
Souvislosti velikosti hipokampu u prvních epizod schizofrenie: MRI volumetrická studie

Kašpárek T., Češková E., Příkryl R., Kučerová H., Prokeš B.¹, Špaček J., Ondrušová M.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.
Radiodiagnostická klinika LF MU a FN, Brno,
přednostka prof. MUDr. V. Válek, CSc.¹

Souhrn

47 mužů s první epizodou schizofrenie bylo vyšetřeno magnetickou rezonancí s následnou volumetrií hipokampu, neuropsychologickými testy exekutivních funkcí a krátkodobé paměti a škálou PANSS. Rok po první epizodě byli pacienti pozváni k přešetření. Nebyly nalezeny vztahy mezi velikostí hipokampu a kognitivními funkcemi vázanými na mediotemporální a frontální oblasti, tedy paměti a exekutivními funkcemi. Velikost hipokampu nekorelovala s mírou symptomatologie v akutní fázi první epizody, velikost hipokampu v akutní fázi nepredikovala míru symptomatologie rok po ní. Velikost hipokampu také nebyla spojená s reaktivitou k léčbě v průběhu akutní fáze první epizody. Současná analýza vztahů velikostí hipokampu a funkce prefrontálního kortexu ukázala souvislost s produktivní symptomatologií schizofrenie. Nebyly nalezeny parametry, které by umožňovaly jednoletou predikci stavu pacienta. Z uvedených výsledků vyplývá potřeba vícerozměrné analýzy při pátrání po neuronálních podkladech klinické manifestace tohoto onemocnění. **Klíčová slova:** hipokampus, schizofrenie, symptomatologie, paměť, dyskonekce.

Summary

Kašpárek T., Češková E., Příkryl R., Kučerová H., Prokeš B., Špaček J., Ondrušová M.: Relations of Hippocampal Volume in First Schizophrenia Episodes: A MRI Volumetric Study

Forty seven first episode schizophrenia men were assessed by MRI with hippocampal volumetry, short-term memory and executive functions tests and their symptomatology was assessed by PANSS. They were re-assessed one year after their first episode. We did not find any correlations between hippocampal volume and cognitive functions linked with mediotemporal and frontal regions – memory and executive functions. Hippocampal volume did not correlate with symptoms during the acute phase of first episode schizophrenia, and did not predict symptoms in the one-year follow-up. There was also no connection of hippocampal volume with treatment reactivity during the acute phase of first episode schizophrenia. Analysis including both baseline hippocampal volume and prefrontal functioning shows an association with positive symptoms. We did not find parameters suitable for one-year outcome prediction. Our results show that multimodal analysis is necessary in the search of neuronal basis of clinical manifestation of schizophrenia.

Key words: hippocampus, schizophrenia, symptoms, memory, dysconnectivity.

Čes. a slov. Psychiat., 101, 2005, No. 4, pp. 199–206.

ÚVOD

Redukce objemu hipokampu (kortikální struktura mediotemporálního laloku) je u schizofrenie potvrzená množstvím studií a je spolu se zvětšením komorového systému poměrně konzistentním nálezem [27, 9]. Je přítomná již od počátku onemocnění [33], etiologicky je vysvětlována jednak genetickými [20] jednak environmentálními vlivy [37]. Význam těchto nálezů pro etiopatogenezi a klinickou manifestaci není doposud zřejmý. Hipokampální redukce je spojována s pozitivní symptomatologií [3], s dysfunkcí krátkodobé i dlouhodobé paměti [32], s horší odpovědí na léč-

bu [26, 30]. Redukce předních částí hipokampu [7, 35], které mají spoje s prefrontálním kortexem, spolu s korelací velikosti předních částí hipokampu s úrovní exekutivních funkcí [2, 34] ukazují na souvislost s předpokládanou poruchou konektivity mozku u schizofrenie, resp. s dyskonekcí fronto-temporálních oblastí [14, 15]. Literárních údajů týkajících se klinických souvislostí velikosti hipokampu u schizofrenie je však obecně málo a nejsou dostatečně konzistentní. Cílem prezentované studie bylo ověřit, zda má objem hipokampu hodnotu pro odhad jednoletého průběhu onemocnění ve smyslu klinického obrazu u pacientů s první epizodou schizofrenie.

METODIKA

Hypotézy

1. Existuje pozitivní korelace mezi velikostí hipokampu a výkonem v testu krátkodobé paměti (Bentonův test vizuální retence).
2. Velikost přední části hipokampu pozitivně koreluje s výkonem v testu exekutivních funkcí (Wisconsinický test třídění karet).
3. Větší hipokampus je spojen s méně vyjádřenými pozitivními i negativními příznaky schizofrenie podle škály PANSS.
4. Menší hipokampus predikuje horší odezvu na akutní i dlouhodobou léčbu.
5. Velikost hipokampu spolu s výkonem ve Wisconsinickém testu třídění karet popisuje symptomatologii schizofrenie podle škály PANSS lépe než jednotlivé parametry samostatně.

Soubor pacientů

Do studie bylo zařazeno 50 mužů hospitalizovaných na mužském oddělení Psychiatrické kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně pro první epizodu schizofrenního onemocnění (F 20.x), kteří podepsali informovaný souhlas. Diagnóza byla stanovena dvěma na sobě nezávislými psychiatry na základě vodítek pro výzkum 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí. Pacienti byli léčeni způsobem, který vyžadovala klinická potřeba. Z důvodu homogenity souboru byla snaha podávat risperidon jako lék první volby. Způsoby léčby (dávkování, délka kúry) se řídily doporučenými schémata. Rok po první epizodě souhlasilo s přešetřením stavu 37 pacientů (74 %). Vylučovací kritéria: neurologické, endokrinní, systémové autoimunitní onemocnění, syndrom závislosti na psychoaktivních látkách podle MKN 10 zjištěný na základě klinického vyšetření, přítomnost kontrindikace vyšetření magnetickou rezonancí – přítomnost kovu v těle, klaustrofobie, hrubá patologie CNS podle klinického hodnocení MR vyšetření radiologem.

Hodnocení psychopatologie a odpovědi na léčbu

K hodnocení závažnosti psychopatologie byla použita škála PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [19]. Pacienty hodnotil zaškolený psychiatr. Ze škály PANSS byly vyňaty jednotlivé položky tak, aby reprezentovaly syndrom Distorze reality: položky podezřívavost, hostilita, velikášství, bludy; Psychomotorické ochuzení: plochý afekt, emoční stažení, sociální stažení, nedostatečný kontakt; Dezorganizace: stereotypní myšlení, poruchy abstrakce, vzrušení [21].

Odpověď na léčbu byla hodnocena pomocí změny psychopatologie v průběhu času. Ta byla hodnocena procentuálním podílem konečné hodnoty na hodnotě počáteční: Delta 1 (skóre na konci první

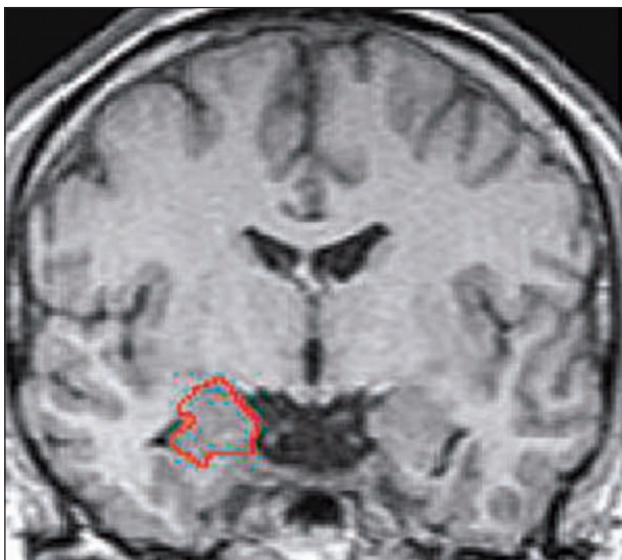
epizody – skóre na začátku první epizody/skóre na začátku první epizody x 100), Delta 2 (skóre po roce – skóre na začátku první epizody/skóre na začátku první epizody x 100), Delta 3 (skóre po roce – skóre na konci první epizody/skóre na konci první epizody x 100). Delta 1 tak vyjadřuje procentuální změnu PANSS v průběhu léčby první epizody, Delta 2 procentuální změnu od začátku léčby první epizody za rok a Delta 3 procentuální změnu od konce léčby první epizody za rok. Podle změny vyjádření psychopatologie od začátku onemocnění do stabilizace stavu na konci akutní léčby první epizody byli pacienti klasifikováni na respondéry, resp. nonrespondéry – tj. zda odpovídali na léčbu: jako respondér byl pacient označen tehdy, pokud došlo alespoň k 30% redukci celkového skóre PANSS.

Neuropsychologické vyšetření

Neuropsychologické testování zahrnovalo vyšetření mediotemporálních funkcí – krátkodobé paměti – pomocí Bentonova vizuálně-retenčního testu a funkce prefrontálního kortexu – exekutivních funkcí – pomocí Wisconsinického testu třídění karet (WCST). Testy byly voleny s ohledem na studovanou skupinu, jednoduchost provedení a existenci standardizace – vyhodnocení tedy bylo provedeno na základě existujících standardizovaných hodnot.

Vyšetření pomocí MRI a segmentace

MRI měření bylo provedeno na přístroji Siemens Magnetom Impact se silou magnetického pole 1,0 Tesla. K vyloučení hrubé patologie CNS bylo provedeno vyšetření T1 váženými obrazy v transverzální rovině. K vlastnímu hodnocení velikosti hipokampu byly využity T2 vážené obrazy s 3 mm navazujícími koronárními řezy paralelními s dorzální linií rostrálního kmene – tak byla zajištěna standardizace zobrazení hipokampu u jednotlivých měření, nutná pro jeho segmentaci. Byly získány použitím 2D techniky spin echo sekvencí s TE = 80 ms, TR = 2200 ms, řezy pokrývaly celý rozsah mozku. Originální data v DICOM formátu byly transformovány do formátu ANALYZE pomocí programu MRIcro; MRIcro umožňuje také segmentaci oblastí zájmu a výpočet jejich objemu. Byla použita manuální segmentace. Hranice struktury hipokampu byly převzaty z Bilderovy studie [2]: anteriorní hranice byla určena řezem, ve kterém byla zobrazena corpora mammillaria (obr. 1), posteriorní hranice řezem, kde byl fornix přerušen pulvinarem thalami (obr. 2). Jelikož z našich MRI obrazů není možné určit hranici subikula, bylo segmentováno jako součást hipokampu tak, že byla vedena horizontální linie od nejvýše položeného výskytu šedé hmoty hipokampu mediálně. Ostatní hranice byly dány hranicemi šedé hmoty s bílou hmotou a likvorem. Přední část hipokampu byla reprezentována řezy v oblasti cor-



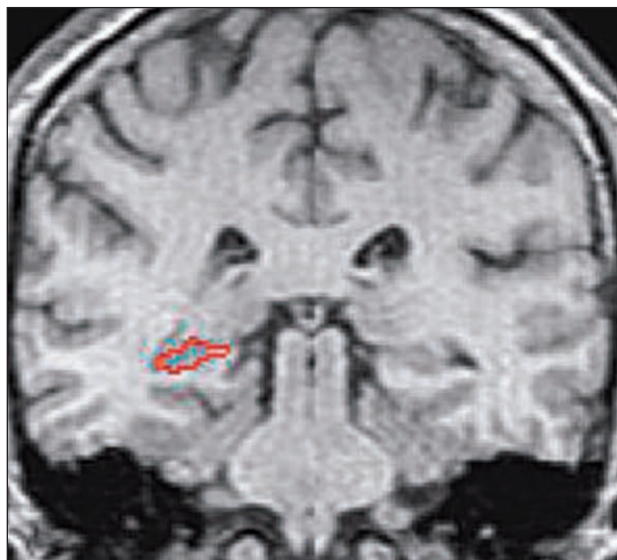
Obr. 1. Přední hranice hipokampu.

Legenda: Řez v oblasti corpora mammillaria. K určení hranic subikula byla vedena horizontální linie mediálně od nejvýše položeného bodu bílé hmoty.

pus mammillare a bezprostředně následujícím. Po segmentaci oblasti zájmu počítá program její objem tak, že násobí počet zahrnutých voxelů objemem jednoho voxelu. Reliabilita měření byla hodnocena pomocí intrarater reliability dané koeficientem intraclass korelací (ICC). Jako dostačující byla považována ICC nad 0,7. ICC pro všechny hodnocené oblasti tuto hranici přesáhly. Segmentace byla prováděna zaslepeně k míře psychopatie, výsledkům neuropsychologického hodnocení, době snímání MRI. Ke korekci interindividuálních rozdílů velikosti hipokampu byla použita tělesná výška (objem hipokampu v centimetrech krychlových byl vydělen tělesnou výškou v metrech), tj. byla počítána relativní velikost hipokampu.

Schéma vyšetření

Celý protokol studie probíhal podle následujícího schématu: při přijetí k hospitalizaci byla provedena diagnostika na základě klinického vyšetření. Po vyloučení kontraindikací studie a podepsání informovaného souhlasu byli pacienti zařazeni do studie a vyšetřeni škálou PANSS. Jakmile to klinický stav umožňoval, bylo provedeno neuropsychologické vyšetření a vyšetření magnetickou rezonancí. Na konci hospitalizace, v době stabilizace klinického stavu, kdy již léčba nevedla k jeho další změně, bylo opět provedeno hodnocení pomocí škály PANSS. Odstup mezi neuropsychologickým testováním, hodnocením klinického stavu a vyšetřením magnetickou rezonancí nepřekročil dobu léčby akutní fáze první epizody. Jeden rok po akutní fázi první epizody byli pacienti pozváni k rehospitalizaci ke zhodnocení klinického stavu pomocí škály PANSS a bylo opět provedeno neuropsychologické a MRI vyšetření.



Obr. 2. Zadní hranice hipokampu.

Legenda: Řez v oblasti, kde formix přerušuje pulvinar thalami.

Statistická analýza

Ke statistické analýze byly použity hodnoty relativní velikosti hipokampu dané podílem objemu hipokampu s tělesnou výškou. Za předpokladu normálního rozložení spojitých proměnných byla použita parametrická statistika. Korelační analýzy byly provedeny pomocí Pearsonových korelačních maticí s Bonferroniho korekcí vlivu mnohočetných porovnání v případě nálezů korelací na hladině významnosti $p < 0,05$. Srovnání skupinových průměrů bylo provedeno pomocí dvouvýběrového t-testu, srovnání skupinových průměrů před léčbou a po ní pomocí párového t-testu. K analýze současného vlivu velikosti hipokampu a funkce prefrontálního kortexu jsme použili analýzu kovariance, kde skóre PANSS reprezentovalo závislou proměnnou, zhodnocení výkonu ve Wiskonsinském testu třídění karet (kategorie normální/abnormální výkon) proměnnou kategoriální a relativní velikost hipokampu kovariantu.

VÝSLEDKY

Výsledky pocházejí z analýzy dat 47 pacientů, 3 byli vyřazeni z důvodu technické kvality MR obrazu. Průměrný věk pacientů byl 21 let (SD 3,6 roku), průměrná délka trvání onemocnění do zahájení studie byla 0,7 roku (SD 1 rok), délka první epizody trvala průměrně 53 dní (SD 18 dní). V 84 % byli zpočátku léčeni risperidonem, 12 % pacientů bylo léčeno elektrokonvulzemi, olanzapin a sulpirid dostávala 2 % pacientů. Všichni pacienti, kteří byli zpočátku léčeni elektrokonvulzemi, byli po zvládnutí akutního stavu převedeni na

antipsychotika II. generace. Rok po první epizodě bylo léčeno risperidonem 51 % pacientů, 19 % dostávalo olanzapin, 8 % klopazapin, 3 % quetiapin, 19 % neužívalo žádná antipsychotika. 32 pacientů (68 %) bylo klasifikováno jako respondéři, 15 (32 %) jako nonrespondéři na léčbu akutní fáze první epizody.

Průměrné skóry PANSS ukazují tabulky 1 a 2. K významné změně v průběhu akutní fáze první epizody došlo dle párového t-testu v případě pozitivní ($t = 12,4$, $p < 0,001$), negativní ($t = 8,1$, $p < 0,001$), všeobecné subškály ($t = 9,9$, $p < 0,001$) i celkového skóre PANSS ($t = 10,8$, $p < 0,001$) a dále v případě skóre syndromu Psychomotorické ochu-

zení ($t = 5,1$, $p < 0,001$), Dezorganizace ($t = 11,2$, $p < 0,001$) a Distorze reality ($t = 10,4$, $p < 0,001$). Signifikantní rozdíl mezi skóre na začátku akutní fáze a rok po ní byl v případě pozitivní ($t = 9,2$, $p < 0,001$), negativní ($t = 6,8$, $p < 0,001$), všeobecné subškály ($t = 8,5$, $p < 0,001$) i celkového skóre PANSS ($t = 8,9$, $p < 0,001$), dále skóre Psychomotorické ochuzení ($t = 5,8$, $p < 0,001$), Dezorganizace ($t = 7,5$, $p < 0,001$) a Distorze reality ($t = 9,4$, $p < 0,001$). Nebyly nalezeny významné rozdíly mezi skóre jednotlivých subškál PANSS na konci první epizody a rok po ní významný rozdíl byl nalezen pouze pro skóre syndromu Psychomotorické ochuzení ($t = 2,1$, $p = 0,04$).

Tab. 1. PANSS.

Fáze	PP (μ , SD)	NP (μ , SD)	GP (μ , SD)	TP (μ , SD)
Začátek	23,1 (7,4)	27,4 (8,5)	50,1 (12,6)	100,6 (24,6)
Konec	9,9 (3,1)	17,1 (6,3)	30,5 (7,1)	57,4 (14,5)
Po roce	9,9 (5,4)	14,2 (17,9)	25,6 (10,9)	49,7 (23,3)

Legenda: PP – pozitivní subškála PANSS, NP – negativní subškála PANSS, GP – všeobecná subškála PANSS, TP – celkové skóre PANSS, μ – průměr, SD – standardní odchylka.

Tab. 2. PANSS syndromy.

Fáze	PMP (μ , SD)	DI (μ , SD)	RDI (μ , SD)
Začátek	15,0 (5,1)	15,1 (5,2)	13,0 (4,1)
Konec	10,2 (3,8)	8,0 (2,7)	6,0 (1,8)
Po roce	8,1 (5,0)	6,7 (5,0)	5,7 (3,5)

Legenda: PMP – Psychomotorické ochuzení, DI – Dezorganizace, RDI – Distorze reality, μ – průměr, SD – standardní odchylka.

Tab. 3. Neuropsychologický profil na začátku a po roce.

	P-ER	CLR	VMR
FES μ , SD	97,2 (29,9)	89,1 (22,8)	5,6 (2,1)
1 rok μ , SD	101,3 (24,2)	99,8 (20,9)	6,4 (2,0)

Legenda: FES – výsledky v průběhu ak. fáze, 1 rok – výsledky rok po ak. fázi. P-ER – st. skóre perseverativních chyb z WCST, CLR – st. skóre odpovědí na konceptuální úroveň z WCST, VMR – počet správně reprodukováných karet v Bentonově testu, μ – průměr, SD – standardní odchylka.

Tab. 4. Objemy hipokampu.

	AR	AL	TR	TL
1 absolutní μ , SD	1,83 (0,26)	1,80 (0,29)	3,17 (0,54)	3,19 (0,60)
1 relativní μ , SD	1,01 (0,15)	1,00 (0,17)	1,75 (0,31)	1,77 (0,35)
2 absolutní μ , SD	1,78 (0,32)	1,77 (0,26)	3,08 (0,43)	3,03 (0,52)
2 relativní μ , SD	0,99 (0,17)	0,96 (0,16)	1,71 (0,24)	1,67 (0,27)

Legenda: 1 – první epizoda, 2 – rok po první epizodě, AR – pravý přední hipokampus, AL – levý hipokampus, TR – celý pravý hipokampus, TL – celý levý hipokampus. Absolutní objemy v centimetrech krychlových, relativní velikosti dány podílem absolutního objemu hipokampu v centimetrech krychlových s tělesnou výškou v metrech, μ – průměr, SD – standardní odchylka.

Průměrný výkon v neuropsychologických testech ukazuje tabulka 3. Ve výkonu v Bourdonově testu ani ve Wiskonsinském testu třídění karet v době akutní fáze první epizody a rok po ní nedošlo k významným změnám.

Změřené velikosti hipokampu ukazuje tabulka 4. Mezi velikostmi hipokampu v době první epizody a rok po ní nebyl nalezen významný rozdíl. Nebyl nalezen významný rozdíl ve velikosti hipokampu vlevo a vpravo. Nebyl rozdíl v relativní velikosti hipokampu mezi pacienty léčenými elektrokonvulzemi a neléčenými ECT. Vzhledem k malému počtu pacientů léčených ECT zkontrolovaných po roce, nebylo možné provést separátní analýzu změn velikosti hipokampu u této skupiny.

Velikost hipokampu a paměť

Relativní velikosti hipokampu v době akutní fáze první epizody a rok po ní nekorelovaly s výkonem v Bentonově testu v době první epizody ani rok po ní.

Velikost přední části hipokampu a exekutivní funkce

Pro relativní velikosti předních částí hipokampu (v době první epizody a rok po ní) s výkonem ve Wiskonsinském testu třídění karet, vyjádřeným st. skóre perseverativních chyb a st. skóre odpovědí na konceptuální úrovni (v době první epizody a rok po ní), nebyly nalezeny významné korelace.

Velikost hipokampu a symptomatologie

Nebyly nalezeny významné korelace mezi relativní velikostí hipokampu v době akutní fáze první epizody a symptomatologií na začátku a konci akutní fáze první epizody podle subškál PANSS a PANSS syndromů. Velikost hipokampu v době akutní fáze taktéž nekorelova-

la se subškálami PANSS a PANSS syndromy rok po akutní fázi první epizody. Relativní velikost hipokampu vlevo rok po akutní fázi korelovala na hladině významnosti $p < 0,05$ signifikantně se všeobecnou subškálou ($r = -0,42$), celkovým skóre PANSS ($r = -0,42$) a syndromem Distorze reality ($r = -0,42$) rok po akutní fázi první epizody, po korekci pro mnohočetná srovnání však již výsledky nebyly signifikantní.

Velikost hipokampu a odpověď na léčbu

Relativní velikost hipokampu v době první epizody nekorelovala s mírou změny subškál PANSS a PANSS syndromů v průběhu léčby první epizody (Delta 1), od začátku první epizody za rok (Delta 2), od konce první epizody za rok (Delta 3). Respondéři a nonrespondéři se v relativní velikosti hipokampu v době první epizody nelišili.

Frontotemporální oblasti a symptomatologie schizofrenie

Samotná velikost hipokampu se skóre PANSS a PANSS syndromů konzistentně nekorelovala (viz výše). Taktéž pro samotný výkon ve Wiskonsinském testu třídění karet nebyly po Bonferroniho korekci nalezeny signifikantní korelace se skóre PANSS a PANSS syndromů.

Signifikantní vztahy se skóre PANSS přinesla analýza společného vlivu výkonu ve WCST a relativní velikosti hipokampu pomocí analýzy kovariance. Signifikantní vztahy byly nalezeny mezi relativní velikostí levostranného hipokampu v době první epizody, kategorií st. skóre perseverativních chyb ve WCST v době první epizody a syndromem Distorze reality na konci léčby akutní fáze první epizody schizofrenie ($F = 4,2$, $p = 0,048$, průměrné skóre Distorze reality u pacientů s st. skóre perseverativních chyb v norm. pásmu 5,4 vs. 6,6 u pacientů s st. skóre v abnorm. pásmu). Dále mezi relativní velikostí hipokampu oboustranně v době první epizody, kategorií st. skóre odpovědi na konceptuální úrovni ve WCST v době první epizody a syndromem Distorze reality na konci léčby akutní fáze první epizody (pravostranný hipokampus: $F = 8,7$, $p = 0,006$, průměrné skóre Distorze reality u pacientů s st. skóre odpovědi na konceptuální úrovni v norm. pásmu 5,2 vs. 6,9 u pacientů s st. skóre v pásmu abnormálním, levostranný hipokampus: $F = 8,3$, $p = 0,007$, průměrné skóre Distorze reality u pacientů s st. skóre odpovědi na konceptuální úrovni v norm. pásmu 5,2 vs. 6,8 u pacientů s st. skóre v pásmu abnorm.).

Obdobné vztahy byly nalezeny pro parametry rok po akutní fázi první epizody schizofrenie: pro relativní velikosti hipokampu, kategorii st. skóre perseverativních chyb ve WCST a skóre pozitivní subškály PANSS (hipokampus vpravo: $F = 5,8$, $p = 0,033$, průměrné skóre pozitivní subškály PANSS u pacientů s st. skóre perseverativních chyb v pás-

mu normy 7,7 vs. 12,5 u pacientů s st. skóre v abnorm. pásmu, hipokampus vlevo: $F = 4,9$, $p = 0,047$, průměrné skóre pozitivní vs. 12,0 u pacientů s st. skóre v abnorm. pásmu) a pro relativní velikost hipokampu, kategorii st. skóre perseverativních chyb ve WCST a syndromem Distorze reality (hipokampus vpravo: $F = 5,9$, $p = 0,032$, průměrné skóre Distorze reality u pacientů s st. skóre perseverativních chyb v pásmu normy 4,5 vs 6,9 u pacientů s st. skóre v abnorm. pásmu, hipokampus vlevo: $F = 5,6$, $p = 0,036$, průměrné skóre Distorze reality u pacientů s st. skóre perseverativních chyb v pásmu normy 4,6 vs. 6,6 u pacientů s st. skóre v abnorm. pásmu). S kategorií st. skóre odpovědi na konceptuální úrovni nebyly nalezeny signifikantní vztahy.

Nebyly nalezeny signifikantní vztahy mezi frontotemporálními parametry v době akutní fáze první epizody a skóre PANSS na začátku akutní fáze a rok po ní.

DISKUSE

Prezentovaná studie se zabývala souvislostmi velikosti hipokampu u reprezentativního souboru pacientů s první epizodou schizofrenie. Studie nenalezla souvislost velikosti hipokampu s krátkodobou pamětí. Takovýto nález je poměrně překvapivý, přesto má značnou oporu v literatuře [2, 5, 10, 34, 36], reference pozitivních výsledků nejsou tak časté [17, 31, 32]. Korelaci s verbální a prostorovou pamětí nalezla Gurová [17], Seidman [32] referuje o korelaci objemu levostranného hipokampu s okamžitou i oddálenou verbální pamětí. Studie Sanfilipa [31] ukázala, že vztahy mohou být složitější: výkonnost verbální pamětí byla spojena s velikostí hipokampu pouze u pacientů se schizofrenií, u zdravých dobrovolníků takový vztah nebyl. Přitom v této konkrétní studii nebyl rozdíl ve velikosti hipokampu mezi skupinami nemocných a zdravých jedinců. U zdravých příbuzných pacientů se schizofrenií byl popsán deficit v oddálené verbální paměti, přitom výkon v testu oddálené verbální paměti koreloval s předními částmi hipokampu jak u příbuzných pacientů, tak u zdravých dobrovolníků [28].

Při ověřených změnách hipokampu u schizofrenie [27] a známém vztahu hipokampu k epizodické paměti je poměrně obtížné tyto negativní nálezy vysvětlit. Mohou se promítat jednak metodické problémy-jednotlivé studie používají rozdílné paměťové testy, rozdílné způsoby snímání mozku pomocí MRI i rozdílné hranice pro segmentaci hipokampu. Naše studie pracovala s metodikou podobnou studiím Bildera a Szeska, které vztahy s pamětí také nenalezly. Jiným možným vysvětlením negativních výsledků je, že změny velikosti hipokampu odrážejí něco jiného, než je ztráta

funkce. Tomu by odpovídaly i neuropatologické studie, které nenalézají ztrátu efektorových pyramidových neuronů, spíše zmenšení neuropilu a těl neuronů [18]. Nalézané změny tedy mohou odrážet spíše narušení propojení s ostatními oblastmi mozku (díky synaptickým změnám, poruchám uspořádání neuronů ve funkčních celcích) nebo poruchy správného vyladění sítí neuronů (díky poruchám mechanismů excitace/inhibice při patologii interneuronů) bez ztráty funkce, spíše s důsledkem nepřesného výkonu. Pak je možné, že nelze nalézt jednoduché vztahy mezi velikostí hipokampu a pamětí u schizofrenie.

Narušení konektivity mezi hipokampem a prefrontálním kortexem u schizofrenie podporuje množství experimentálních přístupů [22, 38]. Naše studie však nezopakovala nálezy podobných volumetrických studií [2, 34], které našly souvislost velikosti předních částí hipokampu s výkonem v testech exekutivních funkcí vázaných na prefrontální kortex. Použili jsme obdobnou metodiku volumetrie, korelovali jsme však jen výkon ve Wiskonsinském testu třídění karet – ten je považován za jeden z nejspecifičtějších testů prefrontálních funkcí, ve srovnávaných studiích byl však pouze jedním z testů, jejichž výsledky sytily index exekutivních funkcí. Vliv může mít také velký odstup mezi vyšetřením magnetickou rezonancí a neuropsychologickým testováním ve srovnávaných studiích: v Bilderově studii udávají dobu v době neuroleptické léčby: průměrná doba neuroleptické léčby do MRI vyšetření byla 7 týdnů, kdežto do neuropsychologického vyšetření 33 týdnů. V naší studii proběhlo obojí vyšetření v průběhu léčby akutní fáze první epizody, která v průměru trvala 53 dní. Při možnosti progresu strukturálních změn u schizofrenie [11] může takovýto časový odstup přinést zkreslené výsledky.

Stejně tak naše studie nepotvrdila existenci jednoduchých vztahů mezi velikostí hipokampu a symptomatologií schizofrenie. Zejména Bogerts připisuje pozitivní symptomy schizofrenie poruše levostranného hipokampu [4], předpoklad souvislosti redukce velikosti hipokampu s negativními příznaky pak spadá do okruhu nálezů, které ukazují, že pacienti s výraznějšími strukturálními změnami mají výraznější negativní příznaky a hůře reagují na léčbu [6]. Existují volumetrické studie hipokampu, které nalézají souvislost s produktivními psychotickými symptomy [3, 16], jsou však publikovány i negativní výsledky [1, 17]. Rajarethinam sice uvádí signifikantní korelace velikosti hipokampu s pozitivní i negativní symptomatologií, studie je však zatížena nedostatečnou reliabilitou měření [29]. Zajímavým zjištěním bylo, že pozitivní příznaky schizofrenie před léčbou byly spojené s aktivitou hipokampu, ale ne s jeho objemem [25]. Obtíže s nalezením vztahů hipokampu se symptomatologií schizofrenie je možné vysvětlit jednak výše zmíněnými metodic-

kými problémy, je však také možné, že strukturální změny představují trvalejší rysy nemoci než ty, které se zachytí průřezovými studiemi – jako je právě klinický stav nemocných [17].

Dále se nepotvrdila souvislost s reaktivitou k léčbě. Tomuto tématu se doposud nevěnovalo mnoho studií. Ty, které referovaly o nálezů signifikantních vztahů, jsou limitovány malým počtem pacientů – 11 pacientů v Savasově studii [30], 25 v Molinově studii [26], Savas dále udává hodnoty objemu hipokampu (cca 1 cm³), které se liší od většiny publikovaných prací.

Konzistentní výsledky přinesla až analýza současného vlivu parametrů frontálních a mediotemporálních oblastí na symptomatologii schizofrenie, což potvrzuje naši původní hypotézu a podporuje teorii přítomnosti fronto-temporální dysfunkce u schizofrenie [38]. Po vysvětlení části variability PANSS skóru velikostí hipokampu měli pacienti s normální kognitivní flexibilitou (perseverativní chyby ve Wiskonsinském testu třídění karet) a normálním momentálním vzhledem do situace (odpovědi na konceptuální úrovni ve Wiskonsinském testu třídění karet) méně výrazný syndrom Distorze reality, tedy zejména obsahové poruchy myšlení na konci první epizody. Takovýto vztah nebyl nalezen pro jednotlivé subškály PANSS, z PANSS konstruované syndromy tedy lépe vyjadřují spojení systémů CNS s klinickou manifestací onemocnění. Rok po první epizodě byly nalezeny obdobné vztahy (velikost hipokampu, perseverativní chyby a syndrom Distorze reality), navíc i pro pozitivní symptomatologii podle pozitivní subškály PANSS, Parametry z období první epizody nebyly spojeny se symptomatologií rok po první epizodě, nelze je tedy použít k predikci průběhu onemocnění.

Problémy při interpretaci výsledků přináší neschopnost přešetřit celý soubor pacientů podruhé. Jde však o velmi obtížně ovlivnitelnou část metodiky, protože studovaná skupina je velmi specifická. V podstatě jsou přítomny dva komplikující faktory, které spolu úzce souvisejí: compliance a náhled nemocnosti. Compliance je obecně u psychiatricky nemocných nízká, zároveň si pacienti v počátečních stádiích schizofrenního onemocnění neuvědomují či nepřipouštějí existenci chronického onemocnění. Schizofrenní proces dále zkresluje schopnost náhledu či obecněji vzhledu, vztahu k realitě.

Roční sledování pacientů mohlo být příliš krátké na to, aby došlo k výraznějším změnám stavu pacientů od konce první epizody a zachytit tak vztah struktury CNS k proměnám klinického obrazu schizofrenie. K progresi schizofrenie v klinickém smyslu však dochází zejména v prvních 5 letech onemocnění [8, 24]. Navíc je u pacientů se schizofrenií pozorována rehospitalizace (a potažmo relaps symptomatologie) nejčastěji v průběhu prvních dvou let [12, 13]. Na druhou stranu mohou

být tyto velké výkyvy v symptomatice podkladem nepřesného jednobodového odhadu stavu pacienta s následnou ztrátou senzitivity korelačních studií symptomatologie s morfológií.

Diskutovat lze také o zvolené MR sekvenci vzhledem k žádoucímu kontrastu mezi jednotlivými tkáněmi CNS. Použitá sekvence odráží stav technických možností a znalostí autorů v době plánování studie a vzhledem k nutnosti zachování parametrů měření v průběhu celého experimentu, longitudinálnímu hodnocení, nebylo možné sekvenci měnit. S tím souvisí i přesnost použitého vyšetření. I když z výsledků měření fantomu [23] vyplývá, že 3mm řezy by měly být dostatečné, takto velké řezy stále mohou přinášet chybu při segmentaci tak nepravidelné struktury, jako je hipokampus (a díky tomu mohou způsobit inkonzistenci výsledků pocházejících z různých center). Z důvodů potřeby minimalizovat chybu při segmentaci byla použita standardizace úhlu snímání mozku při MRI vyšetření. Zvolená technika segmentace nezávisí na vzdálených strukturách mozku, což dále minimalizuje její možné nepřesnosti; v několika publikovaných studiích bylo při

jejím použití dosaženo konzistentních výsledků [2, 34].

ZÁVĚR

Na základě našich výsledků se ukazuje, že více-rozměrná analýza, která zahrnuje více oblastí, „patogenetických uzlů“, popisuje vztahy s klinickou manifestací onemocnění lépe, než samostatná analýza jednotlivých struktur. V našem případě šlo o vztah prefrontálních a mediotemporálních oblastí se symptomatologií schizofrenie v průběhu jednoho roku.

Dedikace

Studie byla schválena etickou komisí Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice v Brně. Byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NF/7028-3 „Velikost hipokampu u prvních epizod schizofrenie“ a výzkumným záměrem Ministerstva školství, tělovýchovy a mládeže České republiky číslo MSM 141100001 „Plasticita řídicích systému CNS“.

LITERATURA

1. **Becker, T., Elmer, K., Schneider, F., Schneider, M., Grodd, W., Bartels, M., Heckers, S., Beckmann, H.:** Confirmation of reduced temporal limbic structure volume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res, Neuroimaging*, 67, 1996, pp. 135–143.
2. **Bilder, R. M., Bogerts, B., Ashtari, M., Wu, H., Alvir, J. M., Jody, D., Reiter, G., Bell, L., Lieberman, J. A.:** Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophr, Res*, 17, 1995, pp. 47–58.
3. **Bogerts, B., Lieberman, J. A., Ashtari, M., Bilder, R. M., Degreef, G., Lerner, G., John, C., Masiar, S.:** Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 33, 1993, pp. 236–246.
4. **Bogerts, B.:** The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 1997, pp. 423–435.
5. **Colombo, C., Abbruzzese, M., Livian, S., Scotti, G., Locatelli, M., Bonfanti, A., Scarone, S.:** Memory functions and temporal-limbic morphology in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 50, 1993, pp. 45–56.
6. **Crow, T. J., Ferrier, I. N., Johnstone, E. C.:** The two syndrome concept of neuroendocrinology of schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 9, 1986, pp. 99–113.
7. **Csernansky, J. G., Joshi, S., Wang, L., Haller, J. W., Gado, M., Miller, J. P., Granadner, U., Miller, M. I.:** Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping. *Proceed Nat Acad Sci*, 95, 1998, pp. 11406–11411.
8. **Davidson, L., Mc Glashan, T. H.:** The varied outcomes of schizophrenia. *Can J, Psychiatry*, 42, 1997, pp. 34–43.
9. **Davidson, L. L., Heinrichs, R. W.:** Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psych. Res. Neuroimaging*, 122, 2003, pp. 69–87.
10. **DeLisi, L. E., Hoff, A. L., Schwartz, J. E., Shields, G. W., Halthore, S. N., Gupta, S. M., Henn, F. A., Anand, A. K.:** Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry*, 29, 1991, pp. 159–175.
11. **DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Dushner, M., Hoff, A. L., Grimson, R.:** Schizophrenia as a chronic active brain process: A study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 74, 1997, pp. 29–140.
12. **Eaton, W. W., Mortensen, P. B., Herrman, H., Freeman, H., Bilker, W., Burgess, P., Wooff, K.:** Long term course of hospitalization for schizophrenia: Part I. Risk for rehospitalization. *Schizophr. Bull*, 18, 1992a, pp. 217–228.
13. **Eaton, W. W., Bilker, W., Haro, J. M., Herrman, H., Mortensen, P. B., Freeman, H., Burgess, P.:** Long term course of hospitalization for schizophrenia: Part II. Change with passage of time. *Schizophr. Bull*, 1992b, pp. 229–241.
14. **Friston, K. J., Frith, C. D.:** Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci*, 3, 1995, pp. 89–97.
15. **Friston, K. J.:** The disconnection hypothesis. *Schizophr. Res.*, 30, 1998, pp. 115–125.
16. **Giedd, J. N., Jefferies, N. O., Blumenthal, J., Castellanos, F. X., Vaituzis, A. C., Fernandez, T., Hamburger, S. D., Liu, H., Nelson, J., Bedwell, J., Tran, L., Lenane, M. C., Nicolson, R., Rapoport, J. L.:** Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. *Biol. Psychiatry*, 46, 1999, pp. 892–896.
17. **Gur, R. E., Turetsky, B. I., Cowell, P. E., Finkelman, C., Maany, V., Grossman, R. I., Arnold, S.E., Bilker, W. B., Gur, R. C.:** Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57, 2000, pp. 769–775.
18. **Harrison, P. J.:** The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 1999, pp. 593–624.

19. **Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A.:** Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 13, 1987, pp. 261–276.
20. **Keshavan, M. S., Montrose, D. M., Pierri, J. N., Dick, E. L., Rosenberg, D., Talagala, L., Sweeney, J. A.:** Magnetic resonance imaging and spectroscopy in offspring at risk for schizophrenia: preliminary studies. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 21, 1997, pp. 1285–1295.
21. **Lee, K. H., Williams, L. M., Loughland, C. M., Davidson, D. J., Gordon, E.:** Syndromes of schizophrenia and smooth-pursuit eye movement dysfunction. *Psychiatry Res.*, 101, 2001, pp. 11–21.
22. **Lipska, B. K., Jaskiw, G. E., Weinberger, D. R.:** Post-pubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 9, 1993, pp. 67–75.
23. **Luft, A. R., Skalej, M., Weite, D., Kolb, R., Klose, U.:** Reliability and exactness of MRI-based volumetry: a phantom study. *J. Magn. Reson. Imaging.*, 6, 1996, pp. 700–704.
24. **McGlashan, T. H.:** A selective review of recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 4, 1988, pp. 515–542.
25. **Molina, V., Reig, S., Pascau, J., Sanz, J., Sarramea, F., Gispert, J. D., Luque, R., Benito, C., Palomo, T., Desco, M.:** Anatomical and functional cerebral variables associated with basal symptoms but not risperidone response in minimally treated schizophrenia. *Psychiatry Res: Neuroimaging.*, 124, 2003a, pp. 163–175.
26. **Molina, V., Reig, S., Sarramea, F., Sanz, J., Artaloytia, J. F., Luque, R., Aragues, M., Pascau, J., Benito, C., Palomo, T., Desco, M.:** Anatomical and functional brain variables associated with clozapine response in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 124, 2003b, pp. 153–161.
27. **Nelson, M. A., Saykin, A. J., Flashman, L. A., Riordan, H. J.:** Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 1998, pp. 433–440.
28. **O'Driscoll, G. A., Florencio, P. S., Gagnon, D., Wolff, A. V., Benkelfat, C., Mikula, L., Lal, S., Evans, A. C.:** Amygdala-hippocampal volume and verbal memory in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Psychiatry Res.*, 107, 2001, pp. 75–85.
29. **Rajarethinam, R., DeQuardo, J. R., Miedler, J., Arndt, S., Kirbat, R., Brunberg, J. A., Tandon, R.:** Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 108, 2001, pp. 79–87.
30. **Savas, H. A., Unal, B., Erbagci, H., Inaloz, S., Herken, H., Canan, S., Gumusburun, E., Zoroglu, S. S.:** Hippocampal volume in schizophrenia and its relationship with risperidone treatment: a stereological study. *Neuropsychobiology*, 46, 2002, pp. 61–66.
31. **Sanfilippo, M., Lafargue, T., Rusinek, H., Arena, L., Loneragan, C., Lautin, A., Rotrosen, J., Wolkin, A.:** Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Research, Neuroimaging*, 116, 2002, pp. 1–23.
32. **Seidman, L. J., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., Kremen, W. S., Horton, N. J., Makris, N., Toomey, R., Kennedy, D., Caviness, V. S., Tsuang, M. T.:** Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: A magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 2002, pp. 839–849.
33. **Sumich, A., Chitnis, X. A., Fannon, D. G., O'Ceallaigh, S., Doku, V. C., Falrowicz, A., Marshall, N., Matthew, V. M., Potter, M., Sharma, T.:** Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *Am J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 1232–1234.
34. **Szeszko, P. R., Strous, R. D., Goldman, R. S., Ashtari, M., Knuth, K. H., Lieberman, J. A., Bilder, R. M.:** Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 217–226.
35. **Tepest, R., Wang, L., Miller, M. I., Falkai, P., Csernansky, J. G.:** Hippocampal deformities in the unaffected siblings of schizophrenia subjects. *Biol. Psychiatry*, 54, 2003, pp. 1234–1240.
36. **Torres, I. J., Flashman, L. A., O'Leary, D. S., Swayze, V. II., Andreasen, N. C.:** Lack of association between delayed memory and hippocampal and temporal lobe size in patients with schizophrenia and healthy controls. *Biol. Psychiatry*, 42, 1997, pp. 1087–1096.
37. **van Erp, T. G. M., Saleh, P. A., Rosso, I. M., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Pirkola, T., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V. P., Standertskjold-Nordenstam, C. G., Cannon, T. D.:** Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings and healthy unrelated volunteers. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 1514–1520.
38. **Weinberger, D. R., Berman, K. F., Suddath, R., Torrey, E. F.:** Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am. J. Psychiatry*, 149, 1992, pp. 890–897.

Dodáno redakci: 1. 10. 2004

Po skončení recenzního řízení: 7. 3. 2005

*MUDr. Tomáš Kašpárek
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
639 00 Brno – Bohunice
e-mail: tomas.kasparek@email.cz*