

## Przeznaczkowe badanie dopplerowskie w schizofrenii – przegląd piśmiennictwa

### Transcranial Doppler sonography study in schizophrenia – review

Wojciech Pawlak, Tomasz Szafranski

III Klinika Psychiatrii IPiN w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

#### Summary

In this review, the authors describe the Transcranial Doppler sonography technique (TCD). They also make an analysis of the up-to-date publications on the use of TCD in the studies on schizophrenia. The current studies show a promising potential of TCD. Its benefits are connected with high time-output, low-cost and only slightly invasive character. The difficulty of using TCD lies in the experience of the technician and the quality of the equipment. What should be kept in mind, is the fact that the data received in the TCD study is only an indirect indication of CNS activity. The research described here shows two potential directions of applying TCD to schizophrenia studies. One of them concerns the intensity of psychotic symptoms as well as the medications given on the changes in transcranial blood-flow. The second connects the search for cognitive function disorders and the activity of certain brain regions with the transcranial blood-flow changes resulting from them.

In such a protocol of research, where TCD technique is simultaneously applied along with an evaluation through neuropsychological tests, one could speak of a functional transcranial study - fTCD.

The studies mentioned here, have only a pilot character owing to a low number of subjects studied. However, a picture of subtle differences in cerebral blood flow of schizophrenic patients does appear. The use of TCD requires further, deeper studies with the participation of a larger group of patients, along with a neuropsychological tool application.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, przeznaczkowy Doppler – TCD, mózgowy przepływ krwi

**Key words:** schizophrenia, transcranial Doppler – TCD, cerebral blood flow

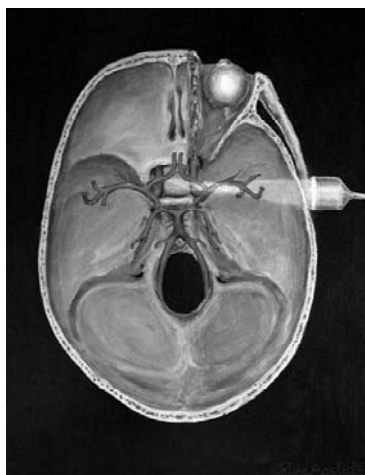
Ostatnie dziesięciolecia są okresem istotnego postępu w zakresie badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Szczególnie ciekawe i wnoszące wiele informacji są badania funkcjonalne. Współczesne techniki obrazowania pozwalają na obserwowanie pracy mózgu *in vivo*. Dzięki temu można weryfikować hipotezy dotyczące patomechanizmów zaburzeń psychicznych. Wśród dostępnych publikacji jest wiele takich, które starają się w sposób syntetyczny zebrać dotychczasową wiedzę [1]. Wnioski wyciągane z badań pozwalają między innymi tworzyć skuteczniejsze strategie terapeutyczne [2].

Głównymi technikami używanymi do funkcjonalnych badań obrazowych są pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (PET) i funkcjonalny magnetyczny rezonans jądrowy (fMRI). W Polsce obie te techniki z uwagi na ograniczoną dostępność i wysoki koszt są w bardzo ograniczonym stopniu wykorzystywane u chorych na schizofrenię (zarówno w celach badawczych, jak i klinicznych).

Metodą, która może dostarczyć wartościowych informacji, jest dopplerowskie badanie przezczaszkowe (TCD). Większość badań wykorzystujących TCD do oceny pracy o.u.n przeprowadzono w grupie osób zdrowych i wśród chorych z problemami neurologicznymi [3]. Wnioski płynące z tych badań sugerują, że metoda ta może być pomocna i wartościowa również w poszukiwaniu i rozumieniu mechanizmów zaburzeń psychicznych.

Celem naszej pracy jest zaprezentowanie kierunków badań prowadzonych z zastosowaniem TCD w schizofrenii. W pierwszej części pracy opiszemy krótko, na czym polega technika badania TCD.

### Opis techniki przezczaszkowego badania dopplerowskiego



Rys. 1. Widoczne miejsce przyłożenia głowicy w badaniu przezskroniowym oraz możliwe do oceny wewnątrzmożgowe tętnice ([http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Transcranial\\_doppler.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Transcranial_doppler.jpg))

Podstawowym zjawiskiem fizycznym wykorzystywanym w badaniach dopplerowskich jest efekt Dopplera opisany przez naukowca o tym właśnie nazwisku w 1842 r. [w: 4].

Efekt Dopplera wykorzystuje zjawisko polegające na powstawaniu różnicy częstotliwości, a tym samym i długości fali wysyłanej przez źródło fali oraz zarejestrowanej przez obserwatora, który porusza się względem źródła fali. W przypadku badania USG, Doppler, źródło dźwięku i obserwator znajdują się w tym samym miejscu, to jest w głowicy aparatu, natomiast ruchomym elementem jest krew w naczyniach.

Wiązka promieniowania ultradźwiękowego dociera do światła naczyń mózgowych i odbija się od krwinek, powraca do głowicy z inną częstotliwością, co jest rejestrowane przez aparat.

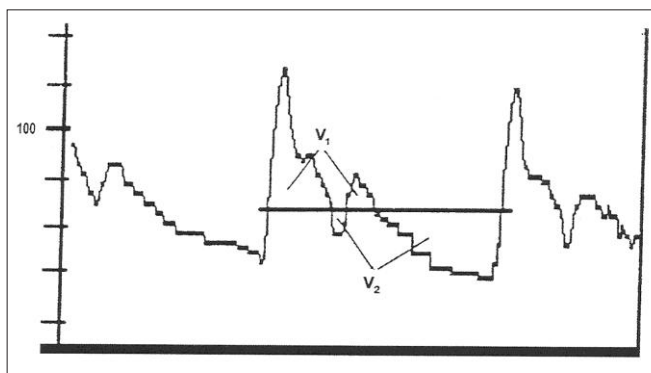
Przeznaczskowe badanie dopplerowskie jest częścią szerszej procedury badania przeznaczskowego. W całościowym badaniu przeznaczskowym wykorzystuje się dostęp z różnych miejsc na powierzchni czaszki, z których możliwa jest ocena przepływu w naczyniach mózgowych. Istnieją okolice zwane „oknami”, pozwalające na badanie prędkości przepływu krwi w naczyniach o.u.n. Są to obszary, gdzie kości czaszki są wystarczająco cienkie i wiązka promieni ultradźwiękowych może penetrować ośrodkowy układ nerwowy bez istotnych zakłóceń, lub są to naturalne otwory czaszki, jak otwór wielki lub oczodół. Ocenie podlega przepływ w tętnicach środkowej (MCA), tylnej (PCA) i przedniej mózgu (ACA), oraz w tętnicy ocznej, podstawnej i kręgowej. W pełnej procedurze badania oceniane są również tętnice szyjne, wspólna, zewnętrzna i wewnętrzna, oraz tętnice podobojczykowe. Ewentualne zaburzenia prędkości przepływu sugerują występowanie np. zwężeń z powodów chorobowych (np. blaszki miażdżycowe) lub innych anomalii hemodynamicznych.

Z przeglądu piśmiennictwa [3] widać, że najpowszechniej wykorzystywana w badaniach naukowych jest rejestracja zmian prędkości przepływu mózgowego dla tętnic dostępnych przez okno skroniowe. Wykorzystując okno skroniowe, można ocenić tętnice środkową, tylną i przednią mózgu w zależności od kąta przyłożenia sondy i głębokości pomiaru. Do ciągłej rejestracji przepływu w naczyniach wewnątrzmożgowych stosowana jest opaska, którą zakłada się na głowę badanego. Obecnie możliwe jest technicznie równoczesne obustronne monitorowanie przepływu. Opaska pozwala na ufksovanie sondy po lewej i po prawej stronie na wysokości okna skroniowego. Po ustawieniu głowicy i zlokalizowaniu tętnic unieruchamia się głowicę tak, aby w trakcie całego czasu rejestracji w stały sposób oceniać przepływ krwi w wybranych naczyniach mózgowych obustronnie. Czas rejestracji jest ograniczony względami bezpieczeństwa. Mają na niego wpływ również aspekty praktyczne, takie jak ucisk opaski czy nagrzewanie się głowicy podczas badania, co powoduje subiektywny dyskomfort badanego.

Parametrem rejestrowanym podczas badania jest prędkość przepływu krwi w naczyniach. Bierze się pod uwagę tzw. prędkość średnią, tj.  $V_{\text{mean}}$ . Ta wartość jest mniej zależna od zmian takich, jak częstość rytmu serca, opór obwodowy, czy kurczliwość naczyń, niż wartości prędkości skurczowej  $V_1$  i rozkurczowej  $V_2$ . Przy wyliczaniu prędkości średniej wytycza się linię na wykresie prędkości przepływu krwi w naczyniach. Powierzchnie obszaru pod i nad linią są sobie równe (rys. 2) [5]. W praktyce wyliczeń dokonuje oprogramowanie, bardziej szczegółowy opis sposobu wyznaczenia prędkości średniej uwzględniający szczegóły techniczne badania można znaleźć w innych opracowaniach [6]. Ze względu na większą stabilność parametru prędkości średniej, zwykle ta wartość jest uwzględniana w badaniach z zastosowaniem TCD.

Rys. 2 – na następnej stronie.

Za pomocą badania TCD zdobywamy wiedzę o prędkości przepływu w badanych tętnicach. Jeśli dodatkowo uzyskamy informację o średnicy badanego naczynia oraz o obszarze zaopatrywanym przez badaną tętnicę – przy założeniu, że światło tętnicy nie zmienia się w trakcie badania, a kąt nachylenia głowicy USG jest stały, nie więk-



Rys. 2. Zapis prędkości przepływu śródnacyniowego, ustalenie  $V_{\text{mean}}$ :  $V_1$  – prędkość skurczowa;  $V_2$  – prędkość rozkurczowa

szy niż  $60^\circ$  – możemy wyprowadzić zależność pomiędzy prędkością przepływu krwi a regionalnym przepływem mózgowym (rCBF) [5], zakładając, że średnica tętnicy mózgowej nie zmienia się i nie występują zmiany ciśnienia parcjalnego  $\text{CO}_2$ , tętna oraz ciśnienia układowego i rzutu serca. Dla tętnicy środkowej mózgu można założyć, że jej średnica nie zmienia się pod wpływem zmiany tętna, ciśnienia czy stężenia  $\text{pCO}_2$  [7]. Posiadając wiedzę o obszarze mózgu, który jest zaopatrywany przez daną tętnicę, można wysnuć pośrednie wnioski o jego aktywności. W ten sposób, dzięki TCD, w sposób pośredni otrzymujemy informację o aktywacji poszczególnych obszarów mózgu w trakcie zmiany prędkości przepływu w naczyniach mózgowych.

### Przegląd dotychczasowych badań z zastosowaniem fTCD w schizofrenii

Do tej pory opublikowano zaledwie kilka badań, w których TCD zastosowano jako narzędzie badawcze w grupie pacjentów cierpiących na schizofrenię. Przeszukując zasoby Medline – używając haseł: schizofrenia, przezczaszkowy Doppler, prędkość przepływu krwi, mózgowy przepływ krwi – zidentyfikowano 11 opracowań, z czego 2 niedostępne w wersji anglojęzycznej, a z ich streszczeń nie wynika, żeby wykorzystano badanie przezczaszkowe w aspekcie funkcjonalnym [8, 9]. Kolejne dwa artykuły dotyczą badania ultrasonograficznego do oceny struktur mózgu, a nie techniki dopplerowskiej do oceny prędkości przepływu w tętnicach mózgowych [10, 11]. Wśród badań z wykorzystaniem TCD tylko 4 spełniają kryteria badań funkcjonalnych, to znaczy takich, w których równocześnie zastosowano technikę obrazową i testy neuropsychologiczne. Pozostałe trzy badania dostarczają cennych informacji o patofizjologii schizofrenii jednak nie w kontekście funkcji poznawczych.

W tabeli 1 zestawiono 7 publikacji opisujących eksperymenty, w których wykorzystano TCD do rejestracji przepływu mózgowego w naczyniach dostępnych w oknie skroniowym, tj. tętnicy tylnej, środkowej lub przedniej mózgu.

Owega i wsp. [12] oceniali prędkość przepływu krwi w naczyniach mózgowych u pacjentów w stanie ostrej psychozy. W badaniu uczestniczyło 28 chorych z jej

Tabela 1. Zestawienie dotychczasowych badań z wykorzystaniem TCD w schizofrenii

Auto-ryzy	Zagadnienie	Rok	Liczba bada-nych	Cel badania	Wyniki
Schu-epbach i wsp.	Ocena modulacji krążenia mózgowego podczas wykonywania testów oceniających funkcje poznawcze	2007	21 – SCH 20 – GK	Ocena zmian prędkości przepływu w tętnicach MCA i ACA podczas wykonywania testu Stocking of Cambridge (planowanie)	W grupie osób chorych stwierdzono upośledzony wzorzec modulacji przepływu w tętnicach mózgowych, obserwowano mniejszy wzrost prędkości przepływu podczas testu.
Lee i wsp.	Wpływ leczenia przeciwpsychotycznego na krążenie mózgowie	2007	20 – SCH 20 – GK	Ocena wpływu leczenia haloperidolem i risperidonem na krążenie mózgowie za pomocą TCD – tętnica MCA	Leczenie przeciwpsychotyczne częściowo normalizuje wskaźnik pulsacji. Haloperidol w porównaniu z risperidonem powoduje nieznaczne zwiększenie oporu naczyniowego, czego wyrazem jest wyższy wskaźnik pulsacyjności.
Feld-mann i wsp.	Ocena modulacji krążenia mózgowego podczas wykonywania testów oceniających funkcje poznawcze	2006	22 – SCH 20 – GK	Ocena krążenia mózgowego podczas wykonywania testów neuropsychologicznych Stockings of Cambridge i Wisconsin Card Sorting – tętnice MCA i ACA	W grupie pacjentów obserwowano wolniejsze wykonywanie testów, skorelowane ze zmniejszoną prędkością przepływu mózgowego w ich poszczególnych fazach.
Sabri i wsp.	Ocena regionalnego przepływu mózgowego podczas wykonywania testów oceniających funkcje poznawcze	2003	11 – SCH 10 – GK	Równoczesne badanie za pomocą PET i fTCD podczas testu N-back (pamięć krótkotrwała) – tętnica ACA	Pacjenci aktywowali wyraźnie większe obszary mózgu podczas wykonywania testu, równocześnie zauważono mniejszy wzrost prędkości przepływu mózgowego.
Schu-epbach i wsp.	Ocena modulacji krążenia mózgowego podczas wykonywania testów oceniających funkcje poznawcze	2002	11 – SCH 20 – GK	Ocena prędkości przepływu mózgowego podczas wykonywania Wisconsin Card Sorting oraz Tower of Hanoi – tętnice MCA i ACA	W grupie osób chorych stwierdzono upośledzony wzorzec modulacji przepływu w tętnicach mózgowych, obserwowano wolniejszą i słabszą reakcję w postaci wzrostu prędkości przepływu podczas poszczególnych faz testów.
Lee i wsp.	Ocena oscylacji przepływu mózgowego w grupie osób chorych na schizofrenię i osób zdrowych	1999	55 – SCH 20 – GK	Długoczasowa ocena prędkości przepływu mózgowego oraz ocena amplitudy zmian prędkości przepływu – tętnica MCA	W grupie osób chorych obserwowano niższą amplitudę prędkości przepływu w naczyniach mózgowych i niższy wskaźnik pulsacji u badanych chorujących dłużej niż 10 lat.

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Owega i wsp.	Krażenie mózgowe w grupie pacjentów w stanie ostrej psychozy	1998	28 – SCH 20 – GK	Ocena prędkości przepływu w tętnicach mózgowych u pacjentów z ostrymi objawami psychotycznymi i po ich ustąpieniu – tętnica ACA i MCA	Większa prędkość przepływu w MCA i ACA w grupie pacjentów w stanie ostrej psychozy, normalizacja po zmniejszeniu natężenia objawów psychozy
--------------	--	------	---------------------	---	---

Legenda: SCH – schizofrenia; GK – grupa kontrolna, TCD – przezczaszkowe badanie dopplerowskie, PET – pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa, ACA – tętnica przednia mózgu, MCA – tętnica środkowa mózgu

pierwszym epizodem, do tej pory nie leczonych. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób dopasowanych pod względem wieku do grupy pacjentów. Czas rejestracji był krótki i trwał 15 cykli skurczu serca. Kontrolne badanie wykonano po uzyskaniu poprawy stanu psychicznego. Poprawę zdefiniowano jako zmniejszenie się nasilenia objawów w skali PANSS o 50%. Średnią prędkość przepływu oceniano w trzech tętnicach mózgowych (tylna, środkowa, przednia) obustronnie. Zaobserwowano większą prędkość przepływu w tętnicy środkowej mózgu – MCA, i tętnicy przedniej mózgu – ACA u pacjentów w ostrej fazie choroby w stosunku do grupy kontrolnej. Zwiększenie się prędkości przepływu w tętnicy tylnej mózgu – PCA było nieznaczne i istotne statystycznie tylko w prawej PCA. Wzrost prędkości przepływu w ACA i MCA korelował pozytywnie z wynikiem skali PANSS w podskali objawów pozytywnych, to znaczy, że wyższą prędkość przepływu krwi w naczyniach mózgowych obserwowano u chorych z większym nasileniem objawów. Po uzyskaniu poprawy stanu psychicznego obserwowano istotne zmniejszenie się prędkości przepływu w MCA i ACA obustronnie. W stosunku do grupy kontrolnej prędkości przepływu u pacjentów w stanie stabilnym nie różniły się znacząco. Autorzy stwierdzili, że nasilenie objawów w przebiegu schizofrenii jest powiązane ze zwiększoną prędkością przepływu krwi w tętnicy środkowej i przedniej mózgu. Zaobserwowali również istotny statystycznie związek pomiędzy nasileniem objawów pozytywnych ocenianym za pomocą skali PANSS a prędkością przepływu mózgowego.

W swoim badaniu Shin-Min Lee i wsp. [13] postanowili wykorzystać jedną z zalet TCD, mianowicie możliwość ciągłej i długiej rejestracji prędkości krążenia mózgowego. Eksperyment polegał na ocenie przepływu w tętnicy środkowej mózgu; rejestracja trwała od 25 do 30 minut. W badaniu brało udział 55 pacjentów, u których rozpoznano schizofrenię zgodnie z kryteriami DSM-IV, oraz grupa kontrolna w liczbie 20 zdrowych osób. Populację osób chorych podzielono na 4 podgrupy: w pierwszej byli chorzy do tej pory nie leczeni farmakologicznie, w pozostałych – chorzy z różnym czasem trwania choroby: do 5 lat, od 5 do 10 i powyżej 10 lat. Oceniano prędkość przepływu oraz tak zwany wskaźnik pulsacji (pulsatility index  $PI = \frac{V_{skurczowa} - V_{rozkurczowa}}{V_{średnia}}$ ) w lewej środkowej tętnicy mózgu. Stwierdzono, że średnia prędkość przepływu mózgowego krwi w grupie pacjentów i grupie kontrolnej nie różniła się, jednakże w obu grupach zauważono opisywane we wcześniejszych badaniach okresowe oscylacje średniej prędkości przepływu krwi. Oceniając amplitudę zmiany w  $V_{średnia}$  zaobserwowano, że zakres zmiany u osób chorych był mniejszy niż w grupie kontrolnej. Dotyczyło to zarówno



podgrupy pacjentów leczonych, jak i tych, którzy nie przyjmowali leków. Amplituda wahań wskaźnika pulsacji była mniejsza w grupie osób chorych na schizofrenię ponad 10 lat. Według autorów tego badania pozyskane dane mogą wskazywać na obniżoną zdolność modulacji oporu naczyniowego u pacjentów cierpiących na schizofrenię. Zjawisko to można obserwować już we wczesnym etapie choroby.

Shin-Min Lee z innym zespołem współpracowników opublikowali pracę [14], w której oceniali wpływ leków przeciwpsychotycznych: haloperidolu i risperidonu na hemodynamikę krążenia mózgowego u pacjentów chorych na schizofrenię i dotąd nie leczonych farmakologicznie. Biorąc pod uwagę fakt, że u osób cierpiących na schizofrenię występuje większe ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych [15, 16], postanowili ocenić wpływ leczenia przeciwpsychotycznego na krążenie mózgowie. W badaniu uczestniczyło 20 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i 20 zdrowych ochotników jako grupa kontrolna. Chorzy byli losowo przydzielani do grupy leczonej haloperidolem lub risperidonem. Co siedem dni w ciągu kolejnych 8 tygodni u uczestników badania dokonywano oceny przepływu mózgowego za pomocą TCD. Badanie wykonywano jednostronnie, zazwyczaj oceniano lewą tętnicę środkową mózgu, chyba że okno skroniowe nie pozwalało na rzetelną ocenę przepływu w tej tętnicy. Badanie trwało około 25–30 min. Poza średnią prędkością przepływu autorzy oceniali również wskaźnik pulsacji – PI. Grupa pacjentów, w porównaniu z grupą kontrolną, miała większe prędkości średnie przepływu i niższą wartość wskaźnika pulsacji przed rozpoczęciem leczenia. W trakcie terapii wskaźnik pulsacji ustabilizował się i był porównywalny z tym w grupie kontrolnej, w przeciwieństwie do średnich prędkości przepływu w tętnicy środkowej mózgu, mimo że w ocenie klinicznej za pomocą skali PANSS obserwowano istotną statystycznie poprawę. Porównując grupy pacjentów leczonych haloperidolem i risperidonem stwierdzono, że w grupie leczonej haloperidolem wzrost wskaźnika pulsacji był wyższy niż w grupie leczonej risperidonem. Autorzy interpretują ten wynik jako wskazówkę, że haloperidol wpływa bardziej znacząco na hemodynamikę krążenia mózgowego niż risperidon. Uważają, że taki efekt może podwyższać ryzyko niekorzystnych incydentów naczyniowych u pacjentów leczonych haloperidolem.

Kolejnym sposobem wykorzystania przeznaczkowego badania dopplerowskiego było połączenie oceny krążenia mózgowego z równoczesnym badaniem pacjenta za pomocą testów neuropsychologicznych. W tak zaprojektowanych badaniach mówimy o funkcjonalnym badaniu przeznaczkowym – fTCD. Tak jak wcześniej zaznaczyliśmy, w praktyce w badaniu wykorzystuje się okno skroniowe do rejestracji zmian prędkości przepływu mózgowego w tętnicach śródmózgowych i zakłada się, że taka obserwacja pozwala na wykrycie związku pomiędzy wykonywaniem i wynikami testów neuropsychologicznych a zmianą wzorca krążenia mózgowego.

Schuepbach i wsp. [17] zbadali za pomocą TCD grupę 11 pacjentów chorych na schizofrenię i 20 zdrowych ochotników podczas wykonywania dwóch testów oceniających funkcje kory przedczołowej w zakresie funkcji wykonawczych. Użyto testu Wieża Hanoi (TOH) [18] i Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [19]. W badaniu oceniano przepływ mózgowy przez tętnicę środkową i przednią mózgu obustronnie. Zaobserwowano, że w grupie chorych na schizofrenię wzrost prędkości przepływu

mózgowego w początkowej fazie wykonywania obu testów był obniżony w stosunku do grupy kontrolnej osób zdrowych. Również w kolejnych przedziałach czasowych wykonywania testu TOH, pomiędzy 10–25 sec. i 40–70 sec., stwierdzono odmienny wzorec przepływu mózgowego. W populacji osób zdrowych wystąpił wzrost prędkości przepływu mózgowego w przeciwieństwie do grupy osób cierpiących na schizofrenię. Podczas wykonywania testu WCST po zmianie zasad sortowania kart w grupie kontrolnej obserwowano wzrost prędkości przepływu mózgowego, natomiast w grupie osób chorych nie zauważono takiej reakcji. Te zjawiska korelowały ze słabszymi wynikami pacjentów w wykonywaniu obu testów – zarówno w TOH jak i WCST stwierdzono większą liczbę błędów, a także dłuższy czas wykonywania zadań. Jest to spójne z wcześniejszymi doniesieniami [20, 21]. Obserwacje wynikające z tej pracy sugerują zatem nieprawidłowy wzorec aktywacji krążenia mózgowego zaopatrującego korę przedczołową u chorych na schizofrenię. Bardziej jednak wskazują na nieprawidłową aktywację okolic przedczołowych, czego następstwem jest inny wzorec przepływu.

Ci sami autorzy, w innej pracy [22], wychodząc z założenia, że u pacjentów cierpiących na schizofrenię obserwuje się również klinicznie istotne osłabienie zdolności planowania, postanowili ocenić zmiany przepływu mózgowego za pomocą fTCD podczas wykonywania testu wykazującego deficyty w planowaniu – w tym przypadku testu Stockings of Cambridge (SOC) [23]. To narzędzie pozwala na ocenę badanego w trzech etapach: planowania zadania, wykonania oraz kontroli wykonania zadania. Test SOC jest modyfikacją testu Wieży Hanoi. W badaniu wzięło udział 21 pacjentów z przewlekłą schizofrenią i 20 zdrowych osób jako grupa kontrolna. W trakcie wykonywania SOC u pacjentów chorych na schizofrenię zauważono wydłużony czas w fazie wykonywania testu i większą liczbę błędów. Czas planowania zadania był porównywalny z czasem grupy zdrowej. W zakresie oceny krążenia mózgowego zaobserwowano wolniejszy przyrost prędkości przepływu krwi na początku testu, tj. w fazie planowania, i na końcu – w fazie kontroli, w stosunku do grupy zdrowej. Takie zmiany stwierdzono zarówno w środkowej, jak i przedniej tętnicy mózgu, jednak bezwzględna wartość prędkości przepływu w tętnicy przedniej mózgu podczas fazy planowania zadania była porównywalna z jej wartością w grupie zdrowej, natomiast prędkość przepływu krwi w środkowej tętnicy mózgu była niższa niż w grupie kontrolnej. Te obserwacje były interpretowane jako upośledzenie wzorca modulacji przepływu mózgowego podczas zadań wymagających planowania u pacjentów chorych na schizofrenię. W badanej grupie chorych nie obserwowano wzrostu prędkości przepływu w tętnicach podczas zadań, które wymagają większej aktywności mózgu.

Zespół pod kierownictwem Osamy Sabriego [6] opublikował wyniki badania, w którym wykorzystano fTCD równocześnie z PET w ocenie pamięci krótkotrwałej u osób chorych na schizofrenię. Do badania włączono grupę 11 pacjentów w stabilnym stanie psychicznym oraz grupę kontrolną 10 osób zdrowych dopasowanych pod względem wieku, płci, wykształcenia. Badani wykonywali test pamięci krótkotrwałej: N-back test. Równocześnie podczas badania oceniano regionalny przepływ mózgowy rCBF za pomocą PET i prędkość przepływu mózgowego CBFV w tętnicach przedniej, środkowej i tylnej mózgu za pomocą fTCD. W wynikach testu N-back nie zaobserwo-



wano różnicy pomiędzy osobami chorymi a grupą kontrolną. Jednakże w PET i fTCD stwierdzono, że pacjenci chorzy na schizofrenię aktywowali istotnie większe obszary mózgu podczas wykonywania testu, a równocześnie w tętnicach zasilających dany rejon obserwowano mniejszy przyrost prędkości przepływu krwi aniżeli w grupie kontrolnej. Na tej podstawie autorzy badania wysnuwają wniosek, że pacjenci chorzy na schizofrenię prezentują inny wzorzec aktywacji o.u.n podczas procesów poznawczych i że jest to model mniej efektywnego rozwiązywania problemów. Zwracają również uwagę na zalety równoczesnego połączenia techniki PET i fTCD. Pierwsza z nich zapewnia dobrą rozdzielczość przestrzenną, tj. pozwala na dokładną ocenę aktywacji poszczególnych obszarów mózgu, natomiast druga ma wysoką rozdzielczość czasową, co pozwala na płynną i ciągłą ocenę prędkości przepływu mózgowego.

Feldmann i wsp. [24] za pomocą fTCD ocenili zmianę prędkości przepływu mózgowego w środkowej i przedniej tętnicy mózgu u pacjentów cierpiących na schizofrenię oraz w grupie kontrolnej w trakcie wykonywania testu Stockings of Cambridge – SOC, i Wisconsin Card Sorting Test – WCST. Oba neuropsychologiczne testy służą do badania funkcji wykonawczych. Celem badania była ocena różnic w ich wykonaniu między osobami cierpiącymi na schizofrenię a grupą osób zdrowych, oraz powiązanie ewentualnych nieprawidłowości w zakresie funkcji wykonawczych ze wzorcem przepływu mózgowego. W badaniu uczestniczyła grupa 22 pacjentów i 20 osób z grupy kontrolnej. W grupie pacjentów zaobserwowano zwolnienie funkcji wykonawczych podczas prostych zadań w SOC, i było to skorelowane z ogólnym zwolnieniem funkcji wykonawczych w teście WCST. Stwierdzono również mniejszy przyrost prędkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu u pacjentów podczas wykonywania WCST. Autorzy interpretują te wyniki jako kolejny dowód na nieprawidłowy wzorzec aktywacji mózgu u pacjentów cierpiących na schizofrenię podczas testów oceniających funkcje wykonawcze. Te obserwacje, spójne z dotychczasowymi badaniami, stanowią istotny argument wspierający hipotezę hipofrontalności.

### Podsumowanie

Autorzy omawianych prac zwracają uwagę na praktyczne zalety techniki TCD. Jej stosowanie jest niedrogie, nie pociąga za sobą ryzyka działań niepożądanych, pozwala na swobodne zajęcie pozycji przez badanego. Istotną przewagą nad innymi technikami neuroobrazowania jest jej duża rozdzielczość czasowa – TCD pozwala na ciągłą i długą rejestrację badanych parametrów. Ważne jest jednak stabilne umocowanie sond na głowie badanego, gdyż nawet drobne zmiany, czy kąta, czy punktu przyłożenia sondy, mogą mieć wpływ na wyniki pomiarów. Te techniczne aspekty badania w dużej mierze zależą od doświadczenia i umiejętności badacza. Wadą tej metody są trudności związane z identyfikacją naczyń śródmózgowych. Do takiej sytuacji dochodzi zwłaszcza wtedy, gdy kości skroniowe są mało przeziernie dla ultradźwięków i rejestracja przepływu w tętnicach mózgowych jest trudna lub niemożliwa. Istotnym ograniczeniem jest również jej rozdzielczość przestrzenna. Badanie dostarcza informacji o prędkości przepływu w poszczególnych naczyniach mózgowych. Nie dostarcza bezpośrednich informacji o przepływie w poszczególnych rejonach mózgu. Można jednak znaleźć

badania, w których porównywano wyniki uzyskane za pomocą fTCD i fMRI w celu oceny lateralizacji funkcji słownych czy poznawczych [25, 26]. Z prac tych wynika, że zaobserwowano istotny statystycznie związek pomiędzy zmianami rCBV i CBFV, a zatem, że pomiar zmiany prędkości przepływu w naczyniach mózgowych może dostarczyć, choć pośrednich, to jednak rzetelnych informacji o aktywności poszczególnych obszarów mózgu.

Dokonany przegląd badań wskazuje, że obecnie podejmowane są dwa kierunki badań. W czterech eksperymentach wykorzystano technikę TCD do oceny przepływu w tętnicach mózgowych w trakcie wykonywania testów neuropsychologicznych. Wszystkie te badania były przeprowadzone z udziałem niewielkiej liczby badanych, przez co mają charakter raczej wstępnych i wymagają powtórzeń z udziałem większej liczby osób. Autorzy we wnioskach podkreślają, że obserwowano odmienny, „mniej efektywny” wzorec zmiany prędkości przepływu krwi w naczyniach mózgowych u pacjentów cierpiących na schizofrenię podczas wykonywania testów angażujących korę przedczołową. Różnice dotyczyły testów SOC, TOH i WCST, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami na temat testów angażujących korę przedczołową [21]. Istotny jest jednak fakt, że osoby chore wolniej wykonywały testy, co mogło mieć wpływ na wyniki uzyskane za pomocą TCD. Prędkości przepływu w naczyniach mózgowych mogły być wolniejsze ze względu na wolniejsze wykonywanie czynności podczas testu; nie muszą być związane z patofizjologią schizofrenii. Wartościowych danych dostarcza eksperyment Sabriego i wsp. [6], w którym oceniano funkcję o.u.n. równocześnie za pomocą fTCD i PET. Wnioski z tego badania sugerują jednak, że odmienny wzorec aktywacji krążenia mózgowego jest charakterystyczny dla pacjentów ze schizofrenią i może nie zależeć od wyników uzyskanych w testach neuropsychologicznych.

Druga grupa to badania, w których poszukiwano związku pomiędzy przepływem w tętnicach mózgu a nasileniem objawów psychopatologicznych schizofrenii i leczeniem. Szczególne znaczenie kliniczne może mieć tutaj kierunek badań reprezentowany przez pracę Lee i wsp. z 2008 roku [14]. Zarysowują oni możliwość wykorzystywania badania TCD do oceny zmian prędkości i oporu naczyniowego u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi.

Przeгляд piśmiennictwa pokazuje, że badania nad zastosowaniem techniki fTCD w grupie pacjentów ze schizofrenią są w fazie wstępnej. Już teraz można stwierdzić, że TCD może być wartościowym uzupełnieniem pozostałych technik neuroobrazowania.

Jej niewątpliwą zaletą jest mała inwazyjność i możliwość długotrwałej rejestracji CBVF, a także łatwość równoczesnego wykonania dodatkowych badań i testów – na przykład eksperymentów neuropsychologicznych. Warto również brać pod uwagę aspekt ekonomiczny; technika fTCD jest tańsza i bardziej dostępna niż fMRI czy PET. Istotnym ograniczeniem są trudności, które mogą pojawić się podczas badania, np.: brak okna skroniowego, niewystarczająco precyzyjne zidentyfikowanie naczyń wewnątrzczaszkowych czy wreszcie zaburzenia przepływu związane ze schorzeniami lub anomaliami naczyń. Poważnym zarzutem formułowanym wobec funkcjonalnych zastosowań TCD jest fakt, że uzyskane dane o prędkości przepływu w poszczególnych tętnicach dostarczają tylko pośrednich informacji o aktywności o.u.n. i ze względu na małą rozdzielczość przestrzenną są one mało precyzyjne, jeśli chodzi o identyfikację

aktywności poszczególnych obszarów mózgu. Innym zastrzeżeniem jest argument, że zmiany prędkości przepływu mózgowego mogą być raczej skutkiem osłabionych funkcji poznawczych aniżeli ich przyczyną.

Podsumowując – pomimo istotnych ograniczeń, przeznaczkowe badanie dopplerowskie jest ciekawą i obiecującą techniką badawczą, która może pomóc w uzyskaniu nowych informacji, przydatnych zarówno w zrozumieniu patofizjologii schizofrenii jak i takich, które mogą potencjalnie znaleźć bezpośrednie zastosowanie w praktyce klinicznej.

*PODZIĘKOWANIA: Autorzy pracy dziękują dr n. med. Marcie Skowrońskiej z Pracowni Badań Naczyniowych w IPiN oraz anonimowemu recenzentowi za bardzo wnikliwe uwagi i komentarze, które miały wpływ na ostateczny kształt pracy i pozwoliły na wyeliminowanie błędów, które znalazły się w pierwotnych wersjach manuskryptu.*

### **Чрезчерепное доплеровское исследование при шизофрении**

#### **Содержание**

В представленной работе Авторы описывают технику чрезчерепного доплеровского исследования. Проводят также анализ до сего времени известных литературных данных, относящихся к применению этой техники в исследованиях над шизофренией. Настоящие исследования указывают на возможность использования потенциала таких техник. Эта техника обладает высокой временной разобшительностью, дешевизна, малое вмешательство при ее проведении. Трудности, связанные с ее применением является зависимость результата исследования от опыта исследователя и качество инструментов. Существенным элементом, о котором необходимо помнить, это факт, что данные, приводимые при таком исследовании являются только косвенными показателями активности ц.н.с. Приведенные в разработке исследования указывают на два потенциальные направления использования этого метода в исследованиях над шизофренией. Один из них относится к влиянию напряжения психотических симптомов, а также вводимых лекарств на изменения в мозговом кровообращении. Второй соединяет изыскание нарушений мнестических функций и активности определенных областей мозга и исходящих из них изменений в эталоне мозгового кровообращения. В таком протоколе исследования, в котором одновременно использована техника этого метода, а также оценка с использованием нейропсихологических тестов можно говорить о функциональном исследовании, т.е. чрезчерепным – ФЦД. Приведенные работы носят пилотажный характер, ввиду на небольшое число обследованных, но, однако, очерчивается в них знак субтельных различий в кровообращении мозга у пациентов, больных шизофренией. Применение техники требует последующих исследований на больших группах больных с использованием нейропсихологических тестов.

### **Transkraniale Doppler-Sonographie in Schizophrenie – Übersicht**

#### **Zusammenfassung**

In der Studie beschreiben die Autoren die Technik der transkraniellen Doppler-Sonographie. Sie analysieren auch die bisherigen Veröffentlichungen zur Anwendung der TCD in den Studien an der Schizophrenie. Die bisherigen Studien weisen auf das mögliche Potential der TCD-Technik hin.

Ihre Vorteile sind hohe zeitliche Auflösung, niedrige Kosten, sie ist wenig invasiv. Das Problem bei der Anwendung von TCD ist die Abhängigkeit des Untersuchungsergebnisses von der Erfahrung des Arztes und der Qualität der Geräte. Ein wesentlicher Bestandteil, an den man immer denken soll, ist die Tatsache, dass die Untersuchungsbefunde nur indirekte Indexe der Aktivität des ZNS bilden. Die in der Bearbeitung angeführten Untersuchungen zeigen auf zwei potentielle Richtungen

bei der Anwendung von TCD in den Studien an der Schizophrenie. Eine von ihnen betrifft den Einfluss der Intensität der psychotischen Symptome und der eingeordneten Medikamente auf die Veränderungen im zerebralen Kreislauf, die andere verbindet die Suche nach den Störungen der kognitiven Funktionen und Aktivitäten gewisser zerebraler Bereiche und die aus ihnen resultierenden Veränderungen im Muster des zerebralen Kreislaufs. In einem solchen Untersuchungsprotokoll, wo gleichzeitig die TCD-Technik und die Bewertung aus den neuropsychologischen Tests benutzt werden, kann man von der funktionellen transkraniellen Doppler-Sonographie (fTCD) sprechen. Die angeführten Arbeiten können als Pilotstudie betrachtet werden – wegen der geringen Zahl der Untersuchten. Es zeichnen sich aber geringe Unterschiede in der zerebralen Blutströmung in der Gruppe der Patienten, die an Schizophrenie leiden. Bei der Anwendung der TCD-Technik sind noch weitere vertiefte Studien notwendig, und zwar mit größerer Zahl der Patienten und mit Benutzung der neuropsychologischen Werkzeugen.

### **Le doppler transcrâniien sonographie (DTC) dans la schizophrénie – revue**

#### **Résumé**

Les auteurs décrivent la technique DTC (le doppler transcrâniien sonographie). Ils analysent encore l'état de recherches concernant la possibilité d'application de cette technique à l'examen de la schizophrénie et son potentiel possible. Elle a plusieurs avantages : résolution numérique, frais bas, peu invasive. Les difficultés liées avec son application se lient surtout avec l'expérience du spécialiste et la qualité de l'instrument. Il faut aussi souligner que les résultats obtenus ne sont que les données indirectes décrivant l'activité de la cervelle. Les recherches analysées ci-dessous indiquent deux possibilités d'application de la technique DTC dans la schizophrénie. La première concerne l'influence de l'intensité des symptômes psychotiques et des médicaments sur les changements de la circulation cérébrale, la seconde unit la recherche des troubles des fonctions cognitives et de l'activité de certaines régions de la cervelle et résultant de cela les changements dans le modèle de la circulation cérébrale. Dans le protocole de tel examen ou on profite de technique DTC et des testes neuropsychologiques on peut parler de la technique fDTC. Les recherches décrites ici sont les recherches –pilotes, à cause de leur nombre assez restreint, pourtant on peut y voir de subtiles différences dans la circulation cérébrale des patients souffrant de la schizophrénie. Donc l'application de la technique DTC exige encore d'autres recherches avec le nombre des patients plus grand et avec l'emploi des outils neuropsychologiques.

#### **Piśmiennictwo**

1. Gur RE, Keshavan MS, Lawrie SM. *Deconstructing psychosis with human brain imaging*. Schizophr. Bull. 2007; 33 (4): 921–931.
2. McGuire P i in. *Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery*. Trends Pharmacol. Sc. 2008; 29 (2): 91–98.
3. Duschek S, Schandry R. *Functional transcranial Doppler sonography as a tool in psychophysiological research*. Psychophysiol. 2003; 40 (3): 436–454.
4. Sorteberg W. *Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow*. Transcranial Doppler 1992; 57-66.
5. Stroobant N, Vingerhoets G. *Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review*. Neuropsychol. Rev. 2000; 10 (4): 213–231.
6. Sabri O i in. *A truly simultaneous combination of functional transcranial Doppler sonography and H(2)(15)O PET adds fundamental new information on differences in cognitive activation between schizophrenics and healthy control subjects*. J. Nucl. Med. 2003; 44 (5): 671–681.
7. Valdueza JM i in. *Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography*. Am. J. Neuroradiol. 1997; 18 (10): 1929–1934.

8. Stulin ID i in. *The dynamics of the cerebral circulation during the treatment of schizophrenics with a depressive syndrome by means of the intravenous laser irradiation of the blood.* Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. SS Korsakova 1994; 94 (1): 54–56.
9. Kotterba S, Wahner A, Lasar M. *Schizophrenia and partial complex seizures--case report in diagnosis and differential diagnosis of psychoses and epilepsy.* Wien Klin. Wochenschr. 1994; 106 (21): 681–683.
10. Becker G i in. *Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study.* Biol Psychiatry 1995; 38 (3): 180–184.
11. Winter C i in. *Paranoid schizophrenia and idiopathic Parkinson's disease do coexist: a challenge for clinicians.* Psychiatr. Clin. Neurosc. 2006; 60 (5): 639.
12. Owega A i in. *Cerebral blood flow velocity in acute schizophrenic patients. A transcranial Doppler ultrasonography study.* Stroke 1998; 29 (6): 1149–1154.
13. Lee SM i in. *Spontaneous oscillations of cerebral blood flow velocity in the middle cerebral arteries of normal subjects and schizophrenic patients.* Psychiatry Res. 1999; 92 (2–3): 93–102.
14. Lee SM i in. *Effects of haloperidol and risperidone on cerebrohemodynamics in drug-naive schizophrenic patients.* J. Psychiatr. Res. 2008; 42 (4): 328–335.
15. Brown S, Inskip H, Barraclough B. *Causes of the excess mortality of schizophrenia.* Brit. J. Psychiatry 2000; 177: 212–217.
16. Curkendall SM i in. *Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada.* J. Clin. Psychiatry 2004; 65 (5): 715–720.
17. Schuepbach D i in. *Temporal modulation of cerebral hemodynamics under prefrontal challenge in schizophrenia: a transcranial Doppler sonography study.* Psychiatry Res. 2002; 115 (3): 155–170.
18. Shallice T, Burgess PW, Frith CD. *Can the neuropsychological case-study approach be applied to schizophrenia?* Psychol. Med. 1991; 21 (3): 661–673.
19. Nelson HE. *A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects.* Cortex 1976. 12 (4): 313–324.
20. Andreasen NC i in. *Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London.* Arch. Gen. Psychiatry 1992; 49 (12): 943–958.
21. Morris RG i in. *Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability.* Schizophr. Res. 1995; 14 (3): 235–246.
22. Schuepbach D i in. *Impaired rapid modulation of cerebral hemodynamics during a planning task in schizophrenia.* Clin. Neurophysiol. 2007; 118 (7): 1449–1459.
23. Owen AM i in. *Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man.* Neuropsychol. 1990; 28 (10): 1021–1034.
24. Feldmann D i in. *Association between two distinct executive tasks in schizophrenia: a functional transcranial Doppler sonography study.* BMC Psychiatry, 2006; 6: 25.
25. Deppe M i in. *Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD.* J. Cerebr. Blood Flow Metab. 2000; 20 (2): 263–268.
26. Schmidt P i in. *Determination of cognitive hemispheric lateralization by „functional” transcranial Doppler cross-validated by functional MRI.* Stroke 1999; 30 (5): 939–945.

Adres: Wojciech Pawlak  
III Klinika Psychiatrii  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
ul. Sobieskiego 9  
02-957 Warszawa

Otrzymano: 10.03.2009  
Zrecenzowano: 19.11.2010  
Otrzymano po poprawie: 13.12.2010  
Przyjęto do druku: 10.02.2011

# ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND PSYCHOTHERAPY

VOLUME 13 ISSUE 1 MARCH 2011

## CONTENT

- 5 **Treatment without consent – dialogue, or psychiatric language games**  
Małgorzata Opoczyńska, Maria Rostworowska, Zbigniew Ćwikliński,  
Jolanta Robak, Ireneusz Dziasek, Mirosława Marciak, Halina Pytko,  
Bernadetta Karolczyk
- 11 **The Panic Disorder and gender of patients versus the presence of  
profound psychological trauma**  
Anna Potoczek
- 17 **The Panic Disorder prevalence and it's influence on the severity of  
aspirin-induced asthma**  
Anna Potoczek
- 21 **Psychotherapy of Holocaust survivors – group process analysis**  
Katarzyna Prot, Krzysztof Szwejca, Łukasz Biedka, Kazimierz Bierzyński,  
Ewa Domagalska, Ryszard Izdebski
- 35 **Polish myths and their deconstruction in the context of Polish-Jewish  
relations**  
Barbara Józefik, Krzysztof Szwejca
- 43 **Polymorphisms of the SNAP-25 gene and performance on the  
Wisconsin Card Sorting Test in anorexia nervosa and in healthy  
adolescent participants**  
Monika Dmitrzak-Węglarz, Agnieszka Słopeń, Marta Tyszkiewicz,  
Filip Rybakowski, Andrzej Rajewski, Joanna Hauser
- 53 **Therapy of patients diagnosed with anorexia nervosa treated at an  
inpatient ward – specificity, rules and dilemmas**  
Małgorzata Talarczyk
- 63 **Exploring the factors related to body image dissatisfaction in the  
context of obesity**  
Anna Brytek-Matera
- 71 **Towards psychotherapy-oriented community psychiatry – 30 years of  
experiences in Kraków**  
Andrzej Cechnicki