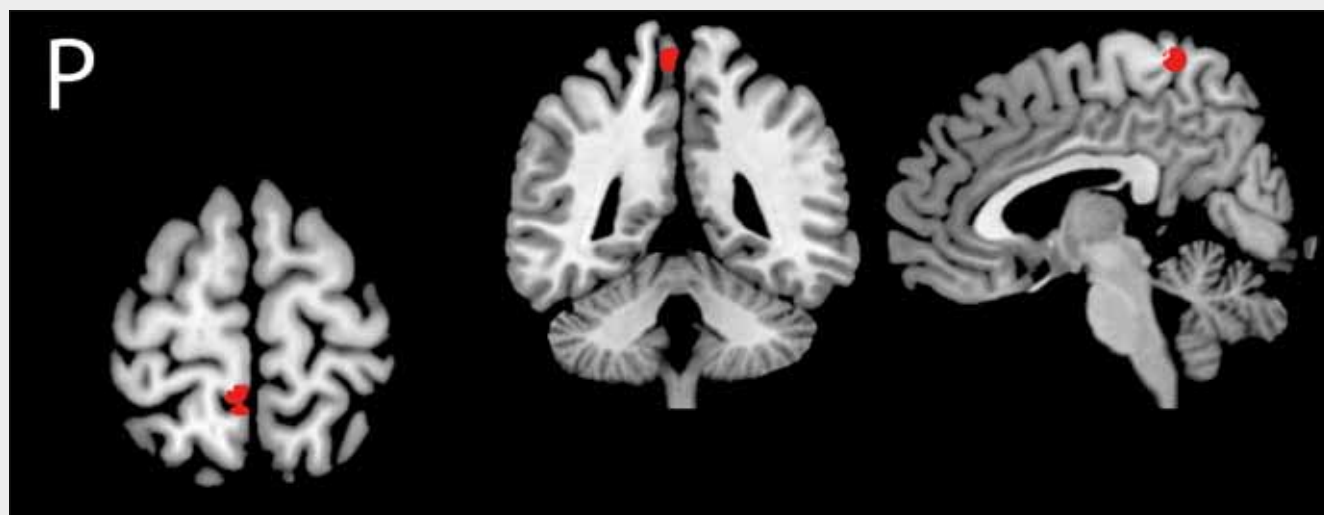
Metoda resting-state je pro studium schizofrenie výhodná i z praktických důvodů. Spontánní aktivita mozku podmiňuje výraznou většinu mozkové aktivity, naproti tomu zvýšení metabolismu při plnění konkrétních psychomotorických úloh je velmi malé – do 5 % (39). Resting-state fMR vyšetření navíc nevyžaduje větší míru spolupráce, která by mohla být u pacientů a zdravých osob výrazně rozdílná. Další výhodou je dobrá porovnatelnost vyšetření mezi různými pracovišti (40).

Výsledky ALE metaanalýzy jedenácti studií default mode sítě, které zahrnují i několik studií využívajících PET a SPECT, publikovali Kuhn et al. (2). U nemocných schizofrenií našli pokles aktivity v oblasti ventromediálního prefrontálního kortexu, levostranného hippocampu, zadního cingula a precuneu (obr. 3). Naopak zvýšená aktivita byla nalezena v gyrus lingualis oboustranně. Autoři dále porovnali studie s pacienty s odpovídající psychiatrickou medikací a pacienty bez léčby. Pokles aktivity ve ventromediálním prefrontálním kortexu byl nalezen pouze u pacientů bez léčby.

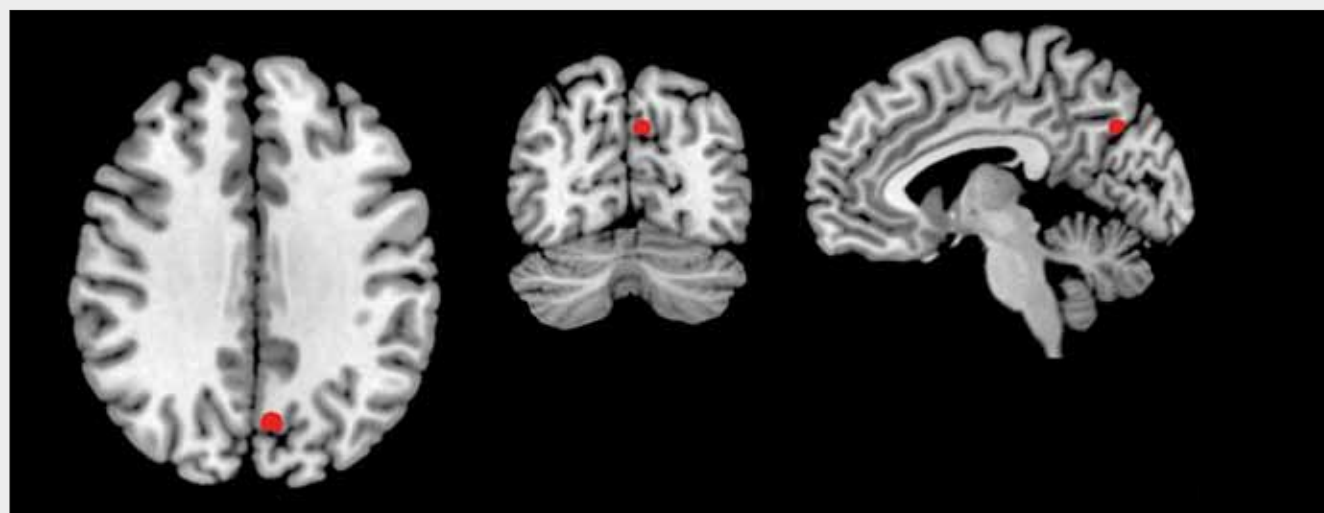
Yu et al. (41) ve shrnujícím sdělení konstatují, že pomocí různých typů analýzy RS-fMRI vyšetření byly nalezeny rozsáhlé oblasti změny konektivity v celém mozku. Dle použitého typu analýzy byly nalezeny buď pouze oblasti snížené konektivity, nebo oblasti snížené i zvýšené konektivity. Často byla patologická konektivita nalezena v oblasti mediálního frontálního kortexu. Nálezy RS-fMRI v zásadě podporují hypotézu o diskonektivitě přítomné u SZ. Některé studie nalézají souvislost mezi poruchami konektivity a symptomy onemocnění, jako jsou např. sluchové halucinace. Byly též již učiněny pokusy o aplikaci nálezu na RS-fMRI v rámci diagnostiky onemocnění schizofrenií.

TEORIE GRAFŮ

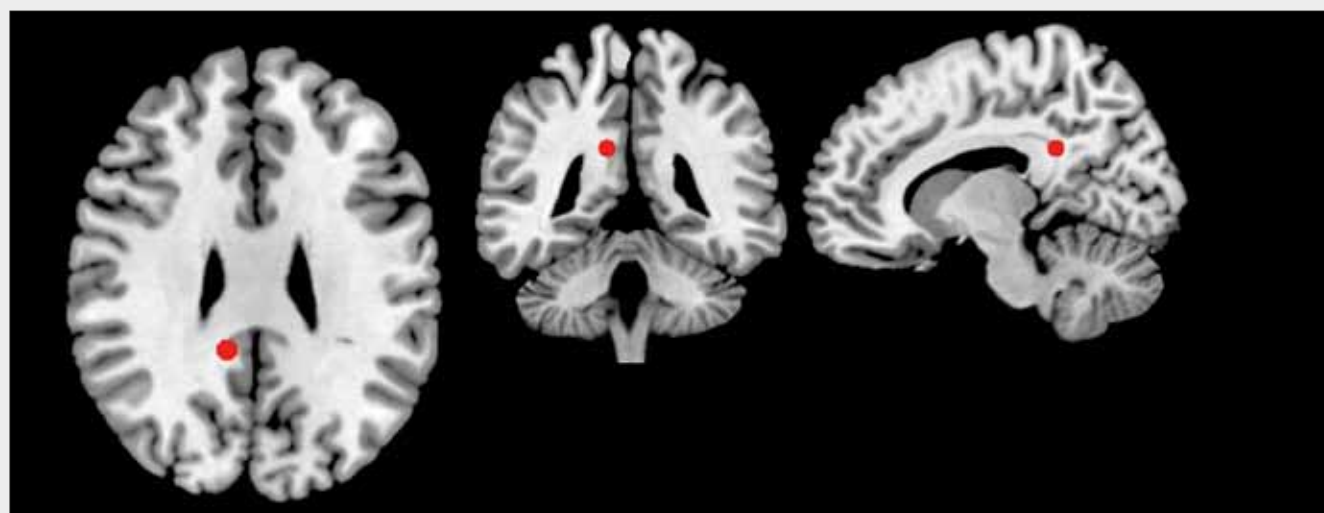
Zajímavým a perspektivním směrem při popisu konektivity mozku je matematická disciplína nazývaná teorie grafů. Pomocí této metody lze na základě morfologických a DTI vyšetření vytvořit graf stručně charakterizující spoje mezi oblastmi jak na regionálních úrovních, tak na úrovni celého objemu mozku. Takto byly nalezeny změny konektivity u osob v riziku vzniku onemocnění, u pacientů po první epizodě onemocnění i u chronicky nemocných. Konzistentně je popisována porucha organizace síťových uzlů s jejich redukcí v oblasti frontálního kortexu a limbického systému (36). Avšak podobně jako u jiných zmíněných metod vyšetření i zde panuje značná variabilita nálezů.



▲ Obr. 3A



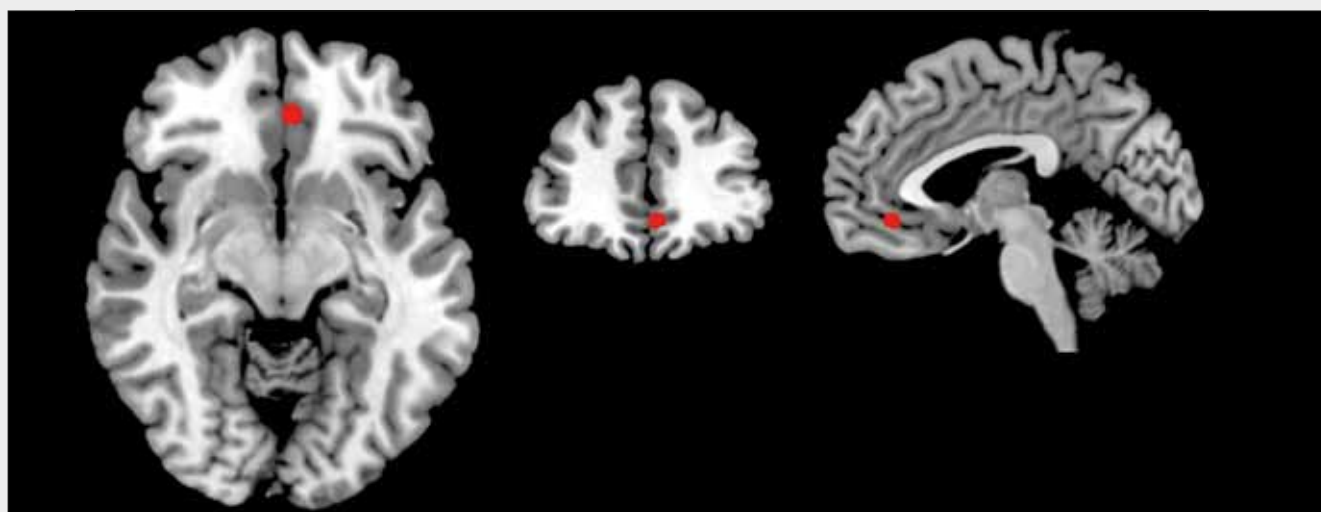
▲ Obr. 3B



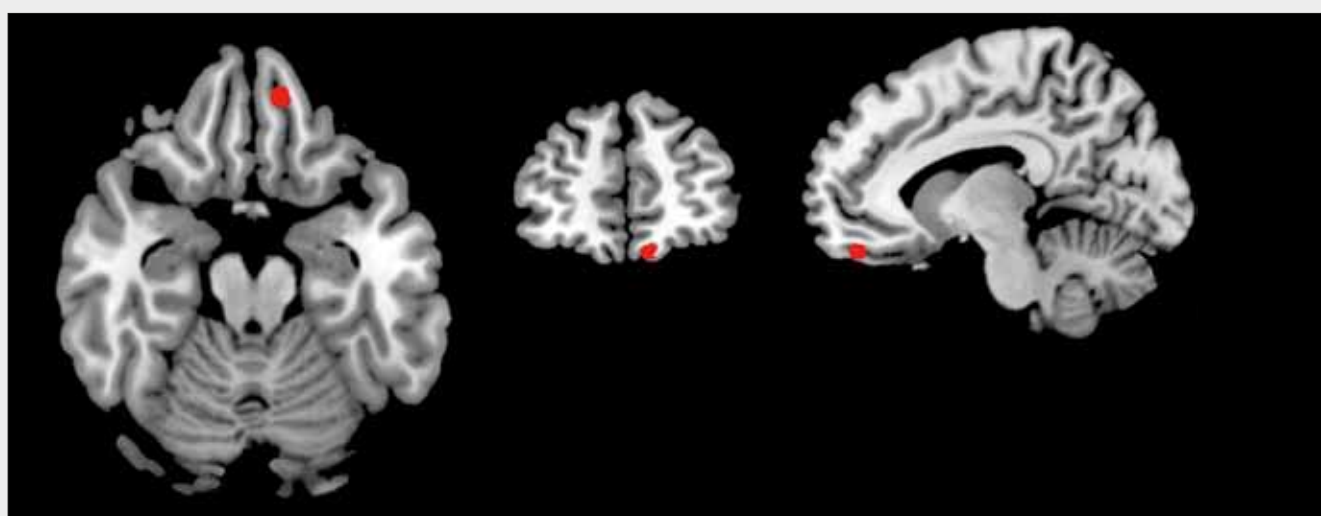
▲ Obr. 3C

Obr. 3. Schematické znázornění oblastí poklesu aktivity při resting-state funkční magnetické rezonanci podle Kuhn et al. (2) u nemocných schizofrenií: A, B – oblast precuneu; C – gyrus cinguli; D, E – oblast ventromediálního prefrontálního kortexu; F – levostranný hippocampus

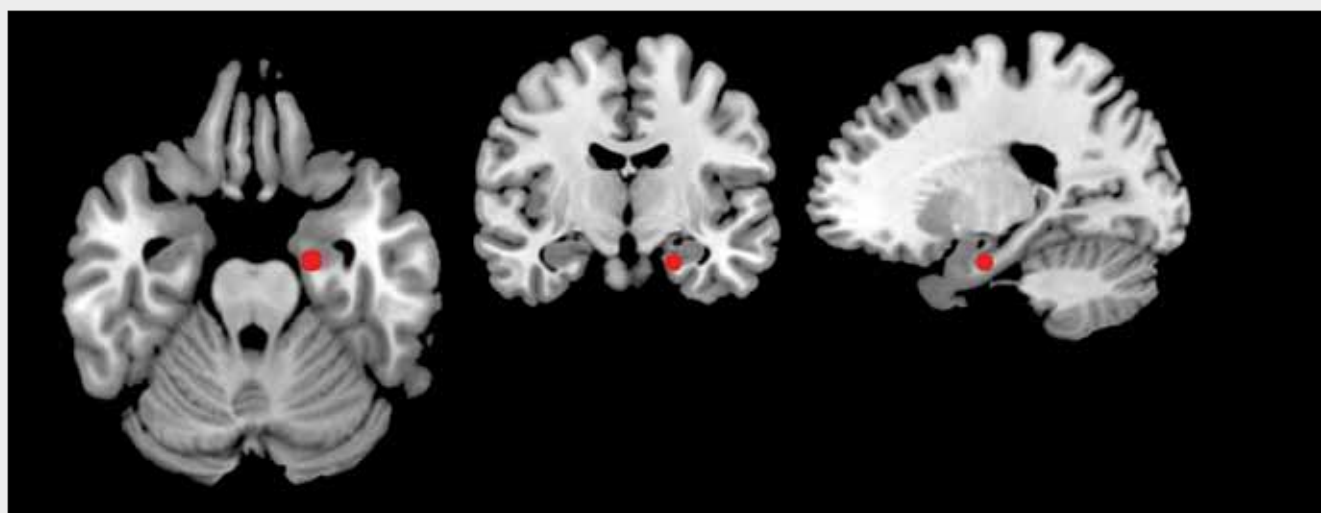
Fig. 3. Schematic representation of areas with decreased activity in resting-state functional magnetic resonance of schizophrenia patients according to Kuhn et al. (2): A, B – precuneus; C – cingulate cortex; D, E – ventromedial prefrontal cortex; F – left hippocampus



▲ Obr. 3D



▲ Obr. 3E



▲ Obr. 3F

METODY ROZPOZNÁVÁNÍ OBRAZOVÝCH VZORŮ A TEXTUR

Možnou cestou pro využití obrazových dat v klinické praxi jsou metody automatického rozpoznávání a analýzy obrazů

a strukturálních vzorů v obrazech získaných metodou MR (tzv. pattern recognition). MR data jsou podrobena počítačové analýze, na jejímž základě se metoda pokusí rozhodnout, zda je určité onemocnění přítomno, či nikoliv. Využívána jsou data strukturální MR, DTI, fMR i jejich kombinace.

Výsledky dosud publikovaných studií shrnují Wolfers et al. (42). Spektrum použitých metod analýzy a MR modalit bylo široké, úspěšnost diagnózy onemocnění se pohybovala u většiny studií nad 75 %, u některých autorů dosahovala dokonce 100 % (43). Metod rozpoznávání obrazů by mohlo být v budoucnu využito ke screeningu psychóz, při užší stratifikaci jednotlivých typů onemocnění a při odhadu stadia či prognózy choroby.

I přes relativně slibné výsledky jsou tyto metody stále ještě vzdálené klinickému využití. Jejich použití jako screeningové metody je i přes relativně vysokou úspěšnost v záchytu nemocných stále nemožné pro relativně nízkou incidenci onemocnění (okolo 1 %) – a tedy velmi vysokou pravděpodobnost značného počtu falešně pozitivních nálezů. Možnosti těchto metod v diferenciální diagnostice psychiatrických onemocnění nelze zatím spolehlivě posoudit, neboť většina studií se zabývá srovnáváním souborů pacientů se známým chronickým onemocněním a zdravé populace. Dosud není rovněž publikována dostatečně obsáhlá literatura o možnostech odlišení psychóz navzájem pomocí těchto metod.

ZÁVĚR

Přes vysokou variabilitu ve výsledcích výše citovaných publikací lze konstatovat, že u SZ jsou nalézány mírné avšak extenzivní morfologické i funkční změny mozku, které v čase nejspíše progredují. Lze usuzovat, že onemocnění není spojeno s jednoznačnými „ložiskové“ lokalizovanými patologickými změnami, nýbrž že je podmíněno poruchou propojení jednotlivých funkčních okruhů mozku. Tyto nálezy tedy v zásadě podporují teorii o poruše konektivity.

Variabilita výsledků je pravděpodobně podmíněna celou řadou příčin. Zřejmě nejvýznamnější z nich je neho-

mogenita skupin vyšetřovaných osob. SZ má řadu klinicky výrazně odlišných subtypů a lze předpokládat, že rozdílná symptomatika je spojena s odlišnostmi i při MR vyšetření. U jedinců, kteří jsou do studií zařazováni jako osoby v riziku rozvoje onemocnění, je často přítomna v jisté míře jiná pre-psychiatrická symptomatologie, která může být též spojena s MR změnami. Dalšími obtížně eliminovatelnými aspekty jsou odlišnosti v životním stylu, abúzu návykových látek a především v antipsychotické medikaci. Léčba antipsychotiky je prokazatelně spojena s morfologickými i funkčními změnami mozku. Lze předpokládat, že studie, které by zahrnovaly homogenní skupiny osob, by měly poskytnout jednoznačnější výsledky.

S tím je úzce spojena další významná příčina variability nálezů, tedy nedostatečný počet osob zahrnutých ve studiích. Není výjimkou, že jednotlivé soubory jsou tvořeny méně než 20 probandy. Na úrovni metaanalýzy je pak často limitujícím faktorem rozdílná metodika ve výběru osob, při vyšetření a při zpracování dat.

Při studiu vývoje změn v čase v recentní literatuře jasně převládají méně vhodné průřezové studie. Jednoznačné posouzení některých vlivů, jako je současná antipsychotická medikace, je z etických důvodů velmi obtížné a mnohdy jsou v tomto směru prováděny spíše studie na zvířecích modelech.

Trendem při studiu etiopatogeneze schizofrenie by mělo být longitudinální sledování klinicky homogenních vzorků osob v rozsáhlých multicentrických studiích s jednotnou metodikou.

Pro klinické využití se jeví jako nadějně metody rozpoznávání obrazových vzorů, které by v budoucnu mohly umožnit použití MR vyšetření jako screeningu rizika rozvoje psychózy, mohly by být použity v diferenciální diagnostice psychiatrických onemocnění či přispět k odhadu prognózy. Dosud však nedosahují uspokojivých výsledků.

LITERATURA

1. **Friston KJ, Frith CD.** Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995; 3: 89–97.
2. **Kuhn S, Gallinat J.** Resting-State brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* [online] 2013; 39(2): 358–365.
3. **Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Piereson R, Magnotta V.** Long-term antipsychotic treatment and brain volumes. *archives of general psychiatry* [online] 2011; 68(2): 128–137.
4. **Yücel M, Solowij N, Respondek C, et al.** Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Archives of General Psychiatry* [online] 2008; 65(6): 694–701.
5. **Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, et al.** Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* [online] 2010; 67(2): 133–143.
6. **Mondelli V, Cattaneo A, Murri MB, et al.** Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry* [online] 2011; 72(12): 1677–1684.
7. **Flint J, Munafò M.** The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological Medicine* [online] 2007; 37(02): 163–80.
8. **Chan RCK, Di X, Mcalonan GM, Gong QY.** Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophrenia Bulletin* [online] 2010; 37(1): 177–188.
9. **Cooper D, Barker V, Radua J, Fusar-Poli P, Lawrie SM.** Multimodal voxel-based meta-analysis of structural and functional magnetic resonance imaging studies in those at elevated genetic risk of developing schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [online] 2014; 221(1): 69–77.
10. **Borgwardt SJ, Riecher-Rössler A, Dazzan P, et al.** Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biological Psychiatry* [online] 2007; 61(10): 1148–1156.
11. **Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, et al.** Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry* [online] 2011; 70(7): 672–679.
12. **Hulshoff Pol HE, Kahn RS.** What happens after the first episode? a review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* [online] 2007; 34(2): 354–366.
13. **Kubota M, Miyata J, Yoshida H, et al.** Age-related cortical thinning in schizophrenia. *Schizophrenia Research* [online] 2011; 125(1): 21–29.
14. **Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, et al.** Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia. *Ameri-*

- can Journal of Psychiatry [online] 2004; 161(5): 896–902.
15. **Ratnanather JT, Poynton CB, Pisano DV, et al.** Morphometry of superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophrenia Research* [online] 2013; 150(2–3): 476–483.
 16. **Kim SH, Lee JM, Kim HP, et al.** Asymmetry analysis of deformable hippocampal model using the principal component in schizophrenia. *Human Brain Mapping* [online] 2005; 25(4): 361–369.
 17. **Buchanan RW, Francis A, Arango C, et al.** Morphometric Assessment of the Heteromodal Association Cortex in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* [online] 2004; 161(2): 322–331.
 18. **Alexander-Bloch A, Giedd JN, Bullmore E.** Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nature Reviews Neuroscience* [online] 2013; 14(5): 322–336.
 19. **Di X, Chan RCK, Gong QY.** White matter reduction in patients with schizophrenia as revealed by voxel-based morphometry: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [online] 2009; 33(8): 1390–1394.
 20. **Ellison-Wright I, Bullmore E.** Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research* [online] 2009; 108(1–3): 3–10.
 21. **Hao Y, Yan Q, Liu H, et al.** 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. *Schizophrenia Research* [online] 2009; 114(1–3): 128–135.
 22. **Camchong J.** Frontal white matter integrity as an endophenotype for schizophrenia: diffusion tensor imaging in monozygotic twins and patients' nonpsychotic relatives. *Frontiers in Human Neuroscience* [online] 2009; 3.
 23. **Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, et al.** Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biological Psychiatry* [online] 2002; 52(1): 9–14.
 24. **Clark KA, Nuechterlein KH, Asarnow RF, et al.** Mean diffusivity and fractional anisotropy as indicators of disease and genetic liability to schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* [online] 2011; 45(7): 980–988.
 25. **Knöchel C, O'Dwyer L, Alves G, et al.** Association between white matter fiber integrity and subclinical psychotic symptoms in schizophrenia patients and unaffected relatives. *Schizophrenia Research* [online] 2012; 140(1–3): 129–135.
 26. **Hoptman M, Nierenberg J, Bertisch H, et al.** A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* [online] 2008; 106(2–3): 115–124.
 27. **Carletti F, Woolley JB, Bhattacharyya S, et al.** Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophrenia Bulletin* [online] 2012; 38(6): 1170–1179.
 28. **Peters BD, Schmitz N, Dingemans PM, et al.** Preliminary evidence for reduced frontal white matter integrity in subjects at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophrenia Research* [online] 2009; 111(1–3): 192–193.
 29. **Peters BD, Dingemans PM, Dekker N, et al.** White matter connectivity and psychosis in ultra-high-risk subjects: A diffusion tensor fiber tracking study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [online] 2010; 181(1): 44–50.
 30. **Bloemen OJN, De Koning MB, Schmitz N, et al.** White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychological Medicine* [online] 2010; 40(08): 1297–1304.
 31. **Yao L, Lui S, Liao Y, et al.** White matter deficits in first episode schizophrenia: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [online] 2013; 45: 100–106.
 32. **Lee SH, Kubicki M, Asami T, et al.** Extensive white matter abnormalities in patients with first-episode schizophrenia: a diffusion tensor imaging (DTI) study. *Schizophrenia Research* [online] 2013; 143(2–3): 231–238.
 33. **Federspiel A, Bégre S, Kiefer C, et al.** Alterations of white matter connectivity in first episode schizophrenia. *Neurobiology of Disease* [online] 2006; 22(3): 702–709.
 34. **Kryiakopolous M, Perez-Iglesias R, Woolley JB, et al.** Effect of age at onset of schizophrenia on white matter abnormalities. *The British Journal of Psychiatry* [online] 2009; 195(4): 346–353.
 35. **Friedman JI, Tang Cheuk, Carpenter D, et al.** Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry* [online] 2008; 165(8): 1024–1032.
 36. **Wheeler AL a Voineskos AN.** A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Frontiers in Human Neuroscience* [online] 2014; 8.
 37. **Bora E, Fornito A, Radua J, et al.** Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia Research* [online] 2011; 127(1–3): 46–57.
 38. **Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Miller DH, Ron MA.** Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *Neuroreport* 2002; 13: 333–336. doi:10.1097/00001756-200203040-00017
 39. **Raichle ME.** Two views of brain function. *Trends in Cognitive Sciences* [online] 2010; 14(4): 180–190.
 40. **Fox MD, Greicius M.** Clinical applications of resting state functional connectivity. *frontiers in systems Neuroscience* 2010; 4: 19.
 41. **Yu Q, Allen EA, Sui J, et al.** Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging. *Current Topics in Medicinal Chemistry* [online] 2013; 12(21): 2415–2425.
 42. **Wolfers T, Buitelaar JK, Beckmann CF, Franke B, Marquand AF.** From estimating activation locality to predicting disorder: a review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online] 2015; 57: 328–349.
 43. **Zhu D, Shen D, Jiang X, Liu T.** Connectomics signature for characterization of mild cognitive impairment and schizophrenia. In: 2014 IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) [online]. IEEE 2014; 325–328.