

původní práce

Fixel-based analýza mozku u pacientů po první epizodě schizofrenie

Fixel-based analysis in patients after the first episode in schizophrenia

Ondřej Slezák¹, Antonín Škoch^{2,3}, Jan Žižka⁴, David Bayer⁵, Filip Španiel³, Jaroslav Tintěra², Jiří Vaňásek¹, Pavel Eliáš^{1,6}, Pavel Ryška¹

¹Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM, Praha

³Národní ústav duševního zdraví, Klecany

⁴Department of Radiology, University Hospital of Umeå, Sweden

⁵Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁶Ústav radiodiagnostický FN, Ostrava

Hlavní stanovisko práce

Prospektivní studie našla u pacientů po první epizodě schizofrenie při srovnání s kontrolní skupinou pomocí fixel-based analýzy (FBA) malý rozsah poklesu markerů integrity bílé hmoty mozkové v oblasti commissura anterior.

SOUHRN

Slezák O, Škoch A, Žižka J, Bayer D, Španiel F, Tintěra J, Vaňásek J, Eliáš P, Ryška P. Fixel-based analýza mozku u pacientů po první epizodě schizofrenie

Cíl práce: Prokázat u nemocných po první epizodě schizofrenie strukturální změny bílé hmoty mozkové pomocí fixel-based analýzy (FBA).

Metodika: V prospektivní studii byly pomocí FBA studovány difúzně vážené MR obrazy skupiny pacientů po první epizodě schizofrenie (n = 16) a kontrolní skupiny (n = 22). Vyšetření proběhlo na 3T MR tomografu s využitím 64-kanálové hlavové cívk. FBA byla provedena pomocí softwarového balíku MRtrix (verze 3.0.1).

Výsledky: Pomocí FBA byl u nemocných prokázán pokles metricky fibre density v oblasti commissura anterior. Nebyly nalezeny statisticky významné oblasti se změnami metricky fibre cross-section. Pro kombinovanou metricky fibre density and cross-section byl nalezen jeden statisticky významný fixel v bílé hmotě frontální části pravostanného centrum semiovale.

Závěr: Pomocí FBA byl prokázán u nemocných po první epizodě schizofrenie při srovnání s kontrolním souborem velmi malý rozsah změn v bílé hmotě mozkové. Jejich charakter svědčí pro poruchu mikrostruktury bílé hmoty u nemocných. Maximum prokázaných změn leží v commissura anterior. Rozsah nalezených

Major statement

This prospective study using fixel-based analysis (FBA) has shown reduced white matter integrity in an area limited to the anterior commissure only in patients after the first episode of schizophrenia when compared to healthy subjects.

SUMMARY

Slezák O, Škoch A, Žižka J, Bayer D, Španiel F, Tintěra J, Vaňásek J, Eliáš P, Ryška P. Fixel-based analysis in patients after the first episode in schizophrenia

Purpose: To assess white matter changes after the first episode of schizophrenia by using fixel-based analysis (FBA).

Methods: Diffusion weighted MR images were used to prospectively compare white matter microstructure between subjects after the first episode of schizophrenia (n = 16) and healthy controls (n = 22). The subjects were examined on a 3 Tesla MRI system equipped with a 64-channel head coil. FBA was performed using MRtrix software package (version 3.0.1).

Results: A limited area of fibre density decrease was found in the anterior commissure. No fixels of fibre cross-section changes were found. For combined metric of fibre density and cross-section only one statistically significant fixel was found in the right frontal white matter.

Conclusion: Using FBA, only a limited area of white matter microstructure corruption was found after the first episode of schizophrenia. Changes were located mainly in the anterior commissure. Compared to other published studies using FBA, the extent of changes is distinctly smaller which can be among other causes subjected to earlier

Přijato: 1. 3. 2022

Korespondenční adresa:

MUDr. Ondřej Slezák, Ph.D.
Radiologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: ondrej.slezak@fnhk.cz

Podpořeno z programových projektů Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-04-00393, NU21-08-00432, RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001) a RVO (FNHK, 00179906).

Konflikt zájmů: žádný.

změn je při porovnání s publikovanými pracemi využívajícími FBA výrazně menší, což může být podmíněno mj. časnějším stadiem onemocnění probandů ve vyšetřovaném souboru.

Klíčová slova: difúzně vážené zobrazení, fixel-based analýza, frakční anizotropie, magnetická rezonance, první epizoda schizofrenie.

stages of the illness of subjects included in this study.

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

ÚVOD

U schizofrenie (SZ) byly řadou studií prokázány známky poklesu integrity bílé hmoty mozkové (1), které mohou podmiňovat předpokládanou poruchu konektivity (2, 3). Ve většině případů byla sledována frakční anizotropie (FA). Tento skalární index, odvozený z difúzně vážených obrazů (diffusion weighted images – DWI), je však značně nespecifický. FA totiž reflektuje charakter široké skupiny struktur a procesů, které zahrnují hustotu a rozbíhavost svazku bílé hmoty, průměr axonů, integritu myelinové pochvy, morfologii astrocytů i angiogenezi (4–6). Rovněž prostorové rozlišení DWI je spíše makroskopické (obvykle přibližně 2 mm izometricky). V neposlední řadě velmi značná část populace voxelů bílé hmoty mozkové (až 90 %) (7) při běžně používaném prostorovém rozlišení DWI zahrnuje křížení drah. V těchto voxelech je pozorovaná FA nižší, ačkoliv její mikrostruktura nemusí být narušena. Interpretace nalezených změn FA, které mohou být podmíněny výše nastíněným širokým spektrem procesů, je tedy obtížná (obr. 1).

Fixel-based analýza (FBA) je recentně vyvinutá metoda umožňující hodnocení difúzních a morfologických parametrů subpopulací svazků bílé hmoty v rámci jednotlivých voxelů (8). Poskytuje tak nový náhled na mikrostrukturu bílé hmoty mozkové, který je při srovnání s nejčastěji užívanou FA specifitější, především ve voxelech obsahujících křížení drah bílé hmoty mozkové (9). Při fixel-based analýze je využívána pro detekci jednotlivých difúzních subpopulací v rámci jednotlivých voxelů technika sférické dekonvoluce (constrained spherical deconvolution – CSD). Pomocí ní jsou vytvořeny obrazy orientace distribuce vláken bílé hmoty (fibre orientation distribution – FOD). Tato metoda dosahuje při klinicky využívaných hodnotách difúzních gradientů v rámci dostupných

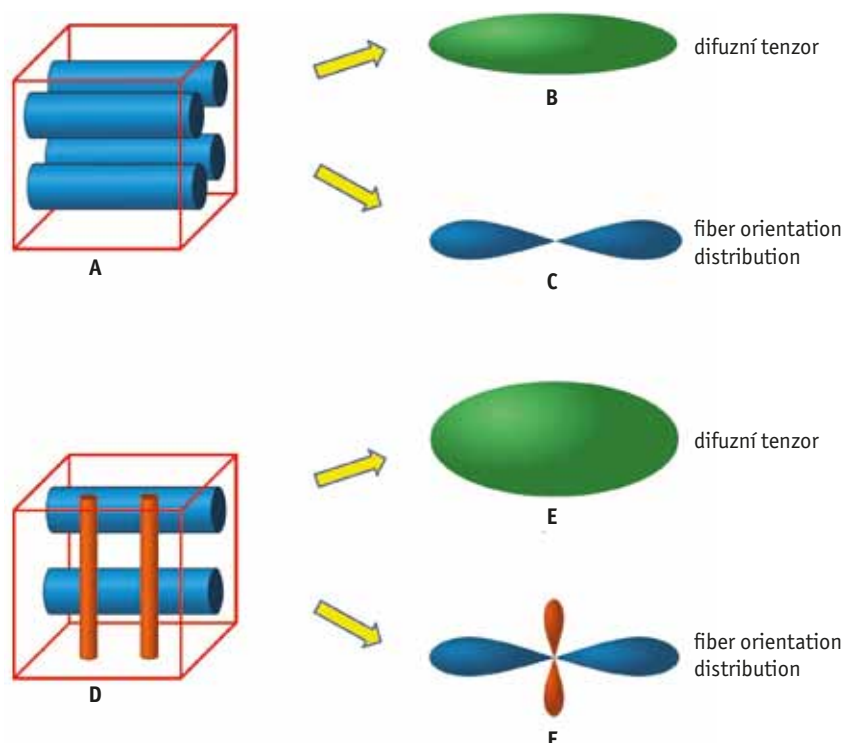
technik nejspolehlivějších výsledků (10) a byla ověřena při srovnání s histologickými preparáty (11). Jednotlivé difúzní subpopulace voxelu jsou autory metody nazývány „fixely“. Metoda FBA umožňuje pro fixely stanovit metriky vypovídající o denzitě (fibre density – FD) a průřezu (fibre cross-section – FC) svazků bílé hmoty (8). Součinem FD a FC je vytvořena společná metrika nazývaná fibre density and cross-section (FDC) (obr. 2).

Fibre density reflektuje intraaxonální objem v rámci daného fixelu (obr. 2b). Intraaxonální objem může být ovlivněn změnou počtu axonů v daném voxelu při jejich stejném průměru, či změnou průměru axonů. Nevypovídá tedy přímo o počtu axonů v konkrétním fixelu, nýbrž o celkovém objemu, který zaujímají. Dalším dějem, který FD reflektuje, je poškození myelinové pochvy axonů, které se projeví poklesem FD (12). K poklesu FD mohou vést zánětlivé procesy v bílé hmotě mozkové, při nichž je extraaxonální objem relativně zvětšený a vyplněný extracelulární matrix, imunokompetentními a gliovými buňkami, ale i časnější fáze degenerativních procesů (8).

Fibre cross-section vypovídá o počtu fixelů, které svazek zaujímá (obr. 2c). Jde o metriku popisující spíše makroskopické charakteristiky bílé hmoty mozkové. K jejímu poklesu vedou mimo jiné atrofické změny, případně vývojové poruchy (8).

Kombinací FD a FC je vytvořena metrika FDC, která zohledňuje oba výše zmínované parametry (obr. 2d). Vypovídá o celkové schopnosti přenášet informace v daném vláknu bílé hmoty (8).

Naše prospektivní studie se zabývá multimodálním zobrazováním změn mozku u nemocných po první epizodě schizofrenie. Cílem této práce je pokusit se prokázat změny bílé hmoty mozkové pomocí FBA v časné fázi onemocnění.



METODIKA

Soubor pacientů a kontrolní soubor

Zkoumaný soubor primárně zahrnoval 23 osob po první epizodě schizofrenie (first episode of schizophrenia – FESZ) a 23 osob v kontrolní skupině (healthy controls – HC) (13). Pro část souboru (FESZ, $n = 8$; HC, $n = 1$) nebyla obrazová data technicky způsobilá pro zařazení do FBA. Pomocí FBA byl zpracován soubor 16 osob FESZ a 22 osob HC.

Pacienti zařazení do studie byli vyhledáváni ve spolupráci s Psychiatrickou klinikou LF a FN Hradec Králové. Do studie byly zařazené osoby s diagnózou první epizody SZ či akutní polymorfní psychotické ataky s trváním onemocnění do 45 dnů, průměrná doba vyšetření od začátku hospitalizace byla u zkoumané části souboru 16,3 dnů. Byla vyloučena toxická či organická etiologie psychózy. Všichni pacienti byli v době vyšetření léčeni psychofarmaky nejvýše po dobu 45 dnů. Průměrný věk pacientů v souboru byl v době vyšetření 26,5 let. Soubor zahrnoval devět mužů a sedm žen ve věkovém rozpětí 17–47 let, medián věku 25 let.

Kontrolní soubor 22 osob obsahoval 12 mužů a deset žen. Jejich průměrný věk činil v době vyšetření 25,6 let v rozpětí od 21 do 32 let, medián věku 24 let. Probandi v kontrolní skupině neměli anamnézu psychiatrického onemocnění ani příbuzné 1. stupně s anamnézou SZ.

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

MR vyšetření

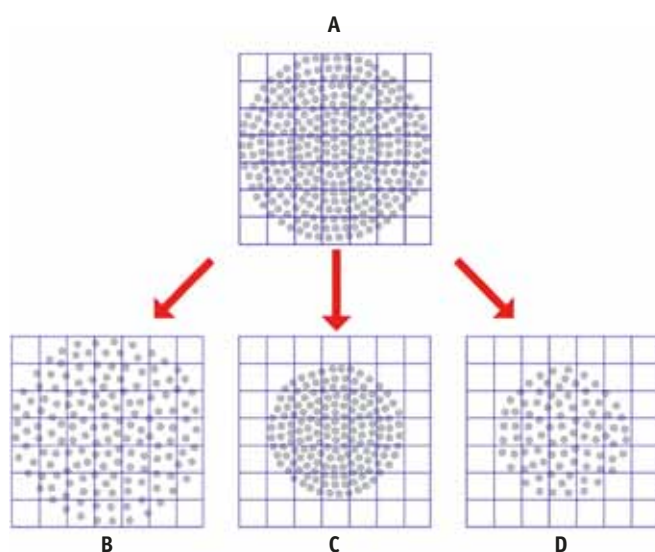
Zařazení probandů byli vyšetřeni na 3 T MR tomografu Magnetom Skyra se 64 kanálovou cívkou Head/Neck 64 (Siemens, Erlangen, Německo). Byly využity DWI obrazy (EPI DWI, TR 8300 ms, TE 102 ms, velikost voxelu $2,2 \times 2,2 \times 2,2$ mm, $b = 0$ obrazy, 64 difuzně vážených směrů s b faktorem 1000 s/mm^2 , 64 difuzně vážených směrů s b faktorem 2500 s/mm^2 , 46 vrstev, fázové kódování AP, PAT faktor 2, FOV 196 mm).

Zpracování MR dat

Zpracování dat bylo provedeno pomocí softwarového balíku MRtrix (verze 3.0.1) (14). Jednotlivé kroky

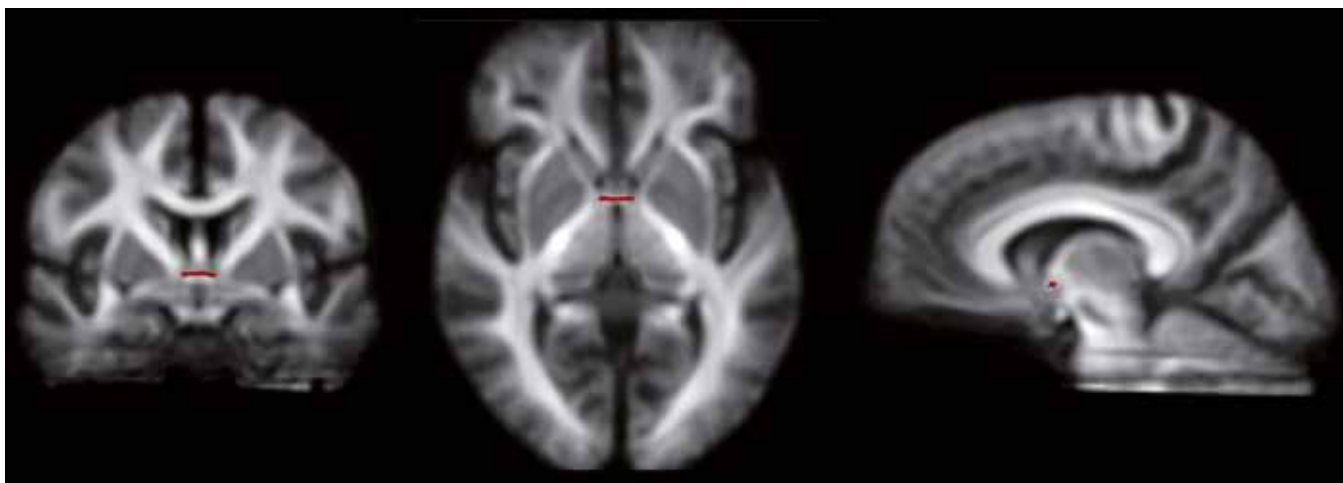
1 Schematické znázornění vlivu křížení vláken bílé hmoty na difuzní tenzor a FOD. Ve voxelu (A) jsou obsažena vlákna pouze jednoho svazku bílé hmoty. V tomto případě popisuje mikrostrukturu voxelu dobře jak difuzní tenzor (B) a z něj odvozené skalární veličiny, tak FOD (C). Situace je odlišná ve voxelích obsahujících křížení drah bílé hmoty (D), kde difuzní tenzor (E) neumožňuje zachytit informace o křížících se vláknech. Pomocí sférické dekonvoluce však odlišit jednotlivá vlákna bílé hmoty lze (F).

Schematic representation of the influence of crossing fibres of white matter on diffusion tensor and FOD. Only a single white matter fibres is included in voxel (A). In this case, the white matter microstructure is well represented by both diffusion tensor (B) and FOD (C). In voxels containing crossing fibres (D), the diffusion tensor (E) does not reflect the characteristics of separate fibres. Using spherical deconvolution technique (F), it is possible to differentiate fibres of different orientation.



2 Schematické znázornění normálního svazku bílé hmoty (A), redukce fibre density (B), redukce fibre cross-section (C) a jejich kombinace (D) (převzato od Raffelta et al. (8), upraveno)

Schematic representation of normal white matter bundle (A), reduction of fibre density (B), reduction of fibre cross-section (C) and their combination (D) (adapted from Raffelt et al. (8), adjusted)



- 3 **Oblasti statisticky významného poklesu FD u pacientů po první epizodě schizofrenie při srovnání s kontrolní skupinou zdravých osob (zleva v koronální, axiální a sagitální rovině).** Bylo nalezeno celkem pět fixelů uložených v centrální části commissura anterior a v její pravostranné části. Pro lepší přehlednost byly nalezené fixely (na obrázku červeně) pomocí nástroje mrview (součást MRtrix) zesíleny a pětinašobně zvětšeny.

Areas of FD reduction in patients after the first episode of schizophrenia compared to healthy controls (from the left in coronal, axial and sagittal plane). A total of five fixels located in the central and right aspects of the anterior commissure were found (red color). Fixels are highlighted by five-fold elongation and thickening using mrview (included in MRtrix package).

respektovaly doporučení autorů uvedené v dokumentaci softwaru.

V rámci preprocessingu DWI dat proběhlo odstranění šumu pomocí algoritmu využívající teorii náhodných matic (15) a odstranění Gibbsových artefaktů (16). Dále bylo provedeno odstranění vlivu vířivých proudů, pohybu subjektu a nahrazení vrstev se ztrátou signálu pomocí nástroje eddy (17) (komponenta balíku Functional MRI of the Brain Software Library (FSL), verze 6.0) (18) s využitím slice-to-volume motion modelu (19). V dalším kroku byla provedena bias-field korekce (20).

Při vlastní fixel-based analýze byla nejprve stanovena charakteristika difuzního signálu bílé hmoty mozkové, šedé hmoty mozkové a mozkomíšního moku (21). Rozlišení DWI dat bylo zvýšeno na izometrickou velikost voxelu 1,25 mm. Pomocí multi-tissue constrained spherical deconvolution techniky a za využití charakteristik signálu jednotlivých tkání získaných v předchozích krocích byly vytvořeny obrazy FOD. Proběhla normalizace intenzity signálu napříč celým souborem a bias field korekce pomocí příkazu mtnormalise. V dalším kroku byl vytvořen pro studii specifický templát FOD obrazů. FOD obrazy jednotlivých subjektů byly segmentovány na FD fixely v rámci jednotlivých voxelů a reorientovány a registrovány do prostoru templátu. Následně proběhl výpočet FC a FDC metrik. V dalším kroku byla provedena

traktografie zahrnující celý objem DWI dat limitovaná na 20 000 000 traktů s cutoff hodnotou pro ukončení traktu stanovenou dle doporučení autorů na 0,06. Následně byl počet traktů redukován na 2 000 000 a byla vytvořena matice založená na fixel-fixel konektivitě stanovené při traktografii.

Statistické zpracování dat

Mapy FD, FC a FDC byly vyhlazeny pomocí příkazu fixelfilter s prahováním ponechaným na přednastavené hodnotě 0,5. Statistická analýza proběhla za využití connectivity-based fixel enhancement (CFE) techniky (22) pomocí nástroje fixelcfstats integrovaného v balíku MRtrix s využitím obecného lineárního modelu pro kontrast HC > FESZ a HC < FESZ. Při analýze byl formou kovariátů zohledněn věk probandů. Výsledné p-hodnoty jsou korigované na tzv. family-wise error (FWE) rate a prahovány na $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Pro parametr FD bylo nalezeno celkem pět fixelů s jeho statisticky významným poklesem u nemocných oproti kontrolní skupině. Všechny tyto fixely leží v oblasti commissura anterior (obr. 3).

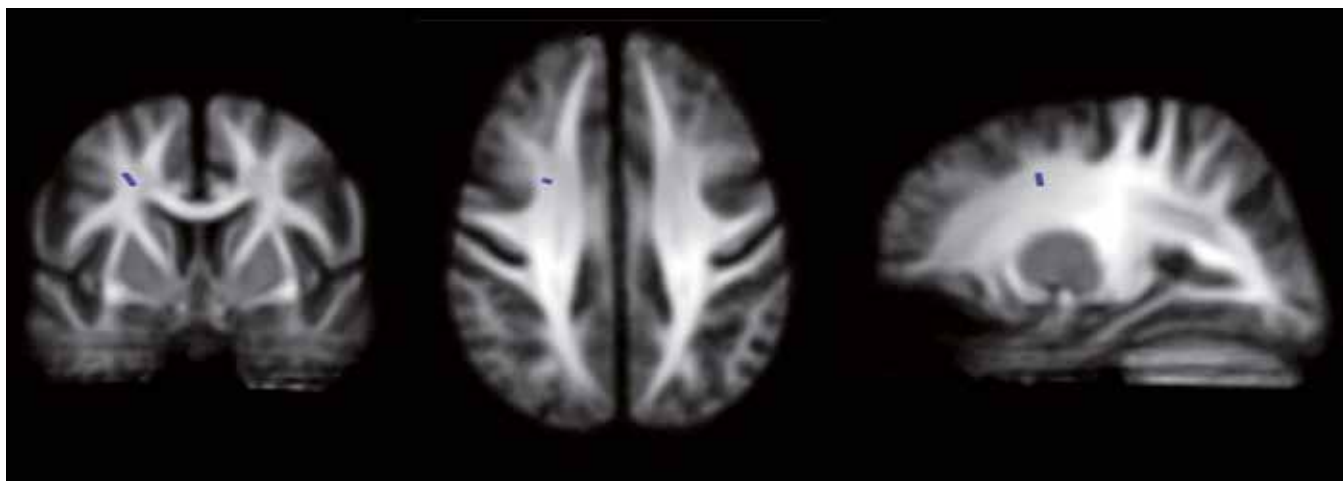
Nebyly nalezeny oblasti se statisticky významnými změnami FC u nemocných oproti kontrolní skupině.

Pro kombinovanou metricku FDC byl nalezen jeden fixel se statisticky významným poklesem v bílé hmotě frontální části pravostranného centrum semiovale (obr. 4).

U nemocných nebyl prokázán statisticky významný vzestup sledovaných parametrů vůči kontrolnímu souboru.

DISKUSE

Jak bylo konstatováno v úvodu článku, interpretace výsledků studií s běžně užívanými skalárními veličinami odvozených z DTI vyšetření je obtížná, zvláště ve voxelích s komplexním uspořádáním. Tyto odvozené parametry nejsou principiálně schopné rozlišit křížení drah bílé hmoty mozkové, kontaminaci voxelu mozkomíšním mokem vlivem efektu částečného objemu či odlišný charakter změn svazku bílé hmoty při rozdílných patologických procesech. Fixel-based analýza umožňuje rozlišení jednotlivých subpopulací difuzního tenzoru v oblastech křížení drah a jejich separátní hodnocení. Metriky této metody poskytují podrobnější vzhled do charakteru změn bílé hmoty pomocí parametrů denzity svazku bílé hmoty (FD), průřezu svazku bílé hmoty (FC) a parametru FDC (zohledňujícího obě předešlé metriky současně). Na základě známých histopatologických změn (23–26) a dříve publikovaných prací využívajících podobnou metodiku (27,28)



4 Oblasti statisticky významného poklesu FDC u pacientů po první epizodě schizofrenie při srovnání s kontrolní skupinou zdravých osob (zleva v koronální, axiální a sagitální rovině). Byl prokázán jeden statisticky významný fixel ve frontální části centrum semiovale vpravo. Na obrázku je znázorněn modře, pro lepší přehlednost byl pomocí nástroje mrview (součást MRtrix) zesílen a pětinašobně zvětšen.

Area of FDC reduction in patients compared to controls (from the left in coronal, axial and sagittal plane). Only one fixel was found in right frontal white matter (blue, highlighted by five-fold elongation and thickening using mrview).

jsme předpokládali, že by poškození bílé hmoty mozku u pacientů po první epizodě schizofrenie mělo mít charakter poklesu denzity svazku bílé hmoty.

V naší studii jsme pomocí FBA našli pouze velmi limitovaný rozsah změn. Byl nalezen malý počet fixelů s poklesem FD v oblasti commissura anterior a ojedinělý fixel poklesu kombinované metriky FDC v oblasti centrum semiovale vpravo. Ačkoliv jde o statisticky signifikantní výsledky, nelze z nich mnoho vyvozovat. Nalezený malý pokles parametru FD bychom mohli interpretovat jako nález kompatibilní se zánětlivými změnami v bílé hmotě mozku. Avšak v lokalitách, jejichž rozměry se blíží velikosti voxelu, se změny, které by jinak podminily pokles FC, projeví pouze jako pokles FD (8). V případě drobné struktury, jakou commissura anterior je, nelze tedy rozlišit, jaký je charakter poškození mikrostruktury bílé hmoty.

Commissura anterior (CA) představuje jeden z interhemisférických spojů. Propojuje především temporopariální oblasti, gyrus temporalis superior, gyrus parahippocampalis, gyrus fusiformis, amygdaly, orbitofrontální kortex a olfaktorická bulva (29). Vlákná procházející přední commissurou však zasahují až do parietálních laloků (30). Cíleným studiem CA u schizofrenie se v minulosti zabývaly vícečetné patologické studie, například autoři Highley et al. (31) našli u malého vzorku chronicky nemocných ($n = 26$) pokles průřezu CA

oproti kontrolní skupině. V cílených studiích je (32, 33) pomocí standardních metrik DWI obrazů konzistentně nalézáno poškození CA jak u chronicky nemocných, tak u osob při první epizodě onemocnění. V tomto ohledu jsou výsledky provedené FBA analýzy souhlasné. Charakter postižení této struktury však nelze pro výše zmíněné limitace metody posoudit.

Ojedinělý fixel s poklesem FDC, tedy součinu FD a FC, nelze považovat za jednoznačný průkaz poškození mikrostruktury bílé hmoty mozku a neopravňuje nás k tvorbě závěrů o postižených traktech.

Dosud byly publikovány pouze dvě práce zkoumající bílou hmotu mozku pomocí FBA analýzy u nemocných schizofrenií. Autoři Grazioplene et al. (27) provedli komplexní analýzu mikrostruktury bílé hmoty mozku zahrnující kromě FBA rovněž track-based spatial statistics (TBSS) analýzu FA, voxel-based analýzu (VBA) FA a posouzení komplexity uspořádání bílé hmoty mozku. Vyšetřovaný soubor obsahoval 54 osob po první epizodě schizofrenie, 27 chronicky nemocných pacientů a 64 zdravých probandů. Pomocí TBSS analýzy FA a VBA FA našli rozsáhlé cluster poklesu frakční anizotropie v bílé hmotě frontálních laloků bilaterálně, dorzální části centrum semiovale vpravo a v přední části corpus callosum. Tyto oblasti se ze značné části překrývaly s oblastmi s komplexním uspořádáním

svazků bílé hmoty. Při fixel-based analýze u tohoto souboru prokázali pokles FD v centrální a postcentrální části corpus callosum a v oblasti forceps major. Tato studie využívala pro FBA velmi podobného postupu jako naše analýza. Zřejmě nejvýznamnější odlišností od naší metodiky je využití pouze single-shell DWI obrazů, které nezahrnují silně difúzně vážené obrazy ($B \sim 2500 \text{ s/mm}^2$) využitě v této práci. Tím je podmíněno i využití odlišného algoritmu CSD, tedy odlišného způsobu rekonstrukce subpopulací difúzních tenzorů. Naproti tomu autoři pracují s rozsáhlejším souborem probandů.

Autoři Stämpfli et al. (28) provedli u souboru zahrnujícího 21 chronicky nemocných schizofrenií a 25 zdravých probandů srovnání metrik FA a FD pomocí TBSS analýzy. Nemocní schizofrenií oproti zdravým probandům vykazovali statisticky významný pokles FD v oblasti radiatio thalami bilaterálně, fasciculus longitudinalis superior bilaterálně, tractus corticospinalis bilaterálně, corpus callosum (corpus a splenium) a fasciculus frontooccipitalis inferior bilaterálně. Naproti tomu nenalezli žádné oblasti statisticky významného poklesu FA (při $p < 0,05$). Dle jejich závěru je tedy metrika FD citlivější k detekci změn mikrostruktury bílé hmoty mozku, než je obvykle používaná FA. Dále popsali korelaci stupně změn FD se závažností pozitivních symptomů schizofrenie a dávkou antipsychotik. Při

srovnání s naší studií jde o značně metodicky odlišný přístup využívající TBSS analýzu metriky FD. Na rozdíl od naší studie byli rovněž zařazeni pouze chronicky nemocní pacienti, u kterých lze očekávat odlišných charakter změn bílé hmoty a jejich rozsahu.

Doba trvání schizofrenie u probandů zařazených ve výše citovaných studiích jako pacienti po první epizodě onemocnění byla výrazně vyšší než u naší studie (6,21 měsíce (27), resp. 667 dnů (34) oproti 15,6 dne v naší studii). Grazioplene et al. (27) prokázali značný rozsah změn v těle a spleniu corpus callosum u chronicky nemocných při srovnání s pacienty po první epizodě. Při srovnání rozsahu změn FA u osob v riziku rozvoje schizofrenie s pacienty po první epizodě je rovněž popisována jejich progresse. Můžeme proto uvažovat o vlivu velmi časného stadia onemocnění na rozsah nalezených změn, případně

lze uvažovat o dynamických změnách charakteru postižení bílé hmoty, které mohou být lépe detekovatelné méně specifickými markery, jako je FA.

Změny, které jsme pomocí FBA prokázali, jsou z hlediska jejich interpretace hraniční svým rozsahem, ale i charakterem, jak bylo zmíněno v textu výše. Obecně se nám touto metodou podařilo prokázat pouze velmi malou oblast poškození mikrostruktury bílé hmoty mozkové, což je v rozporu s naším předchozím zjištěním pomocí TBSS analýzy FA a zjištěními jiných autorů. Řada diskutovaných metodologických odlišností nicméně snižuje validitu srovnání s těmito studiemi (35).

ZÁVĚR

Pomocí fixel-based analýzy byly u nemocných po první epizodě schizofrenie

nalezeny pouze rozsahem velmi limitované oblasti statisticky významného poklesu denzity svazku bílé hmoty v oblasti commissura anterior. Byl nalezen zcela ojedinělý fixel se statisticky významným poklesem kombinovaného parametru denzity a průřezu svazku bílé hmoty v bílé hmotě pravého frontálního laloku. Tyto změny svým charakterem a rozsahem neumožňují přesnější specifikaci charakteru poškození bílé hmoty mozkové. Metodika použitá v této práci neumožňuje přímé srovnání s výsledky zatím ojedinělých prací na toto téma. Dvě dosud publikované studie využívající FBA analýzy u schizofrenie (z nichž pouze jedna obsahovala kohortu osob po první epizodě schizofrenie) prokázaly rozsáhlejší známky poškození bílé hmoty mozkové ve smyslu poklesu denzity svazků bílé hmoty mozkové. ●

LITERATURA

1. Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 108(1–3): 3–10.
2. Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 1998; 30(2): 115–125.
3. Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261(Suppl): S150–154.
4. Wheeler AL, Voineskos AN. A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 653.
5. Wheeler-Kingshott CAM, Cercignani M. About “axial” and “radial” diffusivities. *Magn Reson Med* 2009; 61(5): 1255–1260.
6. Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci* 2012; 15(4): 528–536.
7. Jeurissen B, Leemans A, Tournier JD, Jones DK, Sijbers J. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 2013; 34(11): 2747–2766.
8. Raffelt DA, Tournier JD, Smith RE, Vaughan DN, Jackson G, Ridgway GR, et al. Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis. *Neuroimage* 2017; 144: 58–73.
9. Tournier JD, Mori S, Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med* 2011; 65(6): 1532–1556.
10. Wilkins B, Lee N, Gajawelli N, Law M, Lepore N. Fiber estimation and tractography in diffusion MRI: Development of simulated brain images and comparison of multi-fiber analysis methods at clinical b-values. *Neuroimage* 2015; 109: 341–356.
11. Mollink J, Kleinnijenhuis M, van Cappellen van Walsum AM, Sotiropoulos SN, Cottaar M, Mirfin C, et al. Evaluating fibre orientation dispersion in white matter: Comparison of diffusion MRI, histology and polarized light imaging. *Neuroimage* 2017; 157: 561–574.
12. Raffelt D, Tournier JD, Rose S, Ridgway GR, Henderson R, Crozier S, et al. Apparent Fibre Density: A novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images. *Neuroimage* 2012; 59(4): 3976–3994.
13. Slezák O, Žižka J, Škoch A, Bayer D, Španiel F, Tintera J, et al. Změny frakční anizotropie bílé hmoty mozkové u nemocných po první epizodě schizofrenie. *Ces Radiol* 2018; 72(4): 268–273.
14. Tournier JD, Smith R, Raffelt D, Tabbara R, Dhollander T, Pietsch M, et al. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *Neuroimage* 2019; 202: 116137.
15. 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.
16. Kellner E, Dhital B, Kiselev VG, Reiser M. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts. *Magn Reson Med* 2016; 76(5): 1574–1581.
17. 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.
18. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage* 2012; 62(2): 782–790.
19. Andersson JLR, Graham MS, Drobnyak I, Zhang H, Filippini N, Bastiani M. Towards a comprehensive framework for movement and distortion correction of diffusion MR images: Within volume movement. *Neuroimage* 2017; 152: 450–466.
20. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging* 2010; 29(6): 1310–1320.
21. Dhollander T, Raffelt D, Connelly A. Unsupervised 3-tissue response function estimation from single-shell or multi-shell diffusion MR data without a co-registered T1 image. *ISMRM Work Break Barriers Diffus MRI* 2016; 5.
22. Raffelt DA, Smith RE, Ridgway GR, Tournier J-D, Vaughan DN, Rose S, et al. Connectivity-based fixel enhancement: Whole-brain statistical analysis of diffusion MRI measures in the presence of crossing fibres. *Neuroimage* 2015; 117: 40–55.

23. **Vikhreva O V., Rakhmanova VI, Orlovskaya DD, Uranova NA.** Ultrastructural alterations of oligodendrocytes in prefrontal white matter in schizophrenia: A post-mortem morphometric study. *Schizophr Res* 2016; 177(1–3): 28–36.
24. **Uranova NA, Vikhreva O V, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD.** Dystrophy of Oligodendrocytes and Adjacent Microglia in Prefrontal Gray Matter in Schizophrenia. *Front Psychiatry* 2020; 11: 204.
25. **Schmitt A, Simons M, Cantuti-Castelvetri L, Falkai P.** A new role for oligodendrocytes and myelination in schizophrenia and affective disorders? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 269(4): 371–372.
26. **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.
27. **Grazioplene RG, Bearden CE, Subotnik KL, Ventura J, Haut K, Nuechterlein KH, et al.** Connectivity-enhanced diffusion analysis reveals white matter density disruptions in first episode and chronic schizophrenia. *NeuroImage Clin* 2018; 18: 608–616.
28. **Stämpfli P, Sommer S, Manoliu A, Burrer A, Schmidt A, Herdener M, et al.** Subtle white matter alterations in schizophrenia identified with a new measure of fiber density. *Sci Rep* 2019; 9(1): 1–11.
29. **Schmahmann JD, Pandya DN.** Fiber Pathways of the Brain. *Fiber Pathways of the Brain* 2009.
30. **Patel MD, Toussaint N, Charles-Edwards GD, Lin J-P, Batchelor PG.** Distribution and fibre field similarity mapping of the human anterior commissure fibres by diffusion tensor imaging. *Magn Reson Mater Physics, Biol Med* 2010; 23(5): 399–408.
31. **van den Heuvel MP, Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Cortina-Borja M, Herron BM, et al.** The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study. *Brain* 1999; 122(Pt 1): 99–110.
32. **Kikinis Z, Fitzsimmons J, Dunn C, Vu M-A, Makris N, Bouix S, et al.** Anterior commissural white matter fiber abnormalities in first-episode psychosis: a tractography study. *Schizophr Res* 2015; 162(1–3): 29–34.
33. **Choi H, Kubicki M, Whitford TJ, Alvarado JL, Terry DP, Niznikiewicz M, et al.** Diffusion tensor imaging of anterior commissural fibers in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 130(1–3): 78–85.
34. **Rae CL, Davies G, Garfinkel SN, Gabel MC, Dowell NG, Cercignani M, et al.** Deficits in Neurite Density Underlie White Matter Structure Abnormalities in First-Episode Psychosis. *Biol Psychiatry* 2017; 82(10): 716–725.
35. **Slezák O.** Multimodalitní MR zobrazování patologických změn mozku u nemocných schizofrenií. Praha: Univerzita Karlova 2021.