

Der er forandringer i hjernens ledningsbaner ved skizofreni

Bjørn H. Ebdrup^{1,2}, Nana Skovgaard³, Jayachandra M. Raghava^{1,4} & Birte Glenthøj¹

STATUSARTIKEL

1) Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning CNSR & CINS, Psykiatrisk Center Glostrup
2) Psykiatrisk Center Hvidovre
3) Psykiatrisk Center København
4) Diagnostisk Afdeling, Enhed for Funktionel Billeddiagnostik, Glostrup Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V05140279

Skizofreni er en hjernesygdom, som er karakteriseret ved et spektrum af fundamentale ændringer i individets tænkning og forestillingsverden. Med udbredelsen af især MR-skanninger fra midten af 1980'erne [1] er det veletableret, at skizofreni er ledsaget af strukturelle hjerneforandringer [2]. Hittidige MR-skanningsstudier af grå substans og ventrikelvolumen har bidraget væsentligt til forståelsen af sygdomsprogressionen og prognosen [3], men biologien bag sygdommens karakteristiske psykotiske symptomer er fortsat ufuldstændigt belyst.

Med de seneste årtiers udvikling af diffusionsvægtede sekvenser (DTI) kan integriteten af hjernens ledningsbaner i hvid substans estimeres. Teknikken har muliggjort in vivo-undersøgelse af strukturelle forbindelser mellem forskellige hjerneområder ved skizofreni.

LITTERATURSØGNING

Litteraturen er fundet via en ikkesystematiseret PubMed-søgning [4] med søgeordene *schizophrenia*, *psy-*

chosis, *diffusion tensor imaging*, *white matter*, *antipsychotic medication* og *antipsychotic naive*. Supplerende litteratur er fundet manuelt i referencelister. Der fokuseres på humane studier, hvor man har gjort brug af billeddannende teknikker. En fuld beskrivelse af søgestrategien kan rekvireres hos forfatterne.

IN VIVO-UNDERSØGELSE AF HJERNENS HVIDE SUBSTANS

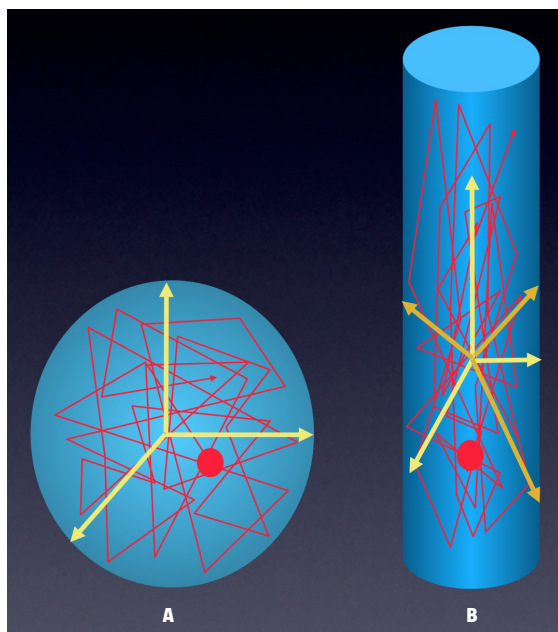
Ved brug af MR-skanninger kan integriteten af hjernens ledningsbaner estimeres ud fra DTI. MR-skanneren danner et kraftigt magnetfelt, hvis styrke udtrykkes ved tesla. En 3 tesla-skanner danner et magnetfelt, der er ca. 60.000 gange kraftigere end Jordens magnetfelt. Ved denne feltstyrke magnetiseres en lille del af brintkernerne i vand såvel som i organiske stoffer (få *parts per million*). Da menneskekroppen består af omtrent to tredjedele vand, er denne magnetisering tilstrækkelig til at danne et radiosignal, som kan omregnes til billeder ved en Fouriertransformation.

Integriteten af ledningsbanerne udtrykkes oftest i fraktionel anisotropi (FA). FA er et mål for graden af brintkernernes frie diffusion. Som en dråbe frugtfarve fordeler sig i et glas vand, kan vandmolekylerne i ventriklerne diffundere frit i alle retninger, kaldet isotrop diffusion. Modsat vil diffusionen være begrænset i områder med cellulær struktur og specielt i hvid substans, hvor strukturen er retningsbestemt. I ventriklerne vil FA være tæt på værdien 0, og i corpus callosum vil FA være meget høj (tæt på værdien 1) på grund af de tætte ledningsbundter (**Figur 1**). Kompromitteret mikrostruktur, f.eks. ved nedsat myelinisering, vil medføre en lavere FA-værdi. Foruden FA kan der estimeres værdier for blandt andet fibertæthed og aksontykkelse.

Forskelle i ledningsbanernes integritet mellem to grupper testes statistisk ved at sammenligne gennemsnittet i FA i en gruppe (f.eks. patienter) med FA i en anden gruppe (f.eks. raske kontrolpersoner). Man kan teste for forskelle i hele hjernen eller teste a priori-hypoteser om forskelle i specifikke regioner (kaldet *region of interest* (ROI)-analyser). Endelig kan FA-værdierne anvendes til visualisering af hjernens ledningsbaner, f.eks. med traktografi (**Figur 2**).

FIGUR 1

Brintkernernes diffusion (røde streger) i henholdsvis ventriklerne (A), hvor den fraktionale anisotropi (FA) er lav (tæt på værdien 0) og i hvid substans (B), hvor den FA er høj (tæt på værdien 1). De gule pile indikerer sandsynligheden for diffusion i en given retning.



SKIZOFRENI OG HVID SUBSTANS

Kognitiv dysmetri

De første teorier om skizofreni som en forstyrrelse i hjernens ledningsbaner blev fremsat nogenlunde sammenfaldende med udbredelsen af DTI-teknikken [7, 8]. Hypoteserne blev blandt andet fremført af *Nancy Andreasen*, der primært argumenterede ud fra *Eugen Bleulers* (1857-1939) skizofrenibegreb. *Bleuler* adresserede tankeforstyrrelserne som et centralt element i »det sønderrevne sind«. Denne opfattelse stred imod *Emil Kraepelins* (1856-1926) opfattelse, idet han med begrebet *dementia praecox* argumenterede for, at skizofreni var en neurodegenerativ sygdom. Med hypotesen om skizofreni som et *misconnection syndrome* [8] byggede *Andreasen* bro mellem disse to fundamentalt set forskellige opfattelser. *Andreasen* postulerede, at forstyrrelser i ledningsbanerne mellem cortex, cerebellum og thalamus resulterer i en »kognitiv dysmetri«, der klinisk manifesterer sig ved tankeforstyrrelser og kognitive vanskeligheder.

For nylig er disse hypoteser om defekte ledningsbaner som et centralt element i skizofrenisygdommen blevet udbygget til også at omfatte forstyrrelser i hjernens belønningssystem og effekten af antipsykotika [9].

De patofysiologiske mekanismer omfatter blandt andet ændret genekspression, som resulterer i færre oligodendrocytter og kompromitteret myelinmikrostruktur, hvorfor remyeliniserende sklerosemedicin har været foreslået som en mulig ny behandlingsstrategi [9].

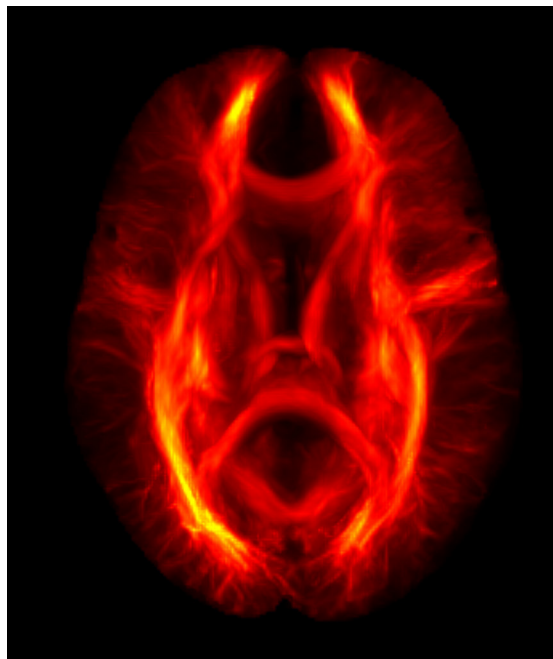
Forandringer i hjernens hvide substans er imidlertid ikke specifikke for skizofreni, og inden for affektive lidelser og demenssygdomme har der været fokus på vaskulært betingede hjerneforandringer (*white matter lesions*) [10].

STUDIEDESIGN

Overordnet gælder, at de første studier [11] og studierne fra årene frem er mindre tværsnitstudier (n = 5-20) med kroniske patienter. Fra midten af 00'erne bliver patientgrupperne mere selekterede og generelt yngre, således at mulige konfoundere, f.eks. antipsykotisk medicin og misbrug, er mere velbeskrevne. Det første DTI-studie med debuterende patienter var negativt (n = 20) [12]. Samtidig publiceres undersøgelser af hele spektret af sygdommen fra meget tidligt syge, hvor symptomdebuten sker hos unge < 18 år [13] over skizotypi [14] til patienter med meget sen debut af psykose (> 60 år) [15]. Fra omkring 2008 er der kommet fokus på højrisikostudier af patienter med vage nærpsykotiske symptomer (ofte vurderet ud fra Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States-kriterier [16]).



FIGUR 2



Visualisering af hjernens ledningsbaner (*whole brain tractography*) baseret på gennemsnittet af diffusionsdata fra 76 frivillige personer optaget på en 3 tesla MR-skanner. Lysere farve indikerer højere konnektivitet. Billedet er fremstillet med algoritmen PROBTRACKX (probabilistic tracking) fra FSL (http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl-4.1.9/fdt/fdt_probtrackx.html) [5, 6].

Forandringer i hvid substans

Ændringerne i hvid substans hos skizofrene patienter kan overordnet opdeles i tre sygdomsfaser: kronisk skizofreni, debuterende (*first episode* samt *early-onset*) skizofreni og højrisiko.

Hos patienter med kronisk skizofreni er der påvist reduceret FA af et stort antal forskellige baner spredt i den hvide substans. Selvom reproducerbarheden af de regionale fund er beskeden, synes der at være generel enighed om, at der er signifikant reduk-



FAKTABOKS

I MR-scanningsstudier har man samstemmende påvist, at skizofreni er ledsaget af strukturelle hjerneforandringer.

Psykotiske symptomer og kognitive vanskeligheder ved skizofreni er foreslået at være udtryk for et *misconnection syndrome* betinget af defekte ledningsbaner.

Med diffusionsvægtede sekvenser (DTI) kan integriteten af hvid substans estimeres in vivo.

Integriteten af især frontotemporale baner er kompromitteret allerede før sygdomsdebut, og forandringerne synes at progredierte over tid.

Der er mulige sammenhænge mellem mikrostrukturelle deficit, psykotiske symptomer og kognitive vanskeligheder.

Ændringer i hjernens hvide substans er ikke specifikke for skizofreni, og DTI har i øjeblikket ikke plads i psykiatrisk diagnostik.

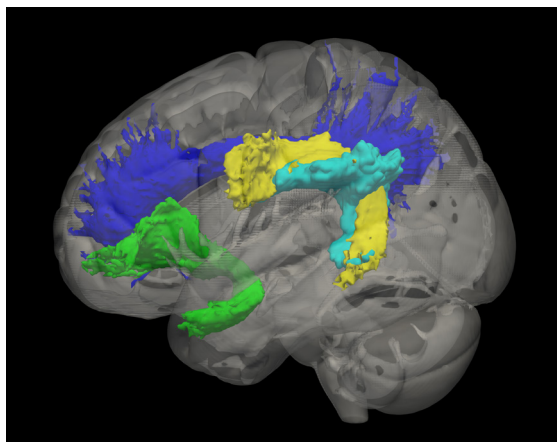
 **FIGUR 3**

Tredimensional visualisering af fire frontotemporale ledningsbaner (*regions of interest* (ROIs)), som i særlig grad synes at være afficeret ved skizofreni: fasciculus arcuatus^a (turkis), *cingulum bundle*^b (blå), fasciculus uncinatus^b (grøn) og fasciculus longitudinalis superior^b (gul).

Visualiseringen er lavet med FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Regionerne er projiceret på en 1 mm T1 standardhjerne i MNI-koordinatsystemet [17]. Af hensyn til overskueligheden er kun venstresidige regioner vist.

a) baseret på <http://www.natbrainlab.com>

b) baseret på JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels standard atlas fra FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>).



tion af hvid substans hos denne patientgruppe. Nogle af de hyppigst lokaliserede abnorme forandringer i hvid substans er beskrevet i de frontotemporale baner, blandt andet fasciculus arcuatus, *cingulum bundle*, fasciculus uncinatus og fasciculus longitudinalis superior (**Figur 3**). Herudover synes også kortikospinale baner samt parietale og occipitale regioner i en vis udstrækning at være afficeret [18, 19].

Ved debuterende skizofreni synes der ligeledes at være påviselige deficit i hvid substans, men fundene er mindre konsistente end dem i gruppen af patienter med kronisk skizofreni. Således identificeredes i en nyligt publiceret *activation likelihood estimation*-metaanalyse, baseret på otte studier med i alt 271 patienter og 297 raske kontrolpersoner, i alt 52 områder med FA-reduktioner. Kun to områder viste højere FA-værdier hos patienter end hos kontrolpersoner. Samlet set synes forandringerne hos debuterende patienter, i lighed med forandringerne hos de kroniske patienter, at være mest udtalt i de frontotemporale baner. Herudover synes corpus callosum samt dybereliggende limbiske og subkortikale regioner at være afficeret [19, 20].

I færre studier (syv i alt) har man undersøgt forandringer i hvid substans i gruppen af højrisikopa-

tienter. Følgelig var fundene mindre konsistente, men overordnet syntest der at være diskrete FA-reduktioner til stede allerede før manifest psykose, og forandringerne syntest igen at være mest udtalte frontalt og temporalt. Således var hvid substans mindre påvirket hos højrisikopatienter end hos debuterende patienter [19]. Resultaterne af et longitudinelt studie har indikeret, at patienter, der senere fik psykose, havde mere udtalte *baseline*-FA-reduktioner end dem, der remitterede [21].

Hvid substans og symptomer

I flere studier har man undersøgt, i hvilken grad FA-reduktionerne var associeret med kliniske symptomer. Igen er der stor heterogenitet mellem studierne, men generelt synes det at gælde, at positive symptomer er positivt korreleret med relativt højere FA-værdier. Omvendt synes negative symptomer at være negativt korreleret med lavere FA-værdier, dvs. jo mere kompromitteret mikrostruktur, desto mere udtalte negative symptomer [19]. Mere specifikt er der indikationer på, at FA-øgning i temporale regioner er associeret med graden af auditive hallucinationer [22], et fund, der siden er understøttet af et funktionelt MR-studie [23].

Herudover synes FA-reduktioner i et vist omfang at være korreleret med graden af kognitive vanskeligheder [24], men fundene er ikke konsistente [19].

Genetik

Raske pårørende til patienter med kronisk skizofreni synes at have subtile forandringer i samme områder, som er beskrevet hos patienterne, hvilket indikerer, at genetisk sårbarhed er et element i sygdommen [25]. I tråd med dette har man identificeret risikogener for skizofreni, som influerer på volumen af hvid substans [26].

Alder

Som led i hjernens normale udvikling undergår den hvide substans løbende reorganisering. Således er det bemærkelsesværdigt, at det netop er de frontotemporale baner, der modner senest, og at dette netop sker i ungdomsårene, hvor skizofreni oftest debuterer [5, 27].

Potentielle konfunderere

Antipsykotisk behandling

Prækliniske studier har indikeret, at specielt såkaldte andengenerationsantipsykotika kan hæmme frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, hvilket beskytter mod myelinskade [28]. I ti kliniske studier, hvor man har undersøgt associationen mellem hvid substans og antipsykotisk behandling, er resultaterne

ikke entydige, hvilket kan skyldes, at kun fire af studierne er longitudinelle, og at man ikke i nogen af studierne har anvendt antipsykotisk monoterapi [19].

Tobak, misbrug og overvægt

Patienter med skizofreni har ofte et overforbrug eller misbrug af tobak, alkohol og psykoaktive stoffer. Typen, debutalderen, varigheden og omfanget af et eventuelt misbrug herunder tobaksrygning, synes at kunne påvirke modningen af hvid substans [29]. Herudover synes metaboliske ændringer og overvægt at reducere FA [30].

Metodologiske forskelle

MR-teknologien undergår løbende udtalte forbedringer. De første DTI-studier blev lavet på data fra MR-skannere med 1,5 tesla i feltstyrke, men nyere studier (fra 2011) har for de flestes vedkommende været baseret på data fra 3 tesla-skannere med bedre opløsning. Ud over udviklingen i hardware er der forskelle i de diffusionssekvenser, der udbydes af de forskellige skannerfabrikater. Tillige er udviklingen i programmer til at estimere diffusionsdata betragtelig. Endelig har det stor betydning, hvilke a priori-analyser der er blevet valgt: I studier med specifikke hypoteser vil man typisk bruge ROI-analyser, hvor følsomheden for subtile regionale FA-forskelle er stor. Omvendt vil man i mere eksplorative studier bruge globale, såkaldte voxelbaserede metoder, hvor man *unbiased* kan detektere større og hidtil usete deficit. Prisen for sådanne globale analyser er, at den regionale følsomhed bliver mindre pga. behov for korrektioner for multiple statistiske test over hele hjernen. Klinisk er ændringerne i hvid substans så diskrete, at diffusionssekvenser i øjeblikket ikke har plads i psykiatrisk diagnostik.

KONKLUSION

Skizofreni er associeret med målbare reduktioner i FA, som er et indirekte mål for integriteten af hjernens mikrostruktur. Forandringerne er til stede allerede før manifest psykose, men synes at progrediere over tid og være mest udtalt i frontotemporale ledningsbaner. Der er mulige sammenhænge mellem mikrostrukturelle deficit, psykotiske symptomer og kognitive vanskeligheder. Der savnes longitudinelle studier af initialt medicinfriske patienter tidligt i sygdomsforløbet.

I arbejdet med at identificere nye medikamentelle strategier mod skizofreni forekommer det rimeligt, at man i fremtidige studier fokuserer på at forstå patologien bag de frontotemporale forandringer i hvid substans.

SUMMARY

Bjørn H. Ebdrup, Nana Skovgaard, Jayachandra M. Raghava & Birte Glenthøj:

White matter alterations in schizophrenia

Ugeskr Læger 2014;176:V05140279

Schizophrenia is a brain disorder characterized by fundamental changes in thinking and beliefs. Alterations in white matter integrity may underlie the characteristic psychotic symptoms. This review focuses on diffusion tensor imaging studies in schizophrenia patients. Overall, schizophrenia appears to be associated with white matter deficits particularly in the fronto-temporal connections. To dissect potential medication effects from myelination deficits related to symptoms, longitudinal studies in initially antipsychotic-naïve first-episode patients with schizophrenia are needed.

KORRESPONDANCE: Bjørn H. Ebdrup, Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning CNSR & CINS, Psykiatrisk Center Glostrup, Nordre Ringvej 67, 2600 Glostrup. E-mail: bebdrup@cnsr.dk

ANTAGET: 26. august 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. november 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Tak til Egill Røstrup, Functional Imaging Unit, Glostrup Hospital for gennemlæsning og kritik af manuskriptet.

LITTERATUR

1. Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK et al. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res* 1984;12:137-47.
2. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:1-52.
3. Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What happens after the first episode? *Schizophr Bull* 2008;34:354-66.
4. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (1. feb 2014).
5. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006;31:1487-505.
6. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S et al. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *Neuroimage* 2007;34:144-55.
7. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 1995;16:87-110.
8. Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phre" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:781-7.
9. Whitford TJ, Ford JM, Mathalon DH et al. Schizophrenia, myelination, and delayed corollary discharges: a hypothesis. *Schizophr Bull* 2012;38:486-94.
10. Dalby RB, Chakravarty MM, Ahdidan J et al. Localization of white-matter lesions and effect of vascular risk factors in late-onset major depression. *Psychol Med* 2010;40:1389-99.
11. Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S et al. MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport* 1998;9:425-30.
12. Price G, Bagary MS, Cercignani M et al. The corpus callosum in first episode schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:585-7.
13. Kumra S, Ashtari M, McMeniman M et al. Reduced frontal white matter integrity in early-onset schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004;55:1138-45.
14. Nakamura M, McCarley RW, Kubicki M et al. Fronto-temporal disconnectivity in schizotypal personality disorder: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2005;58:468-78.
15. Jones DK, Catani M, Pierpaoli C et al. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of frontal cortex connections in very-late-onset schizophrenia-like psychosis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:1092-9.
16. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
17. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage* 2007;36:630-44.
18. Fitzsimmons J, Kubicki M, Shenton ME. Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:172-87.
19. Samartzis L, Dima D, Fusar-Poli P et al. White matter alterations in early stages of schizophrenia: a systematic review of diffusion tensor imaging studies. *J Neuroimaging* 2014;24:101-10.
20. Yao L, Lui S, Liao Y et al. White matter deficits in first episode schizophrenia: an

- activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;45:100-6.
21. Bloemen OJ, de Koning MB, Schmitz N et al. White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychol Med* 2010;40:1297-304.
 22. Hubl D, Koenig T, Strik W et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:658-68.
 23. Mechelli A, Allen P, Amaro E Jr et al. Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. *Hum Brain Mapp* 2007;28:1213-22.
 24. Nestor PG, Kubicki M, Gurrera RJ et al. Neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Neuropsychology* 2004;18:629-37.
 25. Boos HB, Mandl RC, van Haren NE et al. Tract-based diffusion tensor imaging in patients with schizophrenia and their non-psychotic siblings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:295-304.
 26. Terwisscha van Scheltinga AF, Bakker SC, van Haren NE et al. Genetic schizophrenia risk variants jointly modulate total brain and white matter volume. *Biol Psychiatry* 2013;73:525-31.
 27. Black DN, Taber KH, Hurley RA. Metachromatic leukodystrophy: a model for the study of psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:289-93.
 28. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;42:115-21.
 29. Cullen KR, Wallace S, Magnotta VA et al. Cigarette smoking and white matter microstructure in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;201:152-8.
 30. Szeszko PR, Robinson DG, Ikuta T et al. White matter changes associated with antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1324-31.