

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Doktorský studijní program
Radiologie

**Multimodalitní MR zobrazování patologických změn mozku
u nemocných schizofrenií**

**Multimodality MR imaging of pathological changes in
schizophrenia**

MUDr. Ondřej Slezák

Školitel: MUDr. Pavel Ryška, Ph.D.
Školitel konzultant: prof. MUDr. Jan Žižka, Ph.D.

Hradec Králové, 2021

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 2021

Ondřej Slezák

Poděkování:

MUDr. Pavlu Ryškovi, Ph.D., primáři Radiologické kliniky LF a FN Hradec Králové a mému školiteli, za vedení a významnou pomoc při přípravě práce.

Prof. MUDr. Janu Žižkovi, Ph.D., který mě k tématu přivedl, práci vedl a s trpělivostí a ochotou mi po celou dobu pomáhal při publikační a přednáškové činnosti.

MUDr. Bc. Antonínu Škochovi, Ph.D. za zásadní pomoc při osvojení metodiky, při tvorbě publikací a za četné a velmi přínosné konzultace.

prof. MUDr. Pavlu Eliášovi CSc. za laskavé vedení práce, podporu a pomoc při tvorbě publikací.

MUDr. Davidu Bayerovi, vedoucímu lékaři oddělení A Psychiatrické kliniky LF a FN Hradec Králové za nedocenitelnou pomoc při vyhledávání pacientů pro studii a konzultace při přípravě metodiky a publikací.

doc. Ing. Jaroslavu Tintěrovi, CSc. za velmi významnou pomoc při tvorbě vyšetřovacích protokolů a školení v rámci modalit MR.

MUDr. Filipu Španielovi, Ph.D. za spolupráci při tvorbě metodiky práce a konzultace publikací.

Mgr. Ibrahimu Ibrahimovi, Ph.D. za školení v rámci modalit MR.

MUDr. Petru Hoffmannovi, Ph.D., vedoucímu lékaři interní části Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové za pomoc při přípravě publikací.

MUDr. Jiřímu Jandurovi, Ph.D. a MUDr. Pavle Čabelkové za cenné rady pro přípravu této práce.

MUDr. Petru Dvořákovi, Ph.D., vedoucímu lékaři chirurgické části Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové za pomoc při přípravě publikací.

Všem dobrovolníkům, kteří laskavě vytvořili kontrolní soubor.

Mé rodině za pomoc, podporu a trpělivost, bez nichž by tato práce nemohla vzniknout.

Práce byla podpořena interním grantem Fakultní nemocnice Hradec Králové (FMZ ČR – RVO, FNHK, 00179906).

Obsah

Použité zkratky	7
Souhrn	9
Summary	10
1 Úvod do problematiky	11
1.1 Epidemiologie schizofrenie	11
1.2 Klinické projevy schizofrenie	11
1.3 Diagnostika schizofrenie a role zobrazovacích metod	12
1.4 Etiologie a patogeneze schizofrenie	13
1.5 Principy terapie schizofrenie	14
1.6 Vybrané aspekty podmiňující morfologické změny mozku	15
1.6.1 Antipsychotika	15
1.6.2 Návykové látky	16
1.6.3 Věk	17
1.6.4 Dědičnost	17
1.6.5 Dominance hemisfér, pohlaví	17
1.6.6 Socioekonomické faktory a životní styl	18
1.7 Histopatologické změny u schizofrenie	18
1.8 Technické principy použitých zobrazovacích metod	19
1.8.1 Difúzně vážené obrazy	19
1.8.2 Zobrazení difúzního tensoru	19
1.8.3 Track-based spatial statistics analýza	22
1.8.4 Voxel-based analýza	23
1.8.5 Fixel-based analýza	23
1.8.6 Surface-based morfometrie	25
1.9 Morfologické změny nalezené u schizofrenie	25
1.9.1 Změny šedé hmoty mozkové	26
1.9.2 Změny bílé hmoty mozkové	28
1.10 Metabolické a funkční změny nalezené u schizofrenie	30
1.10.1 Funkční magnetická rezonance	30
1.10.2 MR spektroskopie	31
1.10.3 Metody nukleární medicíny	32
2 Cíle disertační práce	34
3 Vyšetřovaný soubor, metodika a statistická analýza	35
3.1 Vyšetřovaný soubor	35
3.2 Vyšetřovací protokoly	36

3.3 Track-based spatial statistics analýza frakční anizotropie	37
3.3.1 Vyšetřovaný soubor a náběr dat	37
3.3.2 Zpracování dat	38
3.3.3 Statistická analýza	39
3.4 Fixel-based analýza	39
3.4.1 Vyšetřovaný soubor a náběr dat	39
3.4.2 Zpracování dat	40
3.4.3 Statistická analýza	41
3.5 Voxel-based analýza frakční anizotropie probandů zahrnutých do FBA analýzy	41
3.5.1 Vyšetřovaný soubor a náběr dat	41
3.5.2 Zpracování dat	41
3.5.3 Statistická analýza	41
3.6 TBSS analýza frakční anizotropie probandů zahrnutých do FBA analýzy	42
3.6.1 Vyšetřovaný soubor a náběr dat	42
3.6.2 Preprocessing 1	42
3.6.3 Preprocessing 2	42
3.6.4 TBSS a statistická analýza	423
3.7 Surface-based morfometrie	43
3.7.1 Vyšetřovaný soubor	43
3.7.2 Zpracování dat	44
3.7.3 Statistická analýza	45
4 Výsledky	47
4.1 Track-based spatial statistics analýza	47
4.2 Fixel-based analýza	49
4.3 Voxel-based analýza frakční anizotropie	51
4.4 TBSS analýza frakční anizotropie probandů zahrnutých do FBA analýzy	51
4.4.1 Preprocessing 1	52
4.4.2 Preprocessing 2	53
4.5 Surface-based morfometrie	55
5 Diskuze	60
5.1 Track-based spatial statistics analýza	60
5.2 FBA a její srovnání s voxel-based analýzou FA a TBSS analýzou FA	62
5.3 Surface-based morfometrie	66
5.4 Shrnutí diskuze	69
6 Závěr	71
7 Literatura	72

Použité zkratky

ADC	aparentní difuzní koeficient
ALE	activation likelihood estimation
BA	Brodmannova area
BOLD	blood oxygenation level dependent
CA	commissura anterior
CFE	connectivity-based fixel enhancement
CNS	centrální nervový systém
CSD	constrained spherical deconvolution
CWP	cluster-wise probability
DK	Desikan-Killianyho atlas
DTI	diffusion tensor imaging – zobrazení difúzního tenzoru
DWI	diffusion-weighted imaging – difúzně vážené obrazy
ENIGMA	Enhancing neuroimaging genetics through meta-analysis
EPI	echo-planar imaging
FA	frakční anizotropie
FBA	fixel-based analýza
FC	fibre cross-section – průřez svazku bílé hmoty mozkové
FD	fibre density – denzita svazku bílé hmoty mozkové
FDC	fibre density and cross-section – denzita a průřez svazku bílé hmoty mozkové
FESZ	first episode of schizophrenia – první epizoda schizofrenie
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
fMRI	funkční magnetická rezonance
FMRIB	functional magnetic resonance imaging of the brain
FOD	fibre orientation distribution
FOV	field of view
FSL	FMRIB Software Library
FWE	family-wise error
FWHM	full width at half maximum
GABA	Kyselina γ -aminomáselná
GE	gradient echo
GM	grey matter – šedá hmota mozková
HC	healthy vontrols

HR	high risk of schizoprenia – osoby ve vysokém riziku rozvoje schizofrenie
MD	mean diffusivity – střední difuzivita
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	magnetická rezonance
MRS	magnetická rezonanční spektroskopie
NMDA	N-methyl-D-aspartát
NODDI	neurite orientation dispersion and density imaging
PAT	parallel acquisition technique
PET	pozitronová emisní tomografie
RD	radiální difuzivita
RF	radiofrekvenční
RS-fMRI	resting-state funkční magnetická rezonance
s.d.	standard deviation – směrodatná odchylka
SBM	surface-based morfometrie
SE	spin-echo
SPACE	sampling perfection with application-optimized contrasts using different flip angle evolution
SPECT	single photon emission computed tomography – jednofotonová emisní tomografie
TBSS	tract-based spatial statistics
TE	echo time
TFCE	threshold-free cluster enhancement
TI	time to inversion
TR	repetition time
VBA	voxel-based analýza
VBM	voxel-based morphometrie

Souhrn

Cíl práce: Prokázat strukturální změny mozku u nemocných v časně fázi onemocnění schizofrenií, svědčících pro poruchu konektivity na úrovni neokortexu a bílé hmoty mozkové.

Materiál a metody: Prospektivní monocentrická studie porovnávající skupinu nemocných po první epizodě schizofrenie (průměrně 15,6 dne od začátku hospitalizace) s kontrolní skupinou zdravých osob. Probandi byli vyšetřeni pomocí komplexního MR protokolu. K analýze byly využity T1 a T2 3D obrazy a DWI obrazy. Celkem bylo vyšetřeno 26 nemocných a 24 kontrolních probandů. Analýza dat proběhla pomocí TBSS FA, FBA a surface-based morfometrie.

Výsledky: Při TBSS analýze FA byly prokázány rozsáhlé oblasti poklesu FA u nemocných oproti kontrolní skupině. Při FBA byly u nemocných prokázány pouze ojedinělé statisticky významné fixely s poklesem parametru FD v oblasti commissura anterior a ojedinělý fixel poklesu parametru FDC v bílé hmotě pravé mozkové hemisféry frontálně. Při surface-based morfometrii nebyly prokázány statisticky významné oblasti změny tloušťky či plochy neokortexu.

Závěr: U nemocných v časném stadiu onemocnění schizofrenie bylo prokázáno rozsáhlé poškození integrity bílé hmoty mozkové, jehož charakter se nám nepodařilo pomocí FBA blíže specifikovat. Pozitivní nález rozsáhlých změn bílé hmoty mozkové a negativní nález při vyšetření neokortexu svědčí pro klíčovou roli bílé hmoty při etiopatogenezi schizofrenie. Výpovědní hodnota studie je limitována především malou velikostí vyšetřeného souboru.

Klíčová slova: První epizoda schizofrenie, tract-based spatial statistics analýza, fixel-based analýza, surface-based morfometrie.

Summary

Aim: To prove structural changes of the neocortex and white matter of the brain indicating connectivity disorder in early phases of schizophrenia.

Material and methods: A prospective monocentric study comparing a cohort of patients after the first episode of schizophrenia (on average 15.6 days after the initial hospitalization) with a control group of healthy persons. Probands were examined using a complex MRI protocol. Twenty-six patients and twenty-four healthy persons were examined in total. Three dimensional T1 and T2 data and DWI data were analyzed using TBSS FA, FBA a surface-based morphometry.

Results: Large areas of dispersively decreased FA were found in patients compared to control group using TBSS. Several fixels of decreased FD metric were found using FBA in the anterior commissure of patients and one sporadic fixel of decreased FDC metric was found in frontal white matter of the brain. No statistically significant areas of cortical surface area and cortical thickness differences were found using SBM.

Conclusions: Large areas of decreased microstructural integrity of the white matter of the brain were found. However, it was not possible to specify the nature of its corruption using FBA. Our findings indicate the crucial role of the white matter of the brain in early phases of schizophrenia. Limited file size reduces the validity of our results.

Key words: First episode of schizophrenia, tract-based spatial statistics, fixel-based analysis, surface-based morphometry.

1 Úvod do problematiky

Schizofrenie je závažné duševní onemocnění zařazené dle MKN-10 do skupiny psychotických poruch. Představuje jedno z nejzávažnějších onemocnění nejen z hlediska psychiatrie, ale medicíny vůbec.

1.1 Epidemiologie schizofrenie

Incidence nemoci se pohybuje kolem 15,2/100 000 osob, celoživotní prevalence je globálně 0,72 % (1). Je tak vůbec nejčastější psychotickou poruchou (2). K jejímu rozvoji nejčastěji dochází v adolescenci a časně dospělosti s maximem kolem 22. roku věku. Rozvoji první epizody schizofrenie často předchází mírné prodromální příznaky, v některých případech předchází kognitivní deficit či porucha sociálních funkcí rozvoji schizofrenie o řadu let (3). K rozvoji schizofrenie však může dojít i u doposud zdravých osob bez předchozích příznaků (4).

Mezi nemocnými mírně převažují muži nad ženami v poměru 1,4 : 1 (1). U mužů je rovněž uváděn mírně časnější rozvoj onemocnění a jeho závažnější průběh (5). Onemocnění probíhá často chronicky a vyžaduje dlouhodobou léčbu. U většiny pacientů přetrvávají dlouhodobé zdravotní potíže a k vyléčení dochází pouze u 4 – 20 % pacientů, v závislosti na zvolených kritériích (6,7). Průměrná délka života je u nemocných se schizofrenií zkrácena o 10 – 20 let vlivem vyšší incidence somatických onemocnění, úrazů, abúzu návykových látek či suicidia (8,9). Schizofrenie je sociálně devastující onemocnění – např. dle Robinsona et al. při pětiletém trvání nemoci splňuje kritéria symptomatické remise a zároveň adekvátního dvouletého sociálního fungování pouze 13,7 % pacientů (10). Rovněž je nejčastější příčinou přiznání invalidity ze všech duševních onemocnění u mužů a druhým nejčastějším důvodem invalidity z psychiatrické indikace u žen v ČR (11). V neposlední řadě je schizofrenie příčinou významné společenské stigmatizace nemocných. Při relativně vysoké prevalenci má významný negativní dopad nejen na nemocné a jejich rodiny, ale i na celou společnost.

1.2 Klinické projevy schizofrenie

Při schizofrenii dochází k poruše zpracování informací, významným poruchám v oblasti myšlení (formálním i obsahovým), poruchám vnímání, emocí, projevů chování a kognitivních funkcí. Klinicky jde o velmi heterogenní onemocnění projevující se pestrou

škálou příznaků, které můžeme rozdělit do základních skupin pozitivních příznaků a negativních příznaků. Mezi pozitivní příznaky řadíme především bludy, halucinace, bizarní chování a neklid. Tyto příznaky jsou typické pro začátek onemocnění a jeho relapsy, někdy mohou přetrvávat i dlouhodobě (12). Negativními příznaky jsou především hypobulie, plochá emotivita, apatie a katatonie. Vedle nich u nemocných pozorujeme příznaky dezorganizace, afektivní příznaky a kognitivní deficit (zhoršení kognitivních funkcí při srovnání s kontrolní populací, zejména paměti a exekutivních funkcí). Především negativní příznaky a kognitivní deficit často přetrvávají dlouhodobě, významně ovlivňují výsledné funkční stavy onemocnění a limitují sociální i ekonomické zapojení nemocného (2).

Průběh onemocnění je značně variabilní a zahrnuje jak případy ojedinělé akutní ataky s návratem na premorbidní úroveň, tak případy opakovaných atak a chronického průběhu s postupnou deteriorací stavu. Prognosticky nejméně příznivé jsou případy chronického průběhu onemocnění s postupně se prohlubujícím postižením (2).

1.3 Diagnostika schizofrenie a role zobrazovacích metod

Diagnóza schizofrenie je stanovena primárně klinicky na základě anamnézy a klinického vyšetření. Nejsou dostupné žádné specifické testy či vyšetření. Z diferenciálně diagnostického hlediska je nutno odlišit somatická onemocnění, toxickou psychózu, afektivní psychózy a ostatní neafektivní psychózy. Zobrazovací metody a laboratorní vyšetření mají roli v diferenciální diagnostice při vyloučení somatického onemocnění či toxické etiologie schizofrenie. Dále se v diagnostice uplatňuje psychologická vyšetření, především asociační a projekční testy. Kvantifikaci kognitivního deficitu umožňují neuropsychologické testy (sledující vztah mezi dysfunkcí mozku a chováním), které mohou pomoci v odhadu prognózy sociální reintegrace (2).

V současnosti je role zobrazovacích metod při diagnostice schizofrenie limitována na vyloučení organické příčiny onemocnění. Není k dispozici žádný dostatečně specifický i citlivý biomarker schizofrenie, který by byl využitelný v klinické praxi (13). Zobrazovací metody obecně však významně přispívají při studiu patogeneze onemocnění. Ve snaze o objasnění etiopatogeneze schizofrenie je toto onemocnění studováno snad všemi myslitelnými biologickými metodami – od klinických, přes zobrazovací až po imunohistologické. Prvními zobrazovacími metodami, které byly používány ke studiu schizofrenie, byly v šedesátých letech 20. století pneumoencefalografie a v sedmdesátých letech téhož století výpočetní tomografie. S jejich pomocí byly popsány atrofické změny

mozku u chronicky nemocných. Dnes jsou při výzkumu schizofrenie využívány dominantně modalita magnetické rezonance, významně méně často jsou používány metody nukleární medicíny (pozitronové emisní tomografie a jednofotonová emisní výpočetní tomografie)(14) jejichž uplatnění je limitováno vysokými náklady a využitím ionizujícího záření.

1.4 Etiologie a patogeneze schizofrenie

Etiologie a patogeneze schizofrenie není dosud dostatečně objasněna. Mechanismy, které se při jejím rozvoji uplatňují, jsou pravděpodobně velmi komplexní, a podmiňují rozsáhlé změny nalézané širokým spektrem modalit, avšak tyto změny jsou obecně jen mírného stupně a značně nespecifické. V následujícím textu se pokusíme nastínit spektrum procesů, které se pravděpodobně v etiopatogenezi schizofrenie uplatňují.

Významná je role dědičnosti, předpokládáme genetickou predispozici k onemocnění na vysoce polygenním podkladě a s vysokou mírou pleiotropie (15). Podíl na vzniku onemocnění dále mají epigenetické faktory, poškození CNS prenatálně či perinatálně, imunologické mechanismy, abúzus návykových látek i psychosociální faktory (16).

Řada genů asociovaných se schizofrenií se exprimuje především během prenatálního vývoje (17). Společně s epidemiologickými nálezy souvislosti porodních komplikací se zvýšením rizika rozvoje schizofrenie (18) a pozorovanými neuropsychologickými poruchami v dětství (19) svědčí tyto údaje pro tzv. neurovývojovou teorii schizofrenie (20). Psychóza by tedy měla být podmíněna abnormálním vývojem CNS, který má kořeny již perinatálně (21). Během adolescence se na rozvoji schizofrenie může podílet zvýšený pruning synapsí během synaptické reorganizace (22). Neurovývojový model je podpořen absencí známek gliózy při histopatologických vyšetřeních (23), což nnesvědčí pro neurodegenerativní podklad onemocnění. Naopak pro progresivní charakter změn, a tedy degenerativní procesy, svědčí výsledky longitudinálních studií, které popisují progresivní pokles objemu šedé i bílé hmoty mozkové (24). Při jejich interpretaci je však třeba vzít v úvahu vliv antipsychotické terapie a další zevní vlivy, které se mohou na těchto progresivních změnách podílet, případně je i zcela podmiňovat (25).

Na úrovni neurotransmiterů je řadou studií popisována dysregulace dopaminergní, glutamátergí a GABAergní (kyselina γ -aminomáselná) neurotransmise. Dopamin je neurotransmitter s převážně inhibičním účinkem. Jeho vyplavení, podmíněné například některými stimulacii (např. amfetaminem), vede k rozvoji schizofrenii podobných symptomů. Tzv. dopaminová hypotéza vysvětluje řadu příznaků schizofrenie zvýšenou

nabídkou dopaminu, pravděpodobně na presynaptické úrovni. Významnou regulační roli pro dopaminergní transmissi má glutamatergní systém. U něj je naopak při schizofrenii popisována snížená aktivita, která může vést k dopaminergní dysregulaci a do značné míry podmiňovat dopaminergní hyperaktivitu. Někteří autoři postulují poruchu glutamatergního systému (přesněji dysfunkci NMDA subtypu receptorů) jako základní podklad rozvoje schizofrenie (26). Farmakologická blokáda NMDA receptorů (např. ketaminem) vede k rozvoji schizofrenii podobné symptomatologie. Pravděpodobná je však těsná interakce obou systémů (27). Regulační funkci pro glutamatergní transmissi mají GABAergní interneurony, jejichž dysfunkce je rovněž u schizofrenie zvažována (28). Genetický výzkum rovněž zdůrazňuje podíl abnormit glutamátových receptorů kruciálních při formování synapsí a pro synaptickou plasticitu (29).

Řada důkazů svědčí pro zapojení imunitních mechanismů do patogeneze schizofrenie při zánětlivém postižení CNS (neuroinflamaci). Mimo jiné jsou to nálezy z oblasti genetického výzkumu, laboratorních vyšetření, zobrazovacích vyšetření i histopatologických metod. Tyto změny jsou přítomny již před klinickým rozvojem onemocnění (30–32). Imunitní mechanismy by mohly mít v rozvoji schizofrenie zcela stěžejní roli. Mongan et al. navrhuje jako princip vzniku onemocnění aktivaci imunitního systému v perinatálním období, která se projeví v poruše vývoje CNS, pravděpodobně při poruchách komplementu a při zvýšené aktivitě mikroglíí při pruningu synapsí v šedé hmotě mozku (33). Pro roli dysfunkce imunitních mechanismů svědčí rovněž zvýšení výskytu autoimunitních chorob u schizofrenie (34,35).

Základním pohledem na patofyziologické procesy u schizofrenie v naší práci je teorie diskonektivity, tzn. teorie abnormálního propojení funkčních celků mozku (36–38). Tato teorie předpokládá, že pokladem funkčních změn u schizofrenie jsou abnormity propojení na úrovni kortikálních mikrookruhů spolu s abnormitami propojení funkčních celků mozku (39). Tyto úvahy mají oporu v široké bázi morfologických i funkčních nálezů, které jsou shrnuty v dalším textu této práce.

1.5 Principy terapie schizofrenie

Terapie schizofrenie je komplexní, založená na kombinaci psychosociálních intervencí a farmakoterapie (2,40). Psychosociální intervence mají za cíl redukovat zátěž onemocnění, posílit funkce interpersonálních a sociálních rolí a pomoci nezávislosti nemocných. Provádí se

psychoedukace nemocného, je využívána podpůrná psychoterapie, kognitivně behaviorální terapie, rehabilitace a další psychologické prostředky (2).

Ve farmakoterapii jsou využívána antipsychotika první generace (tzv. typická) a druhé generace (tzv. atypická). V současnosti jsou preferována atypická antipsychotika, která jsou nemocnými lépe tolerována především pro celkově příznivější profil nežádoucích účinků. Oproti antipsychotikům první generace působí parciálně i na negativní příznaky schizofrenie, kognitivní deficit a afektivní příznaky (2). Nežádoucí účinky těchto preparátů zahrnují mimo jiné i metabolické poruchy včetně poruchy glukózové tolerance a poruchy metabolismu lipidů, které mohou mít na nemocného negativní dopad ve formě obezity a zvýšeného kardiometabolického rizika. Potenciálně letálním projevem nežádoucích účinků je agranulocytóza při léčbě klopazinem. V případě typických antipsychotik jsou nejčastějšími nežádoucími účinky extrapyramidové příznaky a hyperprolaktinémie, potenciálně letální komplikací léčby je neuroleptický maligní syndrom (2).

1.6 Vybrané aspekty podmiňující morfologické změny mozku

Při designu studie a interpretaci obrazových dat je třeba zvážit vliv působení dalších faktorů, které nejsou podkladem či důsledkem vlastního onemocnění, avšak mohou podmiňovat změny podobného charakteru. V případě strukturálního zobrazování mozku je to především antipsychotická medikace, abúzus návykových látek a věk probandů. V následujícím textu shrneme vlivy nejdůležitějších faktorů.

1.6.1 Antipsychotika

Vícečetné studie popisují neurotoxické účinky antipsychotik první generace (41), u nichž je prokázáno snížení hladiny neurotrofních faktorů (42) a indukce apoptózy (43). Pomocí zobrazovacích metod je při jejich užívání popisován pokles tloušťky neokortexu (44) oproti pacientům léčeným antipsychotiky druhé generace. Antipsychotika druhé generace nemají oproti první generaci neurotoxické působení, nebo je toto výrazně méně významné. Spíše se u nich předpokládá indukce neuroplastických mechanismů (39). I u pacientů s medikací atypickými antipsychotiky však byly při srovnání s pacienty bez psychiatrické medikace popsány oblasti poklesu tloušťky neokortexu (45). Na zvířecích modelech makaků a krys byly prokázány - mimo jiné - změny tloušťky neokortexu či celkového objemu šedé

hmoty mozkové (46,47). Je třeba poznamenat, že přes morfologický nálezn vykazují pacienti s psychiatrickou medikací lepší funkční výsledky oproti nemedikovaným pacientům (45).

Vliv antipsychotik na integritu bílé hmoty mozkové je na základě současných literárních poznatků sporný. Meng et al. našli vícečetné oblasti poklesu markerů integrity bílé hmoty mozkové při longitudinálním sledování po dobu šesti týdnů u dosud neléčených pacientů po první epizodě schizofrenie (48), avšak u sledované skupiny osob po první epizodě schizofrenie nebyl při vstupním skenu prokázán pokles frakční anizotropie (FA). Kraguljac et al. neprokázali změny u dosud neléčených pacientů po šesti týdnech léčby risperidonem (49). Vícečetné studie naopak popisují oblasti parciálního zlepšení integrity bílé hmoty mozkové po krátkodobé antipsychotické léčbě (50,51). Post-mortem byla prokázána dysregulace histologických markerů integrity bílé hmoty mozkové v oblasti cingula (52), avšak šlo u studii zahrnující preparáty pouze tři chronicky nemocných osob. Lze tedy konstatovat, že antipsychotika mohou mít vliv i na markery integrity bílé hmoty mozkové a to již po krátké době jejich užívání, doposud však není jasný konsenzus na charakteru těchto změn.

1.6.2 Návykové látky

Abúzus návykových látek (včetně alkoholu a nikotinu) vede k poklesu celkového objemu mozku, poklesu objemu subkortikálních struktur a poklesu tloušťky neokortexu ve vícečetných oblastech (bez rozlišení jednotlivých substancí s maximem bilaterálně v oblasti insuly, precentrálního gyru, supramarginálního gyru a pravostranného orbitofrontálního kortexu)(53).

U bílé hmoty mozkové byl u uživatelů návykových látek prokázán pokles její integrity, především v oblasti corpus callosum, nicméně stupeň a rozsah těchto změn je závislý na konkrétní substanci a dalších proměnných (54).

Specifickou návykovou substancí jsou v kontextu schizofrenie kannabinoidy, u jejichž uživatelů je riziko rozvoje schizofrenie významně zvýšené (55). Dle průřezové studie je u jinak zdravých osob spojen s poklesem tloušťky neokortexu v oblasti precuneu (56). Při longitudinálním sledování uživatelů kannabinoidů byly ve srovnání s kontrolní skupinou nalezeny v bílé hmotě mozkové vícečetné oblasti postupného poklesu FA (57). U nemocných schizofrenií byl při longitudinálním sledování u pacientů s abúzem marihuany zaznamenán významnější pokles tloušťky dorzolaterálního prefrontálního kortexu a levostranného předního cingula (58). V průřezové studii byl popsán rozsáhlý pokles frakční anizotropie

u pacientů po první epizodě schizofrenie užívajících marihuanu oproti skupině pacientů bez jejího abúzu (59).

Obecně je abúzus návykových látek u nemocných schizofrenií při srovnání se zdravou populací častější (16) a je tedy třeba jeho potenciální vliv brát v úvahu při interpretaci výsledků.

1.6.3 Věk

V průběhu stárnutí dochází k fyziologickému rozsáhlém poklesu tloušťky neokortexu. Tento pokles není v celém jeho rozsahu homogenní, má regionální charakter s odlišnou dynamikou. Časněji (věková skupina 30 - 59 let) k němu dochází v oblasti heteromodálního asociačního kortexu a obecně v oblastech, které prodělaly postnatálně největší expanzi. V pozdějším věku je pokles vesměs rovnoměrný, ve vysokém věku (nad 80 let) dominuje pokles tloušťky sensorického a motorického neokortexu (60).

U parametrů mikrostruktury bílé hmoty byla rovněž prokázána závislost na věku, v případě frakční anizotropie se vzestupem ve středním věku u mužů, vesměs však s pozvolným poklesem markerů organizace bílé hmoty mozkové (61).

1.6.4 Dědičnost

Tloušťka a především plocha neokortexu jsou do značné míry podmíněny dědičně, jak bylo prokázáno ve studiích zkoumajících velké počty sourozenců (62,63). Významný vliv dědičnosti byl prokázán i u parametrů mikrostruktury bílé hmoty mozkové (64).

1.6.5 Dominance hemisfér, pohlaví

Vliv dominance hemisfér na sledované parametry je u malých souborů sporný. Jang et al. (65) neprokázali při rozdělení probandů na praváky a „ne-praváky“ vliv dominance hemisfér na tloušťku neokortexu ani na známky integrity bílé hmoty mozkové. Prokázali však asymetrii subkortikální struktur. Rovněž Ocklenburg et al. (66) neprokázali statisticky významné odlišnosti tloušťky neokortexu. V analýze konsorcia ENIGMA (Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta Analysis) zahrnující 17141 probandů byly popsány rozsáhlé asymetrie tloušťky a plochy neokortexu, avšak tyto nálezy nebyly asociovány s praváctvím či leváctvím. Byly však ovlivněny pohlavím probandů (67). Powel et al. (68)

prokázali rozdíly v asymetrii frakční anizotropie mezi praváky a leváky, rovněž prokázali vliv pohlaví na asymetrii FA.

1.6.6 Socioekonomické faktory a životní styl

Lepší socioekonomické zázemí včetně dosaženého vzdělání pozitivně koreluje se známkami vyšší integrity bílé hmoty mozkové (69). Ve vícečetných studiích zahrnující především starší osoby byla prokázána asociace fyzické aktivity s vyšší frakční anizotropií (70,71). U mladých osob s pravidelnou aerobní fyzickou aktivitou je popisována vyšší integrita bílé hmoty mozkové v oblasti fasciculus uncinatus a v oblasti cingula (72). Dle mnohočetných studií shrnutých v přehledovém článku Voelcker-Rehagea a Niemanna je fyzická aktivita asociována s vyšším objemem šedé hmoty mozkové ve vícečetných oblastech (73).

1.7 Histopatologické změny u schizofrenie

Logickým prvním krokem, který je při interpretaci výsledků zobrazovacích studií nutno učinit, je přihlídnutí k histopatologickému nálezu u nemocných. Schizofrenie byla dlouho dobu považována za tzv. hřbitov neuropatologů, protože u ní nebyly nalézány konzistentní histopatologické změny. V posledních dekáдах již však jsou při srovnání se zdravými osobami popisovány vícečetné histopatologické změny.

Poměrně jednoznačně se studie shodují, že nejsou přítomny známky gliózy, což svědčí proti neurodegenerativnímu podkladu schizofrenie v klasické slova smyslu (74).

Vícečetné post-mortem studie prováděné na preparátech získaných od chronicky nemocných pacientů prokázaly mírný pokles tloušťky kortexu, který byl spojen s mírným poklesem objemu pyramidových neuronů 2. a především 3. vrstvy neokortexu (39). Dále je popisováno zvýšení denzity těchto neuronů, spolu s redukcí neuropilu (dendritických trnů pyramidových buněk)(23,75,76). Počet neuronů by dle těchto studií neměl být významně změněn. Některé studie naopak našly snížení denzity neuronů (77). Tyto nekonzistentní nálezy lze interpretovat tak, že u schizofrenie dochází především k poruše neuroplasticity, a konkrétní projevy této poruchy se mohou lišit (78).

Jsou nalézány i změny gliových buněk. Je popsána redukce počtu astrocytů a změny hladiny markerů jejich aktivity (79). Poškození integrity bílé hmoty mozkové je podmíněno redukcí počtu a dystrofií oligodendrocytů (80–83). Opakovaně jsou popisovány abnormality

mikroglíí, tzn. imunokompetentních buněk v rámci centrálního nervového systému (CNS), především ve smyslu zvýšení jejich počtu v neokortexu (81,84–87). Tyto buňky jsou zdrojem prozánětlivých cytokinů v CNS, jejichž zvýšená koncentrace byla u schizofrenie rovněž prokázána (88). Dlouhodobě zvýšená aktivace mikroglíí, například při expozici určitým patogenům prenatálně či perinatálně, by mohla vést k jejich škodlivému působení na normální cytoarchitekturu CNS (89). Avšak obdobné procesy se uplatňují i v rámci neuroplastických dějů a interpretace těchto nálezů tedy není jednoznačná (90).

Změny na histopatologické úrovni jsou vysoce komplexního charakteru a nelze z nich jednoznačně usuzovat na jejich konkrétní příčiny. Je obtížné určit, které abnormality jsou příčinou a které spíše následkem či kompenzatorním procesem. Můžeme je chápat jako poruchu celých kortikálních mikrookruhů, k jejichž dysfunkci může vést změna jakéhokoliv jejich prvku (39).

1.8 Technické principy použitých zobrazovacích metod

V následujícím textu budou shrnuty technické principy metod použitých v této práci.

1.8.1 Difúzně vážené obrazy

Metoda difúzně váženého zobrazení (Diffusion weighted imaging, DWI) je modalitou magnetické rezonance umožňující měření parametrů difúze molekul vody ve vyšetřované tkáni (91). Využívá silných gradientních pulzů (gradientní faktor, b-faktor), které jsou aplikovány před a po 180° radiofrekvenčním (RF) pulzu spin-echo sekvencí (92). Difúze molekul vody je ve tkáních omezena řadou struktur intracelulárního i extracelulárního prostředí. V různých tkáních má tedy odlišný charakter a difúzně vážené obrazy tak představují specifický typ kontrastu vypovídající o mikrostruktuře tkání v daném voxelu (93).

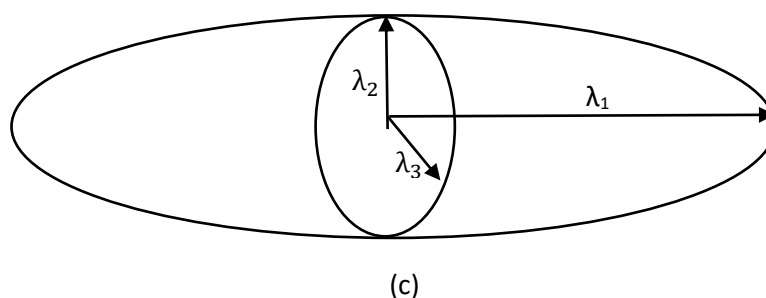
1.8.2 Zobrazení difúzního tenzoru

Metoda zobrazení difúzního tenzoru (diffusion tensor imaging, DTI) umožňuje popis anizotropního charakteru difúze vyšetřované tkáně. Využívá difúzně vážených obrazů měřených vícekrát při použití odlišně orientovaných gradientních RF pulzů. Z nich je vytvořena matice velikost 3 x 3, vyjadřující takzvaný difúzní tenzor. Tato matice je diagonálně symetrická a pro její úplný popis tedy postačuje šest jejích složek. Minimální počet měřených směrů difúze je tedy šest, v praxi se ale uplatňují sekvence s měřením řádově

desítek směrů difúze. Diagonalizací matice difúzního tenzoru je získána sada tří jeho vlastních vektorů (eigenvalues) λ_1 , λ_2 , a λ_3 . Tyto popisují rychlosti difúze ve třech základních osách. Můžeme je znázornit jako elipsoid, jehož průměr v každém směru představuje velikost difúzního koeficientu pro daný směr (Obr. 1 a - c) (93).

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

(a) (b)



Obr. 1: Schématické znázornění difúzního tenzoru pomocí matice (a), diagonalizované matice (b) a elipsoidu (c). Podle Ibrahima et Tintěry (93).

Pro akvizici dat jsou obvykle využívány sekvence typu spin-echo echo-planar imaging (SE EPI) umožňující jejich rychlý náběr. Pro klinické i vědecké využití jsou využívány skalární mapy odvozené od různých složek difúzního tenzoru. Nejčastěji jsou to frakční anizotropie, aparentní difúzní koeficient (ADC), radiální difuzivita (RD) střední difuzivita (MD) a axiální difuzivita. Důležité je též poznamenat, že difúzní tenzor reprezentuje charakter difúze v celém objemu vyšetřovaného voxelu, který může zahrnovat tkáně odlišného charakteru, a je třeba jej v tomto kontextu interpretovat.

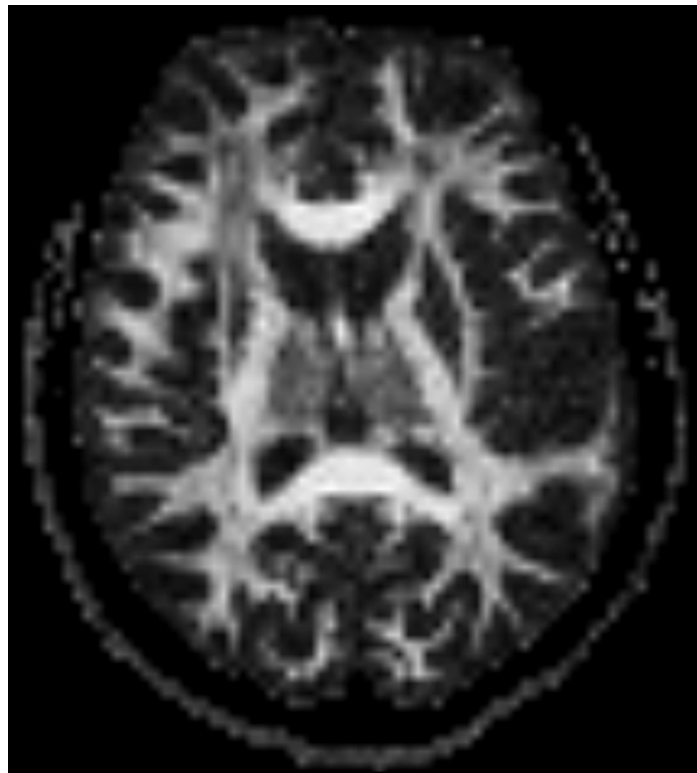
1.8.2.1 Aparentní difúzní koeficient

Klinicky zřejmě nejvíce využívaným typem skalární mapy odvozeným od difúzně vážených obrazů je aparentní difúzní koeficient. Udává průměrnou difuzivitu v daném voxelu bez zohlednění jejího směru. Tyto mapy poskytují cenný nástroj pro zhodnocení rychlosti difúze především pro eliminaci tzv. T2 shine through efektu u struktur s prodlouženým T2 relaxačním časem. Hodnota ADC je dána vztahem:

$$ADC = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$$

1.8.2.2 Frakční anizotropie

Při výzkumu nejčastěji užívaným parametrem odvozeným z DWI obrazů je frakční anizotropie. FA je bezrozměrný skalární index nabývající hodnot spojitě od 0 do 1 a vyjadřující uspořádanost difúze pro daný voxel. Zcela nahodilá difúze, jako je tomu například v mozkomíšním moku, odpovídá $FA = 0$. V šedé hmotě mozkové má FA rovněž nízké hodnoty odrážející charakter difúze, který je sice omezen buněčnými membránami, avšak ve všech směrech přibližně rovnoměrně. Vyšších hodnot dosahuje FA, je-li difúze limitována na určitý směr, v bílé hmotě typicky na směr průběhu nervových vláken a jejich myelinových pochev (91). Pokles FA je proto spojován s mikrostrukturálním poškozením bílé hmoty mozkové charakteru demyelinizace či poškození buněčných membrán (94). FA je nejčastěji používanou metrikou odvozenou z DWI obrazů využívanou k hodnocení integrity bílé hmoty mozkové in vivo. Mapy FA mohou být kódovány formou stupňů šedé barvy, kdy voxely s nízkou hodnotou FA mají tmavší odstíny, voxely s vyšší FA jsou světlejší (Obr. 2).



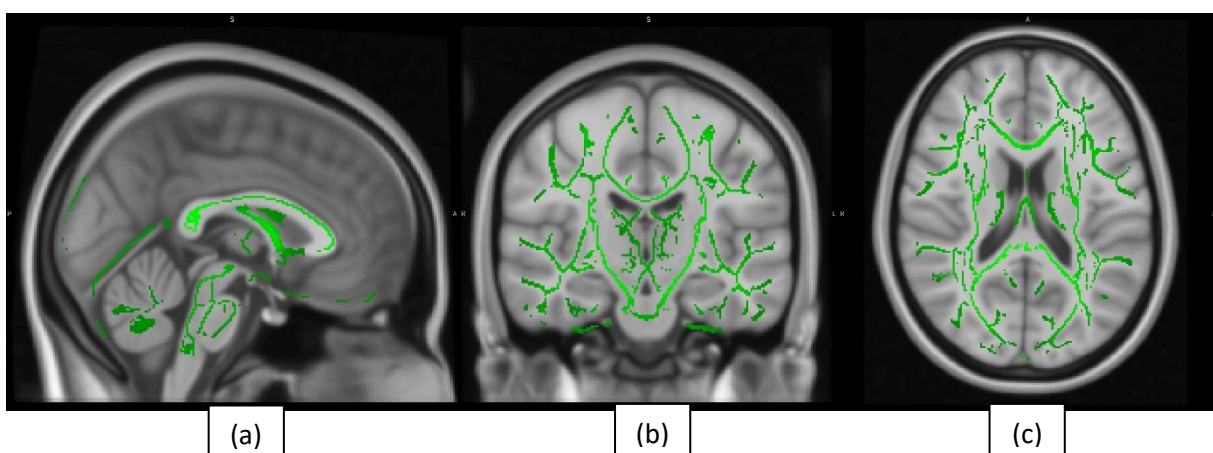
Obr. 2: Příklad mapy frakční anizotropie.

Při interpretaci změn FA je třeba mít v úvahu její limitace. Ačkoliv reflektuje změny mikrostruktury vyšetřované tkáně, její rozlišení je spíše makroskopické (v této práci pracujeme s izometrickými voxely velikost 2 mm a 2,2 mm). Část voxelů může být zatížena efektem částečného objemu. Dále velmi značná část populace voxelů v bílé hmotě obsahuje křížení drah (může dosahovat až 90 % (95)). V těchto voxlech je anizotropie vyšší, ačkoliv struktura bílé hmoty nemusí být porušena. FA na úrovni jednotlivých voxelů reflektuje charakter široké skupiny struktur a procesů, které zahrnují hustotu a rozbíhavost svazku bílé hmoty, průměr axonů, integritu myelinové pochvy, morfologii astrocytů i angiogenezi (96,97). FA je tedy metrikou citlivou k poškození bílé hmoty, ale značně nespecifickou. Hodnota FA je definována takto:

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

1.8.3 Track-based spatial statistics analýza

Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) (98) je metoda umožňující porovnání parametrů integrity bílé hmoty mozkové mezi vyšetřovanými soubory. Využívá nelineární prostorové registrace a projekce bílé hmoty mozkové do obrazové masky reprezentující centra hlavních svazků bílé hmoty společné pro všechny subjekty, tzv. skeletonu (Obr. 3). Tato 3D maska má podobu členitých zakřivených ploch nebo křivek silných 1 voxel, vzájemně propojených (91). Jde o dobře etablovanou a ve výzkumu rozšířenou metodu.



Obr. 3: Příklad skeletonu používaného při TBSS analýze. Zeleně je zobrazen skeleton FMRIB58_FA (součást Functional MRI of the Brain (FMRIB) Software Library (FSL) (99)),

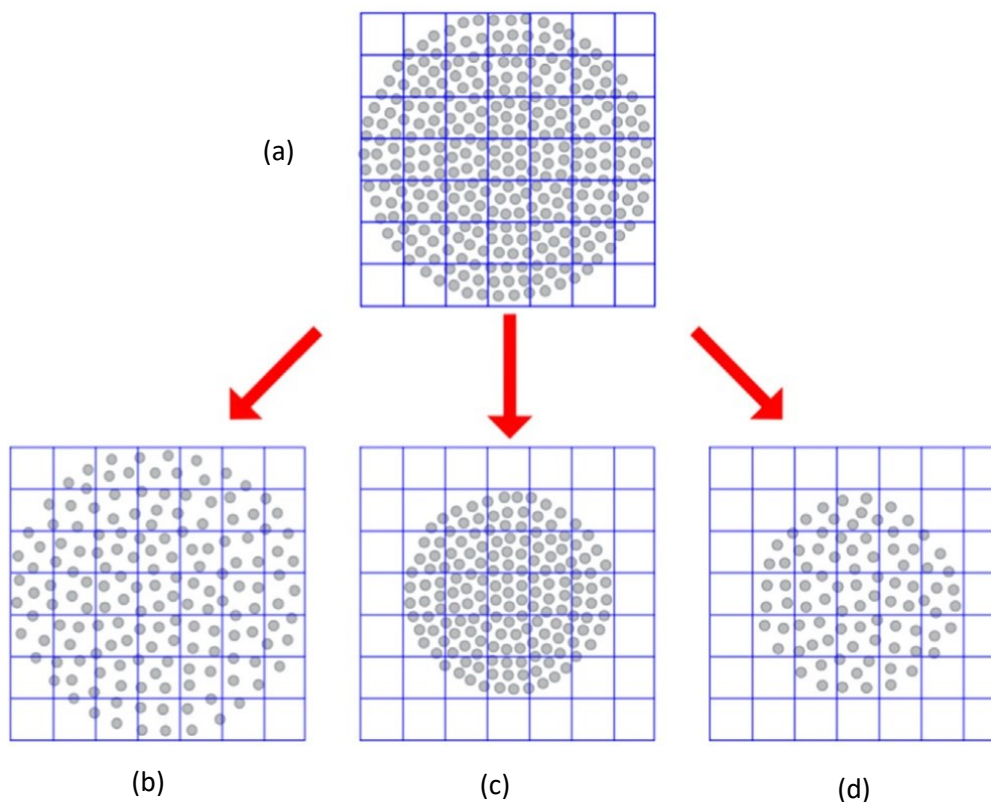
podkladem jsou T1 vážené obrazy prostoru MNI152 (100). Zobrazení v rovině sagitální (a), koronální (b) a axiální (c).

1.8.4 Voxel-based analýza

Voxel-based analýza (VBA) u difúzně vážených obrazů umožňuje stanovení rozdílů mezi vyšetřovanými soubory pro jednotlivé DTI metriky v celém objemu mozku bez předchozí znalosti, kde by tyto změny měly být lokalizovány. Tato metoda je dlouhodobě široce používána. Využívá kroky zahrnující prostorovou registraci DWI obrazů, vyhlazování a statistickou analýzu (101).

1.8.5 Fixel-based analýza

Fixel-based analýza (FBA) je recentně vyvinutá metoda umožňující hodnocení parametrů subpopulací difúzního tenzoru v rámci jednotlivých voxelů (102). Poskytuje tak nový náhled na mikrostrukturu bílé hmoty mozkové, který je při srovnání s nejčastěji užívanou frakční anizotropií značně specifitější, především ve voxelích obsahujících křížení drah bílé hmoty mozkové. Ke křížení drah dochází v jejich velmi značném počtu (až 90 %) (95) a interpretace tradičně používaných skalárních veličin, jako je frakční anizotropie, je tedy v těchto voxelích obtížná (103). Při fixel-based analýze je využívána pro detekci jednotlivých difúzních subpopulací v rámci jednotlivých voxelů technika sférické dekonvoluce (constrained spherical deconvolution, CSD). Tato metoda dosahuje při klinicky využívaných hodnotách difúzních gradientů v rámci dostupných technik nejspolehlivějších výsledků (104) a byla ověřena při srovnání s histologickými preparáty (105). Jednotlivé difúzní subpopulace jsou autory metody nazývány „fixely“. Získáme díky ní parametry vypovídající o denzitě (fibre density, FD) a průřezu (fibre cross-section, FC) jednotlivých svazků bílé hmoty (102). Na obr. 4 a - d je schematicky znázorněn morfologický poklad změn vyjadřovaných metrikami FD, FC a jejich součinu (fibre density and cross-section, FDC).



Obr. 4 a - d: Schématické znázornění normálního svazku bílé hmoty (a), redukce hustoty svazku bílé hmoty (b), redukce průřezu svazku (c) a jejich kombinace (d). Převzato od Raffelta et al. (102), upraveno.

1.8.5.1 Hustota svazku vláken bílé hmoty

Hustota svazku bílé hmoty reflektuje intraaxonální objem v rámci daného fixelu (Obr. 4 b). 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 (106). 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 (102).

1.8.5.2 Průřez svazku vláken bílé hmoty

Průřez svazku bílé hmoty vypovídá o počtu fixelů, které svazek zaujímá (Obr. 4 c). Vyjadřuje tedy změny spíše makroskopického charakteru. K jeho poklesu vedou mimo jiné atrofické změny, případně vývojové poruchy (102).

1.8.5.3. Denzita a průřez svazku bílé hmoty

Kombinací metrik FD a FC je vytvořena metrika FDC, která zohledňuje oba výše zmiňované parametry, tedy denzitu i průřez svazku bílé hmoty mozkové (Obr. 4 d). Tato metrika vypovídá o celkové schopnosti přenášet informace v daném vláknu bílé hmoty (102).

1.8.6 Surface-based morfometrie

Surface-based morfometrie (SBM) (107) je metoda umožňující vysoce přesné měření vlastností kortexu mozkových hemisfér. Pomocí pokročilé počítačové analýzy jsou z morfologických 3D MR obrazů stanoveny detailní 3D modely povrchu rozhraní šedé a bílé hmoty mozkové a piálního povrchu. Metoda využívá komplexní informace o intenzitě a prostorové kontinuitě z 3D T1 a případně i 3D T2/FLAIR obrazů a umožňuje stanovení řady morfologických parametrů. Především je to tloušťka kortexu, která je dána nejkratší vzdáleností obou povrchů v daném místě. Použití této metody umožňuje nalezení submilimetrových rozdílů mezi testovanými subjekty. Dalšími parametry jsou plocha kortexu, objem šedé hmoty mozkové, lokální gyrifikační index atd. Metoda byla verifikována při porovnání s histopatologickými preparáty (108) a s manuálním měřením (109,110). Vykazuje rovněž dobrou spolehlivost při použití dat z různých skenerů (111–113).

1.9 Morfologické změny nalezené u schizofrenie

V této kapitole jsou shrnuty literární zdroje o strukturálních změnách mozku u osob v riziku rozvoje schizofrenie, příbuzných nemocných, v časných stadiích schizofrenie a u chronicky probíhající schizofrenie.

1.9.1 Změny šedé hmoty mozkové

Změny šedé hmoty mozkové jsou diskutovány z hlediska voxel-based morfometrie (VBM) neokortexu, SBM a VBM subkortikálních struktur.

1.9.1.1 Změny objemu šedé hmoty mozkové při voxel-based morfometrii

Meta-analýza Coopera et al. (114) našla u osob v riziku rozvoje schizofrenie zvýšený objem šedé hmoty mozkové v levostranném gyrus frontalis medius v porovnání s kontrolní skupinou, naopak pokles byl zaznamenán v oblasti levostranného thalamu, putamen a insuly a pravostranného gyrus frontalis superior.

Chan et al. (115) provedli meta-analýzu VBM studií zahrnující výsledky 8 studií zkoumající osoby v genetickém riziku rozvoje onemocnění, 14 studií s pacienty po první epizodě onemocnění a 19 studií chronicky nemocných schizofrenií. U osob v riziku rozvoje schizofrenie (high risk of schizophrenia, HR) našli redukci objemu šedé hmoty mozkové (grey matter, GM) v přední části gyrus cinguli oboustranně (Brodmannova area [BA] 32 a 24), v oblasti pravostranné insuly (BA 34), levostranné amygdaly, gyrus paraterminalis (BA 34) a gyrus frontalis inferior (BA 47).

U pacientů po první epizodě onemocnění (first episode of schizophrenia, FESZ) byl nejvýznamnější pokles objemu šedé hmoty mozkové oproti zdravým osobám nalezen v oblasti pravostranné insuly (BA 13). Pokles byl dále zaznamenán v oblastech prefrontálního kortexu (vlevo BA 10 a 44 a vpravo BA 8), oboustranně v gyrus postcentralis (BA 1, 2 a 40), v levém temporálním laloku (BA 41, 42 a 34), levé insule (BA 13), pravostranné mozečkové hemisféře a pravostranném nucleus caudatus. Ke obdobným výsledkům vedlo i srovnání se skupinou osob v riziku vzniku onemocnění.

U chronicky nemocných pacientů byl nalezen pokles objemu GM v oblasti předního cingula oboustranně a v oblasti pravostranné insuly, a to jak v porovnání se zdravými osobami, tak s pacienty po první epizodě onemocnění. Při srovnání se zdravými osobami byl dále nalezen pokles objemu GM v temporálních lalocích (BA 22 bilaterálně, vpravo gyrus parahippocampalis, vlevo ncl. amygdalae), vlevo ve frontálním laloku (BA 9, 11, 8 a 32), v insule, thalamu a v dorzální části gyrus cinguli. V porovnání se skupinou FESZ byl prokázán zvýšený objem GM v pravostranném gyrus postcentralis (BA 2).

Dynamikou poklesu objemu šedé hmoty mozkové se zabývali v longitudinálních studiích Borgwardt et al. (116) a Andreasen et al. (117). Pokles objemu šedé hmoty podle

jejich závěrů nastává především v době vzniku onemocnění. Po první epizodě našli Hulshoff et al. (118) rychlejší pokles objemu šedé hmoty nemocných v porovnání se zdravými osobami, oproti tomu Kubota et al. (119) zaznamenali u chronicky nemocných pokles objemu GM stejný jako u zdravých osob a tedy odpovídající běžnému fyziologickému stárnutí.

Byly rovněž pozorovány změny normální symetrie různých oblastí mozku. U schizofrenie je zvýrazněna asymetrie thalamů (120), redukována lateralita planum temporale (121) a hippocampu (122) a jsou popisovány změny normální asymetrie parietálního kortexu (123).

Lze konstatovat, že je opakovaně popisován pokles objemu šedé hmoty mozkové, a to jak u osob s genetickou predispozicí, tak u nemocných. Tento pokles v čase pravděpodobně progreduje a je akcelerován v době rozvoje onemocnění. U skupiny HR jsou popsány změny nalézány především v oblasti předního cingula a insuly oboustranně, při rozvoji onemocnění především frontálně, temporálně, v oblasti striata a mozečku. U chronicky nemocných tyto změny dále progredují.

Podle změn objemu jednotlivých oblastí šedé hmoty mozkové lze též analyzovat jejich anatomické propojení na základě teorie, že anatomicky propojené oblasti sdílejí společné trofické faktory a že jejich objemy by měly korelovat (124). Bylo popsáno jak posílení, tak oslabení korelace volumetrie prefrontálního a temporálního kortexu, dále posílení vztahu frontálního a parietálního kortexu, posílení vztahu prefrontálních oblastí mezi hemisférami, posílení vztahu oblastí default-mode sítě s kortexem frontálních laloků. Oslabení korelace objemů bylo popsáno mezi strukturami thalamu a kortexem mozkových laloků. Interpretace těchto nálezů není jednoznačná, lze však předpokládat sníženou konektivitu mezi oblastmi, v nichž byl nalezen pokles korelace objemu šedé hmoty mozkové, a naopak (14).

1.9.1.1 Změny tloušťky a plochy neokortexu

V multicentrické studii konsorcia ENIGMA zahrnující 4474 osob s diagnostikovanou schizofrenií a 5098 kontrolních probandů (125) bylo nalezeno rozsáhlé snížení tloušťky cerebrálního kortexu bilaterálně ve všech regionech Desikan-Killianyho (DK) atlasu (126), s výjimkou bilaterálního pericalcarinního regia a hraničně významný pokles tohoto parametru v oblasti levého parahippocampálního gyru a levé pericalcarinní fisury (113).

Ve stejné studii (125) byl při porovnání plochy kortexu u nemocných osob a zdravých probandů nalezen pokles plochy ve všech regiích DK atlasu s výjimkou oblasti cingulárního

isthmu bilaterálně, a s hraničně významným poklesem plochy v oblasti v oblasti levostranného rostrálního anteriorního cingula a pravostranného isthmu cingula (113).

1.9.1.2 Změny objemu subkortikálních struktur

V multicentrické studii konsorcia ENIGMA zahrnující 2028 osob nemocných schizofrenií a 2540 zdravých probandů byl nalezen pokles objemu hippocampu, amygdaly, thalamu a nucleus accumbens. Oproti tomu byl nalezen zvětšený objem globus pallidus a putamen. Nemocní měli celkově menší intrakraniální objem, a zvětšený objem postranních komor. Větší objem putamina a pallida byl pozitivně asociován s délkou trvání onemocnění (127).

1.9.2 Změny bílé hmoty mozkové

Strukturální změny bílé hmoty mozkové jsou diskutovány z hlediska makroskopických změn jejího objemu a mikroskopických změn FA a parametrů FBA.

1.9.2.1 Změny objemu bílé hmoty mozkové

Di et al. (128) publikovali activation likelihood estimation (ALE) metaanalýzu VBM změn bílé hmoty mozkové. Byly zahrnuty studie jak mladých nemocných, tak chronicky nemocných schizofrenií. Byly nalezeny čtyři oblasti poklesu objemu bílé hmoty mozkové. Čtyři ze 17 zařazených studií našly změny v bílé hmotě frontálních laloků oboustranně, tři ze 17 studií prokázaly změny oboustranně v capsula interna (14).

1.9.2.2 Změny frakční anizotropie

Pomocí ALE metaanalýzy voxel-based DTI studií byl nalezen u osob bez rozlišení délky trvání onemocnění pokles FA v hluboké bílé hmotě levého frontálního laloku a levého temporálního laloku (129).

Známky poškození bílé hmoty mozkové u blízkých příbuzných pacientů, nejčastěji sourozenců, bylo nalezeno v bílé hmotě prefrontálního kortexu vlevo a v oblasti hippocampu (130), v bílé hmotě mediálních frontálních oblastí (131), v oblasti cingula a gyrus angularis oboustranně (132), fasciculus frontooccipitalis inf. a v levostranných fasciculus longitudinalis inf. a fasciculus temporalis sup. (133). TBSS analýza autorů Knoechela et al. (134) našla

pokles FA v oblasti fasciculus frontooccipitalis inf., fasciculus longitudinalis sup., fasciculus uncinatus, fasciculus arcuatus a cingula. Hodnoty FA byly vyšší než u nemocných SZ, avšak nižší než u zdravých osob. Naopak vzestup FA byl nalezen v oblasti předního cingula a tegmenta a v oblasti pravostranného gyrus frontalis sup. a med. (135).

U osob s prepsychotickou symptomatikou byl opakovaně nalezen pokles hodnot FA v oblasti fasciculus longitudinalis sup., v corpus callosum a v oblasti zadní corona radiata. Dalšími popisovanými regiony poklesu FA jsou levostranné fasciculus longitudinalis inf. a fasciculus frontooccipitalis inf., pravostranné capsula externa a capsula interna (136) a bílá hmota gyrus frontalis sup. (137). Při longitudinálním sledování po dobu dvou let byly publikovány jak negativní nálezy (138), tak změny FA osob, u kterých se schizofrenie rozvinula, oproti nadále zdravým osobám. Jednalo se o pokles FA v oblasti pravostranného putamina a bílé hmoty horní části levého temporálního laloku, vzestup FA v mediální části levého temporálního laloku (139) a pokles FA bílé hmoty levého frontálního laloku (136).

U pacientů po první epizodě schizofrenie jsou popisovány rozsáhlé oblasti poškození bílé hmoty mozkové ve frontálních, parietálních a v temporálních oblastech (137). Yao et al. (140) našli pomocí metaanalýzy 8 studií konzistentní pokles hodnot FA v oblasti hluboké bílé hmoty pravého frontálního laloku a levého temporálního laloku. Byla poškozena bílá hmota především ve svazku cingula, levostranných fasciculus longitudinalis inf. a fasciculus frontooccipitalis inf. a v oblasti corpus callosum. TBSS studie (141) našla rozsáhlé oblasti poklesu FA v celém objemu bílé hmoty. Méně často jsou referovány oblasti zvýšení hodnot FA. Popsány byly v oblasti pedunculus thalami ant. vpravo, pravé radiatio optica, dorzální část levostranné capsula ext. (142), dále v oblasti genua corporis callosi a v předním cingulu (143). Některé studie nenalezly žádné významné změny bílé hmoty mozkové v porovnání se zdravými osobami (144).

U chronicky nemocných osob je nejčastěji popisován pokles FA v bílé hmotě prefrontální a temporální oblasti a v oblasti spojů mezi nimi, především ve fasciculus uncinatus, v cingulárním svazku, v genu corporis callosi a capsula int. (145). V oblasti fasciculus arcuatus vlevo byl opakovaně popsán vzestup FA (146). V metaanalýze voxel-wise DTI autorů Bora et al. (147) byl nalezen pokles FA v oblastech spojů hemisfér, přední thalamické radiace, fasciculus longitudinalis inf., fasciculus frontooccipitalis inf., v oblasti cingula a fornixu.

Ve výsledcích studií panuje značná variabilita. Existují studie jak se zcela negativními nálezy (148), tak s nálezy difúzního poškození bílé hmoty (134). Změny bílé hmoty mozkové však velmi pravděpodobně existují. Spíše než určitou specifickou oblast nalézáme mírné

změny se širokou distribucí, výrazněji vyjádřenou v bílé hmotě frontálních a temporálních laloků a jejich spojů. Tyto změny jsou přítomny jak u osob v riziku onemocnění, tak u nemocných, v čase zřejmě progredují a mohou být spojeny s rizikem rozvoje onemocnění u skupiny HR (14).

1.9.2.3 Změny hustoty traktů bílé hmoty

Dosud byly publikovány pouze dvě práce využívající FBA při studiu mikrostruktury bílé hmoty mozkové u schizofrenie. Grazioplene et al. (149) našli u nemocných po první epizodě schizofrenie i u chronicky nemocných pokles FD v centrální a postcentrální části corpus callosum a v oblasti forceps major. Stämpfli et al. (150) prokázali u chronicky nemocných pokles FD v oblasti radiatio thalami bilaterálně, fasciculus longitudinalis superior bilaterálně, tractus corticospinalis bilaterálně, corpus callosum (corpus a splenium) a fasciculus frontooccipitalis inferior bilaterálně.

Kvalitativně podobný ukazatel denzity svazku bílé hmoty hodnotili Rae et al. (151) pomocí metody zobrazení orientace, rozptylu a denzity neuritu (neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI). U pacientů po první epizodě onemocnění našli rozsáhlé oblasti poklesu denzity svazků bílé hmoty mozkové bilaterálně.

1.10 Metabolické a funkční změny nalezené u schizofrenie

V této kapitole je stručně uveden výčet nálezů u schizofrenie při použití funkční magnetické rezonance, MR spektroskopie a metod nukleární medicíny.

1.10.1 Funkční magnetická rezonance

Rozšířenou modalitou funkční magnetické rezonance (functional magnetic resonance imaging, fMRI) používanou ke studiu poruchy funkční konektivity u schizofrenie je resting-state fMRI (RS-fMRI). Za funkční konektivitu je považována časová korelace aktivity mezi jednotlivými oblastmi při nízkých frekvencích (0,01 – 0,1 Hz). Takto lze identifikovat řadu funkčně propojených oblastí mozku. Nejvýznamnější z nich je tzv. „default mode“ síť. Jde o skupinu oblastí, které svou aktivitu při vědomé činnosti tlumí, naopak při odpočinku aktivitu zvyšují. Spontánní aktivita mozku podmiňuje výraznou většinu mozkové aktivity, naproti tomu zvýšení metabolismu při plnění konkrétních psychomotorických úloh je velmi malé – do 5 % (152). Resting-state fMR vyšetření navíc nevyžaduje větší míru spolupráce,

kteřá by mohla být u pacientů a zdravých osob výrazně rozdílná. Metoda má rovněž dobrou porovnatelnost mezi různými pracovišti (14,153).

Výsledky ALE metaanalýzy 11 studií default mode sítě, které zahrnují i několik studií využívajících PET (pozitronová emisní tomografie) a SPECT (jednofotonová emisní tomografie), publikovali Kuhn et al. (154). U nemocných schizofrenií našli pokles aktivity v oblasti ventromediálního prefrontálního kortexu, levostranného hippocampu, zadního cingula a precuneu. Naopak zvýšená aktivita byla nalezena v gyrus lingualis oboustranně. Autoři dále porovnali studie s pacienty s odpovídající psychiatrickou medikací a pacienty bez léčby. Pokles aktivity ve ventromediálním prefrontálním kortexu byl nalezen pouze u pacientů bez léčby (14).

Yu et al. (155) ve shrnujícím sdělení konstatují, že pomocí různých typů analýzy RS-fMRI vyšetření byly nalezeny rozsáhlé oblasti změny konektivity v celém mozku. Dle použitého typu analýzy byly nalezeny buď pouze oblasti snížené konektivity, nebo oblasti snížené i zvýšené konektivity. Často byla patologická konektivita nalezena v oblasti mediálního frontálního kortexu. Nález RS-fMRI v zásadě podporují hypotézu o dyskonektivitě přítomné u SZ. Některé studie nalézají souvislost mezi poruchami konektivity a symptomy onemocnění, jako jsou např. sluchové halucinace (14).

1.10.2 MR spektroskopie

MR spektroskopie (MRS) umožňuje spolu s metodami nukleární medicíny in vivo zobrazení hladiny neurotransmiterů a jejich metabolitů. Metaanalýza Egertona et al. (28) neprokázala u nemocných schizofrenií změny hladiny GABA v oblastech mediálního prefrontálního, parietálního a okcipitálního kortexu ani ve striatu. Schür et al. došli v další metaanalýze k obdobným závěrům (156). Poels et al. (157) ve článku shrnujícím studie využívajícím PET a MRS konstatují nález hypofunkce NMDA receptorů u nemocných schizofrenií. Meta-analýza Marsmana et al. (158) našla u schizofrenie pokles hladiny glutamátu a vzestup hladiny glutaminu ve frontomediálních oblastech. Další meta-analýza popisuje vzestup hladiny glutamátu v oblasti bazálních ganglií, glutaminu v thalamu a glutamátu i glutaminu v thalamu a mediální části temporálních laloků (13,159).

Za biomarker neuronální viability je považován N-acetyl aspartát. V rozsáhlé metaanalýze Whitehursta et al. (160) byla popsána u osob v riziku rozvoje psychózy jeho redukce v oblasti hippocampu, u pacientů po první epizodě onemocnění ve frontálním kortexu,

předním cingulu a thalamech. U chronicky nemocných schizofrenií byl jeho hladina redukována ve frontálních, temporálních i parietálních lalocích, hippocampu a thalamech.

Při MRS využívající fosfor ^{31}P byly popsány známky dysbalance metabolismu fosfolipidů svědčící pro redukci neuropilu (161).

1.10.3 Metody nukleární medicíny

Metody nukleární medicíny, především pozitronová emisní tomografie a jednofotonová emisní tomografie, umožňují studium metabolických procesů mozku. Poznatky získané těmito metodami mají při léčbě schizofrenie praktická uplatnění, například při objasnění principu fungování antipsychotik působením na D_2 receptory. Dále jsou vysvětlením tzv. terapeutické okna, kdy PET studie prokázaly, že blokáda 65 – 80 % D_2 receptorů antipsychotiky zvyšuje šanci na dobrou klinickou odpověď, a naproti tomu jejich vyšší blokáda vede k vysokému riziku rozvoje extrapyramidových symptomů (162).

Tyto metody umožňují in vivo studium metabolismu a mechanismu účinků neurotransmiterů klíčových při schizofrenii, tj. dopaminu a glutamátu. Dopaminové receptory jsou cílem všech aktuálně používaných antipsychotik a jejich role je tedy stěžejní. Metody nukleární medicíny prokázaly, že antipsychotika v klinicky účinných dávkách přestupují hematoencefalickou bariéru a způsobují blokádu $\text{D}_{2/3}$ receptorů striata (163). U schizofrenie prokázána vyšší denzita $\text{D}_{2/3}$ receptorů (164), elevace kapacity syntézy dopaminu (164) a zvýšení uvolňování dopaminu presynapticky (165). Je popisována zvýšená syntéza dopaminu během akutní psychotické epizody (166), již méně konstantně u chronicky nemocných (27). Vyšší syntéza dopaminu byla nalezena i u pacientů s očekávaným relapsem onemocnění (166) a u osob v riziku rozvoje schizofrenie (167). Tento vzestup byl relativně specifický pro skupinu osob, u které skutečně došlo k rozvoji schizofrenie. Studie využívající PET prokázaly významný vliv environmentálních faktorů na presynaptickou dopaminergní funkci (168). Tyto nálezy tedy podporují teorii, že stres a další rizikové faktory mohou vést k dysregulaci dopaminového systému u vulnerabilních osob, a tím k rozvoji psychózy. Tyto mechanismy však nevysvětlují neúčinnost antipsychotické léčby u osob k léčbě rezistentních přes vysokou obsazenost D_2 receptorů (169). Lze tedy předpokládat určitý non-dopaminergní subtyp schizofrenie (170). U schizofrenie jsou rovněž popisována dysfunkce glutamatergní neurotransmise. Ojedinelá studie využívající SPECT našla deficit aktivity NMDA receptorů v L hippocampu předního cingula u pacientů bez psychiatrické medikace. Abnormity hladiny GABA nejsou popisovány konzistentně, na meta-analytické úrovni je nelze považovat za

průkazné (28,156), což může být částečně podmíněno jejich předpokládanou rozdílnou hladinou u medikovaných a nemedikovaných pacientů (171).

2 Cíle disertační práce

Hypotézou disertační práce je, že u pacientů po první epizodě schizofrenie jsou oproti zdravým osobám přítomny strukturální změny bílé i šedé hmoty mozkové. Základním pohledem, z něhož v této práci vycházíme, je teorie o poruše konektivity při schizofrenii. Předpokládáme postižení bílé hmoty mozkové, která tvoří spoje funkčních celků mozku. Tyto by se měly projevit poškozením její integrity. Změny na úrovni neokortexu odrážející poruchy kortikální buněčné organizace by se měly odrazit ve změnách jejího objemu. Na základě hypotéz o patofyziologických procesech u schizofrenie a výsledků dříve publikovaných studií předpokládáme pokles FA a metrik FBA v bílé hmotě mozkové a také pokles objemu neokortexu.

Změny mikrostruktury bílé hmoty mozkové se pokusíme prokázat pomocí TBSS analýzy FA a FBA, pomocí FBA analýzy se rovněž pokusíme určit jejich charakter. Pro interpretaci rozsahu změn v metrikách FBA bude provedena rovněž VBA FA, která je standardní a dobře etablovanou metodou. Rovněž pro interpretaci výsledků FBA analýzy provedeme TBSS analýzu FA u části souboru využitě pro FBA a to zvláště s přípravou dat využitou pro TBSS analýzu a pro FBA. Dále předpokládáme pokles objemu neokortexu (redukce plochy a tloušťky), který se pokusíme prokázat pomocí surface-based analýzy.

Cíle studie:

1. Prokázat známky poškození bílé hmoty mozkové pomocí TBSS analýzy FA.
2. Prokázat známky poškození bílé hmoty mozkové pomocí FBA analýzy a určit jeho charakter.
3. Korelace výsledků FBA analýzy s TBSS a VBA analýzou FA.
4. Prokázat změny tloušťky a plochy šedé hmoty mozkové pomocí surface-based analýzy neokortexu.

3 Vyšetřovaný soubor, metodika a statistická analýza

Vyšetřovaný soubor je charakterizován nejprve obecně v celém rozsahu. Poté jsou popsány vyšetřovací protokoly. V dalších kapitolách jsou vždy pro jednotlivé druhy analýzy uvedeny charakteristiky zařazených probandů společně se způsobem zpracování dat a statistické analýzy.

3.1 Vyšetřovaný soubor

Pacienti zařazení do studie byli vyhledáváni ve spolupráci s Psychiatrickou klinikou LF UK a FN v Hradci Králové. Inkluzní kritéria byla stanovena na osoby s diagnózou první epizody schizofrenie či akutní polymorfni psychotické ataky s trváním onemocnění do 45 dnů. Byla vyloučena toxická etiologie psychózy. Všichni pacienti byli v době vyšetření léčeni psychofarmaky nejvýše 45 dnů. Probandi v kontrolní skupině (healthy controls, HC) neměli anamnézu psychiatrického onemocnění ani příbuzné 1. stupně s anamnézou schizofrenie. Vylučujícími kritérii pro obě skupiny byly mentální retardace, anamnéza úrazu hlavy s bezvědomím, prokázaným intrakraniálním krvácením nebo neurologickými následky, anamnéza elektrokonvulzivní léčby a neurologických onemocnění bílé hmoty mozkové (91).

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

Celkem bylo vyšetřeno 26 osob po první epizodě schizofrenie a 24 probandů v kontrolní skupině. U skupiny pacientů bylo vyšetření vyhodnoceno radiologem s primárním cílem vyloučení organické příčiny onemocnění.

Pro vedlejší nálezy znemožňující zařazení do studie byl ze zpracovávaného souboru vyřazen jeden nemocný a jeden proband z kontrolního souboru. Další pacient byl vyřazen pro nevyhovující kvalitu klíčových sekvencí. U jednoho pacienta a 4 kontrolních probandů nebyl dokončen celý standardní vyšetřovací protokol, nebo byla jeho část nahrazena sekvencemi nevyužitelnými pro některou použitou analýzu. Demografické vlastnosti vyšetřovaného souboru jsou uvedeny v tabulce 1. Soubor pacientů zahrnoval byl vyšetřován v rozmezí od 1. července 2014 do 24. července 2018. Do jednotlivých typů analýzy byla vždy zařazena pouze technicky vyhovující vyšetření.

Tab. 1: Demografického údaje celého vyšetřeného souboru

	pacienti (n = 26)	kontrolní soubor (n = 24)
podíl mužů / žen	16/10	14/10
protokol 1 (podíl mužů a žen)	8 (5/3)	1 (1/0)
protokol 2 (podíl mužů a žen)	18 (11/7)	23 (13/10)
vyřazeno mužů / žen	2/0	1/0
průměrný věk [roky] (s.d.)	25,7 (6,0)	25,7 (3,4)
medián věku [roky]	25,0	26,0
průměrné dosažené vzdělání [roky] (s.d.)	12,9 (2,6)	17,3 (1,7)
průměrná doba od začátku hospitalizace [dny] (s.d.)	15,6 (9,2)	-

3.2 Vyšetřovací protokoly

Byly použity dva odlišné MR vyšetřovací protokoly. První protokol (protokol 1) byl používán v počátku náběru dat a probíhal na 1,5T MR přístroji (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Německo). Celkem jím bylo vyšetřeno 9 probandů. Zahrnoval 3D T1 vážené obrazy (MP-RAGE, TR 1900 ms, TE 2,96 ms, velikost voxelu 1 x 1 x 1 mm, flip angle 15°, fázové kódování AP, PAT faktor 2, sagitální orientace, FOV 256 mm), resting-state fMRI BOLD sekvenci (GE EPI, TR 2000 ms, TE 50 ms, velikost voxelu 3 x 3 x 4 mm, flip angle 70°, fázové kódování RL, transverzální orientace, FOV 192 mm, 400 měření), 3D T2-FLAIR sekvenci (SPACE, TR 6200 ms, TE 315 ms, TI 2200 ms, velikost voxelu 1 x 1 x 1 mm, fázové kódování AP, PAT faktor 2, sagitální orientace, FOV 256 mm) a DWI sekvenci (single shot EPI DWI, TR 8300 ms, TE 86 ms, velikost voxelu 2 x 2 x 2 mm, 2 b = 0 obrazy, 30 difúzně vážených směrů s b faktorem 900 s/mm² ve 2 opakováních, 64 vrstev, fázové kódování AP, PAT faktor 2, FOV 256 mm). Tímto protokolem bylo vyšetřeno 8 nemocných a jeden zdravý proband.

Druhým protokolem (protokol 2) byla vyšetřena většina zkoumaného souboru (n = 41). Vyšetření probíhalo na 3 T MR tomografu Magnetom Skyra se 64 kanálovou cívkou Head/Neck 64 (Siemens, Erlangen, Německo). Zahrnoval 3D T1 vážené obrazy (MP-RAGE, TR 2400 ms, TE 3,93 ms, velikost voxelu 0,7 x 0,7 x 0,7 mm, flip angle 8°, fázové kódování AP, PAT faktor 2, sagitální orientace, FOV 224 mm), 3D T2 vážené obrazy (SPACE, TR 3200 ms, TE 565 ms, velikost voxelu 0,7 x 0,7 x 0,7 mm, fázové kódování AP, PAT faktor 2, sagitální orientace, FOV 224 mm), 3D T2-FLAIR sekvenci (SPACE, TR 5000 ms, Te 387

ms, TI 1800 ms, velikost voxelu 0,9 x 0,9 x 0,9 mm, fázové kódování AP, PAT faktor 3, FOV 230 mm), resting-state fMRI BOLD sekvenci (GE EPI, TR 2000 ms, TE 30 ms, velikost voxelu 3 x 3 x 3 mm, flip angle 90°, fázové kódování AP, transverzální orientace, FOV 192 mm, 300 měření) a DWI obrazy (EPI DWI, TR 8300 ms, TE 102 ms, velikost voxelu 2,2 x 2,2 x 2,2 mm, 4 b = 0 obrazy, 64 difúzně vážených směrů s b faktorem 1000 s/mm², 64 difúzně vážených směrů s b faktorem 2500 s/mm², 46 vrstev, fázové kódování AP, PAT faktor 2, FOV 196 mm). Tímto protokolem bylo vyšetřeno 18 nemocných a 23 zdravých probandů.

U obou protokolů morfologické sekvence zahrnovaly celý objem mozku, DWI a fMRI obrazy byly zarovnané s vertexem mozku a obvykle nezachycovaly v celém rozsahu struktury zadní jámy lební či část temporálních laloků.

3.3 Track-based spatial statistics analýza frakční anizotropie

3.3.1 Vyšetřovaný soubor a náběr dat

Do analýzy bylo zařazeno 8 osob FESZ vyšetřených protokolem 1, 15 osob FESZ vyšetřených protokolem 2, jeden proband HC vyšetřený protokolem 1 a 22 probandů HC vyšetřených protokolem 2. Průměrný věk pacientů v souboru byl v době vyšetření 26,0 let, medián věku pacientů činil 25 let. Průměrný věk kontrolní skupiny byl 25,6 let, medián věku činil 26 let. Oba soubory zahrnovaly po 13 mužích a 10 ženách. Demografické charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 2.

Tab. 2: Demografického údaje osob zařazených do TBSS analýzy FA

	pacienti	kontrolní soubor
	n = 23	n = 23
podíl mužů/žen	13/10	13/10
protokol 1 (podíl mužů a žen)	8 (5/3)	1 (1/0)
protokol 2 (podíl mužů a žen)	15 (8/7)	22 (12/10)
průměrný věk [roky] (s.d.)	26	25,6
medián věku [roky]	25	26
průměrné dosažené vzdělání [roky] (s.d.)	13,2 (2,5)	17,2 (1,7)
průměrná doba od začátku hospitalizace [dny] (s.d.)	16,7 (9,3)	-
nejnižší a nejvyšší věk [roky]	17 - 47	21 - 32

Pro TBSS analýzu FA byla využita DWI data probandů vyšetřených protokolem 1 i protokolem 2. U probandů vyšetřených protokolem 1 byly využity obrazy $b = 0$ a $b = 900$ s/mm², u probandů vyšetřených protokolem 2 obrazy $b = 0$ a $b = 1000$ s/mm². Nebyly užity obrazy $b = 2500$ s/mm² protokolu 2.

3.3.2 Zpracování dat

Byla provedena vizuální kontrola naměřených dat, při níž byly vyloučeny významné pohybové artefakty a byly vyřazeny směry difúze s výrazným výpadkem signálu. Proběhlo odstranění šumu pomocí algoritmu využívající teorii náhodných matic (172) implementovaném v softwarovém balíku MRtrix (173), odstranění vlivu vířivých proudů, pohybu subjektu a nahrazení vrstev se ztrátou signálu (nástroj eddy (174) jako komponenta FSL (99)). Pomocí balíku MRtrix byly stanoveny difúzní tenzory a vytvořeny mapy frakční anizotropie pro každý vyšetřovaný subjekt. V první fázi TBSS analýzy proběhla prostorová normalizace dat do MNI152 prostoru (100) k zajištění prostorové korespondence mezi mozky jednotlivých subjektů. V dalším kroku byla provedena projekce individuálních hodnot FA do skeletonu FMRIB58_FA, který je součástí softwarového balíku FSL. Prahová hodnota FA pro oříznutí periferních částí skeletonu byla stanovena na 0,2, v souladu s doporučením autorů softwarového nástroje (91).

3.3.3 Statistická analýza

Statistická voxel-wise analýza hodnot FA projikovaných na voxely skeletonu proběhla pomocí nástroje Randomise v2.9 (175), který je součástí balíku FSL. Byla provedena metodou obecného lineárního modelu formulovaného do dvouvýběrového t-testu s použitím kontrastů $HC > FESZ$ a $FESZ > HC$. Pro odhad rozdělení hodnoty testované statistiky při nulové hypotéze byla použita permutační metoda s 5000 permutacemi pro každý kontrast. Při každé permutaci byla detekována maximální hodnota testovací statistiky přes celý skeleton. Tento přístup zajistil efektivní korekci na vícenásobná porovnání přes všechny voxely ve skeletonu, tudíž výsledné p-hodnoty jsou korigované na tzv. family-wise error (FWE) rate. Ke zvýšení statistické citlivosti na prostorově spojitý efekt byla použita metoda threshold-free cluster enhancement (TFCE)(176). P-hodnoty testovací statistiky byly prahovány na $p < 0,05$ a výsledné signifikantní voxely byly anatomicky identifikovány dle atlasu ICBM-DTI-81 (177) zahrnujícího 48 oblastí bílé hmoty mozkové (91).

3.4 Fixel-based analýza

3.4.1 Vyšetřovaný soubor a náběr dat

Do fixel-based analýzy bylo zařazeno 16 osob FESZ a 22 probandů v kontrolní skupině. Všechny osoby byly vyšetřeny protokolem 2. Skupina pacientů měla průměrný věk 26,5 let a medián věku 25, zahrnovala 9 mužů a 7 žen ve věkovém rozmezí od 17 do 47 let. Průměrný věk kontrolní skupiny zahrnující 12 mužů a 10 žen byl 25,6 let, medián věku 25,5 let. V kontrolní skupině se věk probandů pohyboval v rozmezí od 21 do 32 let. Demografické údaje souboru jsou souhrnně uvedeny v tabulce 3. Pro FBA byly využity DWI obrazy probandů vyšetřených protokolem 2 s difúzními gradienty $b = 0$, $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ a $b = 2500 \text{ s/mm}^2$.

Tab. 3: Demografického údaje osob zařazených do FBA

	pacienti n = 16	kontrolní soubor n = 22
protokol 2 (podíl mužů a žen)	9/7	12/10
průměrný věk [roky] (s.d.)	26,5 (7,2)	25,6 (3,5)
medián věku [roky]	25	25,5
průměrné dosažené vzdělání [roky] (s.d.)	13,1 (2,2)	17,5 (1,6)
průměrná doba od začátku hospitalizace [dny] (s.d.)	16,3 (9,3)	-
nejnižší a nevyšší věk [roky]	17 - 47	21 - 32

3.4.2 Zpracování dat

Zpracování dat bylo provedeno pomocí softwarového balíku MRtrix (verze 3.0.1, (173)). Jednotlivé kroky respektovaly doporučení autorů uvedená v dokumentaci softwaru. V rámci preprocessingu DWI dat proběhlo odstranění šumu pomocí algoritmu využívající teorii náhodných matic (172) a odstranění Gibbsových artefaktů (178). Dále bylo provedeno odstranění vlivu vířivých proudů, pohybu subjektu a nahrazení vrstev se ztrátou signálu pomocí nástroje eddy (174) (komponenta balíku FSL (99)) s využitím slice-to-volume motion modelu (179). V dalším kroku byla provedena bias-field korekce (180).

Při vlastní fixel-based analýze byla nejprve stanovena charakteristika signálu bílé hmoty mozkové, šedé hmoty mozkové a mozkomíšního moku (181). Rozlišení DWI dat bylo zvýšeno na izometrickou velikost voxelu 1,25 mm. Obrazy orientace distribuce vláken bílé hmoty (fiber orientation distribution, FOD) byly vytvořeny s využitím multi-tissue constrained spherical deconvolution techniky a za využití charakteristik signálu jednotlivých tkání získaných v předchozích krocích. 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, 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 matrix založená na fixel-fixel konektivité stanovené při traktografii.

3.4.3 Statistická analýza

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 (182) pomocí nástroje `fixelcfestats` integrovaného v balíku MRtrix s využitím obecného lineárního modelu pro kontrast $HC > FESZ$ a $HC < FESZ$. Počet permutací byl ponechán na přednastavené hodnotě 5000. Při analýze byl formou kovariáty zohledněn věk probandů. Výsledné p-hodnoty jsou korigované na FWE a jsou prahovány na $p < 0,05$.

3.5 Voxel-based analýza frakční anizotropie probandů zahrnutých do FBA analýzy

Pro korelaci rozsahu změn metrik FBA s FA byla provedena VBA analýza FA.

3.5.1 Vyšetřovaný soubor a náběr dat

Do voxel-based analýzy byl zařazen stejný soubor probandů jako pro FBA analýzu (viz tabulka 3). Byly využity DWI obrazy probandů vyšetřených protokolem 2 s difúzními gradienty $b = 0 \text{ s/mm}^2$ a $b = 1000 \text{ s/mm}^2$.

3.5.2 Zpracování dat

Zpracování dat bylo provedeno pomocí softwarového balíku MRtrix (verze 3.0.1, (173)). Při preprocessingu DWI bylo provedeno odstranění šumu pomocí algoritmu využívající teorii náhodných matic (172) a odstranění Gibbsových artefaktů (178). Dále bylo provedeno odstranění vlivu vířivých proudů, pohybu subjektu a nahrazení vrstev se ztrátou signálu pomocí nástroje `eddy` (174) (komponenta balíku FSL (99)) s využitím slice-to-volume motion modelu (179). Následně byly z takto upravených dat pomocí příkazu `tensor2metric` vytvořeny skalární mapy FA. V dalším kroku byl vytvořen pro studii specifický obrazový templát na který byla připravená data registrována.

3.5.3 Statistická analýza

Mapy frakční anizotropie byly vyhlazeny pomocí příkazu `mrfilter` (3 mm full width at half maximum, FWHM). Statistická analýza byla provedena pomocí nástroje `mrclusterstats` za

využití obecného lineárního modelu pro kontrast $HC > FESZ$. Počet permutací byl stanoven na 5000.

3.6 TBSS analýza frakční anizotropie probandů zahrnutých do FBA analýzy

Pro posouzení vlivu způsobu zpracování dat a charakteru zařazeného souboru na výsledky FBA a VBA FA byla provedena TBSS analýza s využitím dvou variant zpracování vstupních dat. První varianta využívá stejný preprocessing jako původní TBSS analýza v kapitole 3.3.2, druhá varianta vychází ze zpracování dat pro FBA analýzu (viz kapitola 3.4.2). Analýza TBSS a statistická analýza proběhly u obou způsobů zpracování dat identicky.

3.6.1 Vyšetřovaný soubor a náběr dat

Do této TBSS analýzy byl zařazen stejný soubor probandů jako při FBA analýze, tedy 16 osob FESZ a 22 osob HC – viz tabulka 3. Všichni byli vyšetřeni pomocí protokolu 2.

3.6.2 Preprocessing 1

Byla provedena vizuální kontrola naměřených dat, při níž byly vyloučeny významné pohybové artefakty a byly vyřazeny směry difúze s výrazným výpadkem signálu. Proběhlo odstranění šumu pomocí algoritmu využívající teorii náhodných matic (172) implementovaném v MRtrix package (173), odstranění vlivu vířivých proudů, pohybu subjektu a nahrazení vrstev se ztrátou signálu (nástroj eddy (174)). Byly extrahovány obrazy s difúzním vážením $B = 0 \text{ s/mm}^2$ a $B = 1000 \text{ s/mm}^2$. Pomocí balíku MRtrix byly stanoveny difúzní tenzory a vytvořeny mapy frakční anizotropie pro každý vyšetřovaný subjekt (91).

3.6.3 Preprocessing 2

Při druhé variantě preprocessingu proběhlo odstranění šumu pomocí algoritmu využívající teorii náhodných matic (172) a odstranění Gibbsových artefaktů (178). Dále odstraněny artefakty způsobené vlivem vířivých proudů, pohybu subjektu a nahrazení vrstev se ztrátou signálu pomocí nástroje eddy (174) s využitím slice-to-volume motion modelu (179). Byly extrahovány obrazy s difúzním vážením $B = 0 \text{ s/mm}^2$ a $B = 1000 \text{ s/mm}^2$.

3.6.4 TBSS a statistická analýza

V první fázi TBSS analýzy proběhla prostorová normalizace dat do MNI152 prostoru (100) k zajištění prostorové korespondence mezi mozky jednotlivých subjektů. V dalším kroku byla provedena projekce individuálních hodnot FA do skeletonu FMRIB58_FA, který je součástí softwarového balíku FSL. Prahová hodnota FA pro oříznutí periferních částí skeletonu byla stanovena na 0,2, v souladu s doporučením autorů softwarového nástroje (91).

Statistická voxel-wise analýza hodnot FA projikovaných na voxely skeletonu proběhla pomocí nástroje Randomise v2.9 (175), který je součástí balíku FSL. Byla provedena metodou obecného lineárního modelu formulovaného do dvouvýběrového t-testu s použitím kontrastů $HC > FESZ$ a $FESZ > HC$. Pro odhad rozdělení hodnoty testované statistiky při nulové hypotéze byla použita permutační metoda s 5000 permutacemi pro každý kontrast. Ke zvýšení statistické citlivosti na prostorově spojitý efekt byla použita metoda TFCE (176). P-hodnoty testovací statistiky byly prahovány na $p < 0,05$ a výsledné signifikantní voxely byly anatomicky identifikovány dle atlasu ICBM-DTI-81 zahrnujícího 48 oblastí bílé hmoty mozkové (91).

3.7 Surface-based morfometrie

3.7.1 Vyšetřovaný soubor

Do surface-based morfometrické analýzy bylo zařazeno 15 osob FESZ vyšetřených protokolem 2 a 19 HC vyšetřených protokolem 2. Skupina pacientů měla průměrný věk 26,5 let a zahrnovala 8 mužů a 7 žen ve věkovém rozpětí 17 až 47 let, medián věku 25 let. Kontrolní soubor obsahoval 11 mužů a 8 žen s průměrným věkem 25,0 let v rozpětí od 21 do 32 let, medián věku 24 let. Demografické charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 4 (113).

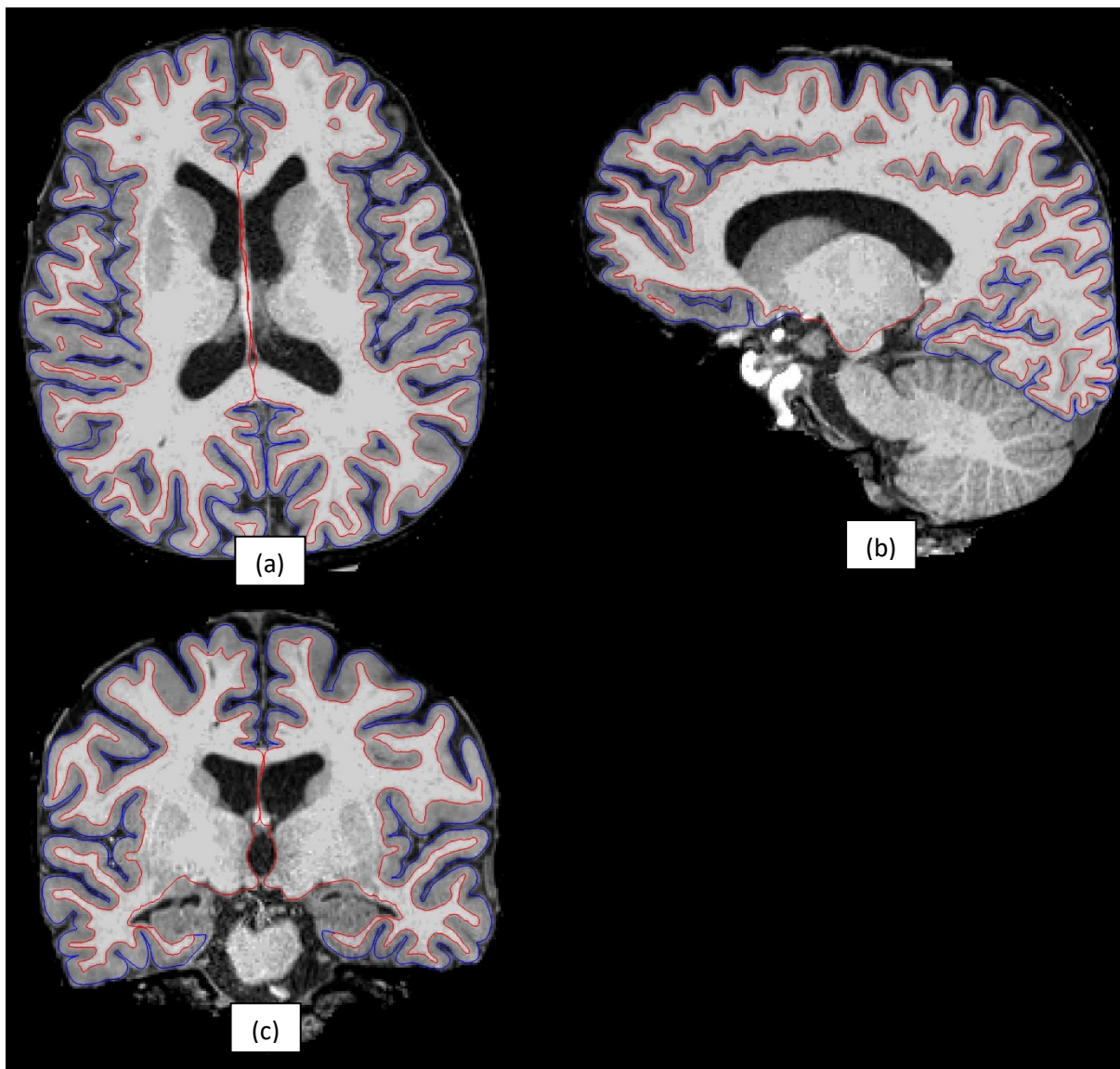
Tab. 4: Demografického údaje osob zařazených do SBM analýzy

	pacienti n = 15	kontrolní soubor n = 19
protokol 2 (podíl mužů a žen)	8/7	11/8
průměrný věk [roky] (s.d.)	26,5 (7,4)	25,42 (3,8)
medián věku [roky]	25	24
průměrné dosažené vzdělání [roky] (s.d.)	13,2 (2,3)	17 (1,6)
průměrná doba od začátku hospitalizace [dny] (s.d.)	16,87 (9,3)	-
nejnižší a nevyšší věk [roky]	17 - 47	21 - 32

3.7.2 Zpracování dat

Radiologem byla provedena vizuální kontrola dat, při které byly vyloučeny významné obrazové artefakty. Obrazová data byla zpracována pomocí softwarového balíku Freesurfer (verze 7.1.0, (183)). Zde integrované automatizované kroky zahrnovaly normalizaci signálu T1 obrazů (184), prostorovou registraci na MNI305 atlas, odstranění okolních struktur (185) a segmentaci kortikálních a subkortikálních struktur mozku (186,187). Následně software identifikoval povrch rozhraní šedé a bílé hmoty a rozhraní šedé hmoty kortexu a mozkomíšního moku (piální povrch) (188). Pro zpřesnění stanovení piálního povrchu byly využity T2 obrazy. Stanovené povrchy byly automaticky topologicky korigovány (189). Jejich mapy byly transformovány do sférického atlasu (190) a parcelovány s ohledem na jejich gyrální strukturu (191). Při zpracování dat byla zachováno originální prostorové rozlišení T1 obrazů (113).

Stanovené povrchy byly podrobeny vizuální inspekci a korigovány dle instrukcí autorů softwaru. Výsledkem zpracování byly mapy tloušťky šedé hmoty mozkové a její plochy. Použitá metodika umožňuje analýzu celého rozsahu kortexu s výjimkou mozečku a meziálních temporálních struktur (Obr. 5) (113).



Obr. 5 a – c: Axiální (a), sagitální (b) a koronální (c) rekonstrukce se zobrazením rozhraním šedé a bílé hmoty mozkové (červeně) a povrch neokortexu (modře).

3.7.3 Statistická analýza

Pro oba typy map (mapy tloušťky kortexu a mapy plochy kortexu) bylo provedeno vyhlazení Gaussovým filtrem (10 mm FWHM). Statistická analýza byla provedena pomocí nástroje `mri_glmfit` integrovaného v balíku Freesurfer metodou obecného lineárního modelu se zohledněním vlivu věku. Pro mapy plochy kortexu byl navíc zohledněn intrakraniální objem (113).

Pro každou metriku proběhla analýza formou dvouvýběrového T-testu, zvláště pro každou hemisféru, s použitím kontrastu $HC > FESZ$ a $FESZ > HC$. Pro odhad rozdělení hodnoty testované statistiky při nulové hypotéze byla použita permutační metoda s 5000

permutacemi pro každý kontrast. Vertex-wise/cluster-forming prahování bylo stanoveno na $p < 0,01$. Za statisticky signifikantní byly podkládány clustery s cluster-wise probability (CWP) $p < 0,05$ (113).

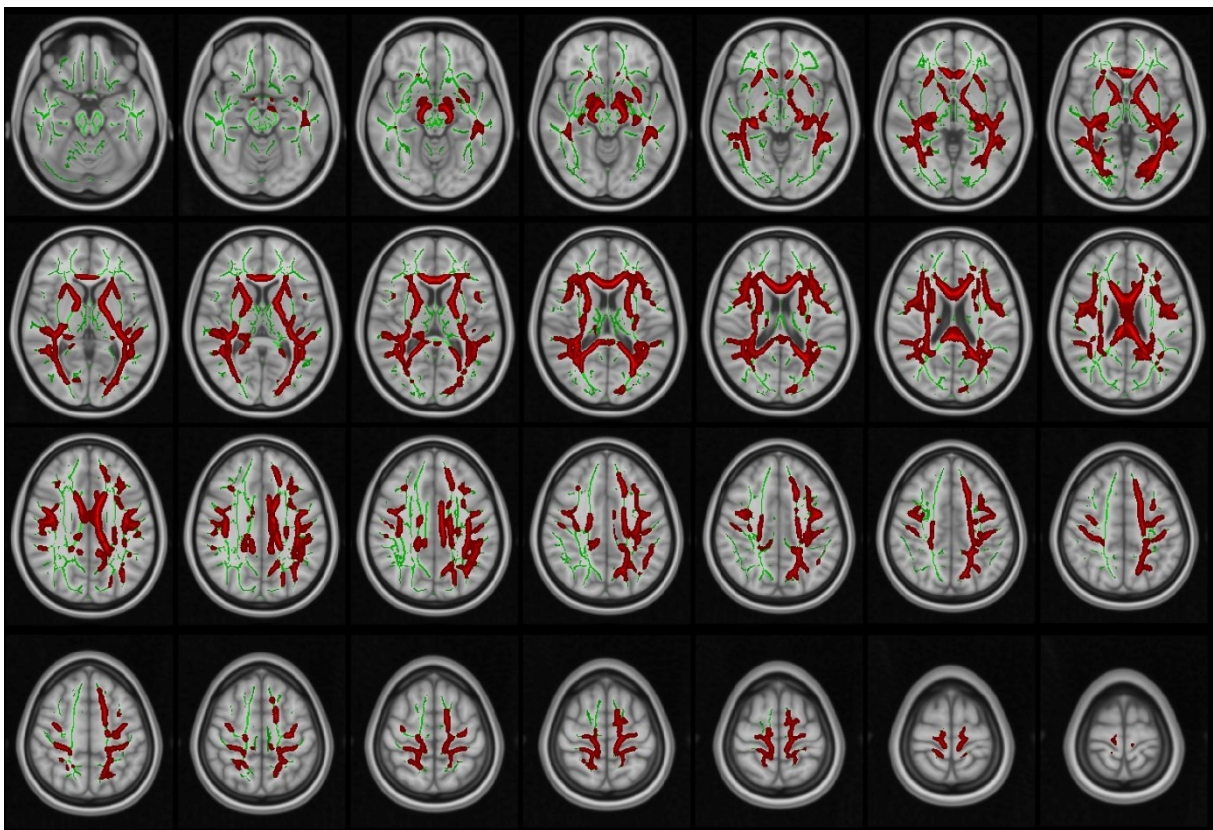
4 Výsledky

Výsledky jsou prezentovány odděleně pro jednotlivé druhy analýzy v stejném pořadí jako v kapitole 3.

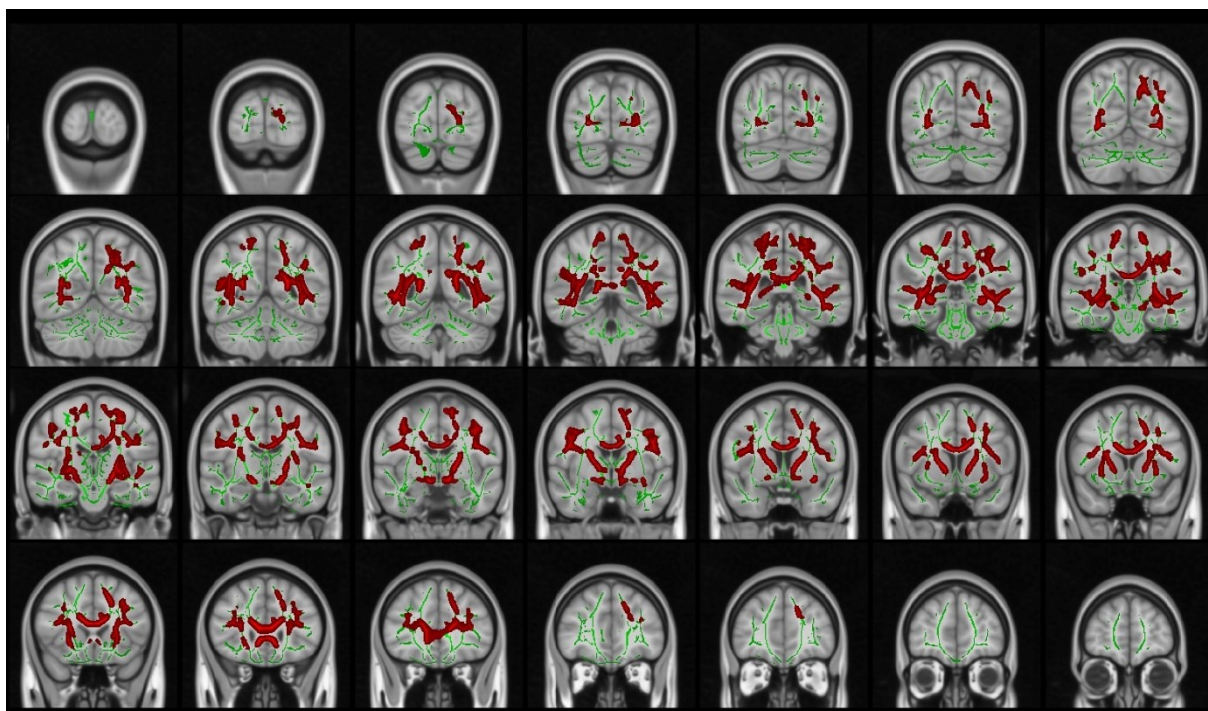
4.1 Track-based spatial statistics analýza

Byly nalezeny rozsáhlé oblasti poklesu FA v bílé hmotě mozku bilaterálně u skupiny FESZ při srovnání s HC, na hladině významnosti $p < 0,05$ (Obr. 6 a - c). Tyto oblasti dle atlasu bílé hmoty mozku ICBM-DTI-81 zahrnují corpus callosum (genu, corpus i splenium), pedunculus cerebri bilaterálně, obě raménka capsula interna (CI) bilaterálně, retrolentikulární segmenty CI bilaterálně, corona radiata bilaterálně, radiatio posterior thalami bilaterálně, stratum sagittale bilat., capsula externa bilat., cingulum vlevo, fornix (crus) / stria terminalis bilat., fasciculus longitudinalis superior bilat. a fasciculus uncinatus vlevo (91). Výpis charakteristik nalezených clusterů je uveden v tabulce 5. Celkem bylo pro kontrast FESZ < HC nalezeno 33418 statisticky signifikantních voxelů.

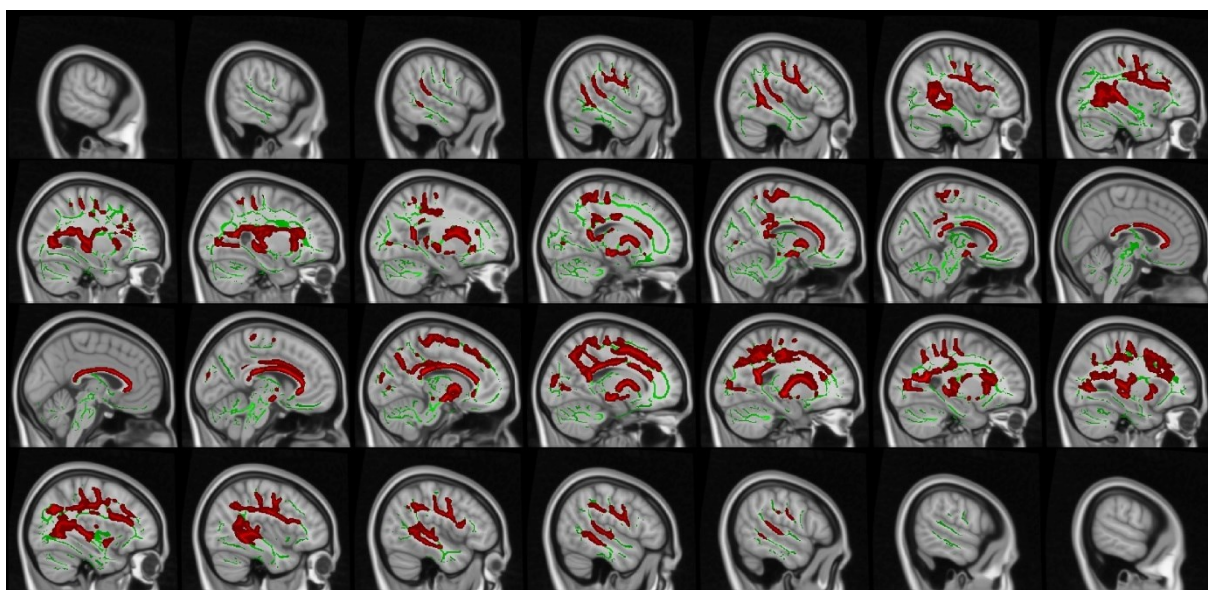
Nebyly nalezeny žádné oblasti statisticky významného snížení FA u HC vůči FESZ ($p = 0,05$).



(a)



(b)



(c)

Obr. 6 a – c: Oblasti statisticky významného poklesu FA u pacientů po první epizodě schizofrenie při srovnání s kontrolní skupinou zdravých osob v axiální (a), koronální (b) a sagitální (c) rovině. Červenou barvou jsou vyznačeny oblasti poklesu FA při $p < 0.05$. Výsledky jsou zobrazeny na skeletu FA (zeleně) ve standardním radiologickém zobrazení, pro lepší přehlednost jsou zvýrazněny pomocí skriptu `tbss_fill` (součást FSL).

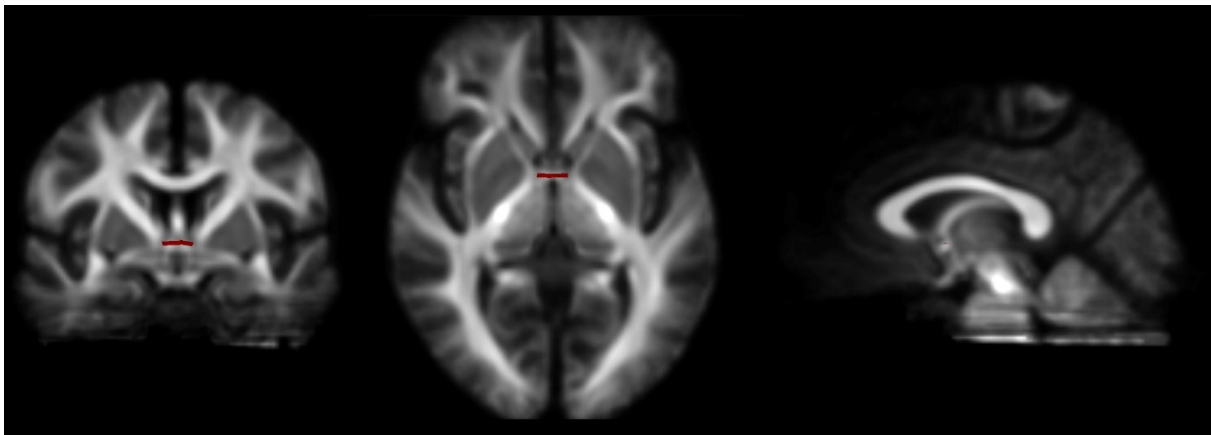
Tab. 5: Výpis statisticky významných clusterů TBSS analýzy pro kontrast FESZ < HC

číslo clusteru	počet voxelů v clusteru	MAX	MAX X voxely	MAX Y voxely	MAX Z voxely	COG C voxely	COG Y voxely	COG Z voxely
1	21974	0,996	85	157	78	112	109	95
2	5927	0,988	55	153	89	61,2	121	102
3	5517	0,985	55	84	83	57,2	87,5	79,1

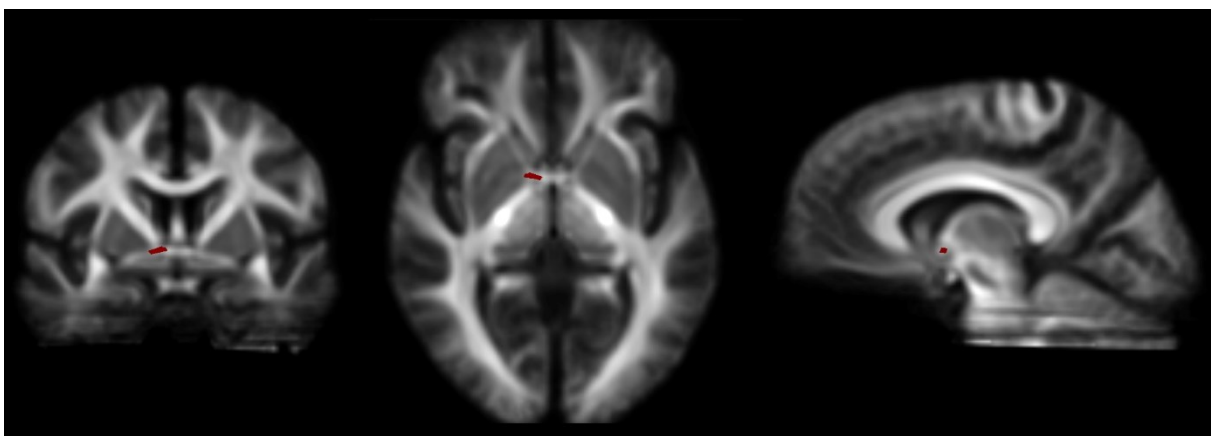
Legenda tabulky 5: Výpis statisticky významných clusterů ($p < 0,05$) nalezených pomocí TBSS analýzy odpovídající poklesu FA u skupiny FESZ oproti HC. (MAX) maximum "intenzity" v clusteru, (MAX X, Y a Z) souřadnice "maxima intenzity" ve standardním prostoru, (COG X, Y a Z) souřadnice "centre of gravity", tj. centra clusteru váženého vzhledem k "intenzitě" statistické významnosti uvnitř clusteru.

4.2 Fixel-based analýza

Pro parametr denzity svazku vláken bílé hmoty (FD) bylo nalezeno celkem 5 statisticky významných fixelů s poklesem FD u nemocných oproti kontrolní skupině. Všechny tyto fixely leží v oblasti commissura anterior (Obr. 7 a, b).



(a)



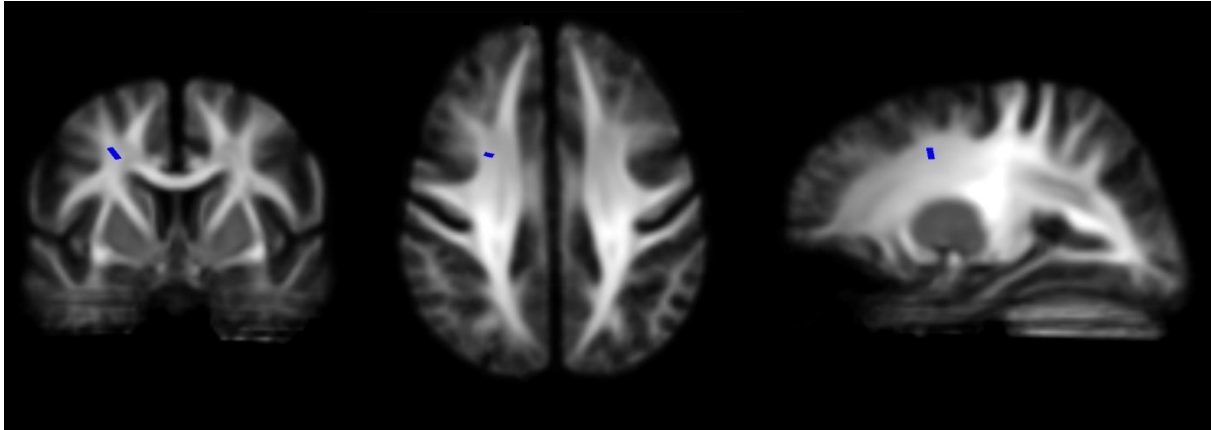
(b)

Obr. 7 a, b: 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 5 fixelů uložených v centrální části commisura anterior a v její pravostranné části. Pro lepší přehlednost byly nalezené fixely (na obrázku červeně) pomocí nástroje mrview zesíleny a pětinasobně zvětšeny.

Nebyly nalezeny statisticky významné oblasti s poklesem průřezu svazku vláken bílé hmoty u nemocných oproti kontrolní skupině.

Pro kombinovanou metriku denzity a průřezu svazku bílé hmoty byl nalezen jeden statisticky významný fixel v bílé hmotě frontální části pravostranného centrum semiovale (Obr. 8).

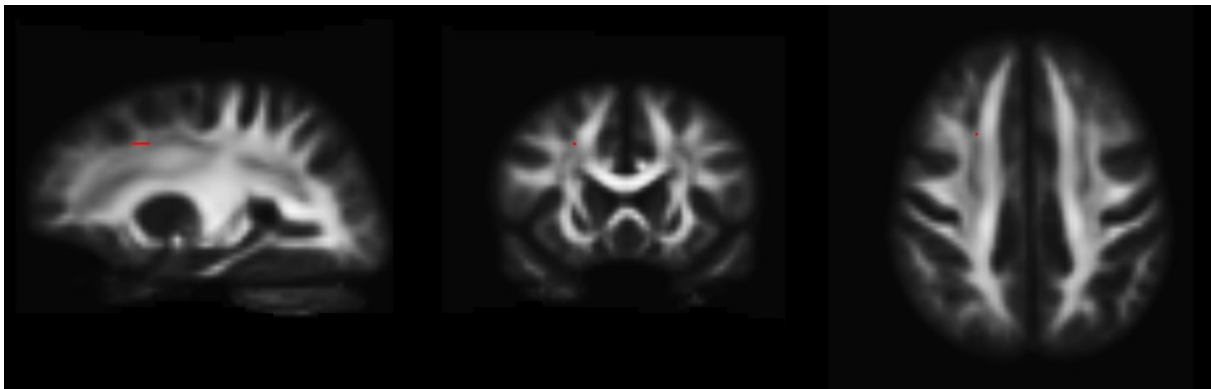
Pro kontrast FESZ > HC nebyly nalezeny statisticky významné fixely ani pro jednu z metrik FBA.



Obr. 8: 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 zesílen a pětinasobně zvětšen.

4.3 Voxel-based analýza frakční anizotropie

Při VBA analýze byl u nemocných vůči kontrolní skupině nalezen ojedinělý velmi drobný cluster poklesu FA v subkortikální bílé hmotě P frontálního laloku (Obr. 9).



Obr. 9: Statisticky významné voxely nalezené při VBA analýze FA pro kontrast FSEZ < HC (červeně, zleva v sagitální, koronální a axiální rovině). Pro lepší viditelnost byla tato oblast v obrazovém editoru trojnásobně zvětšena.

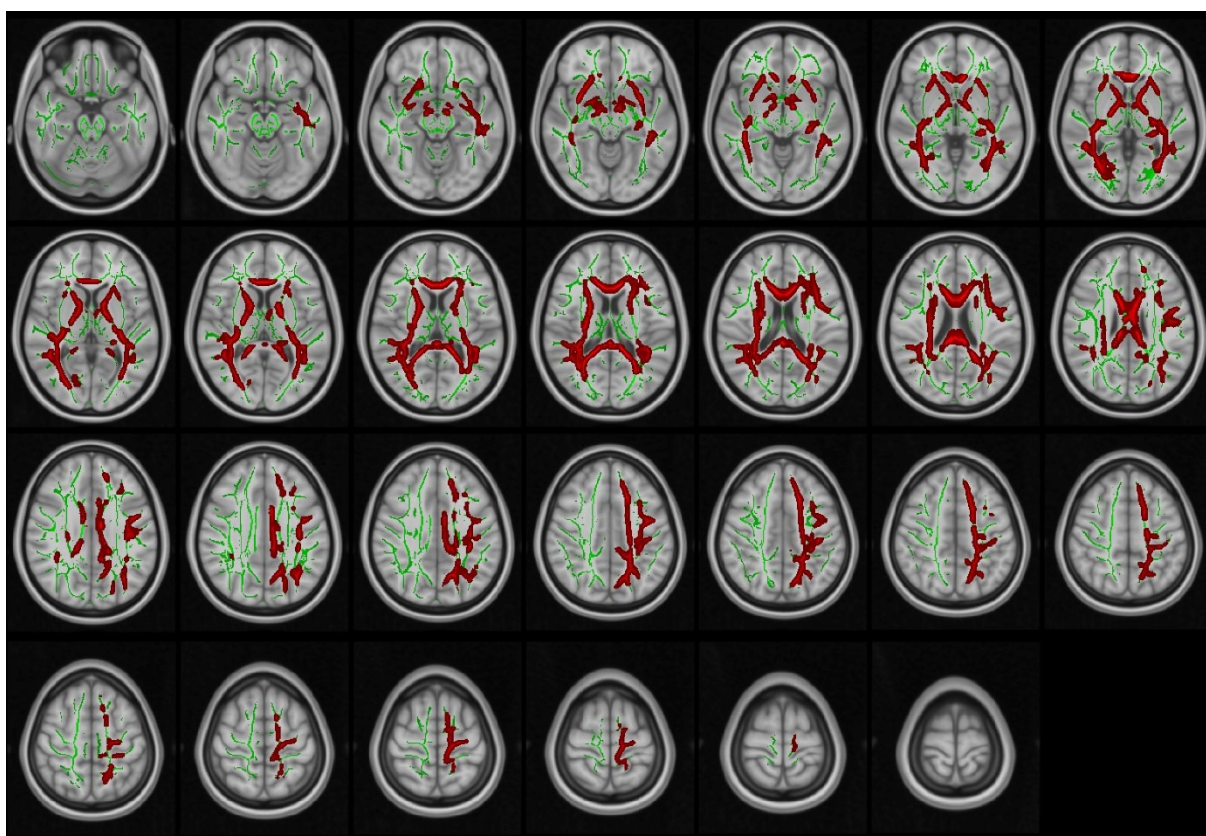
4.4 TBSS analýza frakční anizotropie probandů zahrnutých do FBA analýzy

TBSS analýza probandů zahrnutých do FBA byla provedena s využitím dvou typů preprocessingu dat.

4.4.1 Preprocessing 1

Byly nalezeny vícečetné spojité oblasti statisticky významného poklesu frakční anizotropie u nemocných oproti zdravým probandům (Obr. 10, tabulka 6). Tyto oblasti dle atlasu bílé hmoty mozkové ICBM-DTI-81 zahrnují corpus callosum (genu, corpus i splenium), tělo fornixu, pedunculus cerebri bilaterálně, obě raménka capsula interna bilaterálně (více vprav), retrolentikulární segmenty CI bilaterálně, corona radiata bilaterálně, radiatio posterior thalami bilaterálně, stratum sagittale bilat., capsula externa bilat., cingulum vlevo, fornix (crus) / stria terminalis bilat., fasciculus longitudinalis superior bilat. a fasciculus uncinatus vlevo. Celkově šlo o 23844 voxelů.

Nebyly nalezeny žádné statisticky významné oblasti poklesu FA u zdravých osob oproti skupině FESZ.



Obr. 10 – V axiální rovině zobrazené oblasti statisticky významného poklesu FA u pacientů po první epizodě schizofrenie vyšetřených protokolem 2 při srovnání s kontrolní skupinou zdravých osob vyšetřených protokolem 2 s využitím preprocessingu 1. Červenou barvou jsou vyznačeny oblasti poklesu FA při $p < 0.05$. Výsledky jsou zobrazeny na skeletonu FA

(zeleně) ve standardním radiologickém zobrazení, pro lepší přehlednost jsou zvýrazněny pomocí skriptu `tbss_fill`.

Tab. 6: Výpis statisticky významných clusterů TBSS analýzy pro kontrast FESZ < HC

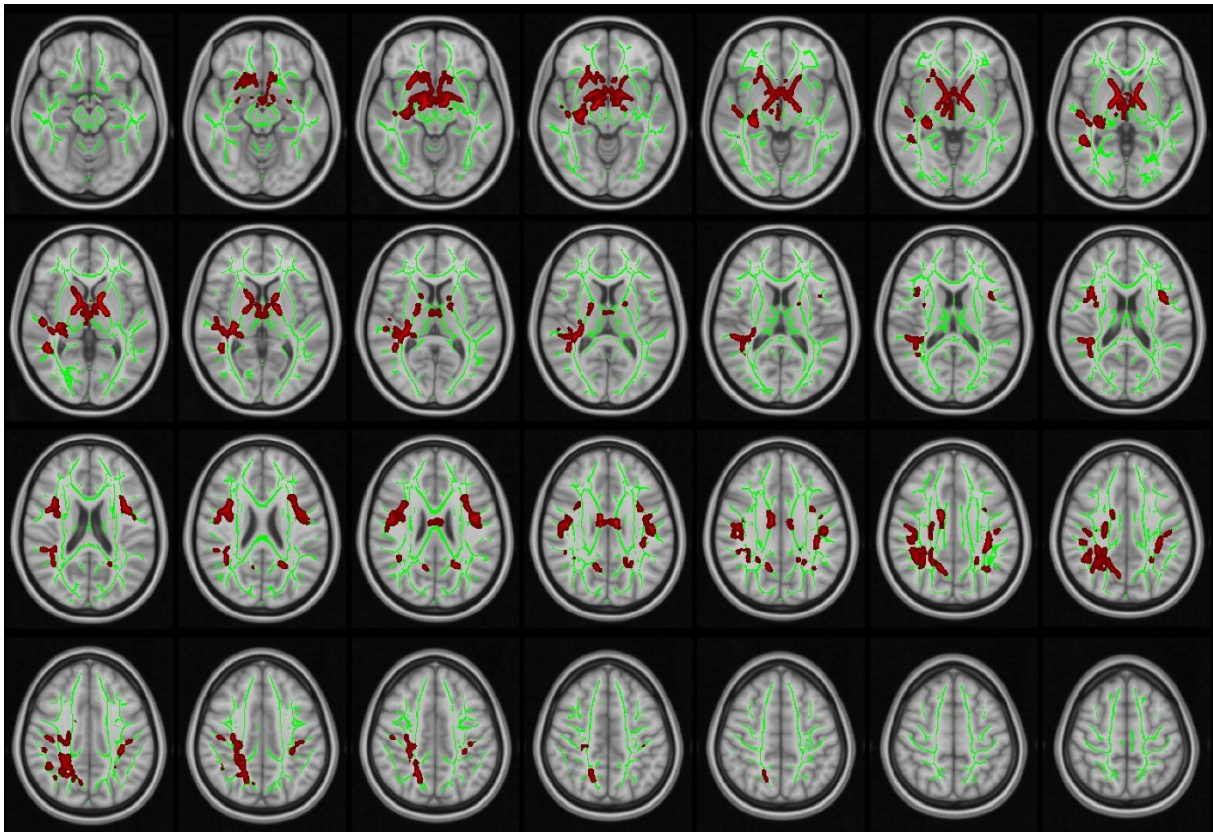
číslo clusteru	počet voxelů v clusteru	MAX	MAX X	MAX Y	MAX Z	COG C	COG Y	COG Z
3	16692	0.987	85	155	80	109	110	95.8
2	7147	0.982	57	79	85	61.2	99.4	79.5
1	5	0.95	131	74	107	131	73.6	108

Legenda tabulky 6: Výpis statisticky významných clusterů ($p < 0,05$) nalezených pomocí TBSS analýzy odpovídající poklesu FA u skupiny FESZ oproti HC. MAX odpovídá maximu "intenzity" v clusteru, MAX X, Y a Z souřadnicím "maxima intenzity" ve standardním prostoru uvedeným ve voxelích, COG X, Y a Z souřadnicím "centre of gravity", tj. souřadnicím centra clusteru váženého vzhledem k "intenzitě" statistické významnosti uvnitř clusteru (vox.).

4.4.2 Preprocessing 2

Byly nalezeny vícečetné oblasti statisticky významného poklesu FA u skupiny FESZ oproti HC (Obr. 11, tabulka 7). Tyto oblasti dle atlasu bílé hmoty mozkové ICBM-DTI-81 zahrnují corpus callosum (genu, corpus i splenium), pedunculus cerebri bilaterálně, obě raménka capsula interna bilaterálně (více vpravo), retrolentikulární segmenty CI bilaterálně, corona radiata bilaterálně, radiatio posterior thalami vpravo, stratum sagittale vpravo, capsula externa vpravo, fornix (crus) / stria terminalis vpravo a fasciculus longitudinalis superior bilaterálně. Celkově jde o 8397 voxelů.

Nebyly nalezeny žádné statisticky významné oblasti poklesu FA u zdravých osob oproti skupině FESZ.



Obr. 11: V axiální rovině zobrazené oblasti statisticky významného poklesu FA u pacientů po první epizodě schizofrenie vyšetřených protokolem 2 při srovnání s kontrolní skupinou zdravých osob vyšetřených protokolem 2 s využitím preprocessingu 2. Červenou barvou jsou vyznačeny oblasti poklesu FA při $p < 0.05$. Výsledky jsou zobrazeny na skeletu FA (zeleně) ve standardním radiologickém zobrazení, pro lepší přehlednost jsou zvýrazněny pomocí skriptu `tbss_fill`.

Tab. 7: Výpis statisticky významných clusterů TBSS analýzy pro kontrast FESZ < HC

číslo clusteru	počet voxelů v clusteru	MAX	MAX X	MAX Y	MAX Z	COG X	COG Y	COG Z
1	3234	0.978	102	131	64	87	129	67.7
2	1672	0.962	49	82	85	52	95.5	77
3	1242	0.955	76	67	105	64	80.1	108
4	883	0.961	52	135	91	48.1	120	98.4
5	724	0.958	132	131	88	129	124	97.1
6	256	0.958	125	95	107	124	94.1	107
7	229	0.952	93	116	98	84.2	119	102
8	120	0.951	111	73	94	112	73	99.2
9	29	0.95	124	67	104	124	67.4	105
10	5	0.95	118	76	108	117	77.4	108
11	3	0.95	111	87	103	111	88	103

Legenda tabulky 7: Výpis statisticky významných clusterů ($p < 0,05$) nalezených pomocí TBSS analýzy odpovídající poklesu FA u skupiny FESZ oproti HC. MAX odpovídá maximu "intenzity" v clusteru, MAX X, Y a Z souřadnicím "maxima intenzity" ve standardním prostoru uvedeným ve voxelích, COG X, Y a Z souřadnicím "centre of gravity", tj. souřadnicím centra clusteru váženého vzhledem k "intenzitě" statistické významnosti uvnitř clusteru (vox.).

4.5 Surface-based morfometrie

Pro oba sledované parametry (tloušťka kortexu a plocha kortexu) nebyly při surface-based analýze v rámci daného nastavení evaluačních parametrů nalezeny statisticky signifikantní clustery ($p < 0,05$) jak pro kontrast HC > FESZ, tak pro kontrast FESZ > HC. Seznam nalezených statisticky nevýznamných clusterů pro obě metriky je uveden v tabulce 8 (113). Na obr. 12 je ilustrativní zobrazení nalezených clusterů.

Tab. 8.1: Tloušťka kortexu pravé hemisféry, kontrast HC > FESZ

oblast kortexu	plocha (mm ²)	CWP
supramarginal	70.68	0.94567
rostral middle frontal	65.90	0.95586
precentral	54.64	0.97229
insula	53.03	0.97399
superiorfrontal	34.10	0.99189
superiorfrontal	33.17	0.99246
precuneus	24.31	0.99642
parahippocampal	15.31	0.99840
pars opercularis	11.67	0.99894

Tab. 8.2: Tloušťka kortexu levé hemisféry, kontrast HC > FESZ

oblast kortexu	plocha (mm ²)	CWP
postcentral	117.93	0.79115
superiorfrontal	78.57	0.91671
caudal middle frontal	39.04	0.98555
lingual	32.18	0.99135
supramarginal	20.71	0.99625
precuneus	17.66	0.99719
superior frontal	17.46	0.99725

Tab. 8.3: Plocha kortexu pravé hemisféry, kontrast HC > FESZ

oblast kortexu	plocha (mm ²)	CWP
superiorparietal	644.00	0.33875
inferiorparietal	185.32	0.80972
caudal middle frontal	100.99	0.91615
pericalcarine	53.24	0.96745
middle temporal	24.09	0.98664
lingual	0.81	0.99524

Tab. 8.4: Plocha kortexu levé hemisféry, kontrast HC > FESZ

Oblast kortexu	plocha (mm ²)	CWP
lingual	148.83	0.86939
pars opercularis	133.76	0.88737
cuneus	98.73	0.92785
pericalcarine	85.49	0.94105
precuneus	55.26	0.96853
lingual	40.49	0.97839
isthmus cingulate	29.83	0.98462
pericalcarine	16.41	0.99131
superiorparietal	7.25	0.99388

Legenda pro tabulky 8.1 - 8.4: Seznam nalezených clusterů pro hypotézu že tloušťka či plocha neokortexu je u zdravých osob vyšší než u schizofreniků po první epizodě onemocnění s regii dle Desikan-Killianyho atlasu. Statistická významnost (CWP) u žádného z clusterů nedosahuje $p < 0,05$.

Tab. 9.1: Tloušťka kortexu pravé hemisféry, kontrast FESZ > HC

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
lingual	143.71	0.72960
inferior parietal	119.47	0.81818
inferior temporal	94.32	0.89359
superior parietal	73.38	0.94202
precuneus	37.85	0.98914
lateral orbitofrontal	35.42	0.99094
middle temporal	17.81	0.99825
temporal pole	12.84	0.99891

Tab. 9.2: Tloušťka kortexu levé hemisféry, kontrast FESZ > HC

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
rostral anterior		
cingulate	112.70	0.83242
superior temporal	101.07	0.86608
superior parietal	60.28	0.96257
inferior temporal	43.33	0.98105
lingual	34.71	0.98918
lateral occipital	28.92	0.99246
temporal pole	23.50	0.99526
superior temporal	23.08	0.99543
supramarginal	19.35	0.99652
banks STS	17.36	0.99691

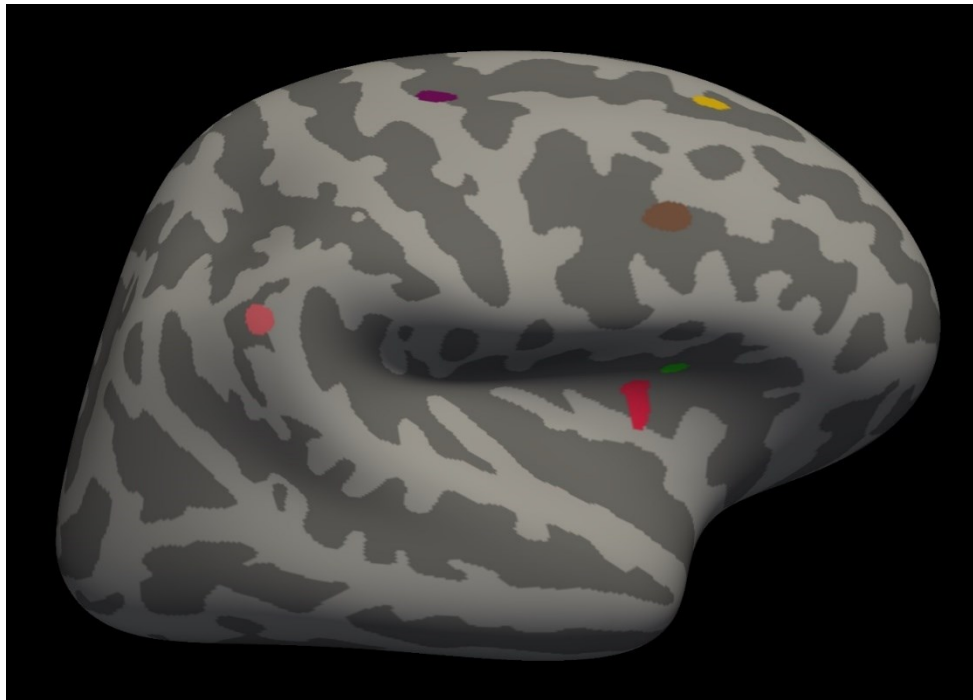
Tab. 9.3: Plocha kortexu pravé hemisféry, kontrast FESZ > HC

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
supramarginal	96.95	0.91809
superior temporal	47.09	0.96944
fusiform	10.92	0.98976

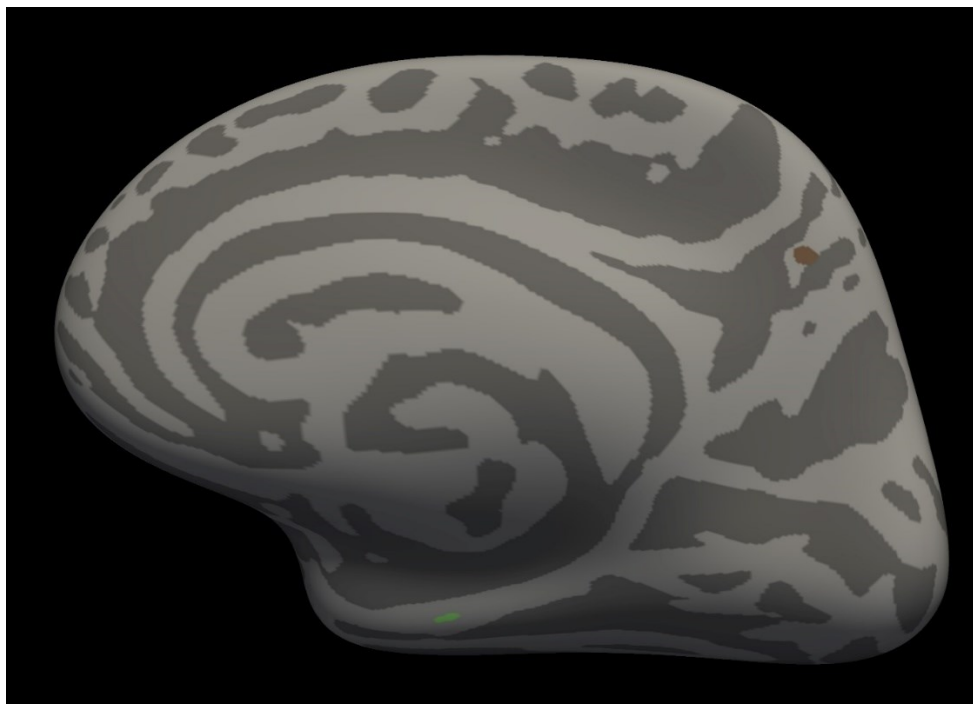
Tab. 9.4: Plocha kortexu levé hemisféry, kontrast FESZ > HC

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
entorhinal	165.53	0.83936
postcentral	132.00	0.87806
insula	39.50	0.97466
superior temporal	1.98	0.99404

Legenda pro tabulky 9.1 - 9.4: Seznam nalezených clusterů pro hypotézu že tloušťka či plocha neokortexu schizofreniků je po první epizodě onemocnění vyšší než u zdravých osob regii dle Desikan-Killianyho atlasu. Statistická významnost (CWP) u žádného z clusterů nedosahuje $p < 0,05$.



(a)



(b)

Obr. 12 a, b: Ilustrativní zobrazení clusterů poklesu tloušťky neokortexu (barevně) u FESZ při srovnání s HC na pravé hemisféře. Clustery jsou zobrazeny barevně na 3D modelu (model s vyrovnáním gyrální struktury – „inflated“) při pohledu na její laterální (a) a mediální (b) plochu. Žádný z těchto clusterů nedosáhl statistické významnosti $p < 0,05$.

5 Diskuze

Diskuze je rozdělena do kapitol zabývajících se jednotlivými typy použitých analýz. V závěrečné souhrnné části jsou diskutovány aspekty společné pro všechny použité typy analýzy a souvislosti nálezů použitých metod navzájem.

5.1 Track-based spatial statistics analýza

Obdobná metodika TBSS analýzy změn frakční anizotropie, jakou využívala naše studie, byla použita již u předchozích studií. Mezi jejich výsledky však panuje značná variabilita. Byly publikovány výsledky svědčící pro poškození rozsáhlých oblastí bílé hmoty mozkové (141,192–194), obdobně jako v naší studii. Naproti tomu jiní autoři našli poškození bílé hmoty mozkové omezeného rozsahu, limitované pouze na některé trakty (195–200). Tyto studie byly velikostí souboru srovnatelné nebo rozsáhlejší. Variabilitu těchto výsledků tedy nelze vysvětlit nedostatečnou velikostí souboru ani významně odlišnou metodikou. Oproti tomu studie s významně odlišnými výsledky jsou limitovány velikostí vzorku - Guo et al. (201) našli u relativně malého souboru ($n = 20$) menší oblasti poškození bílé hmoty mozkové lokalizované pouze v pravé mozkové hemisféře. U rovněž malého souboru pacientů ($n = 14$) nenalezli Lee et al (202) při použití podobné metodiky žádné oblasti poklesu FA (91).

Poškození mikrostruktury bílé hmoty mozkové reprezentované poklesem FA je rovněž popisováno jak u osob v prodromálním stadiu onemocnění (136), tak u blízkých příbuzných nemocných (146). Naše TBSS analýza FA podporuje domněnku, že bílá hmota mozková je již v časných stádiích onemocnění poškozená, a to prakticky difúzně, v celém vyšetřeném objemu mozku. Tyto změny jsou přítomny u nemocných ve velmi časném stadiu onemocnění (průměrná doba od hospitalizace při první epizodě schizofrenie 15,6 dne).

Ellison-Wright a Bullmore (129) v rozsáhlé ALE meta-analýze voxel-based DWI studií prokázali dvě oblasti signifikantního poklesu FA. Naše studie našla změny v blízkosti obou těchto oblastí. Vzhledem k odlišné metodice však přesné srovnání výsledků obou studií provést nelze. Porovnáme-li trakty probíhající oblastmi poškození nalezenými výše zmíněnou meta-analýzou a naší studií, nepozorujeme v našich výsledcích pokles FA fasciculus uncinatus vpravo a v cingulu vpravo, v ostatních uváděných traktech však pokles FA nalézáme (91).

Dosud sporný význam pro interpretaci nálezů poklesu FA má antipsychotická medikace. Dosavadní zjištění jsou shrnuta v kapitole 1.6.1. Je popsán jak pozitivní (200,203,204), tak negativní (205) vliv psychiatrické medikace na parametry integrity bílé hmoty mozkové. I minimální případný vliv psychiatrické medikace byl eliminován v některých studiích zabývajících se pouze pacienty bez psychiatrické medikace. Alvarado-Alanis et al. (194) našli u těchto osob rozsáhlé oblasti poklesu FA srovnatelné s naší studií, Zeng et al. (198) změny menšího rozsahu, avšak rovněž disperzní distribuce (91). Všichni pacienti zařazení do naší studie v době vyšetření antipsychotickou medikací již užívali, avšak po velmi krátkou dobu (průměrně 15,6 dne od začátku hospitalizace). Díky tomu lze případný vliv psychiatrické medikace na pozorované změny považovat za málo významný.

Naše zjištění při TBSS analýze FA jsou zatíženy limitujícími faktory. Byl šetřen relativně malý soubor osob, který byl navíc nehomogenní z hlediska použité metodiky (9 osob bylo vyšetřeno na starším MR tomografu s indukcí 1,5 T). Přestože je validita výsledků limitována velikostí souboru ($n = 23$), podle zjištění Melichera et al. (192) rozsah nalezených změn při použité metodice pozitivně koreluje s velikostí vzorku. Velikost souboru by tedy v případě nalezení takto rozsáhlých změn neměla být zásadně limitujícím faktorem (91). Naše výsledky tedy hovoří pro rozsáhlé změny bílé hmoty mozkové difúzně spíše než pro fokální poškození určitých traktů. Interpretace je limitována rovněž nezohledněním dosaženého vzdělání při náběru probandů kontrolního souboru i při statistické analýze. Bazální části mozku (mozkový kmen, mozeček, bazální část temporálních laloků) u některých pacientů ležely mimo vyšetřenou oblast a ve výsledné analýze celého zařazeného souboru tedy nejsou zahrnuty. V nezachycených částech temporálních laloků lze na základě publikovaných prací rovněž předpokládat pokles FA (140,206), v oblasti mozkového kmene pokles FA prokázán nebyl (207), v oblasti mozečku je tento nález sporný (206,207).

Sledovaný marker poškození mikrostruktury bílé hmoty, frakční anizotropie, je široce užívaný v řadě aplikací včetně výzkumu schizofrenie. Lze jej pokládat za citlivý marker změn normální struktury bílé hmoty, avšak zároveň za marker velmi nespecifický, který může odrážet široké spektrum změn, jak je konstatováno v kapitole 1.8.2.2. Zjištění rozsáhlého poklesu FA v bílé hmoty mozkové bez predilekce ke konkrétním traktům tedy může odpovídat široké škále patologických procesů. Tyto zahrnují změny organizace vláken bílé hmoty, poškození jejich myelinových pochev, degenerativní procesy s poklesem počtu vláken, zmnožení imunokompetentních buněk, edém při zánětlivém postižení či jejich kombinace. Histopatologickými metodami byly u schizofrenie prokázány v bílé hmotě mozkové změny charakteru redukce počtu a dystrofie oligodendrocytů (82,83). Byly

prokázány známky mikrogliaální aktivity v bílé hmotě mozkové (32). Nebylo prokázáno zvýšení počtu astrocytů, které by svědčilo pro neurodegenerativní podklad změn (32). Charakter nalezených histopatologických změn v bílé hmotě schizofrenie je v souhrnu kompatibilní s neuroinflamatorním procesem a v tomto kontextu lze pokládat výsledky této analýzy rovněž za kompatibilní s předpokládaným difúzním zánětlivým postižením bílé hmoty mozkové.

5.2 Fixel-based analýza a její srovnání s voxel-based analýzou FA a TBSS analýzou FA

Jak bylo zmíněno v kapitole 1.8.2.2, interpretovatelnost běžně užívaných skalárních veličin 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 rozlišit jednotlivé subpopulace difúzního tenzoru v oblastech křížení drah a jejich separátní hodnocení. Metriky této metody poskytují podrobnější vhled na charakter změn bílé hmoty pomocí parametrů denzity svazku bílé hmoty (FD), průřezu svazku bílé hmoty (FC) a parametru FDC zohledňujícího obě tyto změny současně. Na základě histopatologických změn shrnutých v kapitole 1.7 a v již dříve publikovaných pracích využívajících podobnou metodiku (149–151) předpokládáme, že by poškození bílé hmoty mozkové 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 mozkové. Avšak v lokalitách, jejichž rozměry se blíží velikosti voxelu se změny, které by jinak podmínily pokles FC projeví pouze jako pokles FD (102). V případě drobné struktury, jako je commissura anterior, nelze tedy rozlišit, jaký je charakter poškození mikrostruktury bílé hmoty.

Commissura anterior (CA) představuje jeden z interhemisférických spojů. Propojuje především temporopolární oblasti, gyrus temporalis superior, gyrus parahippocampalis, gyrus fusiformis, amygdaly, orbitofrontální kortex a olfaktorické bulby (208). Vlákna procházející CA

však zasahují až do parietálních laloků (209). Cíleným studiem CA u schizofrenie se v minulosti zabývaly vícečetné patologické studie. Highley at al. (210) našli u malého vzorku chronicky nemocných jedinců ($n = 26$) pokles průřezu CA oproti kontrolní skupině. Při traktografickém studiu CA Kikinisa et al. (211) prokázali pokles FA a vzestup RD a MD. Studovaný soubor zahrnoval 17 pacientů po první epizodě schizofrenie a 20 probandů v kontrolní skupině. Ve traktografické studii Choie et al. (212) byl rovněž prokázán signifikantní pokles FA a vzestup MD. Sledovaný soubor zahrnoval 25 chronicky nemocných a 23 probandů v kontrolním souboru. Hodnota FA pozitivně korelovala s celkovým skóre pozitivních symptomů. V cílených studiích je tedy 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.

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

Dosud byly publikovány pouze dvě práce zkoumající bílou hmotu mozkovou pomocí FBA analýzy u nemocných schizofrenií. Autoři Grazioplene at al. (149) provedli komplexní analýzu mikrostruktury bílé hmoty mozkové zahrnující kromě FBA rovněž TBSS analýzu FA, VBA FA a posouzení komplexity uspořádání bílé hmoty mozkové. 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 ve většině rozsahu překrývaly s regii s komplexním uspořádáním svazků bílé hmoty. Při fixel-based analýze u tohoto souboru autoři šetření 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 ($B \sim 2500 \text{ s/mm}^2$) využití v naší práci. Tím je podmíněno i využití odlišného algoritmu CSD, tzn. odlišného způsobu rekonstrukce subpopulací difúzních tenzorů. Naproti tomu tyto autoři pracují s rozsáhlejším souborem probandů.

Stämpfli et al. (150) 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 k detekci změn mikrostruktury bílé hmoty mozkové citlivější, 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. Na rozdíl od naší studie byli zařazeni pouze chronicky nemocní pacienti, u kterých lze očekávat odlišný rozsah a charakter změn bílé hmoty.

Rae et al. (151) ve studii využívající techniky NODDI prokázali u nemocných po první epizodě schizofrenie oblasti poklesu FA ve vícečetných traktech zahrnujících komisurální, kortikospinální a asociační trakty. Tyto oblasti dobře korelovaly s oblastmi poklesu denzity neuritů. Jen v některých méně rozsáhlých lokalitách korelovaly s voxely s komplexním uspořádáním neuritů. Postižení bílé hmoty by tedy mělo mít charakter poklesu počtu axonů, redukce jejich denzity či poklesu myelinizace (213).

Doba trvání schizofrenie u probandů zařazených ve výše citovaných studiích coby pacienti po první epizodě onemocnění byla výrazně vyšší než u naší studie (6,21 měsíce (149), resp. 667 dnů (151) oproti 15,6 dne v naší studii). Grazioplene et al. (149) prokázali větší 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 a pacienty po první epizodě je rovněž popisována jejich progresse, jak je konstatováno v kapitole 1.9.2.2. Můžeme proto uvažovat o vlivu velmi časného stadia onemocnění na rozsah nalezených změn, případně uvažovat o dynamických změnách charakteru postižení bílé hmoty, které mohou být lépe detekovatelné méně specifickými markery, jako je FA.

Při srovnání výsledků FBA s rozsahem změn nalezeným pomocí naší TBSS analýzy FA konstatujeme, že v oblasti CA nebyl prokázán statisticky významný pokles FA. Naopak v rozsahu změn FA nebyly prokázány změny metrik FBA. Naše výsledky naznačují, že pro charakter poškození bílé hmoty u schizofrenie nejsou metriky FBA citlivé. Lze předpokládat, že FA je u schizofrenie citlivějším markerem poškození bílé hmoty, ač nespecifickým (96)(97). Nelze však vyloučit vliv použité metodiky preprocessingu a velikosti souboru na malý rozsah nálezu při FBA. Tyto budou diskutovány níže. Dalším možným vlivem je odlišný způsob statistické analýzy, při níž můžeme uvažovat o pozitivním vlivu TFCE filtru při TBSS analýzách (176).

Metodika námi dříve použité TBSS analýzy FA vzhledem k využití registrace FA na skeleton neumožňuje jednoznačné srovnání nalezených struktur s výsledky FBA. Rozhodli jsme se proto, obdobně jako Grazioplene et al. (149), provést rovněž VBA FA, kde není takováto registrace prováděna a metoda tak umožňuje přímé srovnání nálezu v metrikách FBA s klasickou FA v konkrétních oblastech. Do této analýzy byl zařazen opět obdobný soubor jako při FBA analýze. Při VBA analýze byl nalezen pouze velmi drobný cluster statisticky významného poklesu FA v subkortikální bílé hmotě pravostranného frontálního laloku. Tato oblast nekoresponduje s oblastmi nalezenými při FBA a její rozsah je významně menší než při TBSS analýze FA.

Předchozí, výše zmiňované studie se od našeho výzkumu mírně odlišují metodicky i charakterem vyšetřovaného souboru. Náš vyšetřovaný soubor zahrnutý do FBA zahrnoval poměrně nízký počet nemocných i zdravých probandů (16, resp. 22 osob), tzn. nižší počty než při dříve použité TBSS analýze (23 resp. 23 osob). Navíc při FBA byli na rozdíl od TBSS analýzy zařazení pouze probandi vyšetření protokolem 2 a byl využit jiný způsob preprocessingu dat. Abychom posoudili vliv obou těchto faktorů, rozhodli jsme se provést TBSS analýzu u stejného souboru pacientů, který byl do FBA analýzy zařazen, a to s využitím preprocessingu stejného jako při TBSS analýze, a samostatně i s preprocessingem využitým při FBA.

Při TBSS analýze probandů vyšetřených protokolem 2 a s využitím preprocessingu obdobného jako při původní TBSS analýze, byly nalezeny rozsáhlé spojité oblasti poklesu FA v rozsahu srovnatelném s našimi původními výsledky (viz kapitola 4.1).

Při využití preprocessingu dat obdobného jako při FBA, prokázala TBSS analýza rovněž vícečetné oblasti poklesu FA, nicméně rozsah těchto změn je významně menší. Při preprocessingu pro FBA analýzu šlo o celkově 8397 voxelů v celkem 11 oddělených clusterech, při využití původního způsobu přípravy dat šlo celkem o 23844 voxelů v převážně spojitých oblastech poklesu FA. Negativní vliv odlišného způsobu přípravy vstupních dat je tedy prokazatelný. Je třeba konstatovat, že při FBA analýze byl preprocessing proveden v souladu s doporučeními autorů metody. Srovnáme-li rozsah nalezených změn u rozsáhlejšího souboru použitého při původní TBSS analýze s výsledky nalezenými u části souboru zařazeného do FBA, jde o 33418 voxelů resp. 23844 voxelů. Lze tedy usuzovat i na vliv menšího počtu probandů na rozsah nalezených změn, tento závěr je rovněž v souladu se zjištěním Melichera et al. (192) o pozitivní korelaci rozsahu změn s velikostí souboru.

Porovnáme-li výsledky VBA FA a TBSS analýzy FA, lze konstatovat, že rozsah nalezených změn je diametrálně odlišný, a to i v případě, kdy srovnáváme data stejných osob

využívající stejný preprocessing. Při revizi naší metodiky jsme neshledali významná pochybení. Lze konstatovat, že TBSS analýza prokázala při srovnání s VBA u našeho souboru větší statistickou sílu. Bližší analýza odlišností obou metod je nicméně mimo rámec této práce.

Změny, které jsem pomocí FBA prokázali, jsou z hlediska jejich interpretace hraniční svým rozsahem i charakterem, tedy kvantitou i kvalitou, jak již bylo zmíněno v předchozím textu. 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 však snižuje možnost srovnání s těmito studiemi.

5.3 Surface-based morfometrie

Změny v objemu šedé hmoty mozkové byly u nemocných se schizofrenií opakovaně publikovány. Objem šedé hmoty mozkové je dán její tloušťkou a plochou. Bylo prokázáno, že oba tyto parametry jsou ovlivňovány separátními sadami genů a jsou na sobě geneticky nezávislé (214,215). Je tedy vhodné studovat tyto parametry samostatně, zvláště pokud uvažujeme o potenciálním endofenotypu onemocnění. Díky dvourozměrnému vrstevnatému anatomickému uspořádání neokortexu parametr tloušťky neokortexu velmi dobře vypovídá o jejích změnách a je výrazně vhodnější než volumetrické metody založené na voxelech (107).

Změny tloušťky kortexu byly prokázány jak u chronicky nemocných (216,217), tak u osob po první epizodě onemocnění (218,219), u osob v riziku rozvoje SZ (219,220) a u zdravých příbuzných pacientů se SZ (216,221). Tyto změny jsou ve většině případů ve smyslu redukce tloušťky, vzácně jsou popisovány i oblasti zesílení kortexu oproti kontrolním skupinám (222), případně i negativní výsledky u některých vyšetřovaných skupin (45). Variabilita těchto zjištění je značná, nejvýznamnější redukce tloušťky kortexu je popisována ve frontálních a temporálních lalocích (223). Referujeme zjištění nejrozsáhlejší publikované multicentrické studie konsorcia ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis) zahrnující 4474 osob s diagnostikovanou schizofrenií a 5098 kontrolních probandů (125): Bylo nalezeno rozsáhlé snížení tloušťky cerebrálního kortexu bilaterálně ve všech regionech Desikan-Killianyho atlasu (126) s výjimkou bilaterálního perikalkarinního regia a hraničně významným poklesem v oblasti levého parahippokampálního gyru a levé perikalkarinní fisury. Při zohlednění individuální globální tloušťky kortexu byl v některých oblastech nalezen významnější pokles (např. fuziformní a parahippokampální gyrus, gyrus

temporalis inferior), oproti tomu v některých oblastech byl kortex relativně silnější (např. horní parietální kortex, precuneus). Tyto změny svědčí pro regionální specifitu poklesu tloušťky šedé hmoty mozkové. Regionální pokles tloušťky neokortexu byl asociován s délkou trvání onemocnění, jeho časnějším rozvojem, se závažností symptomů SZ a rovněž s užíváním psychofarmak a jejich dávkou, tzn. lze u něj očekávat multifaktoriální závislost.

Ve stejné studii byl při porovnání plochy kortexu u nemocných osob a zdravých probandů nalezen pokles plochy ve všech regiích DK atlasu s výjimkou regia cingulárního isthmu bilaterálně a s hraničně významným poklesem plochy v oblasti levostranného rostrálního anteriorního cingula a pravostranného isthmu cingula. Při zohlednění individuální celkové plochy kortexu nebyly u nemocných nalezeny oblasti regionálního významného poklesu kortikální plochy, naproti tomu byly nalezeny tři regiony s relativně vyšší plochou (isthmus cingula bilaterálně, precunues bilaterálně a levý precentrální gyrus). Pokles plochy kortexu je tedy prakticky globální s relativním šetřením výše zmíněných regií. Nebyla prokázána asociace změn plochy neokortexu s dobou trvání onemocnění, užívání psychofarmak ani věku rozvoje onemocnění.

Pokud pátráme po histopatologickém podkladu těchto změn, současná literatura nenabízí plně uspokojivou odpověď. Nepočtené post mortem studie materiálu získaného od chronicky nemocných jedinců prokázaly jistý mírný pokles tloušťky kortexu, nikoliv však redukci počtu buněk. Spíše je tato redukce spojena s vyšší denzitou a menšími rozměry pyramidových neuronů a s redukcí jejich neuropilu (dendritických trnů) (23,75,76). Rovněž jsou popisovány abnormity mikroglíí, tzn. imunokompetentních buněk v CNS (84–87).

U našeho souboru nebyly nalezeny statisticky významné změny tloušťky kortexu ani jeho plochy. Nezdařilo se tedy reprodukovat zjištění popsána ve výše uvedené literatuře, přestože se metodika náběru dat, jejich zpracování a následné analýzy v našem případě od těchto studií významně nelišila. Naše studie je zatížena několika limitujícími faktory, které mohou tento výsledek podmiňovat. Za nejzávažnější z nich lze považovat malý počet probandů, který bylo možno do analýzy zařadit. Aby nebyla statistická analýza zkreslena, bylo třeba vyřadit osoby vyšetřené protokolem 1, který zahrnoval T1 vážené obrazy s nižším rozlišením (protokol 1 zahrnoval T1 vážené obrazy s izometrickým rozlišením voxelu 1 mm, protokol 2 izometrické voxely 0,7 mm). Rovněž jsme byli nuceni vyřadit jednoho nemocného, u kterého nebyly dokončeny 3D T2 vážené obrazy, které analýza rovněž využívala, a celkem 3 probandy z kontrolního souboru, u kterých nebyly k dispozici 3D T1 a T2 obrazy. V případě studií s pozitivními výsledky byly ve většině případů analyzovány významně rozsáhlejší soubory osob.

Tloušťka kortexu je rovněž významně ovlivňována věkem vyšetřovaných osob (224). Proto byl v naší analýze zohledněn formou kovariáty. Tuto závislost však nelze považovat za plně lineární (60,225). Proto lze uvažovat o vlivu rozdílného rozložení věku obou vyšetřovaných skupin, kdy může být analýza zkreslena výrazně vyšším věkem jednoho z pacientů (47 let, medián skupiny pacientů 25 let). Při analýze s vyřazením tohoto probanda však rovněž nebyly nalezeny statisticky významné clustery.

Negativní výsledek při zkoumání tloušťky neokortexu by mohl být u takto malého souboru do značné míry také podmíněn jen mírnými změnami při velmi krátkém trvání onemocnění spolu s relativně malou kumulativní dávkou antipsychotik. Změny plochy neokortexu by však měly být na těchto proměnných nezávislé (125). Vliv psychofarmak podmiňující pokles tloušťky neokortexu je jednoznačně prokázán (39,226), vliv délky trvání onemocnění na podkladě uvažované neurodegenerace je nadále sporný (24,227,228). U našeho souboru je působení obou těchto faktorů do značné míry redukováno a lze tedy předpokládat relativně méně vyjádřené změny, které u malého počtu probandů nemusejí dosahovat statistické významnosti. V tomto směru lze naše výsledky do jisté míry srovnat se studií Leshe et al. (45), kde u srovnatelného souboru pacientů ($n = 17$) bez psychiatrické medikace nebyly nalezeny statisticky významné změny. Rais et al. rovněž nenašli statisticky významný pokles v tloušťce neokortexu u malého souboru pacientů bez psychiatrické medikace ($n = 20$), ale našli oblasti poklesu jeho plochy (229). U rozsáhlejšího souboru pacientů (230) ($n = 45$) již byl popsán pokles tloušťky v oblasti levé insuly (113). Předpokládaný mírný stupeň změn u našeho souboru je podpořen nálezem Van Harena et al. (231), kteří při longitudinálním sledování po dobu 5 let prokázali u nemocných rychle progredující pokles tloušťky neokortexu, ačkoliv vstupně byly mezi nemocnými a kontrolní skupinou přítomny pouze mírné změny omezeného rozsahu. Pardoe et al. (232) prokázali závislost velikosti vyšetřovaného souboru a schopnosti detekce změn tloušťky neokortexu. Senzitivita metody je odlišná v rámci různých částí mozku. Při velikosti našeho souboru lze předpokládat schopnost detekce změn na úrovni 0,4 až 0,6 mm. Předpokládané rozdíly mezi skupinami tedy pravděpodobně nedosahují těchto rozměrů.

Musíme konstatovat, že se nám pomocí SBM nepodařilo nalézt ve sledovaných parametrech statisticky významné změny mezi oběma skupinami. Pokud jsou jednou z hlavních příčin tohoto výsledku nízké počty probandů, je z toho možné nepřímě usuzovat, že změny v tloušťce a/nebo povrchu kortexu u nemocných se SZ lze sice prokazovat na rozsáhlých souborech, avšak výpovědní hodnota analýzy MR dat u jednoho konkrétního

subjektu se SZ zůstává při současném stupni poznání a technických možnostech metody značně omezená a bez přímého využití při vlastní diagnostice a léčbě SZ (113).

5.4 Shrnutí diskuze

Všechny provedené analýzy shrnuté výše sdílejí řadu limitujících faktorů, které jsou podmíněny charakterem vyšetřeného souboru. Především je to jeho relativně malá velikost, která se pohybuje na dolní hranici spektra publikovaných prací. Při TBSS analýze by tento fakt neměl významně snižovat validitu jejich zjištění, jak je konstatováno v kapitole 5.1. Pro FBA, VBA a surface-based morfometrii jde pravděpodobně o významný limitující faktor, který může podmiňovat malý rozsah nalezených změn či negativní výsledek v případě zkoumání neokortexu.

Při náběru probandů do vyšetřovaných souborů nebyl zohledněn vliv socioekonomických faktorů (např. formou dosaženého vzdělání) a vliv dominance hemisfér. Dosažené vzdělání se mezi testovanými soubory významně odlišuje (u nemocných průměrně 12,9 let, s.d. 2,56; u kontrolní skupiny průměrně 17,3 let, s.d. 1,65) a lze přepokládat jeho vliv na sledované parametry. Dominance hemisfér nebyla u nemocných ani u kontrolní souboru zohledněna, ovšem její vliv na sledované parametry je sporný (viz kapitola 1.6.5).

Skupina FESZ v naší studii zahrnuje při srovnání s jinými studii pacienty ve velmi časném stadiu onemocnění (průměrně 15,6 dne od začátku hospitalizace), což lze považovat za jednu z hlavních předností této práce. Krátká doba trvání schizofrenie do značné míry omezuje případný vliv psychiatrické medikace na sledované morfologické změny. Všichni vyšetření pacienti však v době vyšetření antipsychotickou medikací již užívali. Velmi časně stadium onemocnění dále může podmiňovat odlišný charakter změn, než je tomu u většiny studií zkoumajících osoby po první epizodě schizofrenie obecně.

Časně stadium onemocnění SZ zároveň podmiňuje jednu z významných limitací naší studie. Byly zařazeny osoby s diagnózou první epizody SZ či akutní polymorfni psychotické ataky, avšak pro definitivní potvrzení SZ by bylo vhodné pacienty sledovat v delším časovém horizontu. U všech pacientů byla vyloučena toxická etiologie psychózy, vyřazeni však nebyli pacienti s anamnézou abúzu návykových látek, který může ovlivňovat sledované parametry (53).

Výsledky provedené TBSS analýzy svědčí pro skutečnost, že u v bílé hmotě mozkové u schizofrenie není přítomna jen určitá fokální patologie, ale spíše se jedná rozsáhlé a obtížně detekovatelné subtilní změny, které se nám podařilo prokázat pomocí TBSS analýzy frakční

anizotropie. Závěry ostatních provedených analýz jsou nekonkluzivní, jak je shrnuto v předchozím textu. Určité limitující faktory této práce jsou dány zejména malým vyšetřeným souborem a průřezovým charakterem studie. Pro budoucí práce zkoumající strukturální změny mozku u schizofrenie bude vhodný longitudinální design a multicentrická spolupráce potřebná pro zajištění dostatečného počtu probandů.

Role zobrazovacích metod je při diagnostice schizofrenie nadále limitována na vyloučení organické etiologie onemocnění. Dle literárních zdrojů je 30 % MR vyšetření u schizofrenie vyhodnoceno radiologem jako abnormální, častěji u chronicky nemocných. Avšak jen minimální část těchto nálezů má klinický význam (podle studie Lubmana et al. (233) měl nález klinický význam pouze u 4 ze 340 pacientů).

Ve velmi rozsáhlých literárních zdrojích zabývajících se touto problematikou nebyly dosud prokázány morfologické či funkční změny dostatečně citlivé a specifické pro přímou diagnostiku schizofrenie či alespoň spolehlivou diferenciální diagnostiku psychotických onemocnění (13). Jako perspektivní směr výzkumu se jeví využití technik strojového učení u MR dat v korelaci s klinickým obrazem onemocnění. V současnosti však tyto metody při predikci diagnózy schizofrenie nedosahují přesvědčivé senzitivity (234) a především specifity (235). Přesvědčivějších výsledků by mohly dosahovat metody využívající multimodalitní obrazová data (236).

Další specifickou možností uplatnění obrazových dat je predikce rozvoje onemocnění u osob v riziku rozvoje schizofrenie. Pokud bychom měli takový nástroj k dispozici, mohl by být společně s klinickými metodami využit k včasné intervenci a prevenci rozvoje psychózy. Při srovnání osob, u kterých došlo k rozvoji schizofrenie, s osobami, u kterých nedošlo k rozvoji psychózy, byly nalezeny vícečetné abnormality v šedé hmotě mozkové frontálního, temporálního a cingulárního neokortexu (237,238), pokles integrity bílé hmoty mozkové v oblasti striata a temporálního laloku (139) a rovněž abnormality při fMRI vyšetření (239,240). Při použití strojového učení dosahují současné metody spolehlivosti přesahující 80 % v detekci osob, u kterých dojde k rozvoji psychózy (13). Strukturální data mohou být rovněž uplatněna při predikci odpovědi na farmakologickou léčbu (241) i při predikci benefitu kognitivní terapie (242). Budoucí uplatnění těchto metod tak může vést k efektivnější individuálně strukturované terapii.

6 Závěr

1. Pomocí TBSS analýzy byly nalezeny rozsáhlé oblasti poklesu FA svědčícího pro poškození mikrostruktury bílé hmoty mozkové v klinicky nejranějších stádiích schizofrenie. Nebyly nalezeny žádné oblasti statisticky významného vzestupu FA u FESZ. Toto zjištění je v souladu s dostupnou literaturou a podporuje domněnku, že mikrostruktura bílé hmoty mozkové je poškozena prakticky difúzně již na počátku onemocnění, kdy lze do značné míry zanedbat vnější vlivy jako je především antipsychotická medikace.
2. 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 oblasti bílé hmoty přední P frontálního laloku. Tyto změny svým charakterem a rozsahem neumožňují přesnější specifikaci charakteru poškození bílé hmoty mozkové. Metodika použitá při této části práce neumožňuje zcela přímé srovnání s výsledky jiných autorů. Dvě dosud publikované studie využívající FBA analýzy u schizofrenie prokázaly rozsáhlejší známky poškození bílé hmoty mozkové ve smyslu poklesu denzity svazků bílé hmoty mozkové.
3. Voxel-based analýza frakční anizotropie prokázala u nemocných po první epizodě schizofrenie pouze velmi drobný cluster poklesu FA v subkortikální bílé hmotě P frontálního laloku. Tato oblast není ve shodě s oblastmi nalezenými při FBA. Provedené srovnání s TBSS analýzou svědčí pro negativní vliv preprocessingu či statistického zpracování dat využitého při FBA a VBA FA na rozsah nalezených oblastí. Méně významný je vliv menšího rozsahu vyšetřené souboru. Celkový rozsah poškození mikrostruktury bílé hmoty mozkové je u TBSS analýzy významně větší než při FBA a VBA FA.
4. Nebyly prokázány statisticky významné oblasti změny tloušťky či plochy neokortexu u nemocných po první epizodě schizofrenie. Toto zjištění je v určitém rozporu s výsledky jiných studií, zkoumajících rozsáhlé soubory pacientů, avšak při porovnání s publikacemi zpracovávajícími data ze souborů obdobných velikostí není tento závěr ojedinělý. Negativní výsledky tedy mohou souviset s omezenou velikostí vyšetřovaných souborů a mírným stupněm změn v časné fázi onemocnění.

7 Literatura

1. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2008 Nov 1;30(1):67–76. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
2. Mohr P. Schizofrenie: diagnostika a súčasné terapeutické možnosti. *Medicína pro praxi* [Internet]. 2012;9(3):342–6. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2012/09/07.pdf>
3. Addington J, Heinssen R. Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annu Rev Clin Psychol*. 2012;8:269–89.
4. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011 Feb;41(2):225–41.
5. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):417–28.
6. Lieberman JA, Drake RE, Sederer LI, Belger A, Keefe R, Perkins D, et al. Science and recovery in schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2008 May;59(5):487–96.
7. Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmann BG, Naber D. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2010 Sep;12(3):393–407. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954433>
8. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13(2):153–60.
9. Ko YS, Tsai H-C, Chi MH, Su C-C, Lee IH, Chen PS, et al. Higher mortality and years of potential life lost of suicide in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2018;270(September):531–7. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178117318310>
10. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):473–9.
11. Bruthansová D, V J. Vývoj invalidity v letech 2003 – 2008 podle diagnóz vybraných skupin nemocí. Praha: VÚPSV; 2010.
12. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86–97.

13. Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in Schizophrenia. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2020;30(1):73–83. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2019.09.007>
14. Slezák O, Žižka J. Strukturální a funkční změny mozku u schizofrenie. *Česká Radiol.* 2016;70(1):40–9.
15. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence from a Meta-analysis of Twin Studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(12):1187–92.
16. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Sep;21(10):100.
17. Birnbaum R, Jaffe AE, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. Prenatal expression patterns of genes associated with neuropsychiatric disorders. *Am J Psychiatry.* 2014 Jul;171(7):758–67.
18. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 2002 Jul;159(7):1080–92.
19. Sørensen HJ, Mortensen EL, Schiffman J, Reinisch JM, Maeda J, Mednick SA. Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophr Res.* 2010 May;118(1–3):41–7.
20. Marengo S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol.* 2000;12(3):501–27.
21. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet (London, England).* 2014 May;383(9929):1677–87.
22. Feinberg I. Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* [Internet]. 1982;17(4):319–34. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022395682900383>
23. Harrison PJ. Postmortem studies in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;2(4):349–57.
24. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry.* 2011 Jul;70(1):88–96.
25. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1363–72.

26. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull.* 2009 May;35(3):509–27.
27. Howes O, Mccutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia : an update for the 21 st century. *J Psychopharmacol.* 2016;29(2):97–115.
28. Egerton A, Modinos G, Ferrera D, McGuire P. Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: A systematic review with meta-analysis. *Transl Psychiatry [Internet].* 2017;7(6):e1147-10. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2017.124>
29. Coyle JT, Balu D, Puhl M, Konopaske G. A Perspective on the history of the concept of ‘disconnectivity’ in schizophrenia. 2016;24(2):80–6. Dostupné z: <https://gateway.itc.u-tokyo.ac.jp/pmc/articles/PMC4788103/pdf/,DanaInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov,SSL+nihms711799.pdf>
30. Buckley PF. Neuroinflammation and Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(8):21–4.
31. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, Veronese M, Turkheimer FE, Dazzan P, et al. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychol Med.* 2019;49(13):2186–96.
32. Najjar S, Pearlman DM. Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: Systematic review. *Schizophr Res [Internet].* 2015;161(1):102–12. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.041>
33. Mongan D, Ramesar M, Föcking M, Cannon M, Cotter D. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv Psychiatry.* 2020;14(4):385–97.
34. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry.* 2014 Feb;75(4):300–6.
35. Miller BJ, Graham KL, Bodenheimer CM, Culpepper NH, Waller JL, Buckley PF. A prevalence study of urinary tract infections in acute relapse of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2013 Mar;74(3):271–7.
36. Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Nov;261 Suppl:S150-4.
37. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci.* 1995;3(2):89–97.

38. Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res.* 1998;30(2):115–25.
39. Kašpárek Tomáš. Neurotoxický , neuroprotektivní či neuroplastický účinek antipsychotik ? *Česká a Slov Psychiatr.* 2010;106(1):22–9.
40. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, ‘just the facts’ 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res.* 2010 Sep;122(1–3):1–23.
41. Harrison PJ. The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res.* 1999;40(2):87–99.
42. Pillai A, Terry AVJ, Mahadik SP. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus. *Schizophr Res.* 2006 Feb;82(1):95–106.
43. Qing H, Xu H, Wei Z, Gibson K, Li X-M. The ability of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol to protect PC12 cells against MPP⁺-induced apoptosis. *Eur J Neurosci.* 2003 Apr;17(8):1563–70.
44. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Apr;62(4):361–70.
45. Lesh TA, Tanase C, Geib BR, Niendam TA, Yoon JH, Minzenberg MJ, et al. A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:226–34.
46. Dorph-Petersen K-A, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2005 Sep;30(9):1649–61.
47. Vernon AC, Natesan S, Modo M, Kapur S. Effect of chronic antipsychotic treatment on brain structure: a serial magnetic resonance imaging study with ex vivo and postmortem confirmation. *Biol Psychiatry.* 2011 May;69(10):936–44.
48. Meng L, Li K, Li W, Xiao Y, Lui S, Sweeney JA, et al. Widespread white-matter microstructure integrity reduction in first-episode schizophrenia patients after acute antipsychotic treatment. *Schizophr Res* [Internet]. 2018; Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996418305139>

49. Kraguljac NV, Anthony T, Skidmore FM, Marstrand J, Morgan CJ, Reid MA, et al. Micro- and Macrostructural White Matter Integrity in Never-Treated and Currently Unmedicated Patients With Schizophrenia and Effects of Short-Term Antipsychotic Treatment. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020;4(5):462–71.
50. Zeng B, Ardekani BA, Tang Y, Zhang T, Zhao S, Cui H, et al. Abnormal white matter microstructure in drug-naive first episode schizophrenia patients before and after eight weeks of antipsychotic treatment. *Schizophr Res [Internet]*. 2016;172(1–3):1–8. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.051>
51. Barth C, Lonning V, Gurholt TP, Andreassen OA, Myhre AM, Agartz I. Exploring white matter microstructure and the impact of antipsychotics in adolescent-onset psychosis. *PLoS One [Internet]*. 2020;15(5):1–17. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233684>
52. Schoonover KE, Farmer CB, Cash AE, Roberts RC. Pathology of white matter integrity in three major white matter fasciculi: A post-mortem study of schizophrenia and treatment status. *Br J Pharmacol*. 2019;176(8):1143–55.
53. Mackey S, Allgaier N, Chaarani B, Spechler P, Orr C, Bunn J, et al. Mega-analysis of gray matter volume in substance dependence: General and substance-specific regional effects. *Am J Psychiatry*. 2019;176(2):119–28.
54. Hampton WH, Hanik IM, Olson IR. Substance abuse and white matter: Findings, limitations, and future of diffusion tensor imaging research. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Apr;197:288–98.
55. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl R V, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002 Aug;156(4):319–27.
56. Manza P, Yuan K, Shokri-Kojori E, Tomasi D, Volkow ND. Brain structural changes in cannabis dependence: association with MAGL. *Mol Psychiatry [Internet]*. 2019; Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0577-z>
57. Becker MP, Collins PF, Lim KO, Muetzel RL, Luciana M. Longitudinal changes in white matter microstructure after heavy cannabis use. *Dev Cogn Neurosci [Internet]*. 2015;16:23–35. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2015.10.004>

58. Rais M, van Haren NEM, Cahn W, Schnack HG, Lepage C, Collins L, et al. Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2010;20(12):855–65. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X10001860>
59. James A, Hough M, James S, Winmill L, Burge L, Nijhawan S, et al. Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophr Res* [Internet]. 2011;128(1):91–7. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996411000971>
60. McGinnis SM, Brickhouse M, Pascual B, Dickerson BC. Age-Related changes in the thickness of cortical zones in humans. *Brain Topogr*. 2011;24(3–4):279–91.
61. Rathee R, Rallabandi VPS, Roy PK. Age-Related Differences in White Matter Integrity in Healthy Human Brain: Evidence from Structural MRI and Diffusion Tensor Imaging. *Magn Reson Insights*. 2016;9:9–20.
62. Patel S, Patel R, Park MTM, Masellis M, Knight J, Chakravarty MM. Heritability estimates of cortical anatomy: The influence and reliability of different estimation strategies. *Neuroimage*. 2018 Sep;178:78–91.
63. Brans RGH, van Haren NEM, van Baal GCM, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Nov;65(11):1259–68.
64. Kochunov P, Jahanshad N, Marcus D, Winkler A, Sprooten E, Nichols TE, et al. Heritability of fractional anisotropy in human white matter: A comparison of Human Connectome Project and ENIGMA-DTI data. *Neuroimage* [Internet]. 2015;111:300–11. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915001512>
65. Jang H, Lee JY, Lee K Il, Park KM. Are there differences in brain morphology according to handedness? *Brain Behav*. 2017;7(7):1–7.
66. Ocklenburg S, Friedrich P, Güntürkün O, Genç E. Voxel-wise grey matter asymmetry analysis in left- and right-handers. *Neurosci Lett*. 2016;633:210–4.
67. Kong XZ, Mathias SR, Guadalupe T, Abé C, Agartz I, Akudjedu TN, et al. Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA consortium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(22):E5154–63.
68. Powell JL, Parkes L, Kemp GJ, Sluming V, Barrick TR, García-Fiñana M. The effect of sex and handedness on white matter anisotropy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*. 2012 Apr;207:227–42.

69. Gianaros PJ, Marsland AL, Sheu LK, Erickson KI, Verstynen TD. Inflammatory pathways link socioeconomic inequalities to white matter architecture. *Cereb Cortex*. 2013 Sep;23(9):2058–71.
70. Gons RAR, Tuladhar AM, de Laat KF, van Norden AGW, van Dijk EJ, Norris DG, et al. Physical activity is related to the structural integrity of cerebral white matter. *Neurology* [Internet]. 2013;81(11):971–6. Dostupné z: <https://n.neurology.org/content/81/11/971>
71. Gow AJ, Bastin ME, Muñoz Maniega S, Valdés Hernández MC, Morris Z, Murray C, et al. Neuroprotective lifestyles and the aging brain. *Neurology* [Internet]. 2012;79(17):1802–8. Dostupné z: <https://n.neurology.org/content/79/17/1802>
72. Marks BL, Madden DJ, Bucur B, Provenzale JM, White LE, Cabeza R, et al. Role of aerobic fitness and aging on cerebral white matter integrity. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1097:171–4.
73. Voelcker-Rehage C, Niemann C. Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Nov;37(9 Pt B):2268–95.
74. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia: A critical review of the data and their interpretation. *Brain* [Internet]. 1999;122(4):593–624. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/brain/122.4.593>
75. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally High Neuronal Density in the Schizophrenic Cortex: A Morphometric Analysis of Prefrontal Area 9 and Occipital Area 17. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1995 Oct 1;52(10):805–18. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950220015005>
76. Sweet RA, Henteleff RA, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA. Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:374–89.
77. Di Rosa E, Crow TJ, Walker MA, Black G, Chance SA. Reduced neuron density, enlarged minicolumn spacing and altered ageing effects in fusiform cortex in schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2009;166(2):102–15. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178108000905>
78. Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: A selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience*. 2015 Sep;303:82–102.

79. Tarasov V V., Svistunov AA, Chubarev VN, Sologova SS, Mukhortova P, Levushkin D, et al. Alterations of astrocytes in the context of schizophrenic dementia. *Front Pharmacol.* 2020;10(February):1–13.
80. Vikhрева 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 [Internet]*. 2016;177(1–3):28–36. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.023>
81. Uranova NA, Vikhрева O V, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Dystrophy of Oligodendrocytes and Adjacent Microglia in Prefrontal Gray Matter in Schizophrenia. *Front Psychiatry [Internet]*. 2020;11:204. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2020.00204>
82. 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 [Internet]*. 2019;269(4):371–2. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01019-8>
83. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhрева O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V, et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull.* 2001 Jul;55(5):597–610.
84. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos M, Whittredge PB, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci.* 2019;22(3):374–85.
85. Zhang Y, Catts VS, Sheedy D, McCrossin T, Kril JJ, Shannon Weickert C. Cortical grey matter volume reduction in people with schizophrenia is associated with neuro-inflammation. *Transl Psychiatry.* 2016;6(12):1–10.
86. Van Kesteren CFMG, Gremmels H, De Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: A meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry [Internet]*. 2017;7(3):e1075-11. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2017.4>
87. Rački V, Petrić D, Kučić N, Gržeta N, Jurdana K, Rončević-Gržeta I. Cortical gray matter loss in schizophrenia: Could microglia be the culprit? *Med Hypotheses.* 2016;88:18–21.
88. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011 Oct;70(7):663–71.

89. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2013;42:115–21. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584611003526>
90. Na K-S, Jung H-Y, Kim Y-K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2014;48:277–86. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584612002783>
91. Slezák O, Žižka J, Škoch A, Bayer D, Španiel F, Tintěra J, et al. Změny frakční anizotropie bílé hmoty mozkové u nemocných po první epizodě schizofrenie. *Česká Radiol*. 2018;72(4):268–73.
92. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*. 1965;
93. Ibrahim I, Tintěra J. Teoretické základy pokročilých metod magnetické rezonance na poli neurověd. *Česká Radiol*. 2012;67(1):9–18.
94. Wheeler AL, Voineskos AN. A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:653.
95. 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):2747–66.
96. Wheeler-Kingshott CAM, Cercignani M. About “axial” and “radial” diffusivities. *Magn Reson Med* [Internet]. 2009;61(5):1255–60. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrm.21965>
97. Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci* [Internet]. 2012;15(4):528–36. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nn.3045>
98. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;
99. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012 Aug;62(2):782–90.
100. Grabner G, Janke AL, Budge MM, Smith D, Pruessner J, Collins DL. Symmetric atlasing and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults. *Med image Comput Comput Interv MICCAI . Int Conf Med Image Comput Comput Interv*. 2006;9(Pt 2):58–66.

101. Van Hecke W, Leemans A, Emsell L. DTI Analysis Methods: Voxel-Based Analysis. In: Van Hecke W, Emsell L, Sunaert S, editors. *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2016. p. 183–203. Dostupné z: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3118-7_10
102. 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* [Internet]. 2017;144:58–73. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.029>
103. Tournier JD, Mori S, Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med*. 2011;65(6):1532–56.
104. Wilkins B, Lee N, Gajawelli N, Law M, Leporé 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* [Internet]. 2015;109:341–56. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914010659>
105. Mollink J, Kleinnijenhuis M, Cappellen van Walsum AM van, 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(June):561–74.
106. 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* [Internet]. 2012;59(4):3976–94. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.045>
107. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(1):774–81.
108. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington’s disease. *Neurology*. 2002;58(1):695–701.
109. Kuperberg GR, Broome M, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):878–88.
110. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RSR, Busa E, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*. 2004 Jul;14(7):721–30.

111. Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* [Internet]. 2006;32(1):180–94. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811906001601>
112. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-Subject Template Estimation for Unbiased Robust and Sensitive Longitudinal Image Analysis. *Neuroimage*. 2012;61(4)(1):1402–18.
113. Slezák O, Škoch A, Žižka J, Bayer D, Španiel F, Tintěra J, et al. Existují rozdíly v tloušťce a ploše neokortexu mezi pacienty po první epizodě schizofrenie a zdravými kontrolami? *Česká Radiol*. V tisku.
114. Cooper D, Barker V, Radua J, Fusar-Poli P, Lawrie SM. Multimodal voxel-based meta-analysis of structural and functional magnetic resonance imaging studies in those at elevated genetic risk of developing schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2014 Jan;221(1):69–77.
115. Chan RCK, Di X, McAlonan GM, Gong Q. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*. 2011 Jan;37(1):177–88.
116. Borgwardt SJ, Riecher-Rössler A, Dazzan P, Chitnis X, Aston J, Drewe M, et al. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry*. 2007 May;61(10):1148–56.
117. Ho B-C, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Feb;68(2):128–37.
118. Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 Mar;34(2):354–66.
119. Kubota M, Miyata J, Yoshida H, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, et al. Age-related cortical thinning in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Jan;125(1):21–9.
120. Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, Wang L, Gado M, Selemon LD, et al. Abnormalities of Thalamic Volume and Shape in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2004;161(5):896–902. Dostupné z: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.896>

121. Ratnanather JT, Poynton CB, Pisano D V, Crocker B, Postell E, Cebron S, et al. Morphometry of superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2013 Nov;150(2–3):476–83.
122. Kim SH, Lee J-M, Kim H-P, Jang DP, Shin Y-W, Ha TH, et al. Asymmetry analysis of deformable hippocampal model using the principal component in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2005 Aug;25(4):361–9.
123. Buchanan RW, Francis A, Arango C, Miller K, Lefkowitz DM, McMahon RP, et al. Morphometric assessment of the heteromodal association cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):322–31.
124. Alexander-Bloch A, Giedd JN, Bullmore E. Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat Rev Neurosci*. 2013 May;14(5):322–36.
125. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*. 2018;
126. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–80.
127. Van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):547–53.
128. Di X, Chan RCK, Gong Q. White matter reduction in patients with schizophrenia as revealed by voxel-based morphometry: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Nov;33(8):1390–4.
129. Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2009;108(1–3):3–10. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.021>
130. Hao Y, Yan Q, Liu H, Xu L, Xue Z, Song X, et al. Schizophrenia patients and their healthy siblings share disruption of white matter integrity in the left prefrontal cortex and the hippocampus but not the anterior cingulate cortex. *Schizophr Res* [Internet]. 2009;114(1–3):128–35. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.001>

131. Camchong J, Lim KO, Sponheim SR, Macdonald AW. Frontal white matter integrity as an endophenotype for schizophrenia: diffusion tensor imaging in monozygotic twins and patients' nonpsychotic relatives. *Front Hum Neurosci.* 2009;3:35.
132. Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, Weiss E, Bilder RM, Lim KO. Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry.* 2002 Jul;52(1):9–14.
133. Clark KA, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Hamilton LS, Phillips OR, Hageman NS, et al. Mean diffusivity and fractional anisotropy as indicators of disease and genetic liability to schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2011 Jul;45(7):980–8.
134. Knöchel C, O'Dwyer L, Alves G, Reinke B, Magerkurth J, Rotarska-Jagiela A, et al. Association between white matter fiber integrity and subclinical psychotic symptoms in schizophrenia patients and unaffected relatives. *Schizophr Res.* 2012 Sep;140(1–3):129–35.
135. Hoptman MJ, Nierenberg J, Bertisch HC, Catalano D, Ardekani BA, Branch CA, et al. A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res [Internet].* 2008;106(2):115–24. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996408003435>
136. Carletti F, Woolley JB, Bhattacharyya S, Perez-Iglesias R, Fusar Poli P, Valmaggia L, et al. Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophr Bull.* 2012 Nov;38(6):1170–9.
137. Peters BD, Schmitz N, Dingemans PM, van Amelsvoort TA, Linszen DH, de Haan L, et al. Preliminary evidence for reduced frontal white matter integrity in subjects at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophrenia Research.* 2009. p. 192–3.
138. Peters BD, Dingemans PM, Dekker N, Blaas J, Akkerman E, van Amelsvoort TA, et al. White matter connectivity and psychosis in ultra-high-risk subjects: a diffusion tensor fiber tracking study. *Psychiatry Res.* 2010 Jan;181(1):44–50.
139. Bloemen OJN, de Koning MB, Schmitz N, Nieman DH, Becker HE, de Haan L, et al. White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychol Med.* 2010 Aug;40(8):1297–304.
140. Yao L, Lui S, Liao Y, Du M-Y, Hu N, Thomas JA, et al. White matter deficits in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Aug;45:100–6.

141. Lee S, Kubicki M, Asami T, Seidman LJ, Jill M, Mesholam-gately RI, et al. Extensive White Matter Abnormalities in Patients with First- Episode Schizophrenia: A Diffusion Tensor Imaging (DTI) Study Sang-Hyuk. *Schizophr Res.* 2015;143(0):231–8.
142. Federspiel A, Begré S, Kiefer C, Schroth G, Strik WK, Dierks T. Alterations of white matter connectivity in first episode schizophrenia. *Neurobiol Dis.* 2006;22(3):702–9.
143. Kyriakopoulos M, Perez-Iglesias R, Woolley JB, Kanaan RAA, Vyas NS, Barker GJ, et al. Effect of age at onset of schizophrenia on white matter abnormalities. *Br J Psychiatry.* 2009;195(4):346–353.
144. Friedman JI, Tang C, Carpenter D, Buchsbaum M, Schmeidler J, Flanagan L, et al. Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. *Am J Psychiatry.* 2008 Aug;165(8):1024–32.
145. Wheeler AL, Voineskos AN. A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum Neurosci.* 2014;
146. Knochel C, O’Dwyer L, Alves G, Reinke B, Magerkurth J, Rotarska-Jagiela A, et al. Association between white matter fiber integrity and subclinical psychotic symptoms in schizophrenia patients and unaffected relatives. *Schizophr Res.* 2012 Sep;140(1–3):129–35.
147. Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1–3):46–57.
148. Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Miller DH, Ron MA. Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *Neuroreport.* 2002 Mar;13(3):333–6.
149. 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 [Internet].* 2018;18(February):608–16. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.015>
150. 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.
151. 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):716–25.

152. Raichle ME. Two views of brain function. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2010 Apr 1;14(4):180–90. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.008>
153. Fox M, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2010;4:19. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2010.00019>
154. Kühn S, Gallinat J. Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013 Mar;39(2):358–65.
155. Yu Q, Allen EA, Sui J, Arbabshirani MR, Pearlson G, Calhoun VD. Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(21):2415–25.
156. Schür RR, Draisma LWR, Wijnen JP, Boks MP, Koevoets MGJC, Joëls M, et al. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. *Hum Brain Mapp*. 2016 Sep;37(9):3337–52.
157. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry*. 2014 Jan;19(1):20–9.
158. Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DWJ, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. Glutamate in Schizophrenia: A Focused Review and Meta-Analysis of 1H-MRS Studies. *Schizophr Bull* [Internet]. 2011;39(1):120–9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr069>
159. Merritt K, Egerton A, Kempton MJ, Taylor MJ, McGuire PK. Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2016;73(7):665–74. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0442>
160. Whitehurst TS, Osugo M, Townsend L, Shatalina E, Vava R, Onwordi EC, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of N-acetyl Aspartate in Chronic Schizophrenia, First Episode of Psychosis and High-Risk of Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2020;119:255–67. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763420306011>
161. Reddy R, Keshavan MS. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy: its utility in examining the membrane hypothesis of schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003 Dec;69(6):401–5.

162. Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B. Positron emission tomography studies on D2 and 5-HT2 receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1995 Feb;15(1 Suppl 1):19S-23S.
163. Brücke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Küfferle B, et al. Dopamine D2 Receptor Imaging with SPECT: Studies in Different Neuropsychiatric Disorders. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 1991;11(2):220–8. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1991.53>
164. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Aug;69(8):776–86.
165. Pogarell O, Koch W, Karch S, Dehning S, Müller N, Tatsch K, et al. Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry*. 2012 May;45 Suppl 1:S36-41.
166. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):549–62.
167. Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T, Nyman M, Kajander J, Forsback S, et al. Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan;63(1):114–7.
168. Stokes PRA, Shotbolt P, Mehta MA, Turkheimer E, Benecke A, Copeland C, et al. Nature or Nurture? Determining the Heritability of Human Striatal Dopamine Function: an [18F]-DOPA PET Study. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2013;38(3):485–91. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.207>
169. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):514–20.
170. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). Vol. 205, *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. England; 2014. p. 1–3.
171. Frankle WG, Cho RY, Prasad KM, Mason NS, Paris J, Himes ML, et al. In Vivo Measurement of GABA Transmission in Healthy Subjects and Schizophrenia Patients. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2015;172(11):1148–59. Dostupné z: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14081031>

172. Veraart J, Novikov DS, Christiaens D, Ades-Aron B, Sijbers J, Fieremans E. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *Neuroimage*. 2016 Nov;142:394–406.
173. 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* [Internet]. 2019;202(January):116137. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116137>
174. 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;
175. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage* [Internet]. 2014;92:381–97. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914000913>
176. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*. 2009;44(1):83–98.
177. Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage* [Internet]. 2008;40(2):570–82. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907011445>
178. Kellner E, Dhital B, Kiselev VG, Reisert M. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts. *Magn Reson Med* [Internet]. 2016;76(5):1574–81. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrm.26054>
179. 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 May;152:450–66.
180. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010 Jun;29(6):1310–20.
181. 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* [Internet]. 2016;(September):5. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/307863133_Unsupervised_3-tissue_response_function_estimation_from_single-shell_or_multi-shell_diffusion_MR_data_without_a_co-registered_T1_image

182. 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 Aug;117:40–55.
183. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. 2012.
184. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in mri data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998;17(1):87–97.
185. Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*. 2004;22(1):1060–75.
186. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33:341–55.
187. Fischl B, Salat DH, Van Der Kouwe AJW, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S69-84.
188. Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: Constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(1):70–80.
189. Ségonne F, Pacheco J, Fischl B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging*. 2007;26:518–29.
190. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis: II. Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. 1999;9:195–207.
191. Fischl B, Sereno MI, Tootell RBH, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*. 1999;8:272–84.
192. Melicher T, Horacek J, Hlinka J, Spaniel F, Tintera J, Ibrahim I, et al. White matter changes in first episode psychosis and their relation to the size of sample studied: A DTI study. *Schizophr Res [Internet]*. 2015;162(1–3):22–8. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.029>
193. Rigucci S, Santi G, Corigliano V, Imola A, Rossi-Espagnet C, Mancinelli I, et al. White matter microstructure in ultra-high risk and first episode schizophrenia: A prospective study. *Psychiatry Res - Neuroimaging [Internet]*. 2016;247:42–8. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.11.003>

194. Alvarado-Alanis P, León-Ortiz P, Reyes-Madrugal F, Favila R, Rodríguez-Mayoral O, Nicolini H, et al. Abnormal white matter integrity in antipsychotic-naïve first-episode psychosis patients assessed by a DTI principal component analysis. *Schizophr Res*. 2015;162(1–3):14–21.
195. Keymer-Gausset A, Alonso-Solís A, Corripio I, Sauras-Quetcuti RB, Pomarol-Clotet E, Canales-Rodríguez EJ, et al. Gray and white matter changes and their relation to illness trajectory in first episode psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2018;28(3):392–400. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.117>
196. Zhao X, Sui Y, Yao J, Lv Y, Zhang X, Jin Z, et al. Reduced white matter integrity and facial emotion perception in never-medicated patients with first-episode schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2017;77(March):57–64. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.025>
197. Xi Y Bin, Guo F, Li H, Chang X, Sun JB, Zhu YQ, et al. The structural connectivity pathology of first-episode schizophrenia based on the cardinal symptom of auditory verbal hallucinations. *Psychiatry Res - Neuroimaging* [Internet]. 2016;257(September):25–30. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.09.011>
198. Zeng B, Ardekani BA, Tang Y, Zhang T, Zhao S, Cui H, et al. Abnormal white matter microstructure in drug-naive first episode schizophrenia patients before and after eight weeks of antipsychotic treatment. *Schizophr Res* [Internet]. 2016;172(1–3):1–8. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.051>
199. Ruef A, Curtis L, Moy G, Bessero S, Badan Bâ M, Lazeyras F, et al. Magnetic resonance imaging correlates of first-episode psychosis in young adult male patients: combined analysis of grey and white matter. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2012;37(5):305–12. Dostupné z: <http://jpn.ca/vol37-issue5/37-5-305/>
200. Reis Marques T, Taylor H, Chaddock C, Dell’Acqua F, Handley R, Reinders AATS, et al. White matter integrity as a predictor of response to treatment in first episode psychosis. *Brain*. 2014;137(1):172–82.
201. Guo W, Liu F, Liu Z, Gao K, Xiao C, Chen H, et al. Right lateralized white matter abnormalities in first-episode, drug-naive paranoid schizophrenia. *Neurosci Lett* [Internet]. 2012;531(1):5–9. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.09.033>
202. Lee DY, Smith GN, Su W, Honer WG, MacEwan GW, Lapointe JS, et al. White matter tract abnormalities in first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2012;141(1):29–34.

203. Zhang Y, Zhang H, Wang L, Jiang W, Xu H, Xiao L, et al. Quetiapine enhances oligodendrocyte regeneration and myelin repair after cuprizone-induced demyelination. *Schizophr Res.* 2012 Jun;138(1):8–17.
204. Bartzokis G. Neuroglialpharmacology: Myelination As A Shared Mechanism of Action of Psychotropic Treatments. *Neuropharmacology.* 2012;62(7):2137–53.
205. Szeszko PR, Robinson DG, Ikuta T, Peters BD, Gallego JA, Kane J, et al. White matter changes associated with antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39(6):1324–31.
206. Klauser P, Baker ST, Cropley VL, Bousman C, Fornito A, Cocchi L, et al. White Matter Disruptions in Schizophrenia Are Spatially Widespread and Topologically Converge on Brain Network Hubs. *Schizophr Bull [Internet].* 2016;43(2):425–35. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw100>
207. White T, Magnotta VA, Bockholt HJ, Williams S, Wallace S, Ehrlich S, et al. Global white matter abnormalities in schizophrenia: a multisite diffusion tensor imaging study. *Schizophr Bull.* 2011 Jan;37(1):222–32.
208. Schmahmann JD, Pandya DN. *Fiber Pathways of the Brain.* Fiber Pathways of the Brain. 2009. online.
209. 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 [Internet].* 2010;23(5):399–408. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0201-3>
210. 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.
211. 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 Mar;162(1–3):29–34.
212. 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 Aug;130(1–3):78–85.
213. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC. NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage [Internet].* 2012;61(4):1000–16. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912003539>

214. Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyler LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M, et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex*. 2009;19(11):2728–35.
215. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, et al. Cortical thickness or Grey Matter volume. *Neuroimage*. 2011;53(3):1135–46.
216. Goghari VM, Truong W, Spilka MJ. A magnetic resonance imaging family study of cortical thickness in schizophrenia. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168(8):660–8.
217. Rimol LM, Hartberg CB, Nesvåg R, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Pung CJ, et al. Cortical Thickness and Subcortical Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;
218. B Crespo-Facorro, R Roiz-Santiáñez, R Pérez-Iglesias, J M Rodriguez-Sanchez, I Mata, D Tordesillas-Gutierrez, E Sanchez, R Tabarés-Seisdedos, N Andreasen, V Magnotta, J L Vázquez-Barquero B Crespo-Facorro 1, R Roiz-Santiáñez, R Pérez-Iglesias, J M Rodrig JLV-B. Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features. *Psychol Med* [Internet]. 2011;41(1):1449–60. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
219. Cannon TD, Chung Y, He G, Sun D, Jacobson A, Van Erp TGM, et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: A multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry*. 2015;77:147–52.
220. Jung WH, Kim JS, Jang JH, Choi JS, Jung MH, Park JY, et al. Cortical thickness reduction in individuals at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophr Bull*. 2011;37(4):839–49.
221. Fernandez VG, Asarnow R, Narr KL, Subotnik KL, Kuppinger H, Fogelson D, et al. Temporal lobe thickness and verbal memory in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;199:221–5.
222. Godwin D, Alpert KI, Wang L, Mamah D. Regional cortical thinning in young adults with schizophrenia but not psychotic or non-psychotic bipolar I disorder. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2018;6(1). Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0124-x>
223. Rimol LM, Hartberg CB, Nesvåg R, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Pung CJ, et al. Cortical Thickness and Subcortical Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;68(1):41–50.

224. Lee JS, Kim S, Yoo H, Park S, Jang YK, Kim HJ, et al. Trajectories of Physiological Brain Aging and Related Factors in People Aged from 20 to over-80. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(4):1237–46.
225. Pina-Camacho L, Del Rey-Mejías Á, Janssen J, Bioque M, González-Pinto A, Arango C, et al. Age at first episode modulates diagnosis-related structural brain abnormalities in psychosis. *Schizophr Bull.* 2016;42(2):344–57.
226. Moncrieff J, Leo J. A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychol Med.* 2010 Sep;40(9):1409–22.
227. Roiz-Santiáñez R, Ortiz-García de la Foz V, Ayesa-Arriola R, Tordesillas-Gutiérrez D, Jorge R, Varela-Gómez N, et al. No progression of the alterations in the cortical thickness of individuals with schizophrenia-spectrum disorder: a three-year longitudinal magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Psychol Med.* 2015 Oct;45(13):2861–71.
228. Kubota M, Miyata J, Yoshida H, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, et al. Age-related cortical thinning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;125(1):21–9.
229. Rais M, Cahn W, Schnack HG, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, van Haren NEM. Brain volume reductions in medication-naive patients with schizophrenia in relation to intelligence quotient. *Psychol Med.* 2012 Sep;42(9):1847–56.
230. Song X, Quan M, Lv L, Li X, Pang L, Kennedy D, et al. Decreased cortical thickness in drug naïve first episode schizophrenia: in relation to serum levels of BDNF. *J Psychiatr Res.* 2015 Jan;60:22–8.
231. van Haren NEM, Schnack HG, Cahn W, van den Heuvel MP, Lepage C, Collins L, et al. Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Sep;68(9):871–80.
232. Pardoe HR, Abbott DF, Jackson GD. Sample size estimates for well-powered cross-sectional cortical thickness studies. Vol. 34, *Human Brain Mapping.* 2013. p. 3000–9.
233. Lubman DI, Velakoulis D, McGorry PD, Smith DJ, Brewer W, Stuart G, et al. Incidental radiological findings on brain magnetic resonance imaging in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2002 Nov;106(5):331–6.
234. Rozycki M, Satterthwaite TD, Koutsouleris N, Erus G, Doshi J, Wolf DH, et al. Multisite Machine Learning Analysis Provides a Robust Structural Imaging Signature of Schizophrenia Detectable Across Diverse Patient Populations and Within Individuals. *Schizophr Bull* [Internet]. 2017;44(5):1035–44. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx137>

235. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Forty years of structural imaging in psychosis: promises and truth. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Sep;134(3):207–24.
236. Arbabshirani MR, Plis S, Sui J, Calhoun VD. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls. *Neuroimage* [Internet]. 2017;145:137–65. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191600210X>
237. Mechelli A, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, Tognin S, Wood SJ, Borgwardt SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: a multicenter study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 May;68(5):489–95.
238. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, Bottlender R, Frodl T, Scheuerecker J, et al. Use of Neuroanatomical Pattern Classification to Identify Subjects in At-Risk Mental States of Psychosis and Predict Disease Transition. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2009;66(7):700–12. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.62>
239. Cao H, Chén OY, Chung Y, Forsyth JK, McEwen SC, Gee DG, et al. Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):3836. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06350-7>
240. Collin G, Seidman LJ, Keshavan MS, Stone WS, Qi Z, Zhang T, et al. Functional connectome organization predicts conversion to psychosis in clinical high-risk youth from the SHARP program. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2020;25(10):2431–40. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0288-x>
241. Mourao-Miranda J, Reinders AATS, Rocha-Rego V, Lappin J, Rondina J, Morgan C, et al. Individualized prediction of illness course at the first psychotic episode: a support vector machine MRI study. *Psychol Med*. 2012 May;42(5):1037–47.
242. Guimond S, Béland S, Lepage M. Strategy for Semantic Association Memory (SESAME) training: Effects on brain functioning in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2018;271:50–8. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492717301671>