

Leki antypsychotyczne pierwszej i drugiej generacji a zmiany morfologiczne i neurochemiczne w mózgu w schizofrenii. Przegląd wyników badań rezonansu magnetycznego i spektroskopii protonowej

First and second generation antipsychotics and morphological and neurochemical brain changes in schizophrenia. Review of magnetic resonance imaging and proton spectroscopy findings

Agata Szulc

Klinika Psychiatrii AM w Białymstoku
Kierownik: dr hab. n. med. A. Czernikiewicz

Summary

The author reviews literature on the topic of the morphological and neurochemical changes in the brain in schizophrenia which is connected with the influence of the antipsychotics, both I and II generation. The most replicated findings in schizophrenia are: an increase of basal ganglia volume and decrease of grey matter in different regions (after typical neuroleptics). These phenomena are not stated after atypical neuroleptics. If, especially in the first period of the disease the progression of the morphological changes in the brain in schizophrenia, can be observed, the atypical neuroleptics could limit that process and classical neuroleptics – rather not. The atypics may also act neuroprotectively on the brain tissue. This action can also be observed in the results of proton magnetic resonance spectroscopy. The increase of N-acetylaspartate (NAA) levels in different brain regions was observed after treatment with atypical medication. NAA is recognised as the marker of neurons viability and function. The author discusses the possible mechanisms of neuroleptic action on the brain in schizophrenia and future research directions.

Słowa kluczowe: schizofrenia, rezonans magnetyczny, spektroskopia protonowa, leki antypsychotyczne

Key words: schizophrenia, magnetic resonance imaging, proton spectroscopy, antipsychotics

Pod koniec XIX i na początku XX wieku poszukiwano zmian w mózgu osób chorych na schizofrenię w badaniach post mortem, a potem także w badaniach pneumoencefalograficznych. W drugiej połowie XX wieku, od czasu publikacji Johnstone'a i wsp. w 1976 r. rozpoczęła się era nowoczesnych badań neuroobrazowych – tomografii komputerowej mózgu, później rezonansu magnetycznego (MRI) i innych metod. Naj-

ważniejsze informacje uzyskane za pomocą badań MRI w schizofrenii to: powiększenie się komór bocznych mózgu i redukcja objętości istoty szarej poszczególnych obszarów, widoczna szczególnie w górnym zakręcie skroniowym i w środkowych obszarach skroniowych (jądro migdałowe, hipokamp, zakręt przyhipokampowy). Mniej powtarzalne są badania na temat redukcji objętości płata czołowego i ciemieniowego [1].

Większość hipotez na temat zmian w mózgu w schizofrenii wiąże się z teorią neurorozwojową, ale są też dowody na istnienie (czy też współistnienie) zmian neurodegeneracyjnych [1, 2]. O ile obecność zmian w mózgu u osób z pierwszym epizodem schizofrenii, nigdy nie leczonych, najprawdopodobniej wiąże się z procesami patofizjologicznymi leżącymi u podstaw rozwoju schizofrenii, o tyle zmiany u chorych leczonych przewlekłe mogą mieć różne przyczyny. Wczesne badania typu „cross-sectional” nie potwierdzały relacji między czasem trwania choroby a zmianami w mózgu u osób z przewlekłą schizofrenią. Z kolei w nowszych opracowaniach obserwowano szybszą utratę istoty szarej u osób ze schizofrenią, w porównaniu z osobami zdrowymi. Może to odzwierciedlać progresję zmian, widoczną szczególnie w pierwszych latach choroby. Progresja ta może być „samoograniczająca się” lub też hamowana przez leki neuroleptyczne [2, 3].

Problemem, którym ostatnio zajmują się badacze, jest wpływ leków neuroleptycznych na zmiany morfologiczne i neurochemiczne w mózgu w przebiegu schizofrenii. Początkowo uważano, że leki, zwłaszcza klasyczne, mogą działać niekorzystnie (toksycznie) na funkcjonowanie neuronów. Obecnie uważa się, że neuroleptyki, zwłaszcza atypowe, mogą działać neuroprotekcynie lub przynajmniej hamują czy też spowalniają progresję zmian w mózgu w schizofrenii [4].

Według niektórych autorów neurotransmisja dopaminowa może zmieniać plastyczność neuronalną. W badaniu van Elsta i wsp. [5] stwierdzono, że neuroleptyki poprzez neurotransmisję dopaminową wpływają na zaburzoną strukturę i objętość jądra migdałowego, prowadząc do ich „normalizacji”. Lang i wsp. [6] potwierdzili poprzednie doniesienia świadczące o tym, że jądra podstawy u pacjentów przyjmujących leki klasyczne są powiększone, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, natomiast po przestawieniu leczenia na olanzapinę objętość jąder podstawy ulegała zmniejszeniu i była porównywalna z objętością w grupie kontrolnej. W dwuletniej obserwacji zanotowano zwiększenie się objętości jąder podstawy w grupie pacjentów przyjmujących leki typowe, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących leki atypowe (olanzapina, kłozapina, risperidon) – widoczne było zmniejszenie się objętości [7]. W innym badaniu obserwowano zwiększenie się objętości jąder podstawy u pacjentów z przewlekłą schizofrenią, w porównaniu z pacjentami nie leczonymi, z pierwszym epizodem, a po rocznym okresie przyjmowania risperidonu objętości te nie uległy zmianie w obu grupach [8]. Powiększenie się objętości jądra ogoniastego po neuroleptykach typowych może być wynikiem zmian ultrastrukturalnych w neuronach prążkowiec i zaburzeń w morfologii dendrytów korowych [9]. Zmiany w jądrach podstawy po lekach mogą także wiązać się z proliferacją receptorów – zwiększeniem się ich gęstości i/lub wielkości, ze zwiększeniem się przepływu krwi (co może być konsekwencją zmian w zakresie receptorów i zwiększenia się metabolizmu), a także ze zmianami w zakresie aktywacji, regeneracji, hipertrofii czy też liczby synaps [7, 10]. Niejasne

są jednak różnice między działaniem leków typowych i atypowych. Zmniejszenie się objętości jąder podstawy wiąże się z uzyskaniem większej poprawy w zakresie objawów pozytywnych, a pacjenci z powiększeniem jąder podstawy charakteryzują się gorszym przebiegiem choroby. Być może objętość ww. struktur również moduluje poziom odpowiedzi na leczenie. Ta odpowiedź może się różnić w zależności od tego, czy stosuje się leki typowe czy atypowe. Różnice na korzyść leków atypowych mogą wynikać z mechanizmów wpływających na obwód kora–struktury podkorowe–wzgórze [10, 11]. Obserwowano także zmiany w morfologii lewego przedniego zakrętu obręczy (poszerzenie się bruzd), które były powiązane z ekspozycją na leki typowe. Autorzy wysunęli hipotezę, że hamowanie receptorów dopaminowych przez neuroleptyki powoduje zjawisko up-regulacji receptorów dopaminowych w różnych obszarach, co może skutkować zmianami objętości tych obszarów (m.in. jąder podstawy, zakrętu obręczy) [12]. Liebermann i wsp. [9] w 2-letniej obserwacji stwierdzili postępujące zmniejszanie się objętości istoty szarej mózgu w grupie pacjentów przyjmujących haloperidol, natomiast takich zmian nie obserwowano u pacjentów przyjmujących olanzapinę. Większa utrata istoty szarej u pacjentów przyjmujących haloperidol była związana z gorszymi wynikami w zakresie testów neuropsychologicznych. Jeśli progresja zmian w czasie jest naturalna, to można wysnuć wniosek, że olanzapina może ten proces hamować, a haloperidol – nie [9]. W większości badań (ale nie we wszystkich) pacjentów przyjmujących leki typowe stwierdzano zmniejszenie się objętości istoty szarej [13]. Jeśli chodzi o leki atypowe, to na przykład Molina i wsp. [13] obserwowali zwiększenie się objętości istoty szarej i zmniejszenie objętości istoty białej w płatach ciemieniowych i potylicznych po leczeniu risperidonem i kłozapiną, a dodatkowo wzrost objętości istoty szarej w płacie czołowym po leczeniu kłozapiną. Natężenie zmian w czasie korelowało ze zmianami w momencie rozpoczęcia leczenia, tzn. z deficytem istoty szarej w grupie chorych na schizofrenię. Powyższych zmian nie obserwowano w grupie kontrolnej.

Neuroleptyki atypowe mogą mieć nawet działanie „neuroprotektoryjne” – w badaniu Garvera i wsp. [14] po 4 tygodniach stosowania risperidonu i ziprasidonu zaobserwowano zwiększenie się objętości istoty szarej, natomiast w grupie przyjmującej haloperidol i w grupie kontrolnej nie wykazano takich zmian. Leki atypowe mogą powodować wzrost uwalniania czynników neurotroficznych, co wiąże się z blokadą receptorów serotoninowych 5-HT₂, a także – antagonizują wolne rodniki. W badaniu Chakos i wsp. [15] stwierdzono mniejszą „utratę” objętości hipokampu w miarę upływu czasu wśród pacjentów przyjmujących leki atypowe, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi leki typowe. Możliwe mechanizmy takiego działania wg autorów to, po pierwsze, stymulacja ścieżek zaangażowanych w plastyczność komórkową, a po drugie – działanie neuroprotektoryjne poprzez wzrost czynnika neurotroficznego (Bcl-2, proteina hamująca apoptozę). Inne wytłumaczenie wiąże się z redukcją funkcji receptora glutaminergicznego NMDA, co powoduje „odblokowanie” glutaminianu i jego neurotoksyczne działanie w obwodach korowo-limbicznych. Neuroleptyki atypowe mogą chronić przed toksycznym działaniem glutaminianu [15].

Nie obserwowano bezpośrednich dowodów na to, że neuroleptyki powodują śmierć neuronów. Niektórzy uważają, że generalnie istnieje proces subtelnej redukcji objętości

całego mózgu w pierwszym epizodzie schizofrenii, obserwowany w pierwszych latach leczenia [4]. Haloperidol jest uważany za czynnik cytotoksyczny, zarówno wobec komórek nerwowych, jak i innych, ale prawdopodobnie nie wobec nowo tworzących się komórek nerwowych, co też może być zależne od dawki. Trudno określić, jak działają większe dawki leku przyjmowane przez miesiące czy lata [16].

Podsumowując, wykazano następujące mechanizmy wpływu neuroleptyków na zmiany mikrostrukturalne w mózgu – wzrost proporcji symetrycznych synaps w prążkowie, efekt up-regulacji receptorów dopaminowych D2 i down-regulacji receptorów D1 w korze przedczołowej, a także zwiększoną gęstość gleju w niektórych obszarach korowych, bez towarzyszącej utraty neuronów, zaburzenia w strukturze dendrytycznej w rejonach bogatych w receptory dopaminowe, wtórne do blokady dopaminergicznej [4]. Stwierdzano także zwiększenie się rozmiarów końcówek aksonów, zwiększoną plastyczność neuronalną, wzrost liczby i/lub gęstości synaps; w większości zmiany te były odwracalne [17]. Konradi i Heckers [18] badali wpływ leków antypsychotycznych na plastyczność neuronalną, koncentrując się głównie na haloperidolu. Okazało się, że haloperidol działa głównie poprzez plastyczność synaptyczną, tzn. „reorganizuje” morfologię i liczbę synaps. Inne mechanizmy działania neuroleptyków to indukcja genowa i zwiększona synteza białek (np. w płacie czołowym – klozapina) [19]. Natomiast wpływ leków na proliferację komórek jest niejasny – wykazywano zwiększoną proliferację komórek nerwowych po olanzapinie i risperidonie, częściowo po haloperidolu, nie stwierdzano – po klozapinie (w zależności od metody, obszaru i dawki leku) [16].

W związku z powyższym można uznać, że leki neuroleptyczne poprzez różne mechanizmy wpływają na zmiany morfologiczne w mózgu w schizofrenii (m.in. powiększenie jąder podstawy – leki klasyczne), a także prawdopodobnie hamują progresję procesu utraty objętości istoty szarej różnych obszarów, działając neuroprotekcynnie (leki atypowe).

Innym zagadnieniem jest wpływ neuroleptyków, zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji, na wyniki spektroskopii protonowej mózgu w schizofrenii. Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (MRS) jest metodą, która pozwala na określenie zmian metabolicznych *in vivo*. W spektroskopii protonowej (¹H MRS) uwidaczniane są sygnały pochodzące m.in. od: N-acetylo-asparaginy (NAA), kreatyny i fosfokreatyny (Cr+PCr), związków zawierających grupę cholinową (Cho), mioinozytolu (mI), glutaminy i glutaminianów. Kreatyna (Cr) jest uznawana za wyznacznik stanu energetycznego mózgu. Poziom stężenia Cr, w związku z jego względną stabilnością, jest używany do obliczania stosunków z innymi metabolitami. Cholina (Cho) jest uważana za wskaźnik przemiany produktów obrotu błonowego i rozpadu mielin. N-acetylo-asparaginy (NAA) bierze m.in. udział w syntezie białek neuronalnych, metabolizmie neuroprzekaźników, metabolizmie mitochondrialnym komórek nerwowych i jest uważany za wskaźnik funkcji i żywotności neuronów. Mioinozytol wchodzi w skład fosfolipidów, a znajduje się wyłącznie w astrocytach. Glx to wspólny sygnał dla glukozy, kwasu gammaaminomasłowego (GABA), glutaminy i kwasu glutaminowego. Stosunki powyższych metabolitów oznaczają się względem kreatyny lub wody (np. NAA/Cr lub NAA/H₂O) [20]. W większości przeprowadzonych badań

u pacjentów ze schizofrenią wykazano niższy poziom NAA w okolicy hipokampu i płata skroniowego, w korze przedczołowej grzbietowo-bocznej płata czołowego, a także we wzgórzu. Niektórzy autorzy nie stwierdzali żadnych różnic w poziomach NAA, między chorymi na schizofrenię a osobami zdrowymi, we wzgórzu, zakręcie obręczy, płacie skroniowym, korze czołowej grzbietowo-bocznej. Stwierdzono także zwiększony poziom wspólnego sygnału Glx w płatach czołowych chorych przewlekle, glutaminianów w płatach czołowych u nigdy nie leczonych pacjentów, glutaminy w lewej okolicy obręczy i we wzgórzu u nigdy nie leczonych pacjentów. Zmiany widoczne są w większym zakresie u osób z przewlekłą schizofrenią [2, 20, 21].

Badania neuroobrazowe potwierdzają wpływ neuroleptyków na metabolizm mózgu – redukcję w obszarach korowych i wzrost w obszarach podkorowych. Również poziom związków chemicznych, takich jak NAA, może być modyfikowany przez różne metody leczenia w różnych stanach neurologicznych – np. w padaczce skroniowej, w leczeniu stwardnienia rozsianego, a także w infekcji HIV [22]. Podobnie mogą działać neuroleptyki.

W jednym z pierwszych badań Choe i wsp. [23] dwukrotnie zbadali grupę pacjentów z przewlekłą schizofrenią, z których część nigdy nie była leczona, a część – pozostawała bez leków od co najmniej 6 miesięcy. Stwierdzili, że w grupie pacjentów ze schizofrenią proporcje NAA/Cr i GABA+Glu/Cr w płatach czołowych, zarówno po prawej, jak i lewej stronie, były niższe niż w grupie kontrolnej. W badaniu „follow-up”, po leczeniu, stwierdzono obniżenie się sygnału GABA+Glu/Cr, które korelowało z poprawą w skali BPRS. Autorzy sugerują, że obniżenie się poziomu GABA+Glu po leczeniu świadczy o powrocie do „normalnego” stanu neuronów, a zaburzenia widoczne u pacjentów przed leczeniem odzwierciedlają hipofunkcję płatów czołowych w schizofrenii. W związku z tym analiza wyników MRS może okazać się przydatna w ocenie i prognozowaniu wyników leczenia. W kilku badaniach obserwowano, że pacjenci otrzymujący leki atypowe wykazywali istotnie wyższy poziom NAA/Cr w lewym płacie czołowym, górnym i przednim zakręcie obręczy, w stosunku do pacjentów przyjmujących leki typowe [19, 24, 25]. Interesujące wyniki uzyskali Bertolino i wsp. [22]. Zbadano 23 pacjentów z przewlekłą schizofrenią dwa razy – przed leczeniem i po leczeniu. Po leczeniu wykazano znaczący wzrost proporcji NAA/Cr w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej. Ponieważ pacjenci przyjmowali różne leki, porównano wpływ leków typowych i atypowych – leki atypowe wykazywały większy wpływ na podwyższenie się poziomu NAA. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy proporcją NAA/Cr a czasem trwania leczenia i okresem nieprzyjmowania leków. Goff i wsp. [26] zbadali pacjentów z przewlekłą schizofrenią, w stanie stabilnym, przyjmujących stałą dawkę leków nie krócej niż 6 miesięcy. Oceniano proporcję glutaminian/Cr (Glx/Cr) w korze obręczy dwa razy – po raz pierwszy w trakcie konwencjonalnego leczenia i po ośmiu tygodniach po przełączeniu na olanzapinę. W całej grupie pacjentów poziom Glx nie uległ zmianie, natomiast wśród pacjentów, którzy wykazywali poprawę w zakresie objawów negatywnych, stwierdzono podwyższenie się stężenia Glx, w porównaniu z pacjentami, u których nastąpiło pogorszenie lub nie zanotowano poprawy. Poziom glutaminianu w surowicy również uległ podwyższeniu (w całej grupie). Autorzy sugerują, że aktywność glutaminergiczna mózgu może się

wiązać z symptomatyką negatywną schizofrenii (badania środków aktywujących układ glutaminergiczny podawanych łącznie z neuroleptykami potwierdzają poprawę w zakresie objawów negatywnych).

W badaniach na zwierzętach po tygodniu podawania leków (haloperidol, klozapina, olanzapina) nie stwierdzono żadnych zmian w zakresie proporcji NAA/Cr i Cho/Cr po leczeniu, jedynie spadek NAA/Cr w grupie otrzymującej olanzapinę [27]. W kolejnym badaniu, u szczurów, którym podawano domięśniowo przez kilka tygodni haloperidol o przedłużonym działaniu, stwierdzono istotne podwyższenie się poziomu NAA w prążkowie (o 23%), bez zmian w innych regionach [17]. Fannon i wsp. [28] oceniali wpływ 3-miesięcznego leczenia (różne neuroleptyki) na poziom NAA w różnych obszarach mózgu w grupie pacjentów nie leczonych lub krótko leczonych. W trakcie badania wstępnego okazało się, że poziom NAA w hipokampie u pacjentów nie leczonych był niższy niż w grupie leczonej i kontrolnej. W trakcie badania „follow-up” nie było żadnych różnic między grupami. Pae i wsp. [29] również nie stwierdzili żadnych różnic w zakresie związków chemicznych przed leczeniem i po leczeniu. W innym badaniu na zwierzętach Bustillo i wsp. [30] nie potwierdzili wpływu podawania haloperidolu i klozapiny na poziom NAA w korze, prążkowie, wzgórzu i hipokampie. Inni autorzy nie znaleźli związku pomiędzy obniżeniem się NAA we wczesnej schizofrenii a działaniem leków atypowych [4]. Z kolei w grupie pacjentów leczonych haloperidolem stwierdzono niższy poziom NAA w płatach czołowych w stosunku do grupy kontrolnej, a pacjenci leczeni klozapiną wykazywali wyniki pośrednie. Bustillo i wsp. dokonali dłuższej, rocznej obserwacji 10 pacjentów ze schizofrenią i minimalną ekspozycją na leczenie. Badano płaty czołowe i potyliczne. Na początku badania nie stwierdzono różnic w zakresie związków chemicznych pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną. Pacjenci przyjmowali haloperidol lub kwetiapinę w podwójnie ślepej próbie. Po leczeniu zaobserwowano istotny spadek poziomu NAA w płatach czołowych w stosunku do początkowego badania; obniżenie się poziomu NAA było także istotne w porównaniu z grupą kontrolną. Czas pomiędzy badaniami nie wpływał na wyniki MRS. Zmiany w zakresie NAA nie korelowały z poprawą kliniczną. Obniżenie się stężenia NAA może być wynikiem zarówno leczenia, jak i progresji choroby, może wiązać się z utratą neuronów (mniej prawdopodobne), zmniejszeniem rozmiarów neuronów lub też zmniejszonym stężeniem NAA wewnątrz komórek w wyniku dysfunkcji metabolicznej. Tę ostatnią hipotezę potwierdzają badania PET (obniżenie się metabolizmu i zużycia glukozy) [31].

W najnowszym doniesieniu pochodzącym z naszego ośrodka zbadaliśmy metodą MRS 15 pacjentów z przewlekłą schizofrenią dwa razy – po co najmniej 7 dniach bez neuroleptyków i po co najmniej 4 tygodniach otrzymywania stabilnej dawki risperidonu. Istotne wyniki wykazano jedynie w obrębie wzgórza po stronie lewej – wzrost poziomu NAA i mI. Zmiany w zakresie NAA mogą sugerować neuroprotekcyjny wpływ risperidonu na neurony we wzgórzu. Z kolei zmiany w zakresie mioinozytolu są trudne do interpretacji. W badanej grupie w płacie skroniowym po stronie lewej stwierdzono z kolei spadek poziomu mI, ale nieistotny statystycznie. Możliwe, że stężenie mI może być różne w różnych obszarach mózgu w zależności od stanu

klinicznego. Wzrost poziomu mI jest widoczny przede wszystkim w zaburzeniach neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera) [21].

Autorzy rozważają ewentualne mechanizmy wpływu leczenia antypsychotycznego na poziom NAA. Wydaje się, że ma to związek z wpływem na układ glutaminergiczny. Stężenie NAA jest najwyższe w neuronach glutaminergicznych, a synteza NAA w mitochondriach zależy m.in. od glutaminy. W związku z tym zmiany w układzie glutaminergicznym mogą wpływać na syntezę i koncentrację NAA. Leki neuroleptyczne w pośredni sposób wpływają na układ glutaminergiczny – modyfikują działanie receptorów tego układu, stymulują uwalnianie glu w prążkowiu, obszarze, który otrzymuje glutaminergiczne przekazywanie z kory czołowej.

Inne wyjaśnienie działania neuroleptyków na poziom NAA to wpływ na gęstość synaps, w których NAA jest również obecny, aczkolwiek autorzy uważają, że ten mechanizm jest mniej prawdopodobny [22]. Wzrost poziomu NAA w prążkowiu może odzwierciedlać hiperfunkcję neuronów i wiązać się ze wzrostem rozmiaru ciał komórek i/lub wzrostem gęstości synaptycznej w tym obszarze [17]. Bardziej widoczny wzrost poziomu NAA w hipokampie w grupie pacjentów krótko chorujących może sugerować neuroprotektoryny wpływ leków, widoczny bardziej na początku terapii, a mniej – w dalszym jej ciągu. Ponadto wpływ leków może różnić się w zależności od stadium choroby [28]. Podsumowując: najprawdopodobniej po krótkim okresie leczenia, zwłaszcza lekami atypowymi, można zaobserwować wzrost poziomu NAA w takich strukturach, jak płaty czołowe, hipokamp, zakręt obręczy czy wzgórze. Z kolei wydaje się, że w dłuższej obserwacji widoczne są raczej zmiany bardziej w kierunku obniżenia się NAA (lub też utrzymanie stałego, z reguły obniżonego poziomu), ale trudno określić, czy jest to wynik leczenia czy też samego procesu chorobowego, czy też najprawdopodobniej wielu czynników jednocześnie. Wpływ leków atypowych na zmiany neurochemiczne mózgu może być bardziej „ochronny” niż leków klasycznych, ale do potwierdzenia tej hipotezy konieczne są dłuższe badania typu „follow-up”.

Антипсихотические лекарства первой и второй генерации и морфологические и нейрохимические изменения в мозге при шизофрении. Обзор результатов исследований магнетического резонанса и протоновой спектроскопии

Содержание

Автор представляет литературный обзор о морфологических и нейрохимических изменениях в мозгу при шизофрении, связанных с влиянием антипсихотических лекарств как первой, так и второй генераций. Наиболее часто описываются морфологические изменения, такие как увеличение базальных ядер, а также потеря объема серого вещества мозга в различных его областях (после применения классических нейролептиков). Такие изменения не наблюдаются после введения атипичных препаратов. По-видимому, в некоторых случаях прогрессия морфологических изменений появляется при шизофрении, особенно в начальных стадиях заболевания. В связи с этим, можно признать, что атипичные нейролептики задерживают этот процесс, а классические нейролептики, по-видимому, нет. Кроме того атипичные препараты могут действовать нейропротекторно на мозговую ткань. Это действие можно наблюдать также при протоновой спектроскопии магнетического резонанса. Отмечен, м.и., рост уровня NAA (N-ацетила-аспаргина) после лечения препаратами II генерации. NAA принимает, м.п., участие в синтезе нейрональных белков, метаболизме нейромедиаторов, митохондрическом метаболизме нервных клеток и считается за показатель функции и жизнеспособности нейронов.

Автор в статье обсуждает возможные механизмы действия лекарств и дальнейшие направления исследований. Особенно хороши проектные исследования типа „follow up”. с применением конкретных препаратов.

Antipsychotika erster und zweiter Generation und morphologische und neurochemische Veränderungen im Großhirn in Schizophrenie. Übersicht der Ergebnisse der magnetischen Resonanz und Protonenspektroskopie

Zusammenfassung

Die Autorin führt eine Literaturübersicht zu morphologischen und neurochemischen Veränderungen im Großhirn bei der Schizophrenie durch, die mit der Wirkung der Antipsychotika der 1. und 2. Generation verbunden sind. Die meist beschriebenen morphologischen Veränderungen sind die Vergrößerung des Basiskerns und der Verlust am Volumen der grauen Substanz in verschiedenen Gebieten des Großhirns (nach klassischen Neuroleptika). Diese Erscheinungen wurden nach atypischen Medikamenten nicht bemerkt. Es scheint, dass in manchen Fällen die Progression der morphologischen Veränderungen in der Schizophrenie auftritt, besonders im Anfangsstadium der Krankheit. Im Zusammenhang damit kann man annehmen, dass die atypischen Neuroleptika diesen Vorgang bremsen und die klassischen - eher nicht. Außerdem können die atypischen Arzneimittel neuroprotektiv auf das Großhirngewebe wirken. Diese Wirkung ist auch bei den Ergebnissen der Protonenspektroskopie der magnetischen Resonanz sichtbar. Es wurden u.a. beobachtet: die Steigerung des NAA (N-Azetylaspartat) Spiegels nach der Behandlung mit den Arzneimitteln der 2. Generation. NAA nimmt u.a. an der Synthese der neuronalen Proteine, am Metabolismus der Neurotransmitter, und am mitochondrialen Metabolismus der Nervenzellen teil und wird für den Index der Funktion und Vitalität der Neuronen gehalten. Die Autorin bespricht die möglichen Mechanismen der Arzneimittelwirkung und künftige Studienrichtungen. Signifikant sind auch besonders gut entworfene „follow up” Studien mit der Anwendung von konkreten Präparaten.

Les médicaments antipsychotiques de la première et de la deuxième génération et les changements morphologiques et neurochimiques du cerveau pendant la schizophrénie. La revue des données de MRI et de la spectroscopie des protons

Résumé

L'auteur nous donne une revue de la littérature en question. Les changements morphologiques décrits le plus souvent sont les suivants : accroît du volume des noyaux gris basaux, diminution du volume de la substance grise dans les diverses régions de la cervelle (après les neuroleptiques typiques). Ces phénomènes ne sont pas observés après les neuroleptiques atypiques. Il semble que dans les cas particuliers la progression des changements morphologiques se fait voir surtout au début de la schizophrénie. On peut donc conclure que les neuroleptiques atypiques limitent ce changements et les neuroleptiques typiques ne le font pas. De plus, les neuroleptiques atypiques peuvent protéger le tissu de la cervelle – cela on peut voir dans les résultats de la spectroscopie des protons. On y observe aussi l'accroît du niveau de NAA (N-acetylo-aspartate) après la thérapie des neuroleptiques de la deuxième génération. NAA est traité comme marquer des fonctions et de la vitalité des neurones. L'auteur présente encore les mécanismes possibles de l'activité des médicaments et les futures recherches en question, surtout les recherches concernant les médicaments particuliers.

Piśmiennictwo

1. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. *A review of MRI findings in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2001; 49: 1–52.
2. Szulc A, Galińska B, Czernikiewicz A. *Schizofrenia – bliżej do koncepcji neurorozwojowej czy neurodegeneracyjnej?* Psychiatr. Pol. 2005; 39: 249–258.

3. Keshavan MS, Berger G, Zipursky RB, Wood SJ, Pantelis C. *Neurobiology of early psychosis*. Brit. J. Psychiatry 2005; 187, supl. 43: 8–18.
4. Bustillo J, Wolff C, Gutierrez AM, Dettmer TS, Cooper TB, Allan A, Lauriello J, Velenzuela CF. *Treatments of rats with antipsychotic drugs: lack of an effect on brain N-acetyl aspartate levels*. Schizophr. Res. 2004; 66: 31–39.
5. van Elst T, Baumer D, Ebert D, Trimble MR. *Chronic antidopaminergic medication might affect amygdala structure in patients with schizophrenia*. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 217–220.
6. Lang DJ, Kopala LC, Vandorpe RA, Rui C. *Reduced basal ganglia volumes after switching to olanzapine in chronically treated patients with schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 1829–1837.
7. Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. *Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: Typical versus atypical neuroleptics*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1200–1204.
8. Lang DJ, Kopala LC, Vandorpe RA, Goghari VM, Honer WG. *An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone*. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 625–631.
9. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R. *Antipsychotic drug effect on brain morphology in first episode schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62: 361–370.
10. Andersson C, Hamer RM, Lawler CP, Mailman RB, Lieberman JA. *Striatal volume changes in the rat following long-term administration of typical and atypical antipsychotic drugs*. Neuro-psychopharmacol. 2002; 27: 143–151.
11. Arrango C, Breier A, McMahon, Carpenter WT, Buchanan RW. *The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 1421–1427.
12. Kopelman A, Andreasen NC, Nopoulos P. *Morphology of the anterior cingulate gyrus in patients with schizophrenia: Relationship to typical neuroleptic exposure*. Am. J. Psychiatry 2005; 162: 1872–1878.
13. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sanchez J, Sarramea F, Pascau J, Desco M. *Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2005; 80: 61–71.
14. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD. *Cerebral cortical gray expansion associated with two second generation antipsychotics*. Biol. Psychiatry 2005; 58: 62–66.
15. Chakos MH, Schobel SA, Gu H, Gerig G, Bradford D, Charles C, Lieberman JA. *Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia*. Brit. J. Psychiatry 2005; 186: 26–31.
16. Schmitt A, Weber S, Jatzko A, Braus DF, Henn FA. *Hippocampal volume and cell proliferation after acute and chronic clozapine or haloperidol treatment*. J. Neural Transm. 2004; 111: 91–100.
17. Harte MK, Bachus SB, Reynolds GP. *Increased N-acetylaspartate in rat striatum following long term administration of haloperidol*. Schizophr. Res. 2005; 75: 303–308.
18. Konradi C, Heckers S. *Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2001; 50: 729–742.
19. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, Henn FA. *Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetylaspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2000; 41: 389–395.
20. Szulc A, Galińska B. *Postępy w neuroobrazowaniu zaburzeń psychicznych. Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS)*. Psychiatr. Dypl. 2004.
21. Szulc A, Galińska B, Tarasów E, Dzienis W, Kubas B, Konarzewska B, Walecki J, Czernikiewicz A. *The effect of risperidone on metabolite measures in the frontal lobe, temporal lobe,*

- and thalamus in schizophrenia. A proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study.* Pharmacopsychiatry 2005; 38: 214–219.
22. Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF, Weinberger DR. *The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia.* Biol. Psychiatry 2001; 49: 39–46.
 23. Choe BY, Suh TS, Shinn KS, Lee CW, Lee C, Paik IH. *Observation of metabolic changes in chronic schizophrenia after neuroleptic treatment by in vivo hydrogen magnetic resonance spectroscopy.* Invest. Radiol. 1996; 31: 345–352.
 24. Heimberg C, Komoroski RA, Lawson WB, Cardwell D, Karson CN. *Regional magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia and exploration of drug effect.* Psychiatry Res. 1998; 83: 105–115.
 25. Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demiracka T, Henn FA. *Favorable effect on neuronal viability in the anterior cingulate gyrus due to long-term treatment with atypical antipsychotics: an MRSI study.* Pharmacopsychiatry 2001; 34: 251–253.
 26. Goff DC, Hennen J, Lyoo IK, Tsai G, Wald LL, Evins AE, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF. *Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine.* Biol. Psychiatry 2002; 51: 493–497.
 27. Lindquist DM, Hawk RM, Karson CN, Komoroski RA. *Effects of antipsychotic drugs on metabolite ratios in rat brain in vivo.* Magn. Res. Med. 2000; 43: 355–358.
 28. Fannon D, Simmons A, Tennakoon L, O’Ceallaigh, Sumich A, Doku V, Shew C, Sharma T. *Selective deficit of hippocampal N-acetylaspartate in antipsychotic-naive patients with schizophrenia.* Biol. Psychiatry 2003; 54: 587–598.
 29. Pae CU, Choe BY, Joo RH, Lim HK, Kim TS, Yoo SS, Choi BG, Kim JJ, Lee SJ, Lee C, Paik IH, Lee CU. *Neuronal dysfunction of the frontal lobe in schizophrenia.* Neuropsychobiol. 2004; 50: 211–215.
 30. Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Jung RE, Petropoulos H, Hart BL, Blanchard J, Keith SJ, Brooks WM. *Effects of chronic haloperidol and clozapine treatments on frontal and caudate neurochemistry in schizophrenia.* Psychiatry Res. 2001; 107: 135–149.
 31. Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Thomson LM, Petropoulos H, Hammond R, Hart B, Brooks WM. *Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure.* Schizophr. Res. 2002; 58: 313–321.

Adres: Klinika Psychiatrii AM
16-070 Choroszcz, pl. Brodowicza 1

Otrzymano: 12.04.2006
Zrecenzowano: 12.07.2006
Przyjęto do druku: 14.08.2006