



REDUCTION IN THE VOLUME OF THE FRONT PART OF THE HIPPOCAMPUS IN SCHIZOPHRENICS WITH HYPONATREMIA ON HOSPITAL ADMISSION

ZMNIEJSZENIE OBJĘTOŚCI PRZEDNIEJ CZĘŚCI HIPOKAMPA U CHORYCH NA SCHIZOFRENIĘ Z HIPONATREMIĄ PODCZAS PRZYJĘCIA DO SZPITALA

Piotr Antoni Woźniak^{1,2,3}, Małgorzata Olędzka-Oręziak^{4,5},
Renata Poniątkowska⁶, Rafał Motyl⁷,
Kazimierz Andrzej Wardyn⁴

¹I Psychiatry Clinic, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

²Department of Clinical Psychiatry, Jerzy Popiełuszko Bielański Hospital, Warsaw, Poland

³Endocrinology Clinic, Postgraduate Medical Education Centre, Warsaw, Poland

⁴Department of Family Medicine, Metabolic and Internal Diseases, Medical University of Warsaw, Poland

⁵Department of Nephrology and Internal Diseases, Medical Center for Postgraduate Education, Warsaw, Poland

⁶Department of Neuroradiology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

⁷Department of Radiology, Jerzy Popiełuszko Bielański Hospital, Warsaw, Poland

Correspondence to/
Adres do korespondencji:

Piotr A. Woźniak
I Psychiatry Clinic
Institute of Psychiatry and Neurology
Al. Sobieskiego 9
02-985 Warsaw
e-mail: lekpsychpwozniak@tlen.pl

Submitted/Otrzymano: 23.07.2016
Accepted/Przyjęto do druku: 05.07.2017

¹*Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska*

²*Kliniczny Oddział Psychiatryczny, Szpital Bielański im. J. Popiełuszki, Warszawa, Polska*

³*Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska*

⁴*Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska*

⁵*Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska*

⁶*Zakład Neuroradiologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska*

⁷*Zakład Radiologii, Szpital Bielański im. J. Popiełuszki, Warszawa, Polska*

Abstract

Purpose: Evaluation of the volume of the front part of hippocampi in schizophrenics with hyponatremia on psychiatric ward admission.

Methods: Hippocampal volumes were compared across a group of 11 schizophrenics with hyponatremia and 22 patients with normonatremia, in the whole groups and in 11 couples matched in terms of gender, age and the disease duration. The groups were characterised in terms of demographic (gender, age) and clinical (course of illness, pharmacotherapy, tobacco smoking) features. All the participants were right-handed. The hippocampal volumes were manually measured on the basis of the magnetic resonance imaging (MRI), using manual contouring, separately and jointly for the right and left hippocampus, then the obtained results were standardised for the maximum transverse brain diameter (MTBD), the maximum trans-pineal inner table diameter (LTID) or the height.

Results: No relation was found between hyponatremia and the MTBD. In patients with hyponatremia, a smaller volume of the left hippocampus was observed, both using direct measurement and after standardisation for the MTBD. The analysis of regression indicates a relation model, in which the reduction in the left hippocampus is explained by the covariance of hyponatremia and MTBD values.

Conclusions: Dependency of reduction in the volume of the left hippocampus on hyponatremia observed in patients with schizophrenia encourages a number of pathogenic hypotheses whose interpretation, however, urges caution as the phenomenon itself is complex, and methodological limitations of the undertaken research are present.

Key words: anterior hippocampal volume, schizophrenia, hyponatraemia.

Streszczenie

Cel: Ocena objętości przedniej części hipokampów u chorych na schizofrenię z hiponatremią podczas przyjęcia na oddział psychiatryczny.

Metody: Porównywano objętość hipokampów w grupie 11 chorych na schizofrenię z hiponatremią oraz 22 chorych z normonatremią w całych grupach oraz w 11 parach dopasowanych pod względem płci, wieku i czasu trwania choroby. Grupy scharakteryzowano pod względem cech demograficznych (płeć, wiek) i klinicznych (przebieg choroby, farmakoterapia, palenie tytoniu). Wszyscy badani byli praworęczni. Objętość hipokampów obliczano manualnie na podstawie obrazu rezonansu magnetycznego, za pomocą ręcznego obrysu, oddzielnie i łącznie dla prawego i lewego z hipokampów, normalizując uzyskane wyniki względem maksymalnego wymiaru poprzecznego mózgu (MWPM), największego wymiaru poprzecznego wewnątrzczaszkowego (TPID) lub wzrostu.

Wyniki: Nie stwierdzono związku między hiponatremią a MWPM. U chorych z hiponatremią zaobserwowano mniejszą objętość lewego hipokampa w pomiarze bezpośrednim, a także po normalizacji wyniku względem MWPM. Nie stwierdzono istotnych związków między zmniejszeniem lewego hipokampa a zmiennymi demograficznymi i klinicznymi. Analiza regresji wskazuje na model zależności, w którym zmniejszenie lewego hipokampa jest wyjaśniane przez współzależność hiponatremii i wartości MWPM.

Wnioski: Stwierdzona zależność zmniejszenia objętości lewego hipokampa od hiponatremii występującej u chorych na schizofrenię zachęca do wielu hipotez patogenetycznych, których interpretacja wymaga jednak ostrożności ze względu na złożoność samego zjawiska oraz ograniczenia metodologiczne podjętych badań.

Słowa kluczowe: objętość przedniej części hipokampa, schizofrenia, hiponatremia.

PURPOSE

In 3% of patients with chronic schizophrenia, a primary disorder in water elimination can be observed, which leads to recurring hyponatremia and hypoosmolemia and, secondarily, life-threatening episodes of water intoxication [1]. Hyponatremia in schizophrenics may be caused by primary polydipsia (excessive liquid drinking) [1], periods of starvation [2], and represent a side effect of antipsychotic drugs [3] or mood altering drugs (in particular, carbamazepine and selective serotonin reuptake inhibitors) [4, 5]. Disease duration [1] and tobacco smoking [6] are other risk factors in hyponatremia.

Structures of the medial temporal lobe control thirst and vasopressin secretion. As a part of the limbic system, they also play a role in the pathogenesis of schizophrenia symptoms [7]. As a result of the disorder of oligodendrocytes myelination controlling activities, a drop in myelin and axon membrane density is predicted to show within the structures of the temporal lobe [8]. Patients with schizophrenia, polydipsia and hyponatremia (hyponatraemic polydipsic schizophrenia – HPS) and, to a lesser extent, in a subgroup with schizophrenia and polydipsia, but with no hyponatremia (normonatraemic polydipsic schizophrenia – NPS), abnormal levels of many hormones dependent on the activity of the front part of the hippocampus was found, including vasopressin, ACTH and oxytocin [9]. Heightened liquids intake may, however, mask cerebral structures atrophy through a relative increase in their volume [10, 11].

The hippocampus plays a key function in memory processes; it regulates thirst and vasopressin secretion [12] and plays a significant role in schizophrenia pathogenesis [7]. Hippocampal volume depends on a number

CEL

U 3% chorujących przewlekle na schizofrenię dochodzi do pierwotnego zaburzenia wydalania wody, w wyniku którego pojawiają się nawracające stany hiponatremii i hiposmolemii oraz, wtórnie, zagrażające życiu epizody zatrucia wodnego [1]. Hiponatremia u chorych ze schizofrenią może być spowodowana polidypsją pierwotną (wypijaniem nadmiernych ilości płynów) [1], okresami głodzenia [2], stanowić efekt uboczny leków przeciwpsychotycznych [3] lub modyfikujących nastrój (w szczególności karbamazepiny i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny) [4, 5]. Czynnikiem ryzyka rozwoju hiponatremii są też czas trwania choroby [1] i palenie tytoniu [6].

Struktury przyśrodkowej części płata skroniowego kontrolują pragnienie i sekrecję wazopresyny. Odgrywają też, jako część układu limbicznego, rolę w patogenezie objawów schizofrenii [7]. W obrębie struktur płata skroniowego miałyby dochodzić, wskutek zaburzeń czynności kontrolujących mielinizację oligodendrocytów, do spadku gęstości mieliny i błon aksonalnych [8]. U chorych ze schizofrenią, polidypsją i hiponatremią (*hyponatraemic polydipsic schizophrenia* – HPS) oraz, w mniejszym stopniu, w podgrupie ze schizofrenią i polidypsją bez hiponatremii (*normonatraemic polydipsic schizophrenia* – NPS) stwierdzono nieprawidłowe poziomy wielu hormonów zależnych od czynności przedniej części hipokampa, m.in. wazopresyny, ACTH i oksytocyny [9]. Zwiększony pobór płynów może jednak maskować zanik struktur mózgowych poprzez względne zwiększenie ich objętości [10, 11].

Hipokamp pełni podstawową funkcję w procesach pamięciowych, reguluje pragnienie oraz sekrecję wazopresyny [12] i odgrywa istotną rolę w patogenezie schizofrenii [7]. Objętość hipokampa zależy od wielu zmiennych.

of factors. In healthy right-handed individuals, the right hippocampus is approx. 7% larger than the left one [13, 14], and the interhemispheric asymmetry of the hippocampi is related to memory lateralisation (serious memory loss following a removal of the left hippocampus, and not the right one, was found) [15]. Asymmetry reversal may be a sign of one-sided intensity of the disease [16-19]. Hippocampal volume is reversely related to age, i.e. after 65 years of age, the volume is reduced in 14–45 mm³ per year of the total volume, this reduction being nearly linear [14, 18, 20]. This process accelerates in various diseases when the change in the volume of the left hippocampus reveals faster [16, 21]. In Alzheimer's disease, the atrophy was observed both in the right and the left hippocampus, and most often the asymmetry was kept. A higher discriminatory power of the change in the volume of the left hippocampus was recognised, i.e. in patients with cognitive disorders who developed dementia in the past, the volume of the left hippocampus was significantly lower than the right one and it was significantly different in comparison with healthy persons [14, 19].

Despite the development of automatic methods, the manual contouring is believed to be the golden standard of the temporal lobe volume measurement, and a number of semi-quantitative methods are still based on it. There is not any homogeneous method of hippocampus contouring; especially there is not any precise definition of the anatomical limits of the measurement. A comparison of hippocampal volumes measured using different methodologies may be give rise to errors. Measurement results may be affected by cerebrum and cranium size, thickness of the intersection, scanner parameters, variable positioning of the participant. Identification of the hippocampus head (foot) and its front part is easier than its smaller structures (dentate gyrus, subiculum, alveus, and fimbria). In the case of hippocampal atrophy and liquid collection enhancement, the limit of choroid plexus separating the hippocampus at the top from the temporal horn of the lateral ventricle may be difficult to contour precisely [13]. Therefore, standardisation procedures are used, relating the hippocampal size to indirect indices of cranial volume, the size of the whole brain or its parts (e.g. the whole of the temporal lobe) [16, 20]. In older studies, standardisation was not applied, or atypical parameters were used (e.g. standardisation for the lenticular nucleus volume [13]). Volume data may also be compared with standardised spatial atlases; however, they offer little application in everyday clinical practice [20]. In the research below, the standardisation method applied relied on the relation of the hippocampal volume to a maximum transverse diameter between internal lamellae of the calvaria (trans-pineal inner table diameter, TPID) [17, 22]. This method seems little time-consuming, simple and possible to apply in everyday practice, with no additional image editing tools required.

U zdrowych osób praworęcznych prawy hipokamp jest większy niż lewy o ok. 7% [13, 14], a asymetria między-półkulowa hipokampów jest związana z lateralizacją pamięci (opisywano poważne uszkodzenie pamięci jako skutek usunięcia lewego, a nie prawego hipokampa) [15]. Odwrócenie asymetrii może świadczyć o jednostronnym nasileniu procesu chorobowego [16–19]. Objętość hipokampa wykazuje odwrotną korelację z wiekiem: po 65. roku życia ulega zmniejszeniu o 14–45 mm³/rok łącznej objętości, a spadek ma charakter prawie liniowy [14, 18, 20]. Proces ten ulega przyspieszeniu w różnych stanach chorobowych, wówczas zmiana objętości mniejszego hipokampa ujawnia się szybciej [16, 21]. W chorobie Alzheimera zanik opisywano zarówno dla prawego, jak i lewego hipokampa i najczęściej przebiegał on z zachowaniem asymetrii. Wykazano wyższą moc dyskryminacyjną zmian objętości lewego hipokampa u tych chorych z zaburzeniami poznawczymi, którzy w przyszłości rozwinęli otępienie – objętość lewego hipokampa była istotnie mniejsza niż prawego, różniła się też istotnie w porównaniu z osobami zdrowymi [14, 19].

Pomimo rozwoju metod automatycznych, za złoty standard pomiaru objętości struktur płata skroniowego uważany jest obrys ręczny, a wiele metod półilościowych nadal na nim bazuje. Nie ma jednolitej metody obrysu hipokampa, zwłaszcza ścisłej definicji granic anatomicznych pomiaru. Porównywanie objętości hipokampów mierzonych z użyciem odmiennych metodologii może być źródłem błędów. Na wynik pomiaru mogą wpływać: wielkość czaszki i mózgu, grubość przekroju, parametry skanera, zmienne ułożenie badanego. Identyfikacja głowy (stopy) hipokampa, jego przedniej części, jest łatwiejsza niż mniejszych struktur (zakręt zębaty, podkładka, koryto, strzępek). W przypadku zaniku hipokampa i zwiększenia otoczki płynowej granica spłotu naczyńiówkowego odgraniczającego hipokamp od góry od rogu skroniowego komory bocznej może być trudna do precyzyjnego obrysu [13]. Stosuje się zatem procedury normalizacyjne odnoszące rozmiar hipokampa do pośrednich wskaźników objętości czaszki, wielkości całego mózgu lub jego części (np. całości płata skroniowego) [16, 20]. W starszych pracach nie stosowano normalizacji lub używano nietypowych parametrów (np. normalizacja względem objętości jądra soczewkowatego [13]). Dane objętościowe mogą być porównywane w standaryzowanych atlasach przestrzennych, jednak mają one niewielkie zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej [20]. W poniższym badaniu jako metodę normalizacji zastosowano odniesienie objętości hipokampa do maksymalnego wymiaru poprzecznego pomiędzy blaszkami wewnętrznymi kości pokrywy czaszki (*trans-pineal inner table diameter* – TPID) [17, 22]. Ta metoda wydaje się mało czasochłonna, prosta i możliwa do zastosowania w codziennej praktyce, do tego nie wymaga dodatkowych narzędzi obróbki obrazu.

The purpose of the study below was to compare the hippocampal volumes measured manually in schizophrenics on psychiatric hospital admission, who were at that time diagnosed with hyponatremia (treatment group) or normonatremia (control group).

PARTICIPANTS

We studied 33 patients diagnosed with schizophrenic disorders (code ICD-10: F2x.x), hospitalised in around-the-clock psychiatric wards at the Institute of Psychiatry and Neurology (IPN), including 11 persons with hyponatremia (treatment group) and 22 persons with no hyponatremia (control group) on admission. Hyponatremia is defined as the serum sodium level of less than 135 mmol/l, and normonatremia as serum sodium level of 135–150 mmol/l. Persons diagnosed with cardiac and renal insufficiency, diabetes and those taking loop diuretics for two weeks or lithium carbonate for four weeks prior to hospitalisation were not included into the research. The participants did not take thiazide drugs.

Comparison of patients with hyponatremia and normonatremia was conducted in two stages: 1) comparison of whole groups (hyponatremia vs. normonatremia) and 2) comparison of 11 pairs of patients matched in terms of gender, age and disease duration. Women prevailed in both groups (64%). Persons in the hyponatremia group were significantly older than in the whole normonatremia group (49 ± 14 vs. 39 ± 12 years, $p = 0.05$); this difference declined, however, after creating groups to consist of matched pairs. The groups did not differ in terms of average height. All participants were right-handed.

The serum sodium level in the hyponatremia group fell within the mild and moderate hyponatremia range (117.5–134.9 mmol/l; average 132.1 ± 4 mmol/l; median 133.6 mmol/l), in the normonatremia group in the range 137–145 mmol/l (average 140.6 ± 2.1 mmol/l; median 141 mmol/l). Persons with hyponatremia remained ill longer on average (17 ± 10 vs. 11 ± 12 years, $p = 0.032$). The groups consisting of matched pairs did not exhibit that difference.

In the hyponatremia group, tobacco smokers accounted for the majority (80%), whereas in the normonatremia group, the majority (61%) did not smoke tobacco. The difference was statistically significant ($p = 0.05$) and remained in groups consisting of matched-pairs.

In patients taking antipsychotic drugs (10 out of the treatment group and 19 out of the control group), 55.8% of patients prior to admission and 72.3% of patients during hospitalisation underwent polytherapy (2 or 3 drugs). During the stay, up to five alterations in the drug sets taken were introduced. Maximum and average antipsychotic drug dose expressed in risperidone equivalents (RISEQ) was compared [23, 24]. Between the hyponatremia and normonatremia groups, no differences were found in

Celem pracy było porównanie objętości hipokampów mierzonej manualnie u chorych na schizofrenię podczas przyjęcia do szpitala psychiatrycznego, u których w tym czasie stwierdzano hiponatremię (grupa badana) lub normonatremię (grupa kontrolna).

OSOBY BADANE

Zbadano 33 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń schizofrenicznych (kod ICD-10: F2x.x), hospitalizowanych na całodobowych oddziałach psychiatrycznych Instytutu Psychiatrii i Neurologii (IPiN), w tym 11 osób z hiponatremią (grupa badana) oraz 22 osoby bez hiponatremii (grupa kontrolna) podczas przyjęcia. Hiponatremię definiowano jako stężenie sodu w surowicy poniżej 135 mmol/l, a normonatremię jako stężenie w granicach 135–150 mmol/l. Do badania nie włączano chorych z rozpoznaniem niewydolności serca, nerek, cukrzycy, przyjmujących diuretyki pętlowe w okresie 2 tygodni lub węglan litu w okresie 4 tygodni poprzedzających hospitalizację. Badani nie przyjmowali leków tiazydowych.

Porównanie chorych z hiponatremią i normonatremią prowadzono na dwóch etapach: 1) porównując całe grupy (hiponatremia vs normonatremia) oraz 2) porównując 11 par chorych dopasowanych pod względem płci, wieku i czasu trwania choroby. W obu grupach przeważały kobiety (po 64%). Osoby w grupie hiponatremii były istotnie starsze niż w całej grupie normonatremii (49 ± 14 vs 39 ± 12 lat, $p = 0,05$), różnica ta zanikła jednak po dopasowaniu grup parami. Grupy nie różniły się przeciętnym wzrostem. Wszyscy badani byli praworęczni.

Stężenie sodu w surowicy w grupie hiponatremii mieściło się w przedziale hiponatremii łagodnej lub umiarkowanej (117,5–134,9 mmol/l; średnia $132,1 \pm 4$ mmol/l; mediana 133,6 mmol/l), a w grupie normonatremii w zakresie 137–145 mmol/l (średnia $140,6 \pm 2,1$ mmol/l; mediana 141 mmol/l). Osoby z hiponatremią chorowały przeciętnie dłużej (17 ± 10 vs 11 ± 12 lat, $p = 0,032$). Grupy dopasowane parami nie wykazywały tej różnicy.

W grupie hiponatremii większość (80%) stanowili palący tytoń, w grupie normonatremii większość (61%) nie paliła tytoniu, różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,05$) i utrzymywała się w grupach dopasowanych parami.

Wśród chorych przyjmujących leki przeciwpsychoetyczne (10 z grupy badanej i 19 z grupy kontrolnej), 55,8% przed przyjęciem oraz 72,3% w trakcie hospitalizacji korzystało z politerapii (2–3 leki). W trakcie pobytu u badanych wprowadzono do 5 zmian zestawu stosowanych leków. Porównywano maksymalną oraz średnią dawkę leku przeciwpsychoetycznego, wyrażoną w postaci ekwiwalentów risperidonu (*risperidone equivalents* – RISEQ) [23, 24]. Pomiędzy grupami hiponatremii i normonatremii nie stwierdzono różnic w wysokości dawki

the antipsychotic drug dose on admission, during hospitalisation or on discharge. Normothymic drugs (carbamazepine, valproate and lamotrigine) for 7 days prior to admission were taken by 3 persons out of the hyponatremia group and 5 persons out of the normonatremia group; while on discharge: 4 and 8 persons respectively.

METHODS

The magnetic resonance imaging (MRI) scan was carried out in the Magnetic Resonance Laboratory at the IPN in Warsaw, using a Philips scanner of field strength of 1.5T with MR Systems Archive Release 2.6.3.9. (2013.1.30), and next analysed using the console Philips Medical Workspace with the system Extended MR Workspace 2.6.3.5. (2013).

Manual contouring was carried out to the front part of the hippocampus (head, *anatom.* foot) isolated in the MRI scan from the surrounding grey matter. The amygdala and the parahippocampal gyrus were not included in the measurement area. The remaining parts of the hippocampus melted with the surroundings and were hardly visible. For each of the sides, the surface of the analysed area was added up and the result was multiplied by layer thickness and the distance between layers. Hippocampal volumes were expressed in cubic centimetres, separately for the left and the right side. Additionally, the hippocampal volumes at left and the right side were added up to obtain the total hippocampal volume, the THV. The contouring was performed by a radiologist specialist with over twenty years of experience in neuroimaging, unfamiliar with the qualification of the groups of participants and their diagnoses.

The following methodology of hippocampus contouring was used [13, 16, 17, 20]: initially, the first coronary section was conducted to reveal the hippocampus as a thickening at the medial ridge of the temporal horn of the lateral ventricle opening out into the white matter of the alveus, which separates the amygdala positioned above from the hippocampus proper, and finally the first section to reveal the whole offshoot of the dome was carried out. The external limits of the structure were contoured manually – bilaterally for each of the sections – on all the neighbouring MRI coronary sections in T2 time, to reveal the whole hippocampus along with the subiculum, in the part closest to the head. A horizontal line running along the white matter of the abdominal surface of the hippocampus-subiculum complex, separating the subiculum from the cortex of the parahippocampal gyrus, represented the medial limit of the contouring. That gyrus was not included into the measuring as it was considered to be a separate structure. The line separating the hippocampus from the above-positioned amygdala and the medial parahippocampal gyrus, as defined by the hippocampal alveus, represented the upper measuring limit. The upper and

leku przeciwpsychotycznego podczas przyjęcia, w trakcie hospitalizacji czy przy wypisie. Lek normotymiczny (karbamazepina, walproinian, lamotrygina) w okresie 7 dni przed przyjęciem przyjmowały 3 osoby z grupy hiponatremii oraz 5 osób z grupy normonatremii, natomiast przy wypisie, odpowiednio, 4 i 8 osób.

METODY

Badania rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) wykonano w Pracowni Rezonansu Magnetycznego IPiN w Warszawie na aparacie skanującym Philips o natężeniu pola 1,5T z systemem MR Systems Achieve Release 2.6.3.9. (2013.1.30), a następnie analizowano na konsoli Philips Medical Workspace z systemem Extended MR Workspace 2.6.3.5. (2013).

Obrys ręczny dotyczył przedniej części hipokampów (głowa, *anatom.* stopa) wyodrębnionej w obrazie MRI z otaczającej istoty szarej. Ciała migdałowego i zakrętu parahipokampowego nie włączano w obszar pomiaru. Pozostałe części hipokampa zlewały się z otoczeniem i były słabo widoczne. Dla każdej ze stron sumowano pola powierzchni analizowanego obszaru oraz mnożono uzyskany wynik przez grubość warstwy i odległość pomiędzy warstwami. Objętości hipokampów wyrażono w centymetrach sześciennych, oddzielnie dla strony prawej i lewej. Dodatkowo sumowano objętość hipokampów po stronie prawej i lewej, uzyskując objętość całkowitą hipokampów (*total hippocampal volume* – THV). Obrysów dokonał specjalista radiolog z ponad 20-letnim doświadczeniem w neuroobrazowaniu, nieznający kwalifikacji grupowej badanych ani ich rozpoznania.

Zastosowano następującą metodologię obrysu hipokampów [13, 16, 17, 20]: rozpoczynano od pierwszego przekroju wieńcowego, na którym uwidaczniał się on jako zgrubienie na przyśrodkowym brzegu rogu skroniowego komory bocznej przechodzące w istotę białą koryta (*alveus*), oddzielającą wyżej położone ciało migdałowe od hipokampa właściwego, a kończono na pierwszym przekroju uwidaczniającym w całości odnogę sklepienia. Zewnętrzne granice struktury obrysowywano ręcznie, obustronnie dla każdego przekroju, na wszystkich sąsiadujących ze sobą przekrojach wieńcowych MRI w czasie T2, ukazujących cały hipokamp wraz z podkładką (*subiculum*), w części położonej najbardziej dogłowowo. Przyśrodkową granicę pomiaru stanowiła pozioma linia przebiegająca wzdłuż istoty białej brzusznej powierzchni kompleksu hipokamp–podkładka, oddzielająca podkładkę od kory zakrętu parahipokampowego. Zakrętu tego nie uwzględniano w pomiarze, traktując go jako strukturę odrębną. Górną granicę pomiaru stanowiła linia oddzielająca hipokamp od leżącego ponad nim ciała migdałowego oraz przyśrodkowo zakrętu parahipokampowego, zdefiniowana przez koryto hipokampa. Górny

the medial ridge of the hippocampal head was localised in the neighbourhood of the temporal gyrus of the lateral ventricle, the lateral ridge of the transverse opening and the lower ridge of the hippocampal fissure. The rear part of the hippocampal head was localised in the first frontal section, which revealed both the cerebral peduncles in their entirety.

In order to normalise the hippocampal volume data, the values of two morphometric indices were measured on the axial section as it shows the lateral ventricles most effectively: 1) the maximum transverse brain diameter (MTBD), i.e. the largest transverse distance (in millimetres) between points of temporal lobes located at the extreme lateral position; 2) trans-pineal inner table diameter (TPID), i.e. the maximum distance (in millimetres) between internal lamellae of the calvaria (the place there the transverse diameter is the largest). For greater accuracy, to measure the TPID, an arithmetic mean of two measurements was used. It was adopted that the MTBD represents a general index of cerebral atrophy, the TPID being a structural parameter connected with the size of the cranium [16, 22, 25].

As the additional parameter to verify brain atrophy, the Evans' index (frontal horn ratio, the FHR), i.e. the quotient of the span of frontal horns of lateral ventricles and the maximum distance between the internal lamellae of the calvaria on an axial section (in millimetres, norm up to 0.29 mm) was calculated.

Reference of the calculated hippocampal volumes to the MTBD, the TPID and height [17, 22] separately for each side allowed to obtain indirect mathematical constructions to replace the direct volume measurement.

Statistical analyses were conducted using the R-Studio package. At the first stage, all the persons with ($n = 11$) and without ($n = 22$) hyponatremia were compared, afterwards the groups consisting of matched-pairs (11 persons with or without hyponatremia) were compared. To compare the groups, the non-parametric U Mann-Whitney test was utilised along with the t test for independent variables. Linear relations were evaluated using the regression model as well as the Pearson (r) correlation coefficient. The adopted significance level was $p < 0.05$.

RESULTS

Morphometric indices of the cerebrum and cranium

Neither the compared groups nor the compared pairs differed significantly in terms of the TPID, MTBD or FHR. As expected, in the normonatremia group, the TPID was significantly smaller in women than in men. This difference in the hyponatremia did not reach a level of statistical significance.

i przyśrodkowy brzeg głowy hipokampa lokalizowano w sąsiedztwie rogu skroniowego komory bocznej, bocznego brzegu szczeliny poprzecznej oraz dolnego brzegu bruzdy hipokampa. Tylną granicę głowy hipokampa lokalizowano w pierwszym przekroju czołowym, w którym widoczne były obydwaj konary mózgu w całości.

W celu normalizacji danych objętościowych hipokampa na najlepiej uwidaczniającym komory boczne przekroju osiowym obliczono wartości dwóch wskaźników morfometrycznych: 1) maksymalny wymiar poprzeczny mózgu (MWPM), tj. największą odległość poprzeczną (w milimetrach) między położonymi skrajnie bocznie punktami płatów skroniowych; 2) największy wymiar poprzeczny wewnątrzczaszkowy (*trans-pineal inner table diameter* – TPID), tj. maksymalną odległość (w milimetrach) pomiędzy blaszkami wewnętrznymi kości sklepienia czaszki (w miejscu, gdzie wymiar poprzeczny czaszki jest największy). Dla większej dokładności, mierząc TPID, wykorzystywano średnią arytmetyczną z dwóch pomiarów. Przyjęto, że MWPM stanowi ogólny wskaźnik zaniku mózgu, natomiast TPID jest parametrem strukturalnym, związanym z wielkością czaszki [16, 22, 25].

Jako dodatkowy parametr weryfikujący zanik mózgu obliczono wskaźnik komorowo-czaszkowy Evansa (*frontal horn ratio* – FHR), tzn. iloraz rozpiętości rogów przednich komór bocznych oraz maksymalnej odległości między blaszkami wewnętrznymi kości sklepienia czaszki na przekroju osiowym (w milimetrach, norma do 0,29 mm).

Odniesienie obliczonych objętości hipokampów do MWPM, TPID i wzrostu [17, 22], oddzielnie dla każdej ze stron, pozwoliło na uzyskanie pośrednich konstrukcji matematycznych zastępujących bezpośredni pomiar objętości.

Analizy statystyczne przeprowadzone zostały z użyciem pakietu R-Studio. W pierwszym etapie porównano wszystkie osoby z hiponatremią ($n = 11$) i bez niej ($n = 22$), a potem grupy dopasowane parami (po 11 osób z hiponatremią lub bez). Do porównań pomiędzy grupami użyto nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya oraz testu t dla zmiennych niezależnych. Zależności liniowe oceniane były przy użyciu modelu regresji oraz współczynników korelacji Pearsona (r). Za poziom istotności różnic przyjęto $p < 0,05$.

WYNIKI

Wskaźniki morfometryczne mózgu i czaszki

Ani porównywane grupy, ani porównywane pary nie różniły się istotnie pod względem wymiarów TPID, MWPM i FHR. Zgodnie z oczekiwaniami w grupie normonatremii wymiar poprzeczny czaszki TPID był istotnie mniejszy u kobiet niż u mężczyzn. Różnica ta w grupie hiponatremii nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Table 1. Hippocampal volume parameters in an magnetic resonance imaging scan in groups of patients with hyponatremia ($n = 11$) and normonatremia ($n = 22$)

Tabela 1. Parametry objętościowe hipokampów w obrazie rezonansu magnetycznego w grupach chorych z hiponatremią ($n = 11$) i normonatremią ($n = 22$)

Variable/Zmienna	Group/Grupa	Number of persons/Liczba osób	Mean/Średnia	SD	Range/Rozpiętość	Median/Mediana	Test (p)
Volume of the right hippocampus (cm ³)/ Objętość hipokampa prawego (cm ³)	Hyponatremia/ Hiponatremia	10	2.05	0.71	1.20-3.78	1.92	M-W test (0.039)
	Normonatremia	22	2.44	0.67	1.74-4.07	2.16	
	Total/Razem	32	2.32	0.69	1.20-4.07	2.11	
Volume of the right hippocampus (cm ³)/MTBD (mm)/ Objętość hipokampa prawego (cm ³)/MWPM (mm)	Hyponatremia/ Hiponatremia	7	0.11	0.04	0.07-0.19	0.092	t-test (0.364)
	Normonatremia	17	0.13	0.02	0.09-0.20	0.13	
	Total/Razem	24	0.12	0.03	0.07-0.20	0.12	
Volume of the left hippocampus (cm ³)/ Objętość hipokampa lewego (cm ³)	Hyponatremia/ Hiponatremia	10	1.83	0.43	1.24-2.46	1.74	t-test (0.028)
	Normonatremia	22	2.37	0.69	1.34-3.88	2.33	
	Total/Razem	32	2.20	0.66	1.24-3.88	2.19	
Volume of left hippocampus (cm ³)/MTBD (mm)/ Objętość hipokampa lewego (cm ³)/MWPM (mm)	Hyponatremia/ Hiponatremia	7	0.09	0.03	0.06-0.13	0.085	M-W test (0.130)
	Normonatremia	17	0.12	0.03	0.08-0.21	0.12	
	Total/Razem	24	0.11	0.03	0.06-0.21	0.12	
Total hippocampal volume (cm ³)/ Całkowita objętość hipokampów (cm ³)	Hyponatremia/ Hiponatremia	10	3.88	1.09	2.51-6.24	3.66	t-test (0.086)
	Normonatremia	22	4.56	0.97	3.20-7.37	4.22	
	Total/Razem	32	4.35	1.04	2.51-7.37	4.18	
Total hippocampal volume (cm ³)/MTBD (mm)/ Całkowita objętość hipokampów (cm ³)/ MWPM (mm)	Hyponatremia/ Hiponatremia	8	0.09	0.009	0.02-0.046	0.026	t-test (0.104)
	Normonatremia	21	0.03	0.007	0.02-0.055	0.032	
	Total/Razem	29	0.03	0.007	0.02-0.055	0.031	

Hippocampal volumes – intergroup differences

In both the groups, the right hippocampus was larger in terms of volume. In comparison with the normonatremic group, the hyponatremic group revealed significantly lower volumes of the right hippocampus ($p = 0.04$) and the left hippocampus ($p = 0.03$). The total hippocampal volume demonstrated a similar trend: THV ($p = 0.09$). After standardisation for MTBD, no differences were found (Table 1).

Hippocampal volumes – comparison of pairs

Hippocampal volumes were found to be smaller in the hyponatremic group than in the normonatremic group, while the difference of statistical significance was found before the standardisation for the left hippocampus ($p = 0.03$) while the right hippocampus revealed merely a statistical trend ($p = 0.07$). For the left hippocampus, the trend towards a smaller volume remained after the standardisation for the MTBD ($p = 0.08$) – compare Table 2.

Objętości hipokampów – różnice międzygrupowe

W obydwu grupach przeważał objętościowo prawy hipokamp. W porównaniu z grupą normonatremii, w grupie hiponatremii istotnie mniejsze okazały się objętości hipokampa prawego ($p = 0,04$) i lewego ($p = 0,03$), podobny trend wykazała też objętość całkowita hipokampów – THV ($p = 0,09$). Po normalizacji względem MWPM nie stwierdzono różnic (tab. 1).

Objętości hipokampów – porównanie par

Objętości hipokampów okazały się mniejsze w grupie hiponatremii w porównaniu z grupą normonatremii, przy czym różnicę istotną statystycznie stwierdzono przed normalizacją dla hipokampa lewego ($p = 0,03$), a dla hipokampa prawego tylko statystyczny trend ($p = 0,07$). Dla hipokampa lewego trend w kierunku mniejszej objętości utrzymał się po normalizacji względem wymiaru MWPM ($p = 0,08$) – por. tabela 2.

Table 2. Hippocampal volume parameters in an magnetic resonance imaging scan – comparison of eleven pairs (hyponatremia vs. normonatremia) matched in terms of gender, age, disease duration**Tabela 2.** Parametry objętościowe hipokampów w obrazie rezonansu magnetycznego – porównanie 11 par (hiponatremia vs normonatremia) dopasowanych pod względem płci, wieku i czasu trwania choroby

Variable/Zmienna	Group/Grupa	Number of persons/Liczba osób	Mean/Średnia	SD	Range/Rozpiętość	Median/Mediana	Test (p)
Volume of the right hippocampus (cm ³)/ Objętość hipokampa prawego (cm ³)	Hyponatremia/ Hiponatremia	10	2.05	0.71	1.20-3.78	1.92	M-W test (0.072)
	Normonatremia	11	2.34	0.59	1.86-3.87	2.14	
	Total/Razem	21	2.20	0.65	1.20-3.87	2.09	
Volume of the right hippocampus (cm ³)/MTBD (mm)/ Objętość hipokampa prawego (cm ³)/MWPM (mm)	Hyponatremia/ Hiponatremia	8	0.01	0.0058	0.0097- 0.028	0.01	t-test (0.505)
	Normonatremia	10	0.02	0.0029	0.013-0.022	0.02	
	Total/Razem	18	0.02	0.0044	0.0097- 0.028	0.01	
Volume of the left hippocampus (cm ³)/ Objętość hipokampa lewego (cm ³)	Hyponatremia/ Hiponatremia	10	1.83	0.43	1.24-2.46	1.74	t-test (0.026)
	Normonatremia	11	2.44	0.68	1.34-3.88	2.36	
	Total/Razem	21	2.15	0.64	1.24-3.88	2.10	
Volume of the left hippocampus (cm ³)/MTBD (mm)/ Objętość hipokampa lewego (cm ³)/MWPM (mm)	Hyponatremia/ Hiponatremia	8	0.01	0.0035	0.009-0.018	0.01	t-test (0.078)
	Normonatremia	10	0.02	0.0027	0.01-0.02	0.02	
	Total/Razem	18	0.01	0.0033	0.009-0.02	0.01	
Total hippocampal volume (cm ³)/ Całkowita objętość hipokampów (cm ³)	Hyponatremia/ Hiponatremia	10	3.88	1.09	2.51-6.24	3.66	t-test (0.177)
	Normonatremia	11	4.44	0.72	3.20-5.53	4.24	
	Total/Razem	21	4.17	0.94	2.51-6.24	4.11	
Total hippocampal volume (cm ³)/MTBD (mm)/ Całkowita objętość hipokampów (cm ³)/ MWPM (mm)	Hyponatremia/ Hiponatremia	8	0.03	0.009	0.02-0.046	0.02	t-test (0.238)
	Normonatremia	10	0.03	0.0049	0.024-0.039	0.03	
	Total/Razem	18	0.03	0.0071	0.02-0.046	0.03	

Independently of the manner of comparison of the participants (the whole group, pairs), sides (left, right), and the measurement standardisation manner, no stable consistent relation between hippocampal volumes and gender, age, education and tobacco smoking was found.

Linear regression model

Linear regression model to analyse the covariance of the impact of affiliation to the hyponatremic group ($n = 11$), normonatremic group ($n = 22$), and the participants' age and gender on the results of the hippocampal volume measurement confirmed a significant impact of the group effect (lower values in the hyponatremic group) in relation to the volume of the left hippocampus and the total volume of both the hippocampi. After introduction of more covariates to the linear regression model (the participants' height and the MTBD), alongside the continuing group impact (lower values for the left hippocampus in the hyponatremic group) a likely MTBD impact (trend level $p = 0.06$) was also found (Table 3).

Niezależnie od sposobu porównywania badanych (cała grupa, pary), strony (lewy, prawy) i sposobu normalizacji pomiaru u badanych nie stwierdzono stabilnych konsekwentnych związków objętością hipokampów a płcią, wiekiem, wykształceniem i paleniem tytoniu.

Modele regresji liniowej

Model regresji liniowej analizującej współzmienną wpływ przynależności do grupy hiponatremii ($n = 11$) i normonatremii ($n = 22$) oraz wieku i płci badanych na wynik pomiaru objętości hipokampa potwierdził istotny wpływ jedynie efektu grupy (w grupie hiponatremii niższe wartości) w odniesieniu do objętości hipokampa lewego oraz całkowitej objętości obu hipokampów. Po wprowadzeniu do analizowanego modelu regresji liniowej dalszych współzmiennych (wzrost badanych i MWPM) obok utrzymującego się wpływu grupy (w grupie hiponatremii niższe wartości w odniesieniu do hipokampa lewego) stwierdzono również prawdopodobny (poziom trendu, $p = 0,06$) wpływ MWPM (tab. 3).

Table 3. Linear regression analysis: hippocampal volume parameters vs. the group (hyponatremia vs. normonatremia, $n = 11$ vs. 22) and variables to correct: gender, age, height and the maximum transverse brain diameter

Tabela 3. Analiza regresji liniowej: parametry objętościowe hipokampów a grupa (hiponatremia vs normonatremia, $n = 11$ vs 22) oraz zmienne korygujące: wiek, płeć, wzrost, wymiar poprzeczny mózgu

Dependent variable/ Zmienna objaśniana	Independent variables/ Zmienne objaśniające	Linear regression ratio/ Współczynnik regresji liniowej	P
Volume of the right hippocampus (cm ³)/ Objętość hipokampa prawego (cm ³)	Group (hypo- vs. normonatremia)/ Grupa (hypo- vs normonatremia)	0.399	0.319
	Age/Wiek	-0.001	0.934
	Gender/Płeć	-0.533	0.281
	Height/Wzrost	0.003	0.858
	MTBD	0.037	0.168
Volume of the left hippocampus (cm ³)/ Objętość hipokampa lewego (cm ³)	Group (hypo- vs. normonatremia)/ Grupa (hypo- vs normonatremia)	0.875	0.013
	Age/Wiek	0.012	0.309
	Gender/Płeć	-0.513	0.206
	Height/Wzrost	0.007	0.652
	MTBD	0.042	0.061
Total hippocampal volume (cm ³)/ Całkowita objętość hipokampów – THV (cm ³)	Group (hypo- vs. normonatremia)/ Grupa (hypo- vs normonatremia)	0.628	0.269
	Age/Wiek	-0.001	0.948
	Gender/Płeć	-0.849	0.226
	Height/Wzrost	0.022	0.439
	MTBD	0.034	0.363

DISCUSSION

Brain size

In contrast to the findings of other research [10, 11], no impact of hyponatremia on the cerebral volume change was found, i.e. no difference was found between the hyponatremic group and the normonatremic group in terms of the MTBD (either the HFR). The absence of differences may result from an insufficient size of the groups, in particular bearing in mind that the trans-pineal inner table diameter (TPID) was smaller in women in the hyponatremic group. The absence of differences may, moreover, signify heterogeneity of causes of hyponatremia in the researched group. Excessive drinking of liquids may have been the cause of hyponatremia only in a part of the participants. In patients with schizophrenia, a long-lasting food and drink deprivation prevails over polydipsia [2], which promotes hyponatremia too. The possibility of occurrence of both the states (having an opposing effect on cerebral volume parameters) may be the reason why the differences were not found.

Hippocampi

Schizophrenics with hyponatremia were found to have significantly smaller hippocampal volumes (the front part, at the left side, after standardisation to the transverse brain diameter, the MTBD). The decrease in the volume

DYSKUSJA

Wielkość mózgu

W przeciwieństwie do wyników innych badań [10, 11] nie stwierdzono wpływu hiponatremii na zmiany objętości całego mózgu – nie zaobserwowano różnic między grupą hiponatremii i normonatremii w zakresie MWPM (a także FHR). Brak różnic mógł wynikać z niewielkiej liczebności grup, szczególnie wobec faktu, że wymiar poprzeczny czaszki (TPID) był mniejszy u kobiet w grupie normonatremii, ale nie wykazywał różnic międzypłciowych w mniej licznej grupie hiponatremii. Brak różnic może wskazywać jednak na heterogenność przyczyn hiponatremii w badanej grupie. Być może hiponatremia była spowodowana nadmierną ilością wypijanych płynów tylko u części badanych. U chorych ze schizofrenią prawdopodobnie częściej niż polidypsja [2] dochodzi do długotrwałego ograniczenia przyjmowania posiłków i płynów, również sprzyjającego hiponatremii. Możliwość występowania w grupie hiponatremii obydwu stanów (oddziałujących przeciwnie na parametry objętościowe mózgu) mogła być przyczyną nieujawnienia różnic.

Hipokampy

U chorych ze schizofrenią i hiponatremią stwierdzono znamiennie mniejszą objętość hipokampów (ich przedniej części, po stronie lewej, po normalizacji do wymiaru poprzecznego mózgu MWPM). Zmniejszenie objętości

was observed in the hippocampus that is dominant in right-handed persons, but it was also visible with respect to the total hippocampal volumes. The difference of statistical significance remained in the analysis of 11 pairs.

Three explanations of these observations are probable. Firstly, these may be artefacts resulting from a small group size, their non-random selection, imprecision of manual hippocampal contouring (difficulty to differentiate from the surrounding structures) or an inaccurate standardisation procedure. However, a decrease in the front part of the hippocampus in that group were also described by other researchers, that is why observation of no decrease in the right part of the hippocampus ought to be recognised as an artefact, too. Secondly, a decrease in the volume may result from additional factors, which are hard to eliminate in observational research based on a small group, such as a stage of the disease and the effect of pharmacological polytherapy [8]. Thirdly, an actual atrophy in the left hippocampus was identified. A similar, but this time a two-sided difference between hippocampal volumes was found in other populations, also in healthy individuals [13, 20]. The atrophy may then be both one-sided and two-sided, revealing itself quicker in the smaller hippocampus, which is the left hippocampus for the right-handed persons [13, 16].

In the three aspects mentioned above, a non-specific effect of hyponatremia on the volume of cerebral fluid spaces [10, 11]. Theoretically, volume changes induced by hyponatremia should refer to the whole cerebrum; however, in some studies local changes in the volumes were referred to not only in terms of lateral ventricles diameters, but also the amygdala and hippocampal complex [11, 26, 27]. The short-term dynamics of changes in the volume of the medial part of the temporal lobe has not been researched till date; thus, it is possible that these changes demonstrate regional time changeability dependent on fluctuation of serum osmolality.

The findings may partially replicate other morphometric research findings, where a two-sided decrease in the volume of the front part of the hippocampi in comparison with schizophrenics with no polydipsia [26, 28, 29] was found in patients with schizophrenia, polydipsia and transient hyponatremia. In those studies, the atrophy was two-sided and related to the front parts of the hippocampi, i.e. the structures located to the front of the uncus [28]. Volume differences were attributed to polydipsia as the recurring hyponatremia may have caused oedema and local increase in the volume of the cerebral structures.

It seems necessary to relate the hippocampal volume to the size of the cerebrum, cranium and the whole body. It remains an open question which of the volume standardisation methods applied offer the highest accuracy. Manual methods are rarely used as more precise automatic standardisation methods are available (e.g. for temporal lobe size or the total cerebral volume). The argument to

dotyczyło hipokampa dominującego u praworęcznych, choć widoczne było również w odniesieniu do całkowitej objętości hipokampów. Istotna statystycznie różnica utrzymała się w analizie 11 par.

Prawdopodobne są trzy wyjaśnienia tych obserwacji. Po pierwsze, mogą być to artefakty wynikające z małej liczebności grup, ich nielosowego doboru, niedokładności ręcznego obrysu hipokampa (trudności zróżnicowania od struktur otaczających) lub niewłaściwej procedury normalizacyjnej. Jednak zmniejszenie przedniej części hipokampa w tej grupie opisali również inni badacze, dlatego też za artefakt należałoby uznać raczej brak uwidocznienia zmniejszenia hipokampa po stronie prawej. Po drugie, zmniejszenie objętości może wynikać z oddziaływania dodatkowych czynników, trudnych do eliminacji w warunkach badania obserwacyjnego w małej próbie, takich jak faza choroby lub wpływ politerapii farmakologicznej [8]. Po trzecie, uwidoczniłoby rzeczywisty zanik w zakresie lewego hipokampa. Podobną, ale obustronną różnicę wielkości hipokampów stwierdzono w innych populacjach, również u osób zdrowych [13, 20]. Zanik może być zatem jednostronny, ale również obustronny, ujawniając się szybciej w obrębie mniejszego, a więc u praworęcznych lewego hipokampa [13, 16].

We wszystkich trzech powyższych aspektach należy uwzględnić nieswoisty wpływ hiponatremii na objętości przestrzeni płynowych mózgu [10, 11]. Teoretycznie zmiany objętościowe wywołane hiponatremią powinny dotyczyć mózgu w całości, jednak w niektórych pracach opisywano lokalne zmiany objętości, nie tylko w zakresie wymiarów komór bocznych, ale również kompleksu hipokamp–ciało migdałowe [11, 26, 27]. Dynamika krótkookresowa zmian objętości przyśrodkowej części płata skroniowego nie była dotąd badana, jest więc możliwe, że zmiany wykazują regionalną zmienność czasową zależną od wahań osmolalności surowicy.

Uzyskane wyniki mogą stanowić częściowe powtórzenie wyników innych badań morfometrycznych, w których u chorych ze schizofrenią, polidypsją i przemijającą hiponatremią wykazano obustronne zmniejszenie objętości przedniej części hipokampów w porównaniu z chorymi na schizofrenię bez polidypsji [26, 28, 29]. W tych pracach zanik był obustronny i dotyczył przednich części hipokampów, tzn. struktur położonych do przodu od wieczka (łac. *uncus*) [28]. Różnice objętości przypisywano raczej polidypsji, gdyż powtarzające się stany hiponatremii mogłyby wywoływać raczej obrzęk i lokalne zwiększenie objętości struktur mózgowych.

Odniesienie objętości hipokampów do wielkości mózgu, czaszki lub całego ciała wydaje się konieczne w badaniach morfometrycznych. Otwartą kwestią jest, która z zastosowanych metod normalizacji objętości ma najwyższą trafność. Metody manualne są używane rzadko, z uwagi na rozpowszechnienie dokładniejszych metod normalizacji automatycznej (np. względem objętości płata

justify MTBD application as a simple and practical parameter relating to the hippocampal volumes is the significant share that this diameter offers as an additional variable in the linear regression model. Perhaps this is the reason why statistically significant differences in hippocampal volumes were found mainly after using that type of standardisation, but only individually as for the TPID.

The authors hope that this data will contribute towards a better description of cerebral aspects of hyposmotic states in patients with diagnosed schizophrenia.

Research limitations

Significant limitations to this research were a small size of groups, observation in conditions of overlap of many factors modifying the water-electrolyte balance, and no re-checking of measurements. The hyponatremic group was twice as less numerous as the normonatremic group, the low number being a result of a low prevalence of hyponatremia in patients with schizophrenia [1]. The prevalence of females in the hyponatremic group, about 3 : 1, contradicts the higher prevalence of polydipsia in males referred to in literature [1] to indicate underrepresentation of the treatment group. No re-checking of measurements (caused by an insufficient cooperation from the participants) precluded the evaluation of the temporal dynamics of the demonstrated changes in volumes. The manual method of hippocampus measurements may be imprecise and may fail to demonstrate differences in volumes of the particular parts [13].

CONCLUSIONS

1. In patients with schizophrenia and hyponatremia, a smaller volume of the front part of the hippocampus at the left side was found, after standardisation for the MTBD.
2. No relation was found between such reduction in hippocampal volume and the analysed demographic and clinical variables.

skroniowego lub całkowitej objętości mózgu). Argumentem uzasadniającym zastosowanie MWPM jako prostego i praktycznego parametru odniesienia dla objętości hipokampa jest istotny udział tego wymiaru jako dodatkowej zmiennej w modelu regresji liniowej. Może właśnie dlatego istotne statystycznie różnice objętości hipokampów wykazano głównie po zastosowaniu tego typu normalizacji, a tylko pojedynczo po odniesieniu do TPID.

Autorzy mają nadzieję, że te dane przyczynią się do lepszego opisu mózgowych aspektów stanów hiposmotycznych u chorych z rozpoznaniem schizofrenii.

Ograniczenia badania

Znaczącymi ograniczeniami niniejszego badania były: niewielka liczebność grup, obserwacja w warunkach jednoczesnego nakładania się wielu czynników modyfikujących gospodarkę wodno-elektrolitową i brak powtórzenia pomiarów. Grupa hiponatremii była dwukrotnie mniej liczna niż normonatremii – niewielka liczebność wynikała z niskiej częstości zjawiska w populacji chorych na schizofrenię [1]. Przewaga kobiet w grupie z hiponatremią ok. 3 : 1 pozostaje w sprzeczności z opisywanym w literaturze częstszym występowaniem polidypsji u mężczyzn [1], świadczy zatem o mało reprezentatywnym składzie próby badanej. Brak powtórnych pomiarów (spowodowany niedostateczną współpracą badanych) uniemożliwił ocenę dynamiki czasowej stwierdzanych zmian objętościowych. Manualna metoda pomiaru hipokampa może być niedokładna i nie uwidaczniać dostatecznie dobrze różnic objętości jego poszczególnych części [13].

WNIOSKI

1. U chorych ze schizofrenią i hiponatremią stwierdzono mniejszą objętość przedniej części hipokampów po stronie lewej, po normalizacji do MWPM.
2. Nie potwierdzono związku między takim zmniejszeniem objętości hipokampów a analizowanymi zmiennymi demograficznymi i klinicznymi.

Acknowledgements /Podziękowania

We extend our thanks to Prof. Marek Jarema, Dr Tomasz Szafrński, Dr Agnieszka Szaniawska-Bartnicka for their invaluable help in complementary qualification of research participants, as well as to Dr Anna Chmielik for her help to determine cranial measurements/Autorzy wyrażają serdeczne podziękowania prof. Markowi Jaremie, dr. Tomaszowi Szafrńskiemu, dr Agnieszce Szaniawskiej-Bartnickiej za nieocenioną pomoc przy kwalifikacji uzupełniającej uczestników badania, oraz dr Annie Chmielik za pomoc przy obliczeniu wymiarów czaszki.

Conflict of interest/Konflikt interesu

Absent./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

Grant by the Ministry of Science and Higher Education, N40406332/1991./Praca finansowana z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego N40406332/1991.

References/Piśmiennictwo

1. de Leon J, Dadvand M, Canuso C, Odom-White A, Stanilla J, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in a long-term psychiatric hospital. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 28-34.
2. Margetić B, Aukst-Margetić B. Comments on "Hyponatremia-induced change in mood mimicking late-onset bipolar disorder". *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33: e9-1.
3. Meulendijks D, Manesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010; 33: 101-114.
4. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 2014; 55: 536-547.
5. Tebb Z, Tobias JD. New anticonvulsants – new adverse effects. *South Med J* 2006; 99: 375-379.
6. Allon M, Allen HM, Deck LV, Clark ML. Role of cigarette use in hyponatremia in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1075-1077.
7. Eastwood SL, Harrison PJ. Hippocampal synaptic pathology in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: a study of complexin mRNAs. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 425-432.
8. Andreone N, Tansella M, Cerini R, Rambaldelli G, Versace A, Marrella G, et al. Cerebral atrophy and white matter disruption in chronic schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 3-11.
9. Goldman M, Marlow-O'Connor M, Torres I, Carter CS. Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophr Res* 2008; 98: 247-255.
10. Elkashef AM, Issa F, Gindraw A, Wyatt RJ, Kirch DG. Effects of water-loading in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia: an MRI pilot study. *Schizophr Res* 1994; 13: 169-172.
11. Leadbetter RA, Shutty MS Jr, Elkashef AM, et al. MRI changes during water loading in patients with polydipsia and intermittent hyponatremia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 958-996.
12. Goldman MB, Wang L, Wachi C, et al. Structural pathology underlying neuroendocrine dysfunction in schizophrenia. *Behav Brain Res* 2011; 218: 106-113.
13. Bhatia S, Bookeheimer SY, Gaillard WD, Theodore WH. Measurement of whole temporal lobe and hippocampus for MR volumetry: normative data. *Neurology* 1993; 43: 2006-2010.
14. Fox NC, Warrington EK, Seiffer AL, Agnew SK, Rossor MN. Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain* 1998; 121 (Pt 9): 1631-1639.
15. Kenney JW, Gould TJ. Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Mol Neurobiol* 2008; 38: 101-121.
16. Seab JP, Jagust WJ, Wong STS, Roos MS, Reed BR, Budinger TF. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 1988; 8: 200-208.
17. Vijayakumar A, Vijayakumar A. Comparison of Hippocampal Volume in Dementia Subtypes. *ISRN Radiology* 2013; 2013: 174524.
18. Mega MS, Small GW, Xu ML, et al. Hippocampal atrophy in persons with age-associated memory impairment: volumetry within a common space. *Psychosom Med* 2002; 64: 487-492.
19. Muller MJ, Greverus D, Dellani PR, et al. Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2006; 28: 1033-1042.
20. Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, et al. Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *J Comp Neurol* 1996; 366: 223-223.
21. Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, et al. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry* 1998; 43: 60-68.
22. Son S, Yoo CJ, Lee SG, Kim EY, Park CW, Kim WK. Natural Course of Initially Non-Operated cases of Acute Subdural Hematoma: The Risk Factors of Hematoma Progression. *J Korean Neurosurg Soc* 2013; 54: 211-219.
23. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2010*. Vol. 1. Aberdeen: Health Comm UK Limited; 2010; p. 215.
24. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 12): 5-19.
25. Wilk R, Kluczevska E, Syc B, Bajor G. Normative values for selected linear indices of the intracranial fluid spaces based on CT images of the head in children. *Pol J Radiol* 2011; 76: 16-25.
26. Luchins DJ, Nettles KW, Goldman MB. Anterior medial temporal lobe volumes in polydipsic schizophrenic patients with and without hypo-osmolemia: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 767-777.
27. Kirch DG, Bigelow LB, Weinberger DR, Lawson WB, Wyatt RJ. Polydipsia and chronic hyponatremia in schizophrenic inpatients. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 179-181.
28. Goldman MB, Torres IJ, Keedy S, Marlow-O'Connor M, Beenken B, Pilla R. Reduced anterior hippocampal formation volume in hyponatremic schizophrenic patients. *Hippocampus* 2007; 17: 554-562.
29. Goldman MB. Brain circuit dysfunction in a distinct subset of chronic psychotic patients. *Schizophrenia Res* 2014; 157: 204-213.