

# Neuroobrazowanie w psychiatrii

Grzegorz Witkowski<sup>1,2</sup>

## Wprowadzenie

Neuroobrazowanie z zastosowaniem tomografii komputerowej (TK) i magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI) jest obecnie podstawowym elementem diagnostyki schorzeń neurologicznych i psychiatrycznych. Podstawowe badanie TK i MRI pozwala stwierdzić strukturalne nieprawidłowości układu nerwowego (ogniska niedokrwienne, plaki demielinizacyjne, guzy) oraz w sposób orientacyjny określić nasilenie zmian zanikowych w obrębie poszczególnych struktur mózgu. W ciągu ostatnich kilkunastu lat arsenał neuroradiologów wzbogacił się o wiele technik umożliwiających pomiary objętości, składu oraz niektórych aspektów funkcjonowania układu nerwowego. Do tej pory większość technik wykorzystywano w ramach badań naukowych, a te, które znalazły zastosowanie w codziennej diagnostyce, mają znaczenie pomocnicze. Nie ma jednak wątpliwości, że znaczenie zaawansowanych technik neuroobrazowych w diagnostyce klinicznej będzie rosło wraz z zwiększaniem się dostępności aparatów MRI i możliwości obliczeniowych komputerów. W niniejszym artykule dokonano krótkiej prezentacji następujących metod obrazowania MRI: wolumetrii, spektroskopii MRI, obrazowania dyfuzyjnego i czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI). W odniesieniu do każdej techniki przedstawiono podstawy techniczne oraz przykłady zastosowań w badaniach schorzeń neuropsychicznych.

## Wolumetria MRI

Wolumetria MRI umożliwia pomiar objętości struktur układu nerwowego. Stosowanych jest kilka metod obrazowania wolumetrycznego. Jeśli celem badania jest dokładna ocena objętości wybranych elementów mózgowia, zastosowanie znajduje wolumetria objętości obszaru zainteresowania (volume of interest [VOI] based volumetry).<sup>1</sup> W dużych badaniach porównawczych, których celem jest wykazanie różnic w grubości istoty szarej między dużymi grupami osób, wykorzystywana jest morfometria oparta na wkselach (voxel based morphometry, VBM).<sup>2,3</sup> W chorobach neuropsychicznych wolumetrię stosowano w następujących celach:

- poszukiwanie korelacji kliniczno-morfologicznych, a więc związków między objawami a redukcją objętości poszczególnych obszarów mózgowia
- poszukiwanie neuroradiologicznych markerów choroby po pojawieniu się wczesnych objawów lub – w wypadku scho-

rzeń genetycznie uwarunkowanych (np. choroba Huntingtona) – w okresie przedobjawowym. Badanie wolumetryczne pozwala określić wzorzec zmian zanikowych, gdy nie są one jeszcze uchwytnie we wzrokowej ocenie podstawowego badania strukturalnego. Poszukiwanie markerów neuroradiologicznych okresu przedobjawowego ma szczególną wartość dla prób klinicznych leków neuroprotektynnych, o potencjalnym działaniu opóźniającym wystąpienie objawów.

- wyniki pomiarów wolumetrycznych mogą być obiektywnym markerem progresji choroby lub odpowiedzi na terapię.

Badanie wolumetryczne wymaga obrazów MRI wysokiej rozdzielczości pozwalających na wyraźne określenie granic struktur anatomicznych. Obecnie w badaniach naukowych wykorzystywane są najczęściej aparaty MRI o natężeniu pola magnetycznego 3 tesle (3T MRI), jednak do większości zastosowań wystarczające są aparaty 1,5 T – najbardziej rozpowszechnione w Polsce. Wymagany jest odpowiedni sposób obrazowania – tak zwana sekwencja 3D, najczęściej w czasie T1 zależnym, którą cechuje duża liczba warstw i dzięki temu zachowanie przestrzennej ciągłości badanych struktur. Uzyskany w ten sposób zestaw obrazów stanowi punkt wyjścia do dalszej obróbki offline. Analiza wyników badania wolumetrycznego wymaga specjalistycznego oprogramowania komputerowego. Dostępne są profesjonalne, komercyjne pakiety oprogramowania, często dostarczane przez producentów aparatów MR, warto jednak wspomnieć o wielu bezpłatnych programach, które można pobrać ze stron internetowych laboratoriów działających przy uniwersytetach (np. MIPAV, 3D-Slicer, BrainSuite).

Wolumetria oparta na objętościach zainteresowania (VOI-based volumetry) polega na zaznaczeniu na obrazach MRI konturów badanego obszaru, z których oprogramowanie tworzy przestrzenną strukturę i mierzy jej objętość.<sup>1</sup> Badany obszar można zaznaczać manualnie – obrysowując dany region. Jest to jednak metoda żmudna i długotrwała, zwłaszcza w odniesieniu do bardziej skomplikowanych przestrzennie struktur, wymagająca ponadto od badającego bardzo szczegółowej wiedzy neuroanatomicznej. Dlatego powstało wiele metod analizy półautomatycznej i automatycznej pozwalających na tzw. segmentację mózgowia (ryc. 1) (usunięcie obrazu skóry, kości czaszki i tkanek miękkich, odpowiednie oznaczenie istoty szarej, istoty białej, płynu mózgowo-rdzeniowego), umieszczenie badanego obszaru w stereotaktycznej przestrzeni pomiarowej oraz zastosowanie atlasów predefiniowanych objętości zainteresowań

<sup>1</sup> Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, Warszawa.

<sup>2</sup> Zakład Fizjologii i Patofizjologii Człowieka Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Pawińskiego 3C, Warszawa.

(np. atlas Talairach, atlas ICBM – International Consortium of Brain Mapping), z których można wybrać interesujący badacza kontur i po prostu nałożyć go na badane obrazy. Metody te są z pewnością nieco mniej dokładne niż technika manualna – nigdy nie osiągają dokładności ręcznego zaznaczenia badanego obszaru, jednak znacznie skracają czas analizy.

Wolometria obszaru zainteresowania pozwala więc na pomiar wybranych obszarów mózgu u poszczególnych pacjentów. Nieco inną funkcję pełni morfometria oparta na ocenie wokseli (voxel based morphometry, VBM). Celem tej techniki jest wykonywanie globalnych porównań objętości istoty szarej między wybranymi grupami osób.<sup>2</sup> Badaniu wolumetrycznemu MRI poddaje się grupę chorych (np. po pierwszym epizodzie psychiatrycznym) i grupę kontrolną złożoną ze zdrowych osób, przy czym istotna jest jak największa homogenność w obrębie grup. Najlepiej, gdy takie parametry jak np. zaawansowanie objawów klinicznych, czas od początku choroby, wiek, płeć są do siebie w jak największym stopniu zbliżone. W wyniku analizy wolumetrycznej powstaje uśredniony wzorcowy obraz mózgu (template) – zarówno grupy badanej, jak i kontrolnej. Statystyczna ocena liczby i rozkładu wokseli umożliwia wykazanie różnic w grubości istoty szarej między grupą badaną a kontrolną. Zaletą VBM jest brak konieczności wcześniejszego przyjęcia założenia co do lokalizacji zmian grubości istoty szarej – badanie pozwala obiektywnie ocenić wzorzec zaników kory charakterystyczny dla chorób neurodegeneracyjnych czy psy-

chicznych. Należy jednak podkreślić, że warunkiem uzyskania rzetelnych wyników jest odpowiedni dobór grupy kontrolnej. W jednym z pierwszych badań VBM poszukiwano różnic między mózgiami londyńskich taksówkarzy a osobami z populacji ogólnej.<sup>4</sup> Wykazano, że w pierwszej grupie bardziej rozwinięte były obszary kory odpowiedzialne za orientację przestrzenną. Często wykorzystywanym bezpłatnym programem do analizy morfometrycznej jest SPM (Statistical Parameter Mapping) działający w środowisku MatLab.

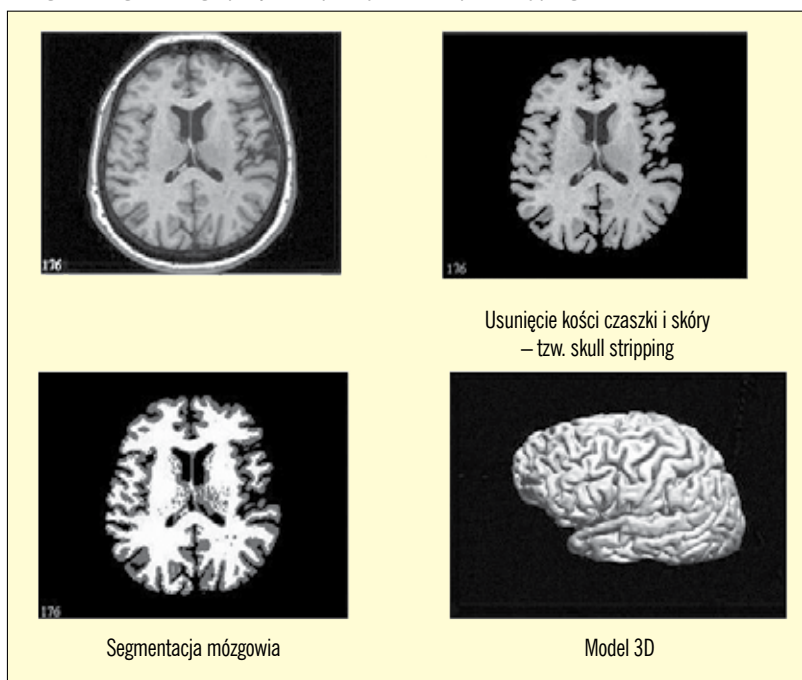
Metody wolumetryczne są podstawą wielu badań naukowych chorób psychicznych. Analiza bazy Medline pozwala znaleźć dziesiątki publikacji wykorzystujących tę technikę. W 2006 roku Steen i wsp.<sup>5</sup> przeprowadzili metaanalizę 66 doniesień dotyczących oceny wolumetrycznej mózgowia pacjentów po pierwszym epizodzie psychiatrycznym, przy czym skupili się wyłącznie na publikacjach wykorzystujących metody wolumetrii obszarów zainteresowań. U chorych najczęściej stwierdzono redukcję objętości hipokampów, płatów skroniowych i czołowych oraz redukcję całkowitej objętości mózgu. Autorzy zwrócili uwagę na niewielką liczbę chorych badanych w większości doniesień oraz liczne różnice i błędy metodologiczne popełniane podczas obróbki danych. W metaanalizie 15 badań opartych na technice VBM przeprowadzonych z udziałem łącznie prawie 400 chorych na schizofrenię oraz 360 osób zdrowych Honea i wsp.<sup>6</sup> opisali powtarzający się u chorych wzorzec zmian zanikowych w obrębie lewego zakrętu skroniowego środkowego i górnego.

W 2008 roku Konarski i wsp.<sup>7</sup> opublikowali wyniki metaanalizy aż 140 doniesień dotyczących pomiarów wolumetrycznych mózgowia osób z chorobą afektywną dwubiegunową lub depresją. Najczęściej stwierdzane zmiany zanikowe u chorych dotyczyły zakrętu obręczy, kory orbitofrontalnej oraz niektórych struktur podkorowych – ciała migdałowego i prążkowiec. Nie stwierdzono istotnych różnic między całkowitą objętością mózgowia osób z chorobami afektywnymi i osób zdrowych z grup kontrolnych.

### Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego

Ta technika pozwala na ocenę składu tkanki. Jej najczęściej stosowanym podtypem jest spektroskopia pojedynczego woksela. W tym badaniu znacznik – woxel – jest nakładany na obraz MR i w obrębie tego znacznika dokonywane są pomiary składu tkanki. Typowa objętość znacznika to 1-8 cm<sup>3</sup>. Kierując chorego na badanie spektroskopowe, należy więc dokładnie zdefiniować obszar, którego mają dotyczyć pomiary. Wynikiem badania jest wykres, spektrogram, na którym obecność i stężenie badanych substancji są przedstawione pod postacią pików

**Rycina 1.** Segmentacja mózgowia dokonana przy pomocy programu MIPAV. Przedstawiono usunięcie obrazu skóry i kości czaszki, a następnie automatyczne oznaczenie istoty szarej, białej i płynu mózgowo rdzeniowego. Trójwymiarowy model mózgowia tego samego pacjenta sporządzono za pomocą programu BrainSuite.



położonych w ściśle określonych miejscach. Obecnie możliwe jest sprawdzenie zawartości kilku metabolitów, przy czym ich liczba (rozdzielczość badania) zależy od natężenia pola magnetycznego. Do metabolitów ocenianych badaniem spektroskopowym wykonywanym przy użyciu aparatu 1,5 T należą:

- NAA (N-acetyloasparaginan) – związek będący markerem liczby komórek nerwowych. Nie występuje w dojrzałych komórkach glejowych. Odpowiada za sprawność metaboliczną i równowagę elektrolitową neuronów, uczestniczy w procesach mielinizacji. Jest źródłem najsilniejszego sygnału (najwyższego pik) w badaniu spektroskopowym.
- Cho (cholina) – prekursor acetylocholino i fosfatydylocholino – składnika błon komórkowych. Przyjmuje się, że wysokość pik cholinowego jest wyrazem procesów tworzenia i rozpadu błon komórkowych (membrane turnover).
- Mi (mioinozytol) – uznawany za marker liczby komórek glejowych.
- Cr (kreatyna i fosfokreatyna) – związki uczestniczące w syntezie ATP, uznawane za marker procesów powstawania energii w komórce.
- Lac (mleczany) – w zdrowej tkance metabolity te nie powinny być wykrywalne badaniem spektroskopowym. Ich obecność świadczy o nasilonej glikolizie beztlenowej, a więc o niedotlenieniu tkanki.

Całościowa ocena wyników badania spektroskopowego pozwala wnioskować zarówno o cechach morfologicznych badanego fragmentu tkanki – zawartości komórek nerwowych i glejowych, jak i o jej stanie funkcjonalnym – intensywności procesów powstawania i rozpadu komórek, metabolizmie tlenowym i beztlenowym. Stężenie niektórych metabolitów, np. NAA, cechuje się dużą zmiennością, innych np. kreatyny jest stabilniejsze, dlatego w diagnostyce przydatna jest ocena stosunku poszczególnych metabolitów np. NAA/Cho, NAA/Cr.

Potwierdzono przydatność badania spektroskopowego w diagnostyce chorób otępiennych. Nieprawidłowości w badaniu spektroskopowym są uchwytne już we wczesnym okresie zaburzeń poznawczych. U osób cierpiących na łagodne zaburzenia poznawcze (mild cognitive impairment, MCI) opisano m.in. zmniejszenie stężenia NAA w obrębie hipokampów i wzrost stosunku mioinozytolu do kreatyny w obrębie płatów ciemieniowych.<sup>8</sup> Co więcej, zaobserwowano, że zmiany te mogą sugerować przyszłą progresję MCI do choroby Alzheimera.<sup>9</sup> U osób z chorobą Alzheimera typowo stwierdzane jest zmniejszenie stężenia NAA i wzrost stężenia mioinozytolu w tylnym zakręcie obręczy, płatach czołowych, ciemieniowych i skroniowych (oceniany jest stosunek NAA/Cr i NAA/Mi).<sup>8</sup> W badaniach obserwacyjnych stwierdzono, że te nieprawidłowości nasilają się w miarę upływu czasu – mogą więc stać się obiektywnym radiologicznym markerem progresji choroby.<sup>10</sup> Odmiennie wzorce nieprawidłowości opisano w innych postaciach zespołów otępiennych, np. w otępieniu z ciałami Lewy'ego zwraca uwagę zwiększone stężenie choliny w obrębie istoty szarej przy braku zmian stężenia NAA.<sup>8,11</sup> Natomiast

w otępieniu czołowo-skroniowym zmniejszeniu stężenia NAA w obrębie kory płatów czołowego i skroniowego towarzyszy zmniejszenie stężenia choliny.<sup>12,13</sup>

Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego jest szeroko stosowana w badaniach z udziałem pacjentów z chorobami psychicznymi. Na podkreślenie zasługuje jej znaczenie poznawcze – technika ta stwarza wyjątkową możliwość weryfikacji niektórych teorii patogenetycznych oraz formułowanie zupełnie nowych. W niedawno opublikowanej metaanalizie 97 badań z udziałem osób obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania na schizofrenię, po pierwszym epizodzie psychotycznym i o długim czasie trwania choroby, Brugger i wsp.<sup>14</sup> zwrócili uwagę na najczęściej powtarzające się nieprawidłowości pod postacią zmniejszenia stężenia NAA w obrębie wzgórz, płatów czołowych i skroniowych. U osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na schizofrenię zmniejszone stężenie NAA stwierdzano tylko w obrębie wzgórza. W ostatnich doniesieniach zmniejszenie stężenia NAA u chorych na schizofrenię wykazano także w obrębie przedniej części zakrętu obręczy<sup>15</sup> oraz w ciele modzelowatym. Według autorów<sup>16</sup> te zmiany mogą być uznane za potencjalny marker zespołu rozłączenia, sugerowanego jako element patogenezy schizofrenii. Badania spektroskopowe z użyciem skanera 3 T<sup>17</sup> pozwoliły wykazać także wzrost stężenia glutaminy i GABA w obrębie kory przedczołowej nieleczonych dotąd chorych.

Wiele nieprawidłowości w badaniu spektroskopowym opisano u chorych na zaburzenia afektywne jedno- i dwubiegunowe. Na razie wyniki w tej grupie chorych charakteryzują się wieloma sprzecznościami. Część badaczy stwierdza istotne zmniejszenie stężenia NAA w obrębie kory przedczołowej i hipokampów u osób z chorobą afektywną dwubiegunową.<sup>18</sup> W innych doniesieniach nieprawidłowości tego typu nie występują.<sup>19</sup> Rozbieżności wyników badań NAA budzą wiele kontrowersji, ponieważ spadek stężenia tego metabolitu zazwyczaj uznawany jest za wykładnik utraty neuronów – a więc procesu neurodegeneracyjnego. Podobnie niejednoznaczne wyniki dotyczą markera błon komórkowych – choliny. Część badaczy sugeruje zwiększenie stężenia choliny w obrębie przedniej części zakrętu obręczy i w jądrach podkorowych.<sup>20</sup> Opisano zwiększenie stężenia mioinozytolu w płatach czołowych i skroniowych chorych w fazie manii i jego normalizację po skutecznym leczeniu tymoleptycznym.<sup>21,22</sup>

### Obrazowanie dyfuzyjne

Obrazowanie dyfuzyjne (DWI) jest techniką pozwalającą ocenić zakres mikroskopowych ruchów cząsteczek wody w tkance (ruchów Browna).<sup>23,24</sup> Ruch molekuł wody ograniczany jest przez hydrofobowe bariery biologiczne, takie jak błony komórkowe i osłonki mielinowe. Patologiczne ograniczenie zakresu ruchliwości występuje na przykład w obszarze udaru niedokrwinnego. Obrzęk cytotoksyczny komórek, powodowany niedotlenieniem i zahamowaniem funkcji pomp sodowo-potasowych, ogranicza

swobodę ruchu cząsteczek wody. Z drugiej strony, spadek liczby komórek nerwowych, na przykład w wyniku procesu neurodegeneracyjnego zmniejsza liczbę naturalnych barier biologicznych, powodując wzrost zakresu ruchów molekuł. Badanie dyfuzyjne pozwala dokonać pomiarów wielu wielkości skalarnych związanych z ruchem cząsteczek wody. Najpowszechniej wykorzystywany jest tzw. współczynnik dyfuzji ADC (apparent diffusion coefficient), który informuje o maksymalnym możliwym zakresie ruchu niezależnie od jego kierunku. Innym rutynowo badanym parametrem jest FA (fractional anisotropy). Parametr ten określa stopień preferencyjności kierunku ruchu cząsteczek wody. Wartości FA zawierają się między 0 a 1, gdzie 0 oznacza swobodny ruch we wszystkich możliwych kierunkach, a 1 możliwość ruchu tylko wzdłuż jednej osi.

Interesującym rozwinięciem badania dyfuzyjnego jest obrazowanie tensora dyfuzji pozwalające ocenić preferencyjny kierunek przemieszczania się molekuł wody.<sup>23</sup> Struktura tkanki nerwowej sprzyja większemu zakresowi ruchu cząsteczek wody w określonych kierunkach, na przykład wzdłuż aksonu, w sposób naturalny ograniczając go w innych (w poprzek aksonu) (ryc. 2). Obrazowanie tensora dyfuzji, prezentując preferowany kierunek ruchu wody, pozwala po odpowiednim przetworzeniu obrazu uwidocznić przebieg włókien nerwowych. Tym samym technika ta daje wyjątkową możliwość oceny gęstości i kierunku połączeń nerwowych w obrębie istoty białej, pnia mózgu i rdzenia kręgowego (neural connectivity).

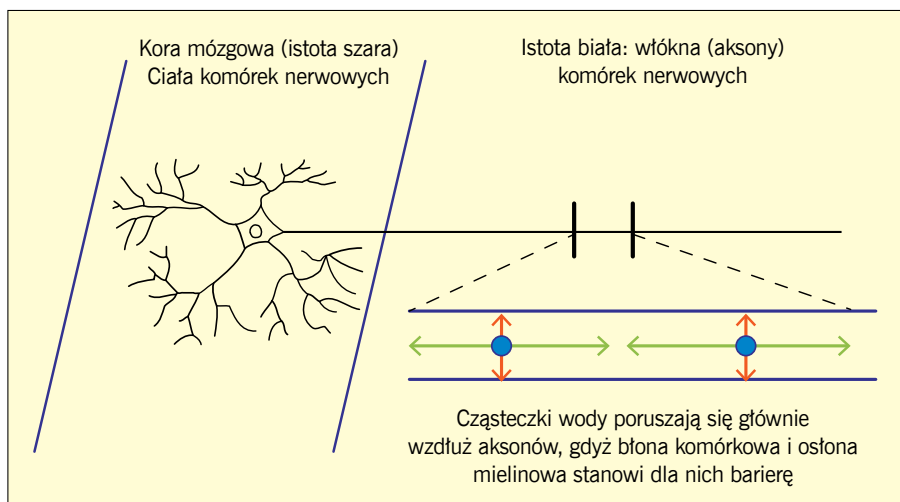
Badania DWI i DTI znalazły szerokie zastosowanie w diagnostyce klinicznej wczesnej fazy udaru mózgu oraz w neuroonkologii. W schorzeniach neurozwyrodnieniowych nie są one jeszcze wykorzystywane rutynowo, a ich możliwości są przedmiotem intensywnych badań. W chorobie Alzheimera i innych zespołach otępiennych nieprawidłowa, zwiększona dyfuzyjność stwierdzana jest w tych obszarach, w których obserwowany jest

najszybszy postęp zmian zanikowych.<sup>25</sup> Szczególnie interesująco brzmią doniesienia, w których sugeruje się możliwość wykorzystania DWI i DTI jako radiologicznego markera zespołu otępiennego w okresie przed- lub wczesnoobjawowym. Kantarci i wsp.<sup>26</sup> wykazali, że zmiany dyfuzyjności hipokampów u osób z MCI są lepszym niż wolumetria czynnikiem predykcyjnym progresji zaburzeń poznawczych do pełnoobjawowej choroby Alzheimera. W badaniu przeprowadzonym przez Ringmana i wsp.<sup>27</sup> nieprawidłową, zmniejszoną wartość parametru FA stwierdzano lokalnie oraz w odniesieniu do całości mózgowia u wczesno- i przedobjawowych nosicieli nieprawidłowego genu preseniliny. W wielu doniesieniach wskazywano także na możliwość wykorzystania DWI we wczesnej radiologicznej diagnostyce różnicowej otępień. Opisano charakterystyczne wzorce zmian DWI i DTI, m.in. w otępieniu naczyniopochodnym,<sup>28,29</sup> otępieniu czołowo-skroniowym<sup>30</sup> i otępieniu z ciałami Lewy'ego.<sup>31</sup>

Ostatnie lata przyniosły znaczny wzrost liczby doniesień na temat wykorzystania DWI i DTI w badaniach patofizjologii chorób psychicznych. Według współczesnych poglądów na temat fizjologii wyższych funkcji poznawczych ich podłożem są interakcje między wąsko wyspecjalizowanymi funkcjonalnie i anatomicznie odrębnymi rejonami kory mózgu i strukturami podkorowymi. Sprawność wyższych funkcji poznawczych zależy od gęstości i struktury wzajemnych zwrotnych połączeń między poszczególnymi ośrodkami (anglojęzyczne pojęcie neural connectivity).<sup>32</sup> Jedną z interesujących teorii patofizjologicznych schizofrenii jest hipoteza rozłączenia (disconnection hypothesis), która zakłada nieprawidłowe funkcjonowanie połączeń m.in. między płaciami czołowymi, skroniowymi, ciemieniowymi i jądrami podkorowymi. Obrazowanie dyfuzyjne jest jedną z dwóch dostępnych obecnie technik obrazowania (drugą jest fMRI), która do pewnego stopnia umożliwia przyżyciową weryfikację tej hipotezy. W badaniu Burnsa i wsp.<sup>33</sup> z udziałem 60 chorych na schizofrenię wykazano

nieprawidłowości struktury istoty białej w obrębie lewego pęczka haczykowatego i łukowatego – struktur zawierających szlaki łączące płac czołowy ze skroniowym i ciemieniowym. W jednym z największych dotąd opublikowanych badań opartych na DTI z udziałem prawie 140 osób (70 chorych na schizofrenię i 70 osób z grupy kontrolnej)<sup>34</sup> nieprawidłowości mikrostruktury istoty białej (większe średnie wartości parametru ADC) stwierdzane u chorych na schizofrenię dotyczyły głównie płatów czołowych, skroniowych i potylicznych. W interesującym doniesieniu Voineskosa i wsp.<sup>35</sup> z udziałem chorych na schizofrenię w różnym wieku, potwierdzono opisywane wcześniej nieprawidłowości istoty białej, wykazując jednocześnie brak ich nadmier-

**Rycina 2.** Zasada obrazowania tensora dyfuzji. Na podstawie oceny dominującego kierunku ruchu cząsteczek wody można określić przebieg włókien istoty białej.



nej progresji w miarę upływu lat. W licznych doniesieniach (np. Agarwal i wsp.<sup>36</sup>) wykazano nieprawidłową dyfuzyjność wzgórze i innych jąder podkorowych.

### Czynnościowy rezonans magnetyczny

Badanie to pozwala zlokalizować obszar mózgu, który ulega aktywacji podczas wykonywania określonego zadania. Jest to wyjątkowa technika, która w zależności od zastosowanej metodyki umożliwia określenie lokalizacji ośrodków odpowiedzialnych za ruch, czucie, mowę i wyższe funkcje poznawcze. Podstawą fMRI jest założenie, że intensywnie pracujący ośrodek korowy (np. pierwotna kora ruchowa w czasie wykonywania ruchu celowego) jest źródłem sygnału o odmiennej intensywności w badaniu MRI w porównaniu do obszaru pozostającego w spoczynku.<sup>37</sup> Przyczyną różnic intensywności sygnału jest zjawisko określane jako BOLD (blood oxygen level dependent), które opiera się na wzroście lokalnego przepływu krwi (regional cerebral blood flow, rCBF) przez aktywny obszar. Zwiększenie przepływu krwi wiąże się z miejscowym wzrostem ilości oksyhemoglobiny, która jest źródłem bardziej odmiennego sygnału MRI niż hemoglobina odtlenowana. Różnice te są jednak bardzo niewielkie, dlatego badanie fMRI wymaga specjalnej metodologii. W najprostszym ujęciu – badany rejon poddaje się wielokrotnemu skanowaniu najpierw w warunkach kontrolnych – w spoczynku, a następnie podczas wykonywania zadania aktywującego odpowiedni ośrodek korowy, (np. ruch ręką aktywuje korę ruchową i przedruchową). Obrazy uzyskane najpierw w warunkach kontrolnych, a następnie w czasie wykonywania zadania poddane są obróbce, polegającej m.in. na cyfrowym odjęciu ich od siebie. Przedstawione w ten sposób różnice intensywności sygnału pozwalają na lokalizację obszarów mózgu aktywnych w czasie wykonywania zadania. Obróbka wyników badania fMRI może być dokonywana za pomocą programów zewnętrznych, najczęściej wykorzystywany jest tutaj dostępny bezpłatnie program SPM (różne wersje). Wielką zaletą badania fMRI jest całkowita nieinwazyjność i praktycznie nieograniczone możliwości badania procesów poznawczych, które limitowane są tylko wyobraźnią osób planujących zadania wykonywane przez pacjenta w trakcie rejestracji obrazów. Istotnym natomiast ograniczeniem jest skomplikowana metodologia, długi czas rejestracji, konieczność ścisłej współpracy pacjenta z badającym, oraz złożony proces obróbki danych. Jak dotąd jest to więc metoda stosowana głównie w badaniach naukowych. Praktycznie fMRI wykorzystywane jest w neuroonkologii w celu lokalizacji tzw. ośrodków elokwentnych (np. odpowiedzialnych za mowę lub za ruch) przed operacją resekcji guza mózgu.<sup>38</sup>

W badaniach fMRI z udziałem pacjentów z różnymi postaciami zespołów otępiennych zwraca uwagę redukcja aktywacji obszarów objętych przez proces neurodegeneracyjny podczas zadań wymagających użycia pamięci.<sup>25</sup> W odniesieniu do choroby Alzheimera redukcja ta dotyczy głównie hipokampów

i uchwytyna jest także u osób z MCI. W wielu doniesieniach opisywano także wzrost aktywacji, o prawdopodobnie kompensacyjnym charakterze, w obrębie kory przedczołowej.<sup>39</sup> Z odmienną sytuacją mamy do czynienia w otępieniu czołowo-skroniowym, gdzie redukcja aktywności metabolicznej dotyczy głównie płatów czołowych, a w otępieniu z ciałami Lewy'ego – płatów potylicznych.<sup>25</sup> W kilku interesujących badaniach przeprowadzonych z udziałem chorych z MCI zaobserwowano paradoksalnie wzrost aktywności hipokampów w trakcie wykonywania zadań pamięciowych.<sup>40</sup> W badaniach obserwacyjnych wykazano, że wzrost ten może być predyktorem szybkiego postępu zaburzeń poznawczych.<sup>40</sup> Podejmowane są próby tłumaczenia tych interesujących wyników np. kompensacyjnym wzmożeniem przekazywania cholinergicznego lub ekscytotoksycznością.

Ciekawą odmianą obrazowania czynnościowego jest spoczynkowe badanie fMRI, w trakcie którego pacjent nie wykonuje żadnych zadań i rejestrowane są jedynie zmiany spontanicznej aktywności mózgu. Badanie to pozwala odszukać wzajemne korelacje między aktywnością poszczególnych obszarów kory mózgu, jest więc kolejną po DTI metodą oceny funkcjonowania połączeń między ośrodkami (neural connectivity).<sup>43</sup> Wzorzec aktywności spoczynkowej, określanej angielskim terminem default network jest odmienny u chorych na otępienie w porównaniu z osobami zdrowymi, a zmiany te korelują z lokalizacją zaników korowych, zmian w badaniu spektroskopowym i DWI oraz wzmożonym gromadzeniem depozytów amyloidu.<sup>41,42</sup>

Wiele badań fMRI przeprowadzonych u chorych na schizofrenię dotyczy zaburzeń funkcji wykonawczych, których podłożem jest nieprawidłowa aktywność kory przedczołowej. W interesującej metaanalizie<sup>41</sup> badań fMRI<sup>45</sup> do powtarzających się nieprawidłowości u chorych zaliczono zmniejszoną aktywację lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, przedniej części zakrętu obręczy oraz wzgórza przy kompensacyjnie wzmożonej aktywności przyśrodkowej kory przedczołowej i przyśrodkowych obszarów płatów ciemieniowych. Co interesujące, podobną lokalizację nieprawidłowości, choć o mniejszym nasileniu lub zupełnie innym charakterze wykazano w badaniach z udziałem krewnych pierwszego stopnia chorych na schizofrenię.<sup>44</sup> Wyniki te, chociaż uzyskane w bardzo zróżnicowanych metodologicznie badaniach, pozwalają wnioskować o znaczeniu genetycznych uwarunkowań tego schorzenia.

Odpowiednio przygotowane zadania indukujące pozytywne lub negatywne emocje wykorzystywane są w badaniach fMRI osób z chorobami afektywnymi. W ten sposób u osób z chorobą afektywną dwubiegunową wykazano wzmożoną aktywność ciał migdałowych z towarzyszącym obniżeniem aktywności grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i przedniej części zakrętu obręczy.<sup>46,47</sup> Tego typu wzorzec zmian uznawany jest przez badaczy za patofizjologiczny odpowiednik nadmiernej odpowiedzi emocjonalnej. Opisano ustępowanie tych nieprawidłowości po zastosowaniu leków tymoleptycznych.<sup>48</sup>

## Podsumowanie

Zaawansowane techniki obrazowania MRI w większości przypadków nie są jeszcze rutynowym narzędziem diagnostycznym. Ich znaczenie w badaniach patofizjologii chorób neuropsychicznych jest jednak trudne do przecenienia. Metody te często pozwalają bezpośrednio zweryfikować hipotezy powstałe na podstawie obserwacji klinicznych i czysto teoretycznych rozważań. Należy jednak zwrócić uwagę, że chociaż liczba doniesień dotyczących zastosowania technik MRI w neurologii i psychiatrii jest ogromna, to ich częstą słabością są niewielka liczebność grupy badanej i bardzo zróżnicowana metodologia. Problemy te powodują, że również do wyników dużych metaanaliz należy wciąż podchodzić z dozą ostrożności. Wydaje się, że do dalszej oceny przydatności zaawansowanych technik MRI mogą przyczynić się dobrze zaprojektowane badania z udziałem dużych grup chorych oraz badania łączące kilka komplementarnych technik.

## Piśmiennictwo

- Keller SS, Roberts N. Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. *J Anthropol Sci.* 2009; 87: 127-51.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* 2000; 11: 805-21.
- Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage.* 2001; 14(6): 1238-43.
- Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci.* 2000; 97: 4398-4403.
- Steen RG, Mull C, McClure R et al. Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.* 2006; 188: 510-518.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry.* 2005; 162(12): 2233-45.
- Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH et al. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord.* 2008; 10(1): 1-37.
- Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a 1H MRS study. *Neurology* 2000; 55(2): 210-7.
- Modrego PJ, Fayed N, Pina MA. Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry.* 2005; 162(4): 667-75.
- Kantarci K, Weigand SD, Petersen RC, et al. Longitudinal (1)H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2006; 129(11): 2856-66.
- Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. 1H MRS spectroscopy in common dementias. *Neurology.* 2004; 63(8): 1393-8.
- Mihara M, Hattori N, Abe K, et al. Magnetic resonance spectroscopic study of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia/Pick complex. *Neuroreport.* 2006; 17(4): 413-6.
- Coulthard E, Firbank M, English P, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in frontotemporal dementia. *J Neurol.* 2006; 253(7): 861-8.
- Brugger S, Davis JM, Leucht S, Stone JM. Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry.* Mar 2011; 69(5): 495-503.
- Hardy CJ, Tal A, Babb JS, et al. Multivoxel proton MR spectroscopy used to distinguish anterior cingulate metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Radiology.* 2011; 261: 542-550.
- Aydin K, Uoak A, Cakir S. Quantitative proton MR spectroscopy findings in the corpus callosum of patients with schizophrenia suggest callosal disconnection. *Am J Neuroradiol.* 2007; 28: 1968-1974.
- Kegeles LS, Mao X, Stanford AD, et al. Elevated prefrontal cortex gamma-aminobutyric acid and glutamate-glutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(5): 449-59.
- Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S, Feiwel R, Soher B. Lower concentration of hippocampal N-acetylaspartate in familial bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(5): 873-882.
- Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2006; 147: 1-25.
- Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, et al. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord.* 2000; 2: 207 - 216.
- Soares JC, Mallinger AG. Intracellular phosphatidylinositol pathway abnormalities in bipolar disorder patients. *Psychopharmacol Bull.* 1997; 33(4): 685-691.
- Moore GJ, Bebchuk J, Parrish JK. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1902-1908.
- Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, et al. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *RadioGraphics.* 2006; 26: S205-S223.
- Krawczyk R, Ryterski J, Poniatowska R, Bogusławska R, Sobczyk W. Dyfuzyjne badanie metodą rezonansu magnetycznego. Podstawy fizyczne i zastosowania kliniczne. *Postępy Psychiatrii i Neurologii.* 2005; 14(1): 47-56.
- Whitwell JL, Jack Jr CR. Neuroimaging in dementia. *Neurol Clin.* 2007; 25(3): 843-57, viii.
- Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology.* 2005; 64: 902-904.
- Ringman JM, O'Neill J, Geschwind D, et al. Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. *Brain.* 2007; 130: 1767-1776.
- Fu JL, Zhang T, Chang C, et al. The value of diffusion tensor imaging in the differential diagnosis of subcortical ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease in patients with only mild white matter alterations on T2-weighted images. *Acta Radiol.* 2012; 53: 312-317.
- Zarei M, Jeske S, Damoiseaux JS, Morgese C, et al. Regional white matter integrity differentiates between vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke.* 2009; 40: 773-779.
- Yoshiura T, Mihara F, Koga H, et al. Cerebral white matter degeneration in frontotemporal dementia detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Acad Radiol.* 2006; 13(11): 1373-8.
- Firbank MJ, Blamire AM, Teodorczuk A, et al. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Res.* 2011; 194(2): 176-83.
- Lim KO, Helpert JA. Neuropsychiatric applications of DTI – a review. *NMR Biomed.* 2002; 15(7-8): 587-93.
- J. Burns J, Job D, Bastin ME, et al. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry.* 2003; 182: 439 - 443
- Andreone N, Tansella M, Cerini R, et al. Cortical white-matter microstructure in schizophrenia: Diffusion imaging study. *Br J Psychiatry.* 2007; 191: 113-119.
- Voineskos AN, Lobaugh NJ, Bouix S, et al. Diffusion tensor tractography findings in schizophrenia across the adult lifespan. *Brain.* 2010; 133: 1494-1504.
- Agarwal N, Rambaldelli G, Perlini C, et al. Microstructural thalamic changes in schizophrenia: a combined anatomic and diffusion weighted magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci.* 2008; 33(5): 440-8.
- Gut M, Marchewka A. Funkcjonalny rezonans magnetyczny – nieinwazyjna metoda obrazowania aktywności ludzkiego mózgu. Konferencja „Nowe metody w neurobiologii”. 2004; 35-40
- Young GS. Advanced MRI of brain tumors. *Neurol Clin.* 2007; 25:947-973
- Sole-Padullés C, Bartres-Faz D, Junque C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2009; 30: 1114-1124.
- Johnson AK, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2: a006213.
- Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: An fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2005; 26: 231-239.
- Rombouts SA, Damoiseaux JS, Goekoop R, Barkhof F, Scheltens P, Smith SM, Beckmann CF. Model-free group analysis shows altered BOLD fMRI networks in dementia. *Hum Brain Mapp.* 2009; 30: 256-266.
- Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103: 13848-13853.
- MacDonald AW, Thermenos HW, Barch DM, Seidman LJ. Imaging Genetic Liability to Schizophrenia: Systematic Review of fMRI Studies of Patients' Nonpsychotic Relatives. *Schizophr Bull.* 2009; 35: 1142-1162.
- Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66(8): 811-22.
- Foland LC, Altschuler LL, Bookheimer SY, Eisenberger N, Townsend J, Thompson PM. Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. *Psychiatry Res.* 2008; 162(1): 27-37.
- Malli GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Shnier R. An emotional Stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005; 7 Suppl 5: 58-69.
- Jogia J, Haldane M, Cobb A, Kumari V, Frangou S. Pilot investigation of the changes in cortical activation during facial affect recognition with lamotrigine monotherapy in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2008; 192: 197-201.

## Piśmiennictwo ze str. 50

- Hopkins RO, Woon FLM (2006) Neuroimaging, cognitive, and neurobehavioural outcomes following carbon monoxide poisoning. *Behavioural and Cognitive Neuroscience Reviews* 5: 144-55.
- Thom SR (1990a) Antagonism of carbon monoxide mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicology and Applied Pharmacology* 105: 340-4.
- Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, et al (2004) Delayed neuropathy after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101: 13660-5.
- Caine D, Watson JD (2000) Neuropsychological and neuropathological sequelae of cerebral anoxia: a critical review. *Journal of the International Neuropsychological Society* 6: 86-99.
- Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, et al (1997) Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Experimental Neurology* 147: 103-14.
- Cobb N, Etzel RA (1991) Unintentional carbon monoxide-related deaths in the United States, 1979 through 1988. *Journal of the American Medical Association* 266: 659-63.
- Weaver LK (1999) Carbon monoxide poisoning. *Critical Care Clinics* 15: 297-317.
- Geehr EC, Salluzzo R, Bosco S, et al (1989) Emergency health impact of a severe storm. *American Journal of Emergency Medicine* 7: 598-604.
- Hampson NB (1999) Hyperbaric Oxygen Therapy: 1999 Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society.
- Prockop LD, Chichkova RI (2007) Carbon monoxide intoxication: an updated review. *Journal of Neurological Sciences* 262: 122-30.
- Blumenthal I (2001) Carbon monoxide poisoning. *Journal of Royal Society of Medicine* 94: 270-2.
- Starkey W (1914) Carbon monoxide poisoning. *Journal of Mental Science* 60: 120.
- Tvedt B, Kjuus H (1997) Chronic CO poisoning. Use of generator gas during the Second World War and recent research. *Tidsskr Nor Laegforen* 117: 2454-7.
- Steele GDF, Hegarty AB (1950) Parieto-occipital syndrome following carbon monoxide poisoning. *Journal of Mental Science* 96: 1015-23.
- Griffin SM, Ward MK, Terrell AR, et al (2008) Diesel fumes do kill: a case of fatal carbon monoxide poisoning directly attributed to diesel fuel exhaust with a 10-year retrospective case and literature review. *American Academy of Forensic Sciences* 53: 1206-11.
- Ernst A, Zibrak JD (1998) Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine* 339: 1603.
- Chang YL, Yang CC, Deng JF, et al (1999) Diverse manifestations of oral methylene chloride poisoning: report of 6 cases. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 37: 497.
- Liu KY, Beautrais A, Caine E, et al (2007) Charcoal burning suicides in Hong Kong and urban Taiwan: an illustration of the impact of a novel suicide method on overall regional rates. *Journal of Epidemiology and Community Health* 61: 248-53.
- Pan YJ, Liao S-C, Lee M-B (2009) Suicide by charcoal burning in Taiwan, 1995-2006. *Journal of Affective Disorders* 120: 254-7.
- Choi IS (1983) Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Archives of Neurology* 40: 433-5.
- Mimura K, Harada M, Sumiyoshi S, et al (1999) Long-term follow-up study on sequelae of carbon monoxide poisoning: a serial investigation 33 years after poisoning. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 101: 592-618.
- Choi S (2000) Delayed neurological sequelae in carbon monoxide intoxication. *Archives of Neurology* 57: 1214-8.
- Sawada Y, Takahashi M, Ohashi N, et al (1980) Computerized tomography as an indication of long-term outcome after acute carbon monoxide poisoning. *Lancet* 1: 783-4.
- Miura T, Mitomo M, Kawai R, et al (1985) CT of the brain in acute carbon monoxide intoxication: characteristic features and prognosis. *American Journal of Neuroradiology* 6: 739-42.
- Jones JS, Lagasse J, Zimmerman G (1994) Computerized tomographic findings after acute carbon monoxide poisoning. *American Journal of Emergency Medicine* 12: 448-51.
- Silver DA, Cross M, Fox B, et al (1996) Computerized tomography of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clinical Radiology* 51: 480-3.
- Kao LW, Nanagas KA (2004) Carbon monoxide poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America* 22: 985.
- Song SY, Okeada R, Funata N, et al (1983) An experimental study of pathogenesis of the selective lesion of the globus pallidus in acute carbon monoxide poisoning in cats. *Acta Neuropathologica* 61: 232-8.
- Ginsberg MD, Myers RE, McDonagh RF (1974) Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate: II. Clinical aspects, neuropathology, and physiologic correlation. *Archives of Neurology* 30: 209-16.
- Koehler RC, Jones Jr MD, Traystman RJ (1982) Cerebral circulatory response to carbon monoxide and hypoxic hypoxia in the lamb. *American Journal of Physiology* 243: 27-32.
- Lo C-P, Chen SY, Lee K-W, et al (2007) Brain injury after acute carbon monoxide poisoning: early and late complications. *Neuroradiology* 189: W205-11.
- Goldbaum LR, Ramirez RG, Absalon KB (1975) What is the mechanism of carbon monoxide toxicity? *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 46: 1289.
- Thom SR (1990b) Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *Journal of Applied Physiology* 68: 997.
- Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H (1997) Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chemical Research in Toxicology* 10: 1023.
- Zhang J, Piantadosi CA (1992) Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *Journal of Clinical Investigation* 90: 1193.
- Tomaszewski C (1999) Carbon monoxide poisoning. Early awareness and intervention can save lives. *Postgraduate Medicine* 105: 39.
- Clardy PF, Manaker S, Perry H, et al (2010) Carbon monoxide poisoning. *UpToDate* (online journal: <http://www.uptodate.com>).
- Zagami AS, Lethlean AK, Mellick R (1993) Delayed neurological deterioration following carbon monoxide poisoning: MRI findings. *Journal of Neurology* 240: 113.
- Teksam M, Casey SO, Michel E, et al (2002) Diffusion-weighted MR imaging findings in carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology* 44: 109.
- Kim JH, Chang KH, Song IC, et al (2003) Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. *American Journal of Neuroradiology* 24: 1592.
- Chu K, Jung KH, Kim HJ, et al (2004) Diffusion-weighted MRI and 99mTc-HMPAO SPECT in delayed relapsing type of carbon monoxide poisoning: evidence of delayed cytotoxic edema. *European Neurology* 51: 98.
- Sokal JA, Kralkowska E (1985) The relationship between exposure duration, carboxylhaemoglobin, blood glucose, pyruvate and lactate and the severity of intoxication in 39 cases of acute carbon monoxide poisoning in man. *Archives of Toxicology* 57: 196-9.
- Messier LD, Myers RA (1991) A neuropsychological screening battery for emergency assessment of carbon-monoxide-poisoned patients. *Journal of Clinical Psychology* 47: 675-84.
- Mak A, Ho RCM, Lau CS (2009) Clinical implications of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Advances in Psychiatric Treatment* 15: 451-8.
- Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO (2007) Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 176: 491-7.
- Lee E, Leung CM (2008) Clinical predictors of psychiatric and medical morbidities of charcoal-burning suicide attempt in Hong Kong. *General Hospital Psychiatry* 30: 561-3.
- Stoller KP (2007) Hyperbaric oxygen and carbon monoxide poisoning: a critical review. *Neurological Research* 29: 146-55.
- Hampson NB, Dunford RG, Kramer CC, et al (1995) Selection criteria utilized for hyperbaric oxygen treatment of carbon monoxide poisoning. *Journal of Emergency Medicine* 13: 227.
- Wang P, Zeng T, Chi Z-F (2009) Recovery of cognitive dysfunction in a case of delayed encephalopathy of carbon monoxide poisoning after treatment with donepezil hydrochloride. *Neurology India* 57: 481-2.
- Mateer CA, Sira CS, O'Connell ME (2005) Putting Humpty Dumpty together again: the importance of integrating cognitive and emotional interventions. *Journal of Head Trauma and Rehabilitation* 20: 62-75.
- Mangaoang MA, Lucey JV (2007) Cognitive rehabilitation: assessment and treatment of persistent memory impairments following ECT. *Advances in Psychiatric Treatment* 13: 90-100.
- Bergquist TF, Malec JF (1997) Psychology: current practice and training issues in treatment of cognitive dysfunction. *Neurorehabilitation* 45: 112-29.
- Mannaioni PF, Vannacci A, Masini E (2006) Carbon monoxide: the bad and the good side of the coin, from neuronal death to anti-inflammatory activity. *Inflammation Research* 55: 261-73.
- Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, et al (2002) White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology* 58: 1525-32.
- Watanabe N, Nohara S, Matsuda H, et al (2002) Statistical parametric mapping in brain single photon computed emission tomography after carbon monoxide intoxication. *Nuclear Medicine Communications* 23: 355-66.
- Uchino A, Hasuo K, Shida K, et al (1994) MRI of the brain in chronic carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology* 36: 399-401.
- Porter SS, Hopkins RO, Weaver LK, et al (2002) Corpus callosum atrophy and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Archives of Clinical Neuropsychology* 17: 195-204.