
Hodnocení velikosti hipokampu u schizofrenie – zkušenosti z brněnské kliniky

Kašpárek T.¹, Příkryl R.¹, Kučerová H.¹, Schwarz D.², Češková E.¹, Krupa P.³

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,

přednosta prof.MUDr. E. Češková, CSc.¹

Ústav biomedicínského inženýrství VUT, Brno²

Klinika zobrazovacích metod LF MU, Brno³

Souhrn

Schizofrenie je spojená s redukcí objemu hipokampu, zjišťovanou pomocí MR volumetrie. Zmenšení hipokampu je považováno za endofenotyp schizofrenie, jde o rys nezávislý na fázi onemocnění, je přítomný i u zdravých příbuzných pacientů a je pod vlivem nejen genetických, ale i zevních faktorů. Klinické souvislosti velikosti hipokampu nejsou jednoznačné, stejně jako souvislost s kognitivními, resp. mnestickými funkcemi. Důvodem mohou být problémy metodiky volumetrie, rozdíly ve studovaných populacích, statistická síla studií i použité parametry klinického obrazu a kognitivních funkcí. V Brně byly provedeny tři studie korelující velikost hipokampu s paměťovými funkcemi u pacientů s první epizodou schizofrenie. Přestože byla postupně zlepšována metodika jak testování paměti tak měření velikosti hipokampu, ani v jedné studii nebyl nalezen vztah mezi sledovanými parametry. Těmito výsledky se řadí mezi několik dalších negativních studií a mohou odrážet specifika pacientů s první epizodou schizofrenie a limitace volumetrie.

Klíčová slova: volumetrie, paměť, hipokampus, schizofrenie.

Summary

Kašpárek T., Příkryl R., Kučerová H., Schwarz D., Češková E., Krupa P.: Hippocampal Volume Assessment in Schizophrenia – Experience from the Department of Psychiatry in Brno

Hippocampal reduction as assessed with MRI volumetry is present in schizophrenia. The reduction is a recognized endophenotype; it is a trait marker, a feature present also in healthy relatives of schizophrenia patients, and it is under genetic and environmental influence. The clinical relationships are not clear, as well as its relations to cognitive functions in schizophrenia. The reason for such inconsistencies may lay in the methodology of volumetry, in differences in study populations, statistical power, clinical and cognitive parameters used. We present the results of our studies of hippocampal volume and memory dysfunction in the first episode schizophrenia men. Although the sensitivity and validity of the methodology increased, there were found no significant relations between memory and hippocampal volume. Similar results were published in the literature and might reflect specific features of the first episode schizophrenia and the volumetry methodology.

Key words: volumetry, memory, hippocampus, schizophrenia.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 2, pp. 73–79.

ÚVOD

Hipokampus je jednou ze struktur mozku, jejíž podíl na patogenezi schizofrenie je velmi často studován. Nálezy z mnoha oblastí výzkumu vedly k vyslovení několika hypotéz, které vysvětlují schizofrenní symptomatologii v kontextu dysfunkce hipokampu či narušení jeho spolupráce s dalšími systémy CNS [1, 19, 36, 58]. Zobrazovací metody, jmenovitě magnetická rezonance (MR), umožňují zodpovídat část otázek, které jsou s těmito hypotézami spojeny. Jednou z nejčastěji používaných technik je měření objemu, volumetrie - do současnosti bylo publikováno značné množství

volumetrických studií zabývajících se různými aspekty schizofrenního onemocnění.

NÁLEZY VOLUMETRICKÝCH STUDIÍ

Pomocí volumetrických studií byla prokázána bilaterální redukce objemu hipokampu ve srovnání s kontrolními soubory, byť mnohé práce vyzněly negativně. Ze systematických přehledů a metaanalýz [13, 32, 40] vyplynula přítomnost redukce o velikosti cca 4 – 6,5 %. Z metaanalýz také vyplývá, že se skupiny nemocných a zdravých kontrol do značné míry překrývají, tj. na základě velikosti

hipokampu není možné jasně odlišit nemocné od zdravých, resp. ne všichni nemocní mají ve srovnání se zdravou skupinou objem hipokampu redukován. Redukce byla nalezena jak u chronicky nemocných [57], tak u pacientů s první manifestací onemocnění [31], což bylo vykládáno v souvislosti se stabilním obrazem morfologických změn mozku v kontextu neurovývojové teorie schizofrenie. Nálezy přímého srovnání velikosti hipokampu u pacientů s první epizodou a chronicky nemocnými (kdy redukce byla pozorována jen u dlouhodobě nemocných [43], data některých studií, které našly korelaci velikosti hipokampu s délkou trvání onemocnění [56], současně s nálezy naznačujícími možnost progresivních změn zejména komorového systému [15] vedly k prospektivnímu sledování objemu hipokampu [34, 59]. Tyto prospektivní studie však nevyzněly jednoznačně a progresi nepotvrdily. Rozdíly mezi krátce a dlouhodobě nemocnými může být dán tím, že skupina chronických pacientů reprezentuje zejména nemocné se špatným průběhem.

Redukce hipokampu byla zjištěna i u příbuzných pacientů se schizofrenií a jedinců s vysokým rizikem pro rozvoj schizofrenie, tj. zejména adolescentních potomků a sourozenců pacientů se schizofrenií [29, 52]. Analogicky k možné progresi změn morfologie hipokampu v průběhu trvání nemoci – a současně s tím, že nemocní mohou mít signifikantně menší hipokampus než jejich příbuzní [54] - vyvstala otázka, zda neexistuje určitá míra redukce/patologie hipokampu, která vede ke klinické manifestaci nemoci. Prospektivní sledování vysoce rizikových jedinců však nepřineslo jasné výsledky [33].

Kromě toho, že je velikost hipokampu pod genetickým vlivem, jak vyplývá ze studia příbuzných pacientů, existují i nálezy ukazující vliv environmentálních faktorů. Analýza helsinské kohorty ukázala, že pacienti s anamnézou perinatálních komplikací mají menší hipokampus než pacienti, u kterých se perinatálně komplikace nevyskytly [54]. Souvislost s perinatálními komplikacemi našla i Schultze [47] a Stefanis [50], který navíc zjistil, že anamnéza perinatálních komplikací a komplikací v těhotenství je spojena s menším hipokampem než anamnéza mnohočetného výskytu schizofrenie v rodině.

Redukce hipokampu je dnes považována za endofenotyp onemocnění, tj. za rys, který odráží patofyziologické mechanismy nemoci, není ovlivněn fází nemoci, vyskytuje se nejen u pacientů, ale i u jejich zdravých příbuzných a je pod značným, byť ne výlučným genetickým vlivem.

Otázkou zůstává, zda je možné pomocí endofenotypu redukce hipokampu vyčlenit určitý podtyp heterogenního onemocnění, který by měl nejen

patofyziologický podklad, ale i odraz v klinickém obraze. Byly publikovány studie, které našly souvislost mezi velikostí hipokampu a symptomatologií schizofrenie [9, 18, 20], zároveň ale bylo publikováno několik studií negativních [6, 23, 38] nebo metodicky problematických [42]. Data, která by ukazovala na souvislost velikosti hipokampu s průběhovými variantami schizofrenie chybí. Průběh onemocnění je podle volumetrických studií spojen spíše s komorovým systémem, i když i zde je množství protichůdných nálezů [14, 16, 49, 55]. Předpoklad, že některé změny struktury mozku mohou mít vztah k reaktivitě na léčbu [12] se v případě hipokampu pokoušelo zkontrolovat několik studií: Savas [45] našel negativní korelaci se skóry SANS, SAPS a BPRS po 60 dnech léčby risperidonem. Platnost studie je však limitovaná jednak malým vzorkem pacientů (11) a metodickými problémy při měření velikosti hipokampu. Molina [39] zjistil, že objem hipokampu predikuje zlepšení dezorganizované symptomatologie po 6 měsících léčby 25 pacientů klopazinem. Další studie obdobné vztahy nepotvrdily při léčbě klopazinem a haloperidolem [3] nebo risperidonem [38]. Otázku, zda může mít podávání antipsychotik negativní vliv na strukturu hipokampu řešil Lieberman [34] – nenalezl korelaci mezi velikostí objemu hipokampu a délkou podávání antipsychotik.

S nekonzistentností nálezů se potýkají i práce, hledající souvislost velikosti hipokampu s kognitivní dysfunkcí, zejména s poruchami paměti. Přestože je u schizofrenie potvrzena přítomnost generalizovaného deficitu paměti [2], výsledky dosavadních studií korelujících velikost hipokampu s paměťovými funkcemi se liší. Zejména studie staršího data, které používaly méně přesné způsoby měření vyznívaly negativně [11, 51, 53], přestože použitá metodika umožňovala nalézt rozdíly ve velikosti hipokampu mezi schizofreniky a zdravými dobrovolníky [5]. Studie se proto opakovaly s využitím MRI s vysokým rozlišením, opět však nebyly výsledky jednoznačné [23, 41, 44, 46]: Gurová našla korelaci s verbální a prostorovou pamětí, Seidman s okamžitou i oddálenou verbální pamětí, Sanfilipo s verbální pamětí pouze u pacientů, ne však u zdravých dobrovolníků přesto, že mezi oběma skupinami nebyl rozdíl ve velikosti hipokampu, O'Driscoll našel korelace s oddálenou verbální pamětí jak u příbuzných pacientů, tak u zdravých dobrovolníků.

METODIKA VOLUMETRIE HIPOKAMPU

Volumetrické studie tedy přinesly množství významných nálezů, ale i rozporuplných výsledků. Problémy mohou mít podklad v rozdílech metodiky mezi jednotlivými studiemi - jak ve smyslu studovaných populací, hodnocení klinických charak-

teristik, statistické síly, tak i měření velikosti hipokampu. Rozdíly v metodice hodnocení velikosti hipokampu odrážejí zejména její postupný vývoj, zlepšování jednotlivých kroků.

První studie morfologie mozku u schizofrenie s využitím magnetické rezonance byla publikována v roce 1984 [48]. V průběhu času se zlepšovaly možnosti MR přístrojů (např. zvyšování síly magnetického pole, která do značné míry souvisí s kvalitou obrazu, nové MR sekvence apod.), zároveň se měnil způsob hodnocení struktury mozku, což vedlo jednak k větší rozlišovací schopnosti metody a zároveň k minimalizaci chyb měření s jeho větší platností. Po pouze kvalitativním hodnocení MR obrazů byla měřena velikost mozku, nejprve pomocí jedno a dvourozměrných parametrů, později bylo možné hodnotit objem a další parametry struktury mozku. Zejména pro hodnocení struktur složitějšího tvaru jako je hipokampus je potřeba zobrazit mozek s nejvyšším možným rozlišením. Proto se přešlo od zobrazování mozku s mezerami mezi jednotlivými řezy ke snímání s tzv. "navazujícími řezy". Tloušťka řezu se také zmenšovala, na začátku devadesátých let byla běžně 5-3 mm, později se dosáhlo řezů pod 1,5 mm, což je označováno jako "MR s vysokým rozlišením" (high-resolution MRI).

Vývoj prodělala i metodika hodnocení morfologie mozku, zjišťovaly se proměnné, které ovlivňují validitu a reliabilitu měření – a zavedlo se několik kroků předzpracování obrazů před vlastním hodnocením morfologie. Obraz mozku se převádí do standardního stereotaktického prostoru (zajištění, aby byly struktury zobrazeny vždy stejným způsobem), vyrovnávají se nonuniformity intenzity v MR obraze (zajištění, že šedá, bílá hmota a likvor vypadají a jsou ve všech částech obrazu hodnoceny obdobným způsobem), jednotlivé voxely (základní jednotky obrazu) se přiřazují k jednotlivým tkáním mozku (tzv. klasifikace umožňuje hodnotit změny dané změnami obsahu šedé, bílé hmoty či likvoru). Po takovémto předzpracování obrazu se přistupuje k vytyčení oblasti zájmu (segmentace). Jednotlivé studie se liší hranicemi oblasti zájmu (z důvodů obtížné separace hipokampu a amygdaly je velmi často zahrnuta část obou struktur a hovoří se o tzv. hipokampo-amygdalárním komplexu; jednotlivé studie zahrnují různě velké části hipokampu, které je možné z jejich obrazů spolehlivě identifikovat). Po segmentaci celé oblasti zájmu se počítají požadované parametry její velikosti (plocha, objem, tvar...). Vypočítané parametry je pak nutné zkorigovat faktorem, který odstraní vliv interindividuálních rozdílů tělesné velikosti, resp. velikosti mozku (u psychických poruch je nejvhodnějším korekčním faktorem intrakraniální objem, který odráží maximální dosaženou velikost mozku a odfiltruje tedy i potenciální vliv chorobného procesu ve smyslu atrofie).

Zkušenosti se zaváděním metody volumetrie v Brně

V Brně začala první MR studie v psychiatrii na podzim roku 1998, tedy více než dekádu po zavedení MR do armamentária psychiatrického výzkumu ve světě. Do té doby byla magnetická rezonance využívána ke klinickým účelům, s kvantitativním hodnocením zde nebyly zkušenosti – klinika byla tradičně orientována zejména na klinické psychofarmakologické studie. Zároveň tehdejší technické možnosti v Brně odrážely stav techniky ve světě na počátku devadesátých let. Teprve s postupem času bylo možné na základě získávaných zkušeností vylepšovat metodiku tak, aby odpovídala současným požadavkům. Tento vývoj chceme demonstrovat na našich třech studiích vztahu velikosti hipokampu s dysfunkcí paměti u schizofrenie. Tyto studie v podstatě odrážejí nesnáze se zaváděním výzkumné metody, která prodělala dlouhý vývoj a vyžaduje tedy nejen značné technické zázemí, ale i znalost a pochopení množství přístupů, jejich limitací a výhod; nesnáze s budováním týmu, který tímto nedisponuje; postupné zapojování odborníků z oblasti nemedicínských oborů, včetně oborů technických. Proto tento proces trvá v Brně již 7. rok a teprve nyní začíná být naše metodika srovnatelná se světovým standardem – opět, vše díky vybudování týmu, který zahrnuje technicky, medicínsky a neuropsychologicky vzdělané pracovníky.

Metodika a výsledky brněnských studií

Všechny námi provedené studie zahrnovaly muže hospitalizované v akutní fázi první epizody schizofrenie, diagnostikované podle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí, kritérií pro výzkum. Nebyla u nich přítomná neurologická či systémová abnormita, nesplňovali kritéria pro syndrom závislosti na psychoaktivních látkách. Neuropsychologické vyšetření a vyšetření magnetickou rezonancí proběhlo v době stabilizace klinického stavu. Jednotlivé studie se lišily v několika ohledech: byly studovány různé soubory pacientů, lišil se způsob testování paměti, MR vyšetření i hodnocení velikosti hipokampu. Vždy však šlo o hledání korelací mezi parametry za použití různých korekčních faktorů.

STUDIE 1.

První studie byla zahájena na podzim roku 1998 a její výsledky jsme přednesli v roce 2003 v Jeseníku [26]. Studie zahrnovala 26 pacientů. K hodnocení velikosti hipokampu byly použity T2 vážené obrazy s navazujícími koronárními řezy o síle 3 mm, paralelními s dorzálním kmenem (takto bylo zajištěno, že byl hipokampus v jednotlivých obrazech zobrazován standardním způsobem), získané v přístroji o síle magnetického pole 1 T. Velikost hipokampu byla hodnocena pomocí 1 a 2 rozměr-

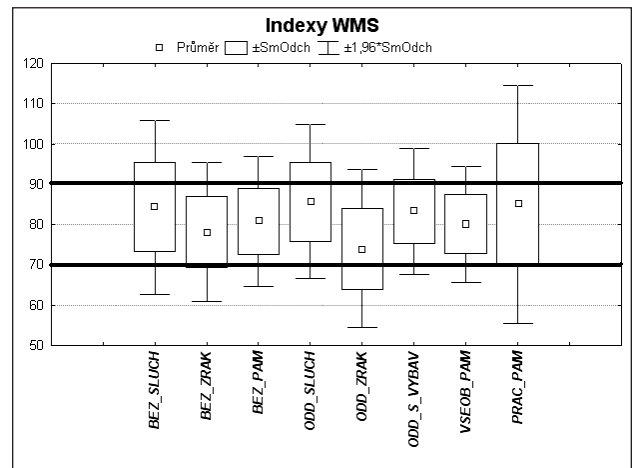
ných parametrů – horizontální a vertikální rozměr hipokampu a jejich násobek; měření bylo prováděno v místě, kde se nad hipokampem objevuje laterální komora. Ke korekci byly použity rozměry temporálního laloku ve stejném místě. K hodnocení paměti byla použita Škála aktuální paměti, kterou se zjišťuje subjektivní hodnocení stavu paměti. Korelační analýza nenalezla vztahy mezi velikostí hipokampu a Škálou aktuální paměti.

STUDIE 2.

Druhá studie vztahu velikosti hipokampu a paměti, recentně publikovaná v ČS psychiatrii [27], již využívala k hodnocení velikosti hipokampu volumetrii. Byl použitý stejný způsob snímání jako ve studii první, tedy T2 vážené 3mm navazující koronární řezy paralelní s dorzálním kmenem. Hipokampus byl segmentován manuálně, hranice byly určovány podle Bildera [8]. Interindividuální rozdíly velikosti mozku byly korigovány pomocí tělesné výšky. K hodnocení paměti byl použit Bentonův vizuálně retenční test [7], který zatěžuje krátkodobou vizuální (nonverbální) paměť. Soubor tvořilo 47 pacientů. Korelační analýza nenalezla žádné vztahy mezi výkonem v Bentonově testu a velikostí hipokampu.

STUDIE 3.

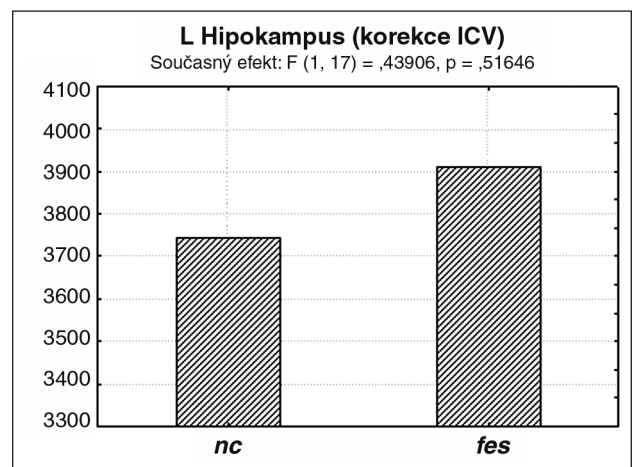
Třetí studie [28] se snažila odstranit nedostatky předchozích analýz použitím citlivější MR metodiky a detailnějším hodnocením paměťových funkcí. Studie zahrnovala 10 pacientů a 10 zdravých dobrovolníků s normálními paměťovými funkcemi dle screeningového testu (subtest Tváře z WMS III). MR vyšetření bylo provedeno přístrojem Siemens se silou magnetického pole 1,5 T, byla použita 3D sekvence se ziskem T1 vážených obrazů s 1,2mm navazujícími koronárními řezy a in-plane rozlišením 0,5x0,5 mm. Obrazy byly transformovány do stereotaktického prostoru, převzorkovány na velikost voxelu 1x1x1 mm, byly vyrovnány nonuniformity intenzity obrazu. Hipokampus byl manuálně segmentován v koronární rovině s neustálou referencí do rovin transverzální a sagitální, hranice oblasti byly určeny podle Baareho [4]. Reliabilita měření, daná tzv. ICC (Intraclass correlation), byla nad 0,9. Pro korekci interindividuálních rozdílů byl dále segmentován intrakraniální objem. K hodnocení paměti byla použita Wechslerova škála paměti III, hodnoceny byly standardní indexy, hodnotící krátkodobou vizuální a verbální paměť, oddálenou vizuální a verbální paměť (včetně znovupoznání), celkovou úroveň mnestických funkcí a pracovní paměť. Skupinový výkon pacientů spadl ve všech sledovaných indexech do pásma podprůměru dle daných norem (graf 1). V rámci skupiny pacientů byli jednotlivci s normálním i abnormálním výkonem v paměťových testech. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi pacienty a zdravými dobrovol-



Graf 1. Studie 3 - Mnestická funkce.

Graf výkonu ve Wechslerově škále paměti u skupiny pacientů s první epizodou schizofrenie.

Legenda: BEZ_SLUCH – index bezprostřední sluchové paměti, BEZ_ZRAK – index bezprostřední zrakové paměti, BEZ_PAM – index bezprostřední paměti, ODD_SLUCH – index oddálené sluchové paměti, ODD_ZRAK – index oddálené zrakové paměti, ODD_S_VYBAV – index oddáleného sluchového znovuvybavení, VSEOB_PAM – index všeobecné paměti, PRAC_PAM – index pracovní paměti. Silné linie vyznačují hranici průměrného (nad 90), podprůměrného (nad 70) a defektního (pod 70) pásma



Graf 2. Studie 3 - velikost L hipokampu.

Graf velikosti levostranného hipokampu korigované intrakraniálním objemem u zdravých dobrovolníků a pacientů s první epizodou hipokampu. Rozdíl nebyl signifikantní.

Legenda: nc – zdraví dobrovolníci, fes – pacienti s první epizodou schizofrenie, V – objem v mm

níky v objemu hipokampu (graf 2) pro levostranný hipokampus, pro pravostranný byly výsledky obdobné. Zároveň nebyly nalezeny signifikantní vztahy mezi velikostí hipokampu a jednotlivými indexy WMS III. Přestože se tedy nelišila velikost hipokampu mezi pacienty a zdravými dobrovolníky, byla u pacientů přítomná porucha paměti. A přesto, že byl přítomen rozptyl ve výkonu v paměťových testech mezi jednotlivými pacienty, neměl tento fakt odraz ve velikosti jejich hipokampů.

DISKUSE

Naše studie neprokázaly vztah mezi velikostí hipokampu a pamětí u první epizody schizofrenie. Validitu výsledků mohou snižovat některé metodické problémy, které jsme se snažili v následujících studiích odstraňovat. V případě první studie šlo zejména o nepřesné hodnocení velikosti hipokampu a použitou subjektivní škálou pro vyšetření paměťových funkcí. Na negativních nálezech druhé studie se mohlo podílet nižší rozlišení MR obrazů, i když 3mm řezy jsou již považovány za dostatečně citlivé, aby je bylo možno využít ve volumetrii [37], a studie s obdobnou metodikou byly schopné nalézt jak rozdíly mezi skupinami, tak vztah k některým klinickým rysům nemoci [8, 51]. Zároveň z hlediska vývoje neuropsychologického testování u schizofrenie [21] nemusí být Bentonův test vhodnou volbou pro vyšetření paměti u tohoto souboru pacientů. Třetí studie již nebyla zatížena nepřesnostmi měření velikosti hipokampu, paměť byla hodnocena pomocí zavedené testové baterie, je však limitovaná nízkým počtem sledovaných subjektů, což může snižovat sílu studie zachytit méně výrazné vztahy mezi sledovanými veličinami.

Přestože jsou studie ztíženy zmíněnými problémy, ve světle literárních údajů nemusí být nepřítomnost vztahu mezi velikostí hipokampu a dysfunkcí paměti nepravděpodobná. Takovýto vztah je nalézán u pacientů s Alzheimerovou chorobou [30], přitom je u tohoto onemocnění příčinou změn objemu hipokampu jasný neuropatologický nálezh [22]. U schizofrenie není taková příčina známa a je tedy otázkou, čím je redukce objemu hipokampu a potažmo porucha jeho funkce způsobena. Histopatologické nálezy ukazují spíše na dezorganizaci cytoarchitektury hipokampu [24]. Kondici synaptického systému může odrážet hladina N-acetyl-aspartátu (NAA), v případě schizofrenie popsána redukce NAA v hipokampu může být dána abnormitami synapsí; přitom je zajímavé, že redukce NAA byla pozorována i bez přítomnosti redukce objemu hipokampu [17]. Podkladem dysfunkce hipokampu by proto mohla být porucha konektivity, přitom redukce jeho objemu by mohla nastupovat až s určitým stupněm takovéto poruchy. Z tohoto pohledu je zajímavý nálezh Burnse [10], který popsal poruchu anizotropie difuze vody ve fasciculus uncinatus (svazek neuronálních vláken mezi prefrontálním a temporálním kortexem) u pacientů se schizofrenií, bez redukce bílé hmoty v odpovídající oblasti. Tento nálezh interpretoval

jako poruchu integrace neuronálních svazků, ne jako jejich redukci. Otázkou také zůstává, jakou roli hraje fáze onemocnění pro manifestaci redukce objemu hipokampu. Existují sice studie, které prokázaly přítomnost redukce už u pacientů s první epizodou schizofrenie [5, 25] a dokonce u vysoce rizikových skupin pro rozvoj schizofrenie [33], je však stále možné, že chorobný proces vede k postupné progresi změn struktury mozku, a to nejspíše u pacientů s nepříznivým průběhem onemocnění [34]; promítá se tedy i heterogenita „skupiny schizofrenií“. V časných stádiích onemocnění by pak opět nemusela dysfunkce paměti s objemem hipokampu souviset, a to zejména při skupinovém hodnocení, bez schopnosti vhodně diferencovat různé podskupiny nemocných. Pokud by zároveň léčba zabraňovala progresi strukturální patologie u schizofrenie, jak v případě olanzapinu naznačuje Liebermanova studie [35], byla by léčba časných stádií nemoci klíčová pro prevenci progresse alespoň některých rysů onemocnění.

ZÁVĚR

Volumetrie hipokampu přinesla do dnešního dne množství zajímavých informací o patofyziologických mechanismech schizofrenního onemocnění. Přestože jsou stále publikovány nové nálezy, limitace metody vede k postupnému zavádění nových způsobů kvantitativního hodnocení morfologie CNS. Dnes jsou v popředí zájmu metody výpočetní neuroanatomie (computational neuroanatomy), např. tzv. voxel-based morfometrie, pomocí které je možné měřit obsah jednotlivých tkání mozku na úrovni jednotlivých voxelů, bez nutnosti definovat arbitrární hranice. Tyto nové metody mohou překonat omezení daná metodikou volumetrie a snížit tak množství faktorů, které komplikují studium vztahů mezi strukturou a funkcí mozku u schizofrenie. Vedle klinické heterogenity nemoci se mohou projevat úskalí spojená s možnou progresí změn morfologie v průběhu onemocnění. Z tohoto důvodu je žádoucí studovat populace pacientů v počátcích nemoci. Přestože otázka významu změn morfologie zůstává nadále otevřená, je možné, že budeme i na základě hodnocení morfologie mozku schopni již v těchto časných fázích onemocnění detekovat patofyziologicky definované subpopulace nemocných s možností následné individualizace léčebného plánu.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR7990-3/2004 a výzkumným záměrem MŠMT MSM0021622404.

LITERATURA

1. Adler, L. E., Olincy, A., Waldo, M., Harris, J. G., Griffith, J., Stevens, K., Flach, K., Nagamoto, H., Bickford, P., Leonard, S., Freedman, R.: Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophrenia Bull.*, 24, 1998, pp. 189-202.
2. Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F., Kahn, R. S.: Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*, 156, 1999, pp. 1358-1366.
3. Arango, C., Breier, A., McMahon, R., Carpenter, W. T., Buchanan, R.: The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *Am. J. Psychiatry*, 160, 2003, pp. 1421-1427.
4. Baare, W. F., van Oel, C. J., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Durston, S., Sitskoorn, M. M., Kahn, R. S.: Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58, 2001, pp. 33-40.
5. Barr, W. B., Ashtari, M., Bilder, R. M., Degreef, G., Lieberman, J. A.: Brain morphometric comparison of first-episode schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Br. J. Psychiatry*, 170, 1997, pp. 515-519.
6. 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.
7. Benton, A. L., Varney, N. R., Hamsler, K.: Visuospatial judgment: a clinical test. *Arch. Neurol.*, 35, 1978, pp. 364-367.
8. 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.
9. 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.
10. Burns, J., Job, D., Bastin, M. E., Whalley, H., Macgillivray, T., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M.: Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br. J. Psychiatry*, 182, 2003, pp. 439-443.
11. 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.
12. 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.
13. Davidson, L. L., Heinrichs, R. W.: Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 122, 2003, pp. 69-87.
14. Davis, K. L., Buchsbaum, M. S., Shihabuddin, L., Spiegel-Cohen, J., Metzger, M., Frecska, E., Keefe, R. S., Powchik, P.: Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 43, 1998, pp. 783-793.
15. 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. 129-140.
16. DeLisi, L. E., Sakuma, M., Maurizio, A. M., Relja, M., Hoff, A. L.: Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 130, 2004, pp. 57-70.
17. Deicken, R. F., Pegues, M., Amend, D.: Reduced hippocampal N-acetylaspartate without volume loss in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 37, 1999, pp. 217-223.
18. Flaum, M., O'Leary, D. S., Swayze, V. W., Miller, D. D., Arndt, S., Andreasen, N. C.: Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J. Psychiatr. Res.*, 29, 1995, pp. 261-276.
19. Friston, K. J.: The disconnection hypothesis. *Schizophr. Res.*, 30, 1998, pp. 115-125.
20. 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.
21. Green, M. F., Neuchterlein, K. H., Gold, J. M.: Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES Conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol. Psychiatry*, 56, 2004, pp. 301-307.
22. Goshke, K. M., Mortimer, J. A., Smith, C. D., Markesbery, W. R., Snowdon, D. A.: Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology*, 58, 2002, pp. 1476-1482.
23. 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.
24. Harrison, P. J.: The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 1999, pp. 593-624.
25. Hirayasu, Y., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Fischer, I. A., Mazzoni, P., Kislir, T., Arakaki, H., Kwon, J. S., Anderson, J. E., Yurgelan-Todd, D., Tohen, M., McCarley, R. W.: Lower left temporal MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am. J. Psychiatry*, 155, 1998, pp. 1384-1391.
26. Kašpárek, T., Příklad, R., Češková, E., Kučerová, H., Krupa, P., Vaníček, J.: Změny objemu hipokampu u prvních epizod schizofrenie. *Psychiatrie*, 7, 2003, s. 25-26.
27. Kašpárek, T., Češková, E., Příklad, R., Kučerová, H., Prokeš, B., Špaček, J., Ondrušová, M.: Souvislosti velikosti hipokampu u prvních epizod schizofrenie: MRI volumetrická studie. *ČS Psychiatrie*, 101, 2005, s. 199-206.
28. Kašpárek, T., Kučerová, H., Příklad, R., Schwarz, D., Češková, E., Krupa, P.: Vztah mezi poruchou paměti a strukturální patologií hipokampu u první epizody schizofrenie: MRI studie – vlastní data. *Psychiatrie*, 2005, suppl 2, s. 50-51.
29. 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 from schizophrenia: preliminary studies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 21, 1997, pp. 1285-1295.
30. Laakso, M. P., Soininen, H., Partanen, K., Helkala, E. L., Hartikainen, P., Vainio, P.: Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: Correlation with memory functions. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, 9, 1995, pp. 73-86.
31. Laakso, M. P., Tiihonen, J., Sivalahti, E., Vilkkman, H., Laakso, A., Alakare, B., Rakkolainen, V., Salokangas, R. K. R., Koivisto, E., Hietala, J.: A morphometric MRI study of the hippocampus in first-episode, neuroleptic naive schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 50, 2001, pp. 3-7.
32. Lawrie, S. M., Abukmeil, S. S.: Brain abnormalities in schizophrenia: A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br. J. Psychiatry*, 172, 1998, pp. 110-120.
33. Lawrie, S. M., Whalley, H., Abukmeil, S. S., Kestelman, J. N., Donnelly, L., Miller, P., Best, J. J., Owens, D. G.: Brain structure, genetic liability and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 49, 2001, pp. 811-823.
34. Lieberman, J. A., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D., Bilder, R.: Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 49, 2001, pp. 487-499.

35. Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R. S., Keefe, R. S. E., Green, A. I., Gur, R. E., McEvoy, J., Perkins, D., Hamer, R. M., Gu, H., Tohen, M.: Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62, 2005, pp. 361-370.
36. Lipska, B. K., Jaskiw, G. E., Weinberger, D. R.: Postpubertal 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.
37. 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.
38. 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, 2003, pp. 163-175.
39. 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, 2003, pp. 153-161.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Razi, K., Greene, K. P., Sakuma, M., Ge, S., Kushner, M., DeLisi, L. E.: Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 174, 1999, pp. 512-9.
44. 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 Res. Neuroimaging*, 116, 2002, pp. 1-23.
45. 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. 61-6.
46. 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.
47. Schulze, K., McDonald, C., Frangou, S., Sham, P., Grech, A., Toulopoulou, T., Walshe, M., Sharma, T., Sigmundsson, T., Taylor, M., Murray, R. M.: Hippocampal volume in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Biol. Psychiatry*, 53, 2003, pp. 562-570.
48. Smith, R. C., Calderon, M., Ravichandran, G. K., Lagren, J., Vroulis, G., Shvartsburd, A., Gordon, J., Schoolar, J. C.: Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res.*, 12, 1984, pp. 137-147.
49. Staal, W. G., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., van Haren, N. E. M., Seifert, N., Kahn, R. S.: Structural brain abnormalities in chronic schizophrenia at the extremes of the outcome spectrum. *Am. J. Psychiatry*, 158, 2001, pp. 1140-1142.
50. Stefanis, N., Frangou, S., Yakeley, J., Sharma, T., O'Connell, P., Morgan, K., Sigmundsson, T., Taylor, M., Murray, R.: Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. *Biol. Psychiatry*, 46, 1999, pp. 697-702.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. van Haren, N. E. M., Cahn, W., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Caspers, E., Lemstra, A., Sitskoorn, M. M., Wiersma, D., van den Bosch, R. J., Dingemans, P. M., Schene, A. H., Kahn, R. S.: Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multi-center MRI study. *Schizophr. Res.*, 64, 2003, pp. 41-52.
56. Velakoulis, D., Pantelis, C., McGorry, P. D., Dudgeon, P., Brewer, W., Cook, M., Desmond, P., Bridle, N., Tierney, P., Murrrie, V., Singh, B., Copolov, D.: Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56, 1999, pp. 133-141.
57. Velakoulis, D., Stuart, G. W., Wood, S. J., Smith, D. J., Brewer, W. J., Desmond, P., Singh, B., Copolov, D., Pantelis, C.: Selective bilateral hippocampal volume loss in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 50, 2001, pp. 531-539.
58. 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.
59. Wood, S. J., Velakoulis, D., Smith, D. J., Bond, D., Stuart, G. W., McGorry, P. D., Brewer, W. J., Bridle, N., Eritai, J., Desmond, P., Singh, B., Copolov, D., Pantelis, C.: A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 52, 2001, pp. 37-46.

Dodáno redakci: 19. 9. 2005

Po skončení recenzního řízení: 10. 11. 2005

*MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
625 00, Brno
e-mail: tkasparek@fnbrno.cz*