

Review of the literature on the use of MRI in psychiatry with a focus on schizophrenia and bipolar and unipolar affective disorder

Przegląd literatury dotyczącej zastosowania rezonansu magnetycznego w psychiatrii z wyszczególnieniem schizofrenii oraz choroby afektywnej dwu- i jednobiegunowej

Jakub Majchrzycki¹, Agnieszka Permoda-Pachuta², Martyna Wachowiak¹

¹ Centrum Medyczne HCP im. św. Jana Pawła II – Centrum Zdrowia Psychicznego w Poznaniu

² Pracownia Neuropsychiatrii Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

ABSTRACT

Objectives. Broad neuroimaging studies currently play an important role in the understanding of the principles

of the functioning of the central nervous system (CNS). This applies not only to the healthy nervous system, but also to many pathological processes responsible for neurological and psychiatric disease entities. Magnetic resonance imaging (MRI) as a diagnostic imaging method has been used in medicine since the 1970s. Currently, the diagnosis of mental disorders and the choice of treatment methods are based primarily on the patient's history, a structured interview and ancillary psychological tests. However, there is still a lack of more objective methods that can solve many diagnostic problems.

Literature review. The aim of this paper is to present the methods of diagnosis by means of magnetic resonance imaging, helpful in many aspects of work with a patient diagnosed with a mental disorder. The paper reviews the literature on specific MRI techniques, such as volumetry, proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion-weighted MR (DMR), fMRI (functional magnetic resonance imaging), MRI with magnetisation transfer coefficient, and tractography, which may open up new possibilities, also for psychiatry. Because of the large number of papers in this field, the focus was on three psychiatric disorders, i.e. schizophrenia and unipolar and bipolar affective disorder.

Conclusions. It seems likely that in future magnetic resonance imaging of the central nervous system may make it possible not only to differentiate between mental



Received: 10.07.2020

Accepted: 15.06.2021

KEYWORDS

- psychiatry
- magnetic resonance imaging
- schizophrenia
- unipolar affective disorder
- bipolar affective disorder
- electroconvulsive therapy

SŁOWA KLUCZOWE

- psychiatria
- rezonans magnetyczny
- schizofrenia
- choroba afektywna jednobiegunowa
- choroba afektywna dwubiegunowa
- elektrowstrząsy

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jakub Tytus Majchrzycki
Centrum Medyczne HCP im. św. Jana Pawła II – Centrum
Zdrowia Psychicznego
28 Czerwca 1956 Str. 194, 61-485 Poznań, Poland
email: qbamajchrzycki@gmail.com

disorders or to forecast their course, but also to determine the effectiveness of treatment of mental disorders and to predict possible side effects of the applied pharmacotherapy or electrotherapy.

STRESZCZENIE

Cel. Szeroko ujęte badania neuroobrazowe odgrywają obecnie istotną rolę w pojmowaniu zasad funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dotyczy to nie tylko zdrowego układu nerwowego, lecz także wielu procesów patologicznych odpowiedzialnych za neurologiczne oraz psychiatryczne jednostki chorobowe. Rezonans magnetyczny (MR) jako metoda diagnostyki obrazowej został wykorzystany w medycynie już w latach 70. ubiegłego wieku. Aktualnie rozpoznawanie zaburzeń psychicznych, a także dobór metod ich leczenia bazuje przede wszystkim na wywiadzie, ustrukturyzowanej rozmowie oraz pomocniczych badaniach psychologicznych. Wciąż brakuje jednak bardziej obiektywnych metod mogących rozwiązać wiele problemów diagnostycznych. Celem tej pracy jest przybliżenie metod diagnostyki za pomocą rezonansu magnetycznego, pomocnych w wielu

aspektach pracy z pacjentem z rozpoznaniem zaburzenia psychicznego.

Przegląd piśmiennictwa. W artykule dokonano przeglądu literatury tematu związanej z poszczególnymi technikami obrazowania MRI, takimi jak wolumetria, protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego, obrazowanie rezonansu magnetycznego zależne od dyfuzji (*diffusion-weighted MR*, DMR), fMRI (funkcjonalny rezonans magnetyczny), MRI z wykorzystaniem współczynnika transferu magnetyzacji czy traktografia, które mogą otworzyć nowe możliwości również dla psychiatrii. Z powodu dużej liczby prac z tego zakresu skupiono się na trzech zaburzeniach psychicznych: schizofrenii oraz chorobie afektywnej jedno- i dwubiegunowej.

Wnioski. Wydaje się, że najprawdopodobniej w przyszłości obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego za pomocą rezonansu magnetycznego może umożliwić nie tylko różnicowanie zaburzeń psychicznych czy prognozowanie ich przebiegu, lecz także określić skuteczność leczenia zaburzeń psychicznych i przewidzieć ewentualne objawy niepożądane zastosowanej farmako- lub elektroterapii.

Introduction

Currently, in clinical psychiatry, the diagnosis of mental disorders is based on interviews and physical examinations. Some psychiatrists, especially on psychiatric wards, also take advantage of psychological testing. However, there is still a lack of more objective criteria for diagnosing mental disorders, which could solve many diagnostic problems. Perhaps, in future better differentiation of diseases will be possible by neuroimaging examinations.

In clinical practice, the vast majority of patients with psychiatric disorders have CT and MRI scans during hospitalisation, but this is not intended to diagnose a mental illness. In psychiatry, neuroimaging examinations are most commonly performed to rule out organic lesions in the central nervous system (CNS), which may clinically manifest as mood or behaviour disorders or even psychosis.

Magnetic resonance imaging (MRI) has been proven in scientific studies to be able to differentiate between healthy and sick people, but there are still no specific criteria to make a diagnosis using it. Recent reports have highlighted yet another function of neuroimaging studies in psychiatry; they can be of great importance in analysing the impact of treatment of mental disorders on the brain and, even more importantly, in predicting treatment outcomes.

How selected treatments – pharmacotherapy or electroconvulsive therapy – modify brain structure and its

functioning provides a basis for research towards biomarkers of treatment response. This forms the basis for the introduction of so-called personalised medicine, allowing, in future, to select specific treatment for a given patient (Szulc, 2015). The aim of this paper is to review the current literature presenting the possibilities of modern diagnosis and treatment of mental disorders using some neuroimaging studies with magnetic resonance imaging. Due to the rather large amount of material in this field, the authors of this paper focused on the most relevant studies related to schizophrenia as well as bipolar and unipolar affective disorder.

The literature review

MRI volumetry

One of the more important imaging methods possible with MRI is volumetry, which allows the volumes of individual nervous system structures to be measured. In psychiatry, this technique is used to look for changes in the dimensions of individual brain structures characteristic of specific clinical entities, even before the onset of disease symptoms. It also allows monitoring of CNS changes during treatment of psychiatric disorders.

The diagnosis of mental illness using MRI volumetry is an important topic. MRI images in patients with bipolar affective disorder (BPAD) showed a larger left temporal

lobe volume independent of lithium use (Hallahan *et al.*, 2011), whereas in unipolar affective disorder (UPAD), morphological changes included grey matter volume deficits in frontal and temporal regions, anterior cingulate cortex, and occipital gyrus (Fang *et al.*, 2015). In another 2013 experiment using MRI volumetry, cortical thickness was shown to be reduced in the frontal and temporal lobes by about 5–7% in patients with schizophrenia. In 60–74% of cases, this allowed to correctly distinguish people with schizophrenia from healthy people (Baribeau *et al.*, 2013).

In a 2014 experiment, using the same imaging method but with appropriate machine learning algorithms, it was shown that based on grey matter density comparisons, it is possible to differentiate schizophrenia patients from healthy individuals with an average accuracy of 90% and from the previously mentioned BPAD patients with an average accuracy of 88%. The model was less accurate for patients with bipolar affective disorder and correctly classified 67% of healthy individuals and only 53% of patients with bipolar affective disorder (Schnack *et al.*, 2014).

Another important aspect in using this technique is the ability to monitor both drug treatment and electroconvulsive therapy. As an example, a study published in September 2019 found a significant increase in cerebral cortex thickness in 26 areas, mainly in the frontal, insular, and temporal cortex, in UPAD patients immediately after a series of electroconvulsive therapy. After 6 months, the study was repeated and the lesions were found to have returned to baseline. An increase in the thickness of the right lateral orbitofrontal cortex was shown to correlate with the antidepressant effects of electroconvulsive therapy (Gbyl *et al.*, 2019).

A 2015 experiment attempted to estimate accurate predictive models for the diagnosis and treatment of late-life depression using multiple machine learning methods with multimodal inputs of both imaging data from MRI volumetry and non-imaging data such as age and mini-mental state examination score. The model using alternating decision trees (ADTree) provided the most accurate predictive models for the diagnosis of late-life depression (87.27% accuracy) and treatment response (89.47%) (Patel *et al.*, 2015).

Volumetric MRI also provides a better understanding of the pathophysiology of mental illness. A perfect example is the 2018 ENIGMA Bipolar Disorder Working Group study involving 6503 people. It showed that in BPAD, the cortical grey matter was thinner in the frontal, temporal, and parietal areas of both cerebral hemispheres. Bipolar affective disorder had the strongest effects on the left pars opercularis, left fusiform gyrus, and left rostral middle frontal cortex. Longer duration of illness (after accounting for age at the time of scanning) was associated with reduced cortical thickness in the frontal, medial parietal and occipital regions. They found that several commonly prescribed medications, including lithium as well as

antiepileptic and antipsychotic treatment, showed a significant association with cortical thickness and surface area, even after accounting for patients who received multiple medications. Reduced cortical surface area has been shown to be associated with a history of psychosis, but not with mood state at the time of scanning (Hibar *et al.*, 2018).

The usefulness of volumetric measurements in daily psychiatric practice is still limited. Currently, there are no specific diagnostic criteria or controls for the efficacy of treatment of mental illness using MRI volumetry, despite the existence of statistically significant changes in the dimensions of individual brain structures. Perhaps, in future, this neuroimaging examination will find its application in the daily practice of a psychiatrist and will make it possible to create a prophylaxis of mental illnesses because it will allow to detect radiological changes in the pre-symptomatic period of the disease. The studies described above show that an important role in the implementation of MRI into everyday psychiatric practice will be played by methods of processing data obtained using it and the development of artificial intelligence.

Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS)

Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a method used to examine the quantities and properties of chemical compounds. Their structure and possible reactivity can be evaluated by receiving resonance signals of specific atomic nuclei, most often ^1H , ^{31}P , ^{23}Na and ^{19}F , by the MRI apparatus. This makes it possible to estimate the amount of certain chemicals in a certain region. Spectroscopy is presumed to assess neuronal viability by determining the concentration of the neurotransmitters, i.e. N-acetylaspartate (NAA), gamma-aminobutyric acid (GABA), myo-inositol, and glutamine. Phosphor spectroscopy has high hopes because it can determine the concentration of phosphocreatine, adenosine-5'-triphosphate (ATP) and cell membrane phospholipids in the brain (Konarski *et al.*, 2006).

Proton spectroscopy may find application in the diagnosis and differentiation of psychiatric diseases. In a 2019 experiment, it was shown that patients with depression had statistically significant lower blood glutamate levels in the central frontal cortex compared to control group (Moriguchi *et al.*, 2019).

MR spectroscopy also allows differentiation of some diseases with a similar clinical picture at times. A perfect example is the research showing that higher glutamine or glutamic acid (Glx) concentrations in the frontal cortex were identified in BPAD as opposed to UPAD, which is probably related to the different pathophysiology of affective disorders (Yildiz-Yesiloglu *et al.*, 2006). In a 2018 experiment, it was shown that there were significant differences between groups of type one and type two BPAD patients in terms of glutamate, glutamate + glutamine,

inositol-containing compounds, N-acetylaspartate and creatine + phosphocreatine in the left hemisphere upper temporal lobe cortex and inositol-containing compounds in the right hemisphere upper temporal lobe cortex. The group with type one BPAD had significantly lower metabolite levels compared to the control group and the group of patients with type two BPAD. Unfortunately, this was a cross-sectional study with a small sample and, in addition, the patients were taking different psychotropic medications. However, it can be speculated that the upper temporal lobe cortex plays a key role in the differentiation and pathophysiology of BPAD subtypes (Atagün *et al.*, 2018).

In a 2018 experiment comparing patients with schizophrenia and BPAD, it was found that on proton MRI spectroscopy, the ratio of glutamate signal to unsuppressed water was significantly increased in the left temporal lobe in schizophrenia, but not in bipolar affective disorder, compared to control group. In contrast, the ratio of choline signal to unsuppressed water in the left frontal lobe tended to increase in bipolar affective disorder and schizophrenia compared to the control group. It follows that changes in glutamate levels in the left temporal lobe detected by proton MRI spectroscopy could potentially aid in the differential diagnosis of schizophrenia with bipolar affective disorder, and choline levels in the left frontal lobe differentiate healthy individuals from patients with BPAD or schizophrenia (Galinska-Skok *et al.*, 2018).

Proton spectroscopy also provides the ability to objectively assess the severity of disease symptoms. This study showed a positive correlation between the severity of depressive symptoms and the relative concentration ratio of choline/creatine/phosphocreatine (Cho/Cr-PCr relative concentration ratio) in the left cingulate cortex in patients with BPAD treated with lithium or valproate. A subsequent study showed that glutamate levels in the dorsomedial prefrontal cortex in patients with UPAD corresponded with the severity of depressive symptoms (Michael *et al.*, 2003).

Proton MRI spectroscopy also allows us to check the mechanism of action of some drugs used in psychiatry and to evaluate the effectiveness of treatment. In one study, during 4-week lithium use, both BPAD patients and healthy volunteers showed an increase in total NAA levels. It was evident in all brain regions that were examined (frontal, temporal, occipital, and parietal lobes), suggesting that chronic lithium intake improves neuron functioning and that its likely neuroprotective effects may result in increased NAA levels (Moore *et al.*, 2000).

In another study in a group of patients with UPAD after electroconvulsive therapy (ECT), there was an elevation of Glx levels, which post-treatment values were comparable to those in healthy volunteers (Michael *et al.*, 2003). After ECT, reversible increases in Cho/Cr relative concentration ratio in the hippocampus have also been observed in individuals with UPAD (Obergrösser *et al.*,

2003; Sanacora *et al.*, 2004). In the right cingulate cortex, on the other hand, the Cho/Cr-PCr relative concentration ratio was significantly higher in subjects not receiving antidepressants compared to patients treated with antidepressants (Moore *et al.*, 2000).

Patients with a depressive episode in the course of BPAD have shown a significant decrease in myo-inositol levels in the right frontal lobe after treatment with lithium for 5–7 days, which persisted for 3–4 weeks with long-term use of this drug (Moore *et al.*, 1999).

Proton spectroscopy can also be useful in assessing whether a patient is following medical guidelines and taking prescribed medications regularly. In experiments, patients with UPAD who abruptly discontinued SSRI medications were shown to have a significant reduction in Cho/Cr relative concentration ratio (Smith *et al.*, 2003).

Proton spectroscopy also carries the possibility of checking the concentration of psychotropic drugs in the brain, so that in the future, we may be able to determine the optimal dosage of drugs (Konarski *et al.*, 2006). UPAD patients not receiving antidepressants had lower NAA/Cr relative concentration ratio levels in the medial frontal cortex area than healthy volunteers, but this was not statistically significant, whereas after 4-week antidepressant treatment this group showed a statistically significant increase in NAA/Cr relative concentration ratio. After completion of treatment, the NAA/Cr relative concentration ratio levels were compared between the study and control groups and no statistically significant differences in values were observed (Gonul *et al.*, 2006).

The results of a 2014 study confirm that proton spectroscopy can be used to determine the risk of mental illness or its symptoms. It showed that individuals at high risk for psychosis had a reduced benzodiazepine receptor binding potential in the right caudate nucleus of the striatum (Kang *et al.*, 2014).

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI)

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) relies on the diffusion properties of all water molecules of the extracellular space (Brownian motion). Based on this technique, it is possible to develop maps representing the extent of diffusion of water molecules in the relevant tissues. Areas with reduced diffusion, i.e. those where Brownian motion is restricted (for example as a result of tissue swelling), have an altered signal (Szewczyk *et al.*, 2008).

Using diffusion-weighted magnetic resonance, it is possible to image the diffusion of protons in a given layer. Two types of diffusion are used in medicine, i.e. anisotropic and isotropic diffusion, for which two different types of imaging are used. For isotropic diffusion, occurring in relatively homogeneous tissues in which no direction of proton motion is preferred, diffusion-weighted imaging

(DWI) is used. Grey matter is an example of such a tissue. Anisotropic diffusion occurs when the movement of molecules is particularly preferred, which is the case in tissues with complex structures. In this case, the diffusion tensor imaging (DTI) method is used for MR imaging. An example of a tissue in which anisotropic diffusion occurs can be the white matter of the brain (Antosik-Biernacka & Stefanczyk, 2014; Bobek-Billewicz & Senchenko, 2016).

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is used in psychiatry in experiments trying to describe the exact pathogenesis of certain mental illnesses. Scientific studies using this method to assess white matter volume have reported a decrease in nerve fibres in schizophrenia and mood disorders, which partially explains the course and onset of these diseases (Baribeau & Anagnostou, 2013). When used by a psychiatrist, this method can be useful for differentiating mental illness from encephalitis, Creutzfeldt-Jakob disease and the acute phase of stroke (Szewczyk *et al.*, 2008). In addition, there is a lot of hope in using this method to distinguish between causes and types of dementia in patients.

Tractography

Tractography is another research method enabled by MR. This imaging technique results from advanced analysis of DTI data and enables *in vivo* spatial imaging of the arrangement of nerve fibres of the brain white matter and stem (Bobek-Billewicz & Senchenko, 2016). In research related to psychiatry, it has so far been used, among other things, to visualise nerve fibre connections in patients in early psychosis. A study by Hatton *et al.* (2014) shows that in early psychosis, there is a reduction in axial diffusion in the left inferior longitudinal fasciculus and *forceps major*. The results confirm that in early psychosis, there are abnormalities in the structure of the frontal-temporal-parietal connections. The association of this pathology with deterioration in positive and negative symptoms, decreased mood and attention early in the course of the disease highlights the significance of this finding.

Another study using tractography in schizophrenia also sought to understand the pathophysiology of the disease. It compared brain structural networks between healthy volunteers and patients with schizophrenia using graph theory and MRI tractography. The results highlighted a less efficient organisation of neural networks, which is associated with impaired connectivity between different brain regions. The results also suggest that schizophrenia can damage neural connections in a large area of the brain, but disproportionately affects individual brain regions (Seung-Hyun *et al.*, 2018).

MRI using magnetisation transfer ratio

The use of magnetic resonance using magnetisation transfer ratio (MTR) is also worth mentioning. This

method is not only widely available, but also specific and sensitive to myelin assessment. The magnetisation transfer phenomenon involves the exchange of magnetisation between at least two pools of protons that differ in properties. Protons in a simple brain model can be divided into two pools, i.e. free protons (bound to extracellular and intracellular water) and protons that are part of molecules (bound to myelin, cell membranes and proteins) (Fox *et al.*, 2012).

The imaging is based on the reduction of the signal associated with magnetisation transfer, which can be quantified precisely as MTR, which can be interpreted as an indicator of the integrity of white matter structures, especially myelin and phospholipids that make up cell membranes. Individuals with schizophrenia have reduced MTR values, particularly in the temporal lobe area (Zaborowski *et al.*, 2007), and are found to have decreased myelination also in the corpus callosum (Baribeau & Anagnostou, 2013).

Functional MR examination (fMRI)

In case of fMRI (functional magnetic resonance imaging), the imaging is indirect. The main basic technique for obtaining images is BOLD MRI (blood-oxygen-level-dependent MRI), which involves imaging a sudden spike in haemoglobin oxygenation levels in an active brain region. For nerve cell activation, an increase in cellular metabolism and a local increase in capillary and venule circulation are required, with an associated increase in oxygen concentration (Antosik-Biernacka & Stefanczyk, 2014). Therefore, functional MR examination allows imaging and quantitative assessment of neuronal processes, including thought. It is also possible to assess the interaction between different brain regions when the brain is at rest using a resting state fMRI (rsfMRI) imaging technique, which also involves examining the spike in haemoglobin oxygenation levels in different brain regions, but the brain must then be at rest. As one can easily guess, psychiatry is one of the fields among the more important areas of fMRI use.

Thanks to this imaging method, it becomes possible to learn about the mechanisms responsible for the human psyche, as well as to determine the functional changes underlying many diseases and how they are influenced by effective treatment methods (Zaremba, 2008).

Studies conducted using fMRI in patients diagnosed with a psychiatric disorder are described, comparing results in individuals with each condition and healthy individuals. Experimental results indicate significantly different functional connectivity between frontal eye fields (FEF), thalamus, and cerebellar oculomotor structures in patients with BPAD compared to healthy subjects. Both decreases and increases in functional activity in specific areas have been reported relative to a control group of healthy individuals (Chrobak *et al.*, 2019; Xu *et*

al., 2014; Lencer *et al.*, 2018). Among others, a reduction in the amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) in the FEF, supplementary eye fields, and thalamus has been observed in individuals with a history of BPAD with the presence of psychotic symptoms, schizophrenia, or schizoaffective disorder (Chrobak *et al.*, 2019; Lencer *et al.*, 2018). The results of the above studies demonstrate that abnormalities in the functional network of oculomotor connections may differentiate these patients from healthy individuals, and may be associated with oculomotor disorders in these patients (Chrobak *et al.*, 2019). In another study that evaluated brain structure images and brain fMRI images at rest using SVM-FoBa (support vector method with forward-backward search strategy) in 21 patients with bipolar disorder, 25 patients with unipolar depression and 23 healthy individuals in the control group, an accuracy of 92% was achieved in differentiating these diseases (Jie N-F *et al.*, 2015).

Using this method, treatment effects in psychiatry can be monitored. Functional MR imaging has also proven useful for better neurobiological understanding of the outcome of treatment with pharmaco- and electrotherapy. An example is a study in which pre-treatment disturbances in the frontal visual lobes, parietal visual areas, and cerebellum were observed in patients with a first episode of schizophrenia, suggesting deficits in visual attention and the sensorimotor system. After antipsychotic treatment (in most cases with risperidone), these deficits were not registered. In addition, the sensory and limbic system dysfunctions exhibited by the patients were less pronounced after therapy, and deficits in the ventromedial prefrontal cortex were also not observed. At the same time, after treatment, we found decreased function of some brain areas, including the dorsolateral prefrontal cortex and the dorsal part of the thalamus, which were not evident before treatment, which may also suggest negative effects of pharmacotherapy (Keedy *et al.*, 2009).

An example with electrotherapy can be seen in experiments on patients with drug-resistant schizophrenia and depression, in which it was shown that patients had increased low-frequency oscillations in the striatal network and decreased connectivity within the striato-thalamic network in the thalamus. Electroconvulsions increased functional connectivity in the medial prefrontal cortex

within the resting-state network and decreased low-frequency oscillations in the striatal network. After EC therapy, the activity value of the salience network increased and that of the executive and resting networks decreased. The results of this study suggest that electric shocks affect the interactions of networks with each other and that the transnosological effects of ECT are due to the fact that they affect large-scale network connectivity (Sambataro *et al.*, 2019).

Another example of an experiment that may in future be able to predict the prognosis of a patient with depression after ECT is the 2004 experiment. This study using fMRI visualised reduced glucose metabolism and blood flow in the first days after ECT. Subsequently, normalisation of these parameters was shown, which most likely correlated with clinical improvement in patients (Frodl *et al.*, 2004).

Conclusions

As mentioned in the introduction, the role of diagnostic imaging in psychiatry, with the exception of ruling out organic causes of psychiatric disorders, currently seems to be marginal. Discoveries related to the development of MRI have been made since the first half of the last century, but its new applications are still being gradually discovered. Currently, imaging studies in psychiatry are used primarily in scientific activities related to better understanding of the pathophysiology of diseases and in pharmaco- and electrotherapy.

Although there are no specific recommendations for the use of these MR techniques in the diagnostic and therapeutic process of psychiatric disorders, new findings in their application suggest that this will change in the future, especially as the availability and accuracy of MR examinations increase with technological advances. Current literature suggests that MRI will enable psychiatry to monitor and optimise treatment effectiveness, differentiate and diagnose diseases, monitor patient medication, objectively analyse the severity of symptoms, and assess the risk of future mental illness. When this new dimension of diagnosis becomes widely available, psychiatric treatment will be fully personalised and tailored to the individual patient. ■

Wstęp

Obecnie w psychiatrii klinicznej diagnostyka zaburzeń psychicznych opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Część psychiatrów, zwłaszcza na oddziałach psychiatrycznych, korzysta także

z możliwości badań psychologicznych. Wciąż jednak brakuje bardziej obiektywnych kryteriów rozpoznania zaburzeń psychicznych, które mogłyby rozwiązać wiele problemów diagnostycznych. Być może, w przyszłości lepsze różnicowanie chorób umożliwią badania neuroobrazowe.

W praktyce klinicznej podczas hospitalizacji znacząca większość pacjentów z zaburzeniami psychicznymi ma wykonywaną tomografię komputerową i rezonans magnetyczny, nie ma to jednak na celu postawienia rozpoznania choroby psychicznej. Najczęściej w psychiatrii wykonuje się badania neuroobrazowe, aby wykluczyć zmiany o charakterze organicznego uszkodzenia w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), które klinicznie mogą manifestować się zaburzeniami nastroju czy zachowania lub nawet psychozą.

W badaniach naukowych udowodniono, że obrazy rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) umożliwiają różnicowanie osób zdrowych od chorych, jednak wciąż nie ma konkretnych kryteriów, które umożliwiłyby postawienie rozpoznania za ich pomocą. Ostatnie doniesienia podkreślają jeszcze jedną funkcję badań neuroobrazowych w psychiatrii, mogą one mieć duże znaczenie w analizowaniu wpływu leczenia zaburzeń psychicznych na mózg, a także, co nawet bardziej istotne, w prognozowaniu wyników leczenia. To, jak wybrane leczenie – farmakoterapia lub zabiegi elektrowstrząsowe modyfikują strukturę i funkcjonowanie mózgu, daje podstawę do badań w kierunku biomarkerów reakcji na leczenie. Formuje to bazę pod wprowadzenie tak zwanej medycyny spersonalizowanej, pozwalającej w przyszłości dobrać konkretne leczenie dla danego pacjenta (Szulc, 2015). Celem tej pracy jest przegląd aktualnej literatury przedstawiającej możliwości nowoczesnego diagnozowania i leczenia zaburzeń psychicznych z wykorzystaniem niektórych badań neuroobrazowych za pomocą rezonansu magnetycznego. Z uwagi na dość dużą ilość materiału z tej dziedziny autorzy niniejszej pracy skupili się na najistotniejszych dla nich badaniach związanych ze schizofrenią oraz chorobą afektywną dwu- i jednobiegunową.

Przegląd piśmiennictwa

Wolumetria MRI

Jedną z istotniejszych metod obrazowania, które umożliwia MRI, jest wolumetria, pozwalająca mierzyć objętości poszczególnych struktur układu nerwowego. Za pomocą tej techniki w psychiatrii poszukuje się zmian w wymiarach poszczególnych struktur mózgu charakterystycznych dla konkretnych jednostek klinicznych, nawet w okresie przed wystąpieniem objawów chorobowych. Umożliwia ona także monitorowanie zmian w OUN podczas leczenia zaburzeń psychicznych.

Istotnym zagadnieniem jest diagnostyka chorób psychicznych z użyciem wolumetrii MRI. W obrazach MRI u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) zaobserwowano niezależnie od stosowania litu większą objętość lewego płata skroniowego (Hallahan i wsp., 2011), z kolei w chorobie afektywnej jednobiegunowej

(ChAJ) zmiany morfologiczne obejmowały deficyty objętości istoty szarej w rejonach czołowo-skroniowych, przedniej korze zakrętu obręczy i zakręcie potylicznym (Fang i wsp., 2015). W innym doświadczeniu z 2013 roku z zastosowaniem wolumetrii MRI wykazano, że u chorych na schizofrenię grubość warstwy korowej jest zmniejszona w płatach czołowych i skroniowych o około 5-7%. Pozwoliło to w 60-74% przypadków na prawidłowe rozróżnienie osób dotkniętych schizofrenią od zdrowych ludzi (Baribeau i wsp., 2013).

W eksperymencie z 2014 roku wykorzystującym tę samą metodę obrazowania, ale z zastosowaniem odpowiednich algorytmów uczenia maszyn wykazano, że na podstawie porównania gęstości istoty szarej możliwe jest różnicowanie chorych na schizofrenię od osób zdrowych ze średnią dokładnością 90% oraz od uprzednio nadmienionych pacjentów z ChAD ze średnią dokładnością 88%. Model był mniej dokładny dla pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i prawidłowo sklasyfikował 67% osób zdrowych i tylko 53% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (Schnack i wsp., 2014).

Kolejnym ważnym aspektem w wykorzystywaniu tej techniki jest możliwość monitorowania zarówno leczenia farmakologicznego, jak i terapii elektrowstrząsowej. Przykładem może być badanie opublikowane we wrześniu 2019 roku, w którym stwierdzono u pacjentów chorych na ChAJ zaraz po serii elektrowstrząsów istotny wzrost grubości kory mózgu w 26 obszarach, głównie w obrębie kory czołowej, wyspowej i skroniowej. Po 6 miesiącach badanie powtórzono i stwierdzono, że zmiany powróciły do wartości wyjściowej. Wykazano, że wzrost grubości prawej bocznej kory oczodołowo-czołowej korelował z działaniem przeciwdepresyjnym elektrowstrząsów (Gbyl i wsp., 2019).

W eksperymencie z 2015 roku podjęto próbę oszacowania dokładnych modeli predykcyjnych do diagnozy i leczenia depresji w późnym wieku przy użyciu wielu metod uczenia maszynowego z multimodalnymi danymi wejściowymi zarówno obrazowymi z wolumetrii MRI, jak i nieobrazowymi, takimi jak wiek oraz wynik testu *Mini-mental state examination*. Model z wykorzystaniem zmiennych drzew decyzyjnych (*alternating decision tree*, ADTree) dostarczył najdokładniejszych modeli predykcyjnych do diagnozy depresji wieku podeszłego (dokładność 87,27%) i odpowiedzi na leczenie (89,47%) (Patel i wsp., 2015).

Badanie wolumetryczne MRI umożliwia również lepsze zrozumienie patofizjologii chorób psychicznych. Doskonałym przykładem jest badanie ENIGMA Bipolar Disorder Working Group z 2018 roku przeprowadzone na 6503 osobach. Wykazano w nim, że w ChAD kora szara była cieńsza w obszarach czołowych, skroniowych i ciemieniowych obu półkul mózgowych. Choroba afektywna dwubiegunowa miała najsilniejszy wpływ na lewą część wieczka, lewy zakręt wrzecionowaty i lewą przednią środkową korę czołową. Dłuższy czas trwania

choroby (po uwzględnieniu wieku w momencie skanowania) wiązał się ze zmniejszeniem grubości warstwy korowej w okolicy czołowej, przyśrodkowej ciemieniowej i potylicznej. Okazało się, że kilka powszechnie przepisywanych leków, w tym lit oraz środki przeciwpadaczkowe i przeciwpsychotyczne, wykazywało istotny związek z grubością i powierzchnią kory mózgowej, nawet po uwzględnieniu pacjentów, którzy otrzymywali wiele leków. Wykazano, że zmniejszona powierzchnia kory mózgowej była związana z historią psychozy, ale nie ze stanem nastroju w czasie skanowania (Hibar i wsp., 2018).

Przydatność pomiarów wolumetrycznych w codziennej praktyce psychiatrycznej jest nadal ograniczona. Aktualnie nie ma konkretnych kryteriów diagnostycznych oraz kontroli skuteczności leczenia chorób psychicznych za pomocą wolumetrii MRI, mimo zaistnienia statystycznie istotnych zmian w wymiarach poszczególnych struktur mózgowia. Być może, w przyszłości to badanie neuroobrazowe znajdzie zastosowanie w codziennej praktyce lekarza psychiatry oraz umożliwi stworzenie profilaktyki chorób psychicznych, ponieważ pozwoli wykryć zmiany radiologiczne w okresie przedobjawowym choroby. Opisane powyżej badania pokazują, że istotną rolę we wdrożeniu MRI do codziennej praktyki psychiatrycznej odgrywać będą metody przetwarzania danych uzyskanych za jego pomocą oraz rozwój sztucznej inteligencji.

Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (1H MRS)

Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (MR) jest metodą służącą do badania ilości i właściwości związków chemicznych. Ich strukturę i ewentualną reaktywność można ocenić dzięki odbieraniu przez aparat MRI sygnałów rezonansowych określonych jąder atomów, najczęściej 1H, 31P, 23Na i 19F. Umożliwia to oszacowanie ilości niektórych substancji chemicznych w danym obszarze. Zakłada się, że spektroskopia pozwala ocenić żywotność neuronów przez określenie stężenia neurotransmiterów – N-acetyloasparaginy (NAA), kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), mioinozytolu oraz glutaminy. Duże nadzieje wiąże się ze spektroskopią fosforową, ponieważ pozwala ona określić stężenie w mózgu fosfokreatyny, adenozyno-5'-trifosforanu (ATP) i fosfolipidów błon komórkowych. (Konarski i wsp., 2006).

Spektroskopia protonowa może znaleźć zastosowanie w diagnostyce i różnicowaniu chorób psychiatrycznych. W doświadczeniu z 2019 roku wykazano, że u pacjentów z depresją w porównaniu z grupą kontrolną w środkowej części kory czołowej istotnie statystycznie było niższe stężenie glutaminianów we krwi (Moriguchi i wsp., 2019).

Spektroskopia MR umożliwia również różnicowanie niektórych chorób o podobnym niekiedy obrazie klinicznym. Idealnym przykładem są badania, z których wynika, że w ChAD w przeciwieństwie do ChAJ

identyfikowano wyższe stężenie glutaminy lub kwasów glutaminowych (Glx) w korze czołowej, co jest prawdopodobnie związane z odmienną patofizjologią chorób afektywnych (Yildiz-Yesiloglu i wsp., 2006). W eksperymencie z 2018 roku wykazano, że wystąpiły istotne różnice między grupami osób chorych na ChAD typu pierwszego i drugiego pod względem stężenia glutaminianu, glutaminianu + glutaminy, związków zawierających inozytol, N-acetyloasparaginy i kreatyny + fosfokreatyny w korze górnych części płata skroniowego lewej półkuli i związków zawierających inozytol w korze górnych części płata skroniowego prawej półkuli. Grupa z ChAD typu pierwszego miała znacząco niższe poziomy metabolitów w porównaniu z grupą kontrolną oraz grupą osób z ChAD typu drugiego. Niestety, było to badanie przekrojowe na małej próbie, a ponadto pacjenci przyjmowali różne leki psychotropowe. Można jednak spekulować, że kora górnych płatów skroniowych odgrywa kluczową rolę w różnicowaniu oraz patofizjologii podtypów ChAD (Atagün i wsp., 2018).

W eksperymencie porównującym pacjentów ze schizofrenią oraz ChAD z 2018 roku odkryto, że w spektroskopii protonowej MRI stosunek sygnału glutaminianów do niestłumionej wody był w porównaniu z grupą kontrolną istotnie zwiększony w lewym płacie skroniowym w schizofrenii, ale nie w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Z kolei stosunek sygnału choliny do wody niestłumionej w lewym płacie czołowym wykazywał w porównaniu z grupą kontrolną tendencję do wzrostu w chorobie afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii. Wynika z tego, że zmiany w stężeniu glutaminianów w lewym płacie skroniowym wykrywane za pomocą protonowej spektroskopii MRI mogą potencjalnie pomóc w diagnostyce różnicowej schizofrenii z chorobą afektywną dwubiegunową, a stężenie choliny w lewym płacie czołowym różnicować zdrowych od chorych na ChAD lub schizofrenię (Galińska-Skok i wsp., 2018).

Spektroskopia protonowa daje także możliwość obiektywnej oceny nasilenia objawów chorobowych. W badaniach wykazano pozytywną korelację między nasileniem objawów depresyjnych a względnym stosunkiem stężeń cholina/kreatyna-fosfokreatyna (WSS Cho/Cr-PCr) w lewej korze obręczy u pacjentów z ChAD leczonych litem lub walproinianem. W kolejnej pracy wykazano, że stężenie glutaminianów w okolicy grzbietowo-przyśrodkowej kory przedczołowej u pacjentów z ChAJ korespondowało z nasileniem objawów depresyjnych (Michael i wsp., 2003).

Spektroskopia protonowa MRI pozwala też na sprawdzenie mechanizmu działania niektórych leków wykorzystywanych w psychiatrii oraz ocenę skuteczności leczenia. W jednym z badań podczas 4-tygodniowego stosowania litu zarówno u chorych na ChAD, jak i zdrowych ochotników stwierdzono wzrost całkowitego stężenia NAA. Był on widoczny we wszystkich okolicach mózgu, które przebadano (w płacie czołowym, skroniowym, potylicznym i ciemieniowym), co sugeruje, że przewlekłe

podawanie litu poprawia funkcjonowanie neuronów, a prawdopodobne neuroprotektoryjne jego działanie może powodować wzrost stężenia NAA (Moore i wsp., 2000).

W innym badaniu w grupie chorych z ChAJ po zabiegach elektrowstrząsowych (EW) wystąpiło podniesienie stężenia Glx, którego wartość po zakończeniu terapii była porównywalna do wartości u zdrowych ochotników (Michael i wsp., 2003). Po EW u osób z ChAJ obserwowano także odwracalny wzrost WSS Cho/Cr w hipokampie (Obergruesser i wsp., 2003; Sanacora i wsp., 2004). W prawej korze obręczy, z kolei, u osób nieotrzymujących leków przeciwdepresyjnych WSS Cho/Cr-PCr był znacząco wyższy w porównaniu z pacjentami leczonymi lekami przeciwdepresyjnymi (Moore i wsp., 2000).

U pacjentów z epizodem depresyjnym w przebiegu ChAD wykazano znaczący spadek stężenia mioinozytolu w płacie czołowym prawym po zastosowaniu przez 5-7 dni litu, który utrzymywał się przez 3-4 tygodnie przy długotrwałym stosowaniu tego leku (Moore i wsp., 1999).

Spektroskopia protonowa może być przydatna również w ocenie, czy pacjent stosuje się do wytycznych lekarskich i regularnie przyjmuje zalecane leki. W doświadczeniach wykazano u chorych z ChAJ, którzy nagle odstawili leki z grupy SSRI, istotne obniżenie WSS Cho/Cr (Smith i wsp., 2003).

Spektroskopia protonowa niesie ze sobą także możliwość sprawdzenia koncentracji leków psychotropowych w mózgowiu, dzięki czemu w przyszłości, być może, będziemy w stanie ustalić optymalne dawkowanie leków (Konarski i wsp., 2006). U chorych na ChAJ nieotrzymujących antydepresantów stwierdzono niższy poziom WSS NAA/Cr w okolicy kory czołowej przyśrodkowej niż u zdrowych ochotników, nie był on jednak statystycznie istotny, z kolei po 4-tygodniowym leczeniu przeciwdepresyjnym w tej grupie wykazano istotny statystycznie wzrost WSS NAA/Cr. Po zakończonym leczeniu porównano wyniki WSS NAA/Cr w grupie badanej oraz kontrolnej i nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic wartości (Gonul i wsp., 2006).

Spektroskopia protonowa umożliwia stwierdzenie ryzyka wystąpienia choroby psychicznej lub jej objawów, co potwierdzają wyniki badania z 2014 roku. Wykazano w nim, że osoby z wysokim ryzykiem wystąpienia psychozy miały zmniejszony potencjał wiązania receptorów benzodiazepinowych w prawym jądrze ogoniastym prążkowania (Kang i wsp., 2014).

Obrazowanie dyfuzyjne rezonansu magnetycznego (DMR)

Obrazowanie dyfuzyjne rezonansu magnetycznego (DMR) polega na wykorzystaniu właściwości dyfuzyjnych wszystkich cząsteczek wody przestrzeni zewnątrzkomórkowej (ruchów Browna). Opierając się na tej technice, można opracować mapy odwzorowujące zasięg dyfuzji cząsteczek wody w odpowiednich tkankach. Obszary o zmniejszonej dyfuzji, a więc te, na których ruchy

Browna są ograniczone (na przykład w efekcie obrzęku tkanki), mają zmieniony sygnał (Szewczyk i wsp., 2008).

Za pomocą dyfuzyjnego rezonansu magnetycznego możliwe jest zobrazowanie dyfuzji protonów w danej warstwie. W medycynie wykorzystuje się dwa typy dyfuzji: anizo- oraz izotropową, dla których używa się dwóch różnych typów obrazowania. Dla dyfuzji izotropowej, zachodzącej w tkankach o w miarę homogennej budowie, w których żaden kierunek ruchu protonów nie jest uprzywilejowany, wykorzystuje się metodę obrazowania zależną od dyfuzji (*difussion-weighted imagining*, DWI). Przykładem takiej tkanki jest istota szara. Dyfuzja anizotropowa występuje, gdy ruch cząsteczek jest szczególnie uprzywilejowany, co ma miejsce w tkankach o złożonej strukturze. W tym przypadku do obrazowania z użyciem MR używa się metody tensora dyfuzji (*diffusion tensor imaging*, DTI). Przykładem tkanki, w której występuje dyfuzja anizotropowa, może być istota biała mózgu (Antosik-Biernacka i Stefańczyk, 2014; Bobek-Billewicz i Senczenko, 2016).

Dyfuzyjny rezonans magnetyczny znajduje zastosowanie w psychiatrii w doświadczeniach starających się opisać dokładnie patogenezę niektórych chorób psychicznych. W badaniach naukowych z użyciem tej metody do oceny objętości istoty białej odnotowano spadek ilości włókien nerwowych w schizofrenii i zaburzeniach nastroju, co częściowo tłumaczy przebieg oraz powstawanie tych chorób (Baribeau i Anagnostou, 2013). W praktyce lekarza psychiatrii metoda ta może być przydatna do różnicowania chorób psychicznych od zapaleń mózgu, choroby Creutzfeldta-Jakoba oraz ostrej fazy udaru (Szewczyk i wsp., 2008). Ponadto wiąże się dużo nadziei z zastosowaniem tej metody w rozróżnianiu przyczyn i typów demencji u pacjentów.

Traktografia

Kolejną metodą badawczą, którą umożliwia MR, jest traktografia. Ta technika obrazowania jest skutkiem zaawansowanej analizy danych z DTI i umożliwia przestrzenne obrazowanie ułożenia włókien nerwowych istoty białej mózgu i rdzenia *in vivo* (Bobek-Billewicz i Senczenko, 2016). W badaniach naukowych związanych z psychiatrią była dotychczas wykorzystana między innymi do zobrazowania połączeń włókien nerwowych u pacjentów we wczesnej psychozie. Z badania Hatton i wsp. (2014) wynika, że we wczesnym etapie psychozy występuje zmniejszenie dyfuzji osiowej w zakresie lewego pęczka podłużnego dolnego i kleszczy większych. Rezultaty potwierdzają, że we wczesnej psychozie występują nieprawidłowości w budowie połączeń czołowo-skroniowo-ciemieniowych. Związek tej patologii z pogorszeniem w zakresie objawów pozytywnych i negatywnych, obniżeniem nastroju i uwagi na wczesnym etapie rozwoju choroby podkreśla istotność tego znaleziska.

Kolejne badanie z zastosowaniem traktografii w schizofrenii również miało na celu poznanie patofizjologii

choroby. Porównano w nim sieci strukturalne mózgu między zdrowymi ochotnikami a pacjentami ze schizofrenią, używając teorii grafów i traktografii MRI. Wyniki uwiarygodniły mniej efektywną organizację sieci nerwowych, co wiąże się z pogorszeniem łączności między poszczególnymi regionami mózgu. Uzyskane wyniki sugerują również, że schizofrenia może spowodować uszkodzenie połączeń nerwowych w dużym obszarze mózgu, jednak wpływa nieproporcjonalnie na poszczególne jego regiony (Seung-Hyun i wsp., 2018).

MRI z wykorzystaniem współczynnika transferu magnetyzacji

Warto wspomnieć również o użyciu rezonansu magnetycznego z wykorzystaniem współczynnika transferu magnetyzacji (*magnetization transfer ratio*, MTR). Metoda ta jest nie tylko szeroko dostępna, ale także swoista i cenna w stosunku do oceny mieliny. Zjawisko transferu magnetyzacji polega na wymianie magnetyzacji między co najmniej dwoma pulami protonów różniącymi się właściwościami. Protony w prostym modelu mózgu podzielić można na dwie pule – wolne (związane z wodą zewnątrz- i wewnątrzkomórkową) oraz wchodzące w skład molekuł (związane z mieliną, błonami komórkowymi i białkami) (Fox i wsp., 2012).

Obrazowanie oparte jest na obniżeniu sygnału związanego z transferem magnetyzacji, co ilościowo określić można właśnie jako MTR, który może być interpretowany jako wskaźnik integralności struktur istoty białej, szczególnie mieliny i fosfolipidów wchodzących w skład błon komórkowych. Osoby cierpiące na schizofrenię mają obniżone wartości MTR, szczególnie w obszarze płatów skroniowych (Zaborowski i wsp., 2007), oraz stwierdza się u nich spadek mielinizacji również w obrębie spoidła wielkiego (Baribeau i Anagnostou, 2013).

Badania funkcjonalne MR (fMRI)

W przypadku fMRI (*functional magnetic resonance imaging*) dochodzi do obrazowania pośredniego. Główną podstawową techniką uzyskiwania obrazu jest BOLD MRI (*blood-oxygen-level-dependent MRI*), które polega na zobrazowaniu nagłego skoku poziomu utlenowania hemoglobiny w aktywnym rejonie mózgu. Do aktywacji komórek nerwowych niezbędny jest wzrost metabolizmu komórkowego oraz miejscowe zwiększenie krążenia w kapilarach i żyłkach, z czym wiąże się wzrost stężenia tlenu (Antosik-Biernacka i Stefańczyk, 2014). Badanie funkcjonalne MR umożliwia zatem obrazowanie oraz ilościową ocenę procesów neuronalnych, w tym myślowych. Możliwa jest również ocena interakcji między poszczególnymi regionami mózgu, gdy jest on w stanie spoczynku, za pomocą techniki obrazowania (*resting state fMRI*, rsfMRI), która również polega na badaniu skoku poziomu utlenowania hemoglobiny w poszczególnych

regionach mózgu, jednak musi on być wówczas w stanie spoczynku. Jak łatwo się domyślić, psychiatria jest jedną z dziedzin należących do ważniejszych obszarów wykorzystania fMRI.

Dzięki tej metodzie obrazowania możliwe staje się poznawanie mechanizmów odpowiadających za ludzką psychikę, a także określenie zmian czynnościowych leżących u podstaw wielu schorzeń oraz wpływu na nie przez efektywne metody leczenia (Zaremba, 2008).

Opisano badania przeprowadzone z wykorzystaniem fMRI u pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia psychicznego, porównujące wyniki u osób cierpiących na poszczególne schorzenia oraz jednostek zdrowych. Wyniki doświadczeń wskazują na istotnie odmienną niż u osób zdrowych funkcjonalną łączność między czołowymi polami okoruchowymi (*frontal eye fields*, FEF), wzgórzem oraz okoruchowymi strukturami mózdzku u pacjentów cierpiących na ChAD. Raportowano zarówno zmniejszenie, jak i wzrost aktywności funkcjonalnej w określonych obszarach w stosunku do próby kontrolnej osób zdrowych (Chrobak i wsp., 2019; Xu i wsp., 2014; Lencer i wsp., 2018). Między innymi zaobserwowano obniżenie amplitudy fluktuacji niskiej częstotliwości (*amplitude of low-frequency fluctuation*, ALFF) w obrębie FEF, dodatkowych pól wzrokowych oraz wzgórza u osób z wywiadem ChAD z obecnością objawów psychotycznych, schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi (Chrobak i wsp., 2019; Lencer i wsp., 2018). Wyniki powyższych badań dowodzą, że zaburzenia w obrębie funkcjonalnej sieci połączeń okoruchowych mogą różnicować tych chorych z osobami zdrowymi, a także mogą wiązać się u nich z zaburzeniami okoruchowymi (Chrobak i wsp., 2019). W innym badaniu, w którym oceniano obrazy struktur mózgu i obrazy fMRI mózgu w stanie spoczynku z wykorzystaniem SVM-FoBa (metoda wektorów nośnych ze strategią przeszukiwania przed tył) u 21 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, 25 pacjentów z depresją jednobiegunową i 23 zdrowych osób z grupy kontrolnej, uzyskano dokładność 92% w różnicowaniu tych chorób (Jie N-F i wsp., 2015).

Za pomocą tej metody można monitorować efekty leczenia w psychiatrii. Badanie funkcjonalne MR okazało się również przydatne do lepszego neurobiologicznego zrozumienia rezultatu leczenia za pomocą farmako- i elektroterapii. Przykładem są badania, w których u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii zaobserwowano występujące przed leczeniem zaburzenia w przednich płatach wzrokowych, ciemieniowych obszarach wzrokowych oraz mózdzku, sugerujące deficyty uwagi wzrokowej i układu sensoryczno-motorycznego. Po leczeniu przeciwpsychotycznym (w większości przypadków risperidonem) nie zarejestrowano tych deficytów. Ponadto po terapii mniej widoczne były wykazywane przez pacjentów dysfunkcje układu sensorycznego i limbicznego oraz nie obserwowano również deficytów w korze przedczołowej brzuszno-przyśrodkowej. Jednocześnie po leczeniu stwierdzono obniżenie

funkcji niektórych obszarów mózgu, między innymi kory przedczołowej grzbietowo-bocznej oraz części grzbietowej wzgórza, których nie uwidaczniano przed leczeniem, co może sugerować również negatywne efekty farmakoterapii (Keedy i wsp., 2009).

Przykładem z elektroterapią mogą być doświadczenia na pacjentach z lekooporną schizofrenią i depresją, w których wykazano, że chorzy mieli zwiększone oscylacje niskiej częstotliwości w sieci prążkowiej oraz obniżoną łączność w obrębie sieci prążkowo-wzgórzowej we wzgórzu. Elektrowstrząsy spowodowały wzrost funkcjonalnej łączności w środkowej korze przedczołowej w obrębie sieci spoczynkowej oraz zmniejszyły oscylacje niskiej częstotliwości w sieci prążkowiej. Po leczeniu EW wartość aktywności sieci istotności wzrosła, a sieci wykonawczej i spoczynkowej uległa zmniejszeniu. Wyniki tych badań sugerują, że elektrowstrząsy mają wpływ na wzajemne oddziaływanie sieci między sobą oraz że transnosologiczny wpływ EW jest spowodowany tym, że wpływają one na łączność sieci na dużą skalę (Sambataro i wsp., 2019).

Kolejnym przykładem eksperymentu, dzięki któremu, być może, uda się w przyszłości przewidzieć, jakie są rokowania pacjenta z depresją po zabiegu EW, jest doświadczenie z 2004 roku. W badaniu tym z użyciem fMRI uwidoczono zmniejszony metabolizm glukozy i przepływ krwi w pierwszych dniach po EW. Następnie wykazano normalizację tych parametrów, która najprawdopodobniej korelowała z poprawą kliniczną u pacjentów (Frodl i wsp., 2004).

Wnioski

Jak wspomniano we wstępie, rola diagnostyki obrazowej w psychiatrii, z wyjątkiem wykluczania organicznych przyczyn schorzeń psychiatrycznych, wydaje się aktualnie marginalna. Odkrycia związane z rozwojem rezonansu magnetycznego pojawiają się już od pierwszej połowy ubiegłego wieku, nadal jednak stopniowo odkrywa się jej nowe zastosowania. Obecnie badania obrazowe w psychiatrii wykorzystywane są przede wszystkim w działalności naukowej związanej z lepszym zrozumieniem patofizjologii chorób oraz w farmakologii i elektroterapii.

Choć brakuje jeszcze konkretnych rekomendacji co do stosowania wspomnianych metod MR w procesie diagnostycznym oraz leczniczym zaburzeń psychiatrycznych, nowe odkrycia związane z ich zastosowaniem pozwalają wierzyć, iż w przyszłości się to zmieni, zwłaszcza gdy dostępność oraz szczegółowość badań będą wraz z postępem technicznym wzrastać. W aktualnych publikacjach sugeruje się, że MRI umożliwi w psychiatrii monitorowanie skuteczności leczenia oraz jego optymalizację, różnicowanie oraz diagnozowanie chorób, kontrolę przyjmowania leków przez pacjenta, obiektywną analizę nasilenia objawów chorobowych oraz ocenę ryzyka wystąpienia w przyszłości choroby psychicznej. Kiedy ten nowy wymiar diagnostyki stanie się ogólnodostępny, leczenie psychiatryczne będzie w pełni spersonalizowane i dostosowane do danego chorego. ■

Conflict of interest and financial support has not been declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania. The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: JM – core contribution to the concept and draft of the paper, collection and interpretation of data, preparation of the references / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, zebranie piśmiennictwa; AP – core contribution to the concept and draft of the paper, critical review of the important intellectual content / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej; MW – preparation of the references, contribution to the draft of the paper, linguistic and stylistic correction / zebranie piśmiennictwa, wkład w projekt pracy, korekta językowa i stylistyczna.

References / Piśmiennictwo

1. Antosik-Biernacka A, Stefańczyk L. Użyteczność tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w psychiatrii. *Psychiatr Dyp* 2014 https://podyplomie.pl/psychiatria/16404_uzytecznosc-tomografii-komputerowej-i-rezonansu-magnetycznego-w-psychiatrii (last accessed on 28.06.2020).
2. Atagün Mİ, Şikoğlu EM, Can SS, Uğurlu GK, Kaymak SU, Çayköylü A *et al.* Neurochemical differences between bipolar disorder type I and II in superior temporal cortices: A proton magnetic resonance spectroscopy study *J Affect Disord* 2018; 1(235): 15-19.
3. Baribeau DA, Anagnostou EA. Comparison of Neuroimaging Findings in Childhood Onset Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: A Review of the Literature. *Front Psychiatry* 2013; 4: 175.
4. Bobek-Billewicz B, Senczenko W. Obrazowanie Tensora dyfuzji metodą rezonansu magnetycznego. In: *Radiologia Diagnostyka Obrazowa RTG, TK, USG i MR*. Pruszyński B, Cieszanowski A (eds), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016, 34-42.
5. Chrobak AA, Bohaterewicz B, Tereszko A, Krupa A, Sobczak A, Ceglarek A *et al.* Zaburzenia połączeń funkcjonalnych między czołowymi polami okoruchowymi, wzgórzem

- a mózgiem w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol* 2019; 133: 1-11.
6. Fang J, Mao N, Jiang X, Li X, Wang B, Wang Q. Functional and anatomical brain abnormalities and effects of antidepressant in major depressive disorder: combined application of voxel-based morphometry and amplitude of frequency fluctuation in resting state. *J Comput Assist Tomogr*. 2015; 39:766-773.
 7. Fox R J, Beall E, Bhattacharyya P, Chen JT, Sakaie K. Nowe techniki MR w stwardnieniu rozsianym: obecny stan i przyszłe wyzwania. *Neurol Dyp* 2012; 7(5): 45-60.
 8. Frodl T, Meisenzahl EM, Möller HJ. Value of Diagnostic Imaging in Evaluation of Electroconvulsive Therapy. *Nervenarzt* 2004; 75(3): 227-33.
 9. Galińska-Skok B, Małus A, Konarzewska B, Rogowska-Zach A, Milewski R, Tarasów E *et al.* Choline Compounds of the Frontal Lobe and Temporal Glutamatergic System in Bipolar and Schizophrenia Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Dis Markers* 2018; (1): 1-7.
 10. Gbysl K, Rostrup E, Raghava JM, Carlsen JF, Schmidt LS, Lindberg U *et al.* Cortical thickness following electroconvulsive therapy in patients with depression: a longitudinal MRI study. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 140(3): 205-216.
 11. Gonul AS, Kitis O, Ozan E, Akdeniz F, Eker C, Eker OD *et al.* The effect of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate levels of medial frontal cortex in drug-free depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 120-125.
 12. Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE *et al.* Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 326-335.
 13. Hatton SN, Lagopoulos J, Hermens DF, Hickie IB, Scott E, Bennett MR. White matter tractography in early psychosis: clinical and neurocognitive associations. *J Psychiatry Neurosci* 2014; 39(6): 417-427.
 14. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK *et al.* Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 2018; 23(4): 932-942.
 15. Jie N-F, Zhu M-H, Ma X-Y, Osuch EA, Wammes M, Théberge J *et al.* Discriminating bipolar disorder from major depression based on svm-foba: efficient feature selection with multimodal brain imaging data. *IEEE Trans Auton Ment Dev* 2015; 7: 320-331.
 16. Kang JI, Park HJ, Kim SJ, Kim KR, Lee SY, Lee E *et al.* Reduced binding potential of GABA-A/benzodiazepine receptors in individuals at ultra-high risk for psychosis: an [18F]-floroflumazenil positron emission tomography study. *Schizophr Bull* 2014; 40(3): 548-57.
 17. Keedy SK, Rosen C, Khine T, Rajarethinam R, Janicak PG, Sweeney JA. An MRI study of visual attention and sensorimotor function before and after antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009; 172(1): 16-23.
 18. Konarski JZ, McIntyre RS, Soczynska JK, Bottas A, Kennedy SH. Clinical translation of neuroimaging research in mood disorders. *Psychiatry (Edmont)* 2006; 3: 46-57.
 19. Lencer R, Yao L, Reilly JL, Keedy SK, McDowell JE, Keshavan MS *et al.* Alterations in intrinsic fronto-thalamo-parietal connectivity are associated with cognitive control deficits in psychotic disorders. *Hum Brain Mapp* 2018; 40(1): 1-12.
 20. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B *et al.* Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med* 2003; 33: 1277-1284.
 21. Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, Babb Suzann M, Frederick BDeB, Villafuerte RA *et al.* Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Dis* 2000; 2: 207-216.
 22. Moore GJ, Bebchuk J, Parrish JK. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1902-1908.
 23. Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, Horita N, Wada M, Tsugawa S *et al.* Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry* 2019; 24(7): 952-964.
 24. Obergriesser T, Ende G, Braus DF, Henn FA. Long-term follow-up of magnetic resonance-detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 775-780.
 25. Patel MJ, Andreescu C, Price JC, Edelman KL, Reynolds 3rd CF, Aizenstein HJ. Machine learning approaches for integrating clinical and imaging features in late-life depression classification and response prediction. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30(10): 1056-1067.
 26. Sambataro F, Thomann PA, Nolte HM, Hasenkamp JH, Hirjak D, Kubera KM *et al.* Transdiagnostic Modulation of Brain Networks by Electroconvulsive Therapy in Schizophrenia and Major Depression. *Eur Neuropsychopharm* 2019; 29(8): 925-935.
 27. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL *et al.* Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 705-713.
 28. Schnack HG, Nieuwenhuis M, van Haren NEM, Abramovic L, Scheewe TW, Brouwer RM *et al.* Can structural MRI aid in clinical classification? A machine learning study in two independent samples of patients with schizophrenia, bipolar disorder and healthy subjects. *Neuroimage* 2014; 84: 299-306.
 29. Seung-Hyun S, Woon Y, Harin K, Sung WJ, Yangsik K, Jungsun L. Deterioration in Global Organization of Structural Brain Networks in Schizophrenia: A Diffusion MRI Tractography Study *Front Psychiatry* 2018; 9: 272.
 30. Smith EA, Russell A, Lorch E, Banerjee SP, Rose M, Ivey J *et al.* Increased medial thalamic choline found in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder versus major depression or healthy control subjects: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1399-1405.
 31. Szewczyk P, Guziński M, Sąsiadek M. Zastosowanie obrazowania dyfuzji rezonansu magnetycznego (DWI) w różnicowaniu świeżych i przewlekłych zmian niedokrwiennych – opis przypadku. *Udar Mózgu* 2008; 10(1): 49-54.
 32. Szulc A. Neuroobrazowanie a leczenie schizofrenii. *Psychiatria po Dyplomie* 2015; 05. <https://podyplomie.pl/psychiatria/19943,neuroobrazowanie-a-leczenie-schizofrenii-przeglad-literatury> (last accessed on 28.06.2020).
 33. Xu K, Liu H, Li H, Tang Y, Womer F, Jiang X *et al.* Amplitude of low-frequency fluctuations in bipolar disorder: A resting state fMRI study. *J Affect Disord* 2014; 152-154: 237-242.

34. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2006; 147: 1-25.
35. Zaborowski A, Antosik-Biernacka A, Biernacki R, Olszycki M, Kłoszewska I, Stefańczyk L. Obrazowanie z zastosowaniem transferu magnetyzacji - nowa metoda oceny tkanki mózgowej w schizofrenii. *Psychiatr Pol* 2007; 41(3): 309-318.
36. Zaremba K. Czy można zmierzyć myśli, czyli podstawy funkcjonalnego rezonansu magnetycznego. *PAK* 2008; 54(6): 334-336.

