

JAK OVLIVŇUJE LÉČBA ANTIPSYCHOTIKY MORFOLOGII MOZKU?

MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

S rozvojem zobrazovacích metod bylo zjištěno, že průběh schizofrenie je spojen s morfologickými změnami mozkové tkáně. Nejtypičtějším nálezem je úbytek objemu šedé hmoty, ale i celého mozku. Z klinického pohledu je nejvýznamnějším objevem rozdíl mezi tím, jak tento marker onemocnění ovlivňuje haloperidol a jak olanzapin. Z hodnocení výsledků prozatím unikátní studie vyplývá, že u léčených haloperidolem došlo k signifikantnímu úbytku objemu šedé hmoty, zatímco léčba olanzapinem podobnému jevu zabránila. Současně se podařilo opět prokázat, že haloperidol zvětšuje objem bazálních ganglií. Diskutován je mechanismus neuroprotektivního účinku a význam těchto nálezů z pohledu klinické praxe.

Hledat souvislost mezi strukturou mozku a jeho funkcí bylo, je a bude vždy v popředí zájmu neurovědných oborů. Zpočátku tomu tak bylo možná proto, že tento pohled dobře vyhovoval jednoduché představě o tom, že každá funkce je lokalizována v jasně určených a specifických místech tohoto složitěho orgánu. Zkoumání se zaměřilo pochopitelně také na jedince, jejichž život byl narušen psychotickou poruchou a u nichž byl předpoklad, že projevy choroby bude možné spojit se změnami mozkových struktur. Pravděpodobně prvním, kdo ukázal na vztah změny morfologie mozku (frontální a temporální lalok) s psychotickým onemocněním, byl již v prvních letech 20. století Kraepelin. Postupně se objevily nálezy potvrzující fakt, že k úbytku šedé a bílé hmoty mozku dochází i během fyziologického stárnutí, ale nemocní trpící schizofrenií jsou v tomto ohledu zcela odlišní. U této skupiny jedinců dochází ve srovnání se zdravou populací k výraznějším a strmějším úbytkům šedé hmoty a objemu celého mozku (2, 13, 14).

Dnes bezpečně víme, že k citlivým místům se řadí zejména frontotemporální oblast, levá hipokampální formace a talamus (8). Ke změnám dochází také v bílé hmotě corpus callosum a frontotemporálních gyrech. Současně jsou opakovaně potvrzovány nálezy zobrazovacích technik, které ukazují na pokles objemu šedé hmoty a zvětšené objemy postranního komorového systému, a to již po jednom roce onemocnění (4, 5).

Bohužel dnes ještě není zcela známa etiopatogeneza těchto změn a nerozumíme mechanismu úbytku hmoty mozku, ale je velmi zajímavé, že při zkoumání postmortem není zjišťováno snížení počtu neuronů. Ty jsou spíše hustě nakupeny, přičemž klesá množství tzv. neuropilu, jak se označuje nahromadění nervových výběžků a synaptických spojení v místech malého výskytu buněčných těl. Ve tkáni nejsou také zjišťovány známky zánětu, gliózy nebo jiných neurodegenerativních změn (1, 3, 10).

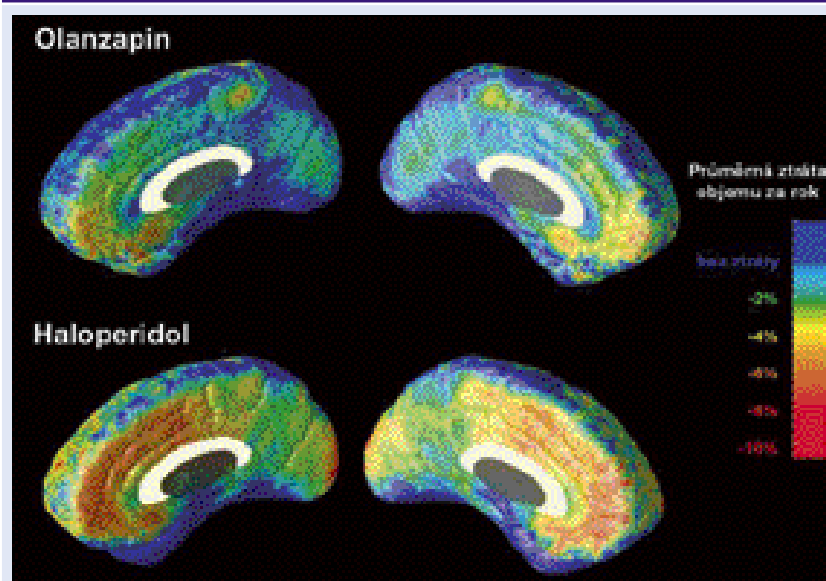
Zcela kontrastně působí nálezy popisující naopak zvětšení některých mozkových struktur, přesněji oblasti bazálních ganglií, které bývá spojováno s léčbou klasickými antipsychotiky.

Při dnešních možnostech použití sofistikovaných zobrazovacích metod a jejich počítačovým zpracování lze velmi dobře zkoumat souvislost morfologických změn s projevy onemocnění, jehož závažnost lze měřit definovanými psychiatrickými stupnicemi. Ideální pohled poskytují studie sledující dvojčata a o převaze takových morfologických změn u postižených sourozenců nás informuje práce Suddatha a spolupracovníků (12). O tom, zda morfologické změny předcházejí nástup klinických symptomů poruchy nebo vznikají až následkem onemocnění, hovoří práce, jež deset let sledovala jedince, kteří měli dva blízké příbuzné postižené schizofrenií (6). V souboru se vyskytlo 18 nemocných schizofrenií z cel-

kem 65 osob, které se nacházely ve vysokém riziku vzniku onemocnění. U všech byla k dispozici dvě vyšetření magnetickou rezonancí před nástupem onemocnění, kde se ukázalo, že dochází k signifikantnímu snížení objemu pravého temporálního laloku a povšechnému úbytku šedé hmoty ještě před rozvojem klinických příznaků. U všech osob v riziku bylo zjištěno snížení objemu pravého frontálního laloku, levého cingula a oboustranně temporálních laloků. Pro jedince v riziku, u kterých došlo k propuknutí onemocnění, patřilo k nejvíce signifikantním nálezům snížení objemu levého uncu.

Zdá se tedy, že kromě klinicky měřitelného efektu máme k dispozici objektivní marker onemocnění, jehož váha nemůže být ovlivněna např. vhodností použité stupnice nebo mírou zkušenosti hodnotitelů. A navíc, pokud srovnáme nemocné trpící schizofrenií, u kterých léčba byla úspěšná, s těmi, u kterých

Obrázek 1. Obrázek ilustruje, v jakých oblastech mozku dochází k nejvýraznějším změnám u nemocných trpících první epizodou schizofrenie, kteří byli po dobu jednoho roku léčeni olanzapinem (n=21) nebo haloperidolem (n=18). Všichni jedinci byli vyšetřeni před léčbou a po jednom roce léčby.



selhala, zjišťujeme, že jedním s nepříznivých prognostických znamení může být právě zvětšený objem postranních komor a snížení objemu šedé hmoty (11).

Prozatím unikátní a jedinou odpovědí, zda existují rozdíly mezi různými typy antipsychotické léčby ve schopnosti zastavit progresi takových změn, je práce profesora Liebermana a spolupracovníků (9), která sledovala pacienty postižené první epizodou schizofrenie a zdravé dobrovolníky po dobu dvou let. Tato randomizovaná kontrolovaná multicentrická dvojité slepá studie byla prováděna ve 14 akademických centrech v USA, Kanadě, Nizozemsku a Anglii v letech 1997–2001. Zařazení pacienti byli léčeni a sledováni až po dobu 104 týdnů. Specifické neurokognitivní testy a vyšetření magnetickou rezonancí byly prováděny při vstupu do studie a dále ve 12., 24., 52. a 104. týdnu. Nemocní byli randomizováni pro léčbu klasickým antipsychotikem haloperidolem (2–20 mg/den) nebo antipsychotikem druhé generace olanzapinem (5–20 mg/den). Z celkem 263 randomizovaných pacientů bylo u 161 z nich k dispozici počáteční vyšetření magnetickou rezonancí a alespoň jedno následné vyšetření. Z hodnocení výsledků vyplývá, že u léčených haloperidolem došlo k signifikantnímu úbytku objemu šedé hmoty, zatímco v olanzapinové skupině k podobnému jevu nedošlo. U skupiny léčených olanzapinem byla vyšší míra redukce příznaků zachycených celkovým skóre a ve skóre negativních příznaků PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) asociována s nižším nárůstem objemu postranních komor. Replikováno bylo také zjištění, že v průběhu léčby haloperidolem dochází ke zvětšení objemu bazálních ganglií. Objem nucleus caudatus se u takto léčených, ve srovnání se skupinou olanzapinovou, statisticky signifikantně zvětšil. U 58 vyšetřených zdravých dobrovolníků, kteří odpovídali demografickým charakteristikám pacientů, ne-

byly prokázány žádné změny v objemu šedé hmoty.

U jedinců postižených první epizodou psychózy byl tedy nalezen při různých způsobech léčby statisticky signifikantní rozdíl ve změnách objemu mozku hodnoceném magnetickou rezonancí. Autoři uzavírají tím, že rozdílný vliv léčby na morfolonii mozku může být způsoben neurotoxicitou haloperidolu nebo vyšší terapeutickou účinností olanzapinu. Je tak možné, že olanzapin v porovnání s haloperidolem zmírňuje míru progresu patologických procesů souvisejících se schizofrenií a tím i zlepšuje klinickou prognózu onemocnění. Ostatně někteří autoři přisuzují schopnost ovlivňo-

vat remodelaci synapsí a neurogenezu celé skupině antipsychotik druhé generace a zejména receptorovému působení (přehled viz 7). Uvedená studie je tak prvním klinickým potvrzením těchto účinků u nemocných postižených tak závažným onemocněním, jako je schizofrenie.

Obrázek uveřejněn s laskavým svolením

*Paula Thompsona, M.D., Ph.D.,
UCLA School of Medicine,
Los Angeles, CA 90095, USA.*

Autoři:

*Paul Thompson, Kiralee Hayashi,
Gary Tollefson, Cecil Charles,
Jeffrey Lieberman/HGDH Trial 2005.*

Literatura

1. Arnold SE, Franz BR, Gur RC, et al. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 738–748.
2. DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff A, Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1997; 74: 129–140.
3. Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1999; 25: 48–53.
4. Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM. Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2002; 17: 880–889.
5. Johnstone EC, Crow TJ, Frith DC, Husband J, Krel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in schizophrenia. *Lancet*. 1976; 2: 924–926.
6. Johnstone EC, Abukmeil SS, Byrne M, et al. Edinburgh high risk study – findings after four years. Demographic, attainment and psychopathological issues. *Schizophr Res*. 2000; 46: 1–15.
7. Konradi Ch, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2001; 50(10): 729–742.
8. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia: a systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 1998; 172: 110–120.
9. Lieberman JA et al. Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 361–370.
10. Pakkenberg B. Total nerve cell number of neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical dissectors. *Biol Psychiatry*. 1993; 34: 768–772.
11. Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, van Haren NE, Seifert N, Kahn RS. Structural brain abnormalities in chronic schizophrenia at the extremes of the outcome spectrum. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 1140–1142.
12. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia [erratum appears in *N Engl J Med* 1990 May 31; 322(22): 1616]. *N Engl J Med*. 1990; 322: 789–794.
13. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 16–25.
14. Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV, Brown BW, Pfefferbaum A. Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 195–205.