

Wojciech J. Bieńkiewicz

Badania przepływu mózgowego w schizofrenii

Katedra i I Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Łodzi

Wstęp

Problem znalezienia w obrębie centralnego układu nerwowego (c.u.n.) biologicznych cech związanych z występowaniem schizofrenii od dawna nurtuje lekarzy. Wprowadzenie do użytku kolejnych metod odzwierciedlania tego, co dzieje się wewnątrz czaszki żywego człowieka przynosiło badania nad pacjentami dotkniętymi schizofrenią, w nadziei znalezienia jej biologicznej przyczyny. Lata dziewięćdziesiąte naszego stulecia zostały przez Światową Organizację Zdrowia ogłoszone Dekadą Mózgu. Obserwujemy na świecie niezwykle dużą ilość powstających prac badawczych, które mają za zadanie wyjaśnić zasady funkcjonowania centralnego układu nerwowego w zdrowiu i w stanach patologii. Jednymi z technik badawczych, które w ostatnich latach odnoszą znaczące sukcesy i których rozwój przebiega niezwykle dynamicznie, a które dotyczą badania mózgowia żywego człowieka są między innymi badania przy użyciu rezonansu jądrowego, badania tomograficzne, badania przepływu. Ogromnym postępem było wprowadzenie na obszar medycyny, znanego od kilkudziesięciu lat chemikom rezonansu magnetycznego. Metoda opiera się na zjawisku wzbudzenia przez fale elektromagnetyczne rezonansu jąder atomowych (głównie wodoru) znajdujących się w badanych obszarach. Obraz, będący wynikiem komputerowej obróbki wielowymiarowej macierzy danych jest konstruowany na podstawie różnicy wykrywanego rezonansu jąder atomowych w poszczególnych miejscach, składa się z obrazów wielu warstw zależnych od zdolności rozdzielczej aparatury. Różny skład chemiczny badanych tkanek pozwala na uzyskanie obrazu o dużym kontraście, odzwierciedlającego wiernie struktury anatomiczne z milimetrową dokładnością. Podobny obraz uzyskiwany w trakcie badania metodą tomografii komputerowej (CT, KT) jest w istocie niezwykle subtelnym obrazem rentgenowskim o zbliżonej rozdzielczości i również uwidacznia struktury anatomiczne. Badania przepływowe (rCBF – regional Cerebral Blood Flow) umożliwiają wizualizację funkcji mózgowia i to stanowi o zasadniczej różnicy pomiędzy nimi a CT i MRI. Początkowo prowadzone badania przy użyciu radioaktywnego ksenonu odzwierciedlały rozkład ukrwienia w obrębie c.u.n. Uzyskiwany obraz związany był z unaczynieniem bada-

nych narządów, a ksenon proporcjonalnie do ich ukrwienia był widoczny we wszystkich tkankach, co utrudniało ocenę stanu narządów głębiej położonych. Współczesne techniki, pomimo zachowania nazwy badań przepływowych, podzieliły się na dwie zasadnicze grupy. Pierwsza, bliższa klasycznemu badaniu przepływu krwi w c.u.n, stosuje obecnie znaczniki wychwytywane wybiórczo przez tkankę badanego narządu, które są z niej wypłukiwane przez krew dopiero po kilku godzinach. Druga z technik polega na dobieraniu znaczników łączących się z konkretnymi strukturami biochemicznymi, co umożliwia na przykład wizualizację receptorów czy znakowanie leków, których punkty uchwytu są znane. Współczesne urządzenia do badań SPECT (komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu) czy PET (pozytronowa tomografia emisyjna) umożliwiają uzyskanie rozdzielczości zbliżonych do CT i MRI.

Centralny układ nerwowy oddzielony jest od krwi barierami. Oddzielają one krew od tkanki mózgowej i płynu mózgowo-rdzeniowego. W 1980 roku Kung i Blau opisali molekułę o bardzo dużej lipofilności, zdolną do przekroczenia nienaruszonej bariery krew-mózg. Częsteczki te są wychwytywane przez parenchymę komórek mózgowych (ich budowa uaktywnia mechanizm pompy pH). W 1985 roku opisano własności cząsteczki aminooxymu hexametylopropylenu (HMPAO)-Ceretec, które po wyznakowaniu radioaktywnym technetem 99-m, umożliwiły istotny przełom w technice obrazowania funkcji żywego mózgu ludzkiego. Obecnie jest to najczęściej stosowany preparat, choć zauważyć należy wzrastające znaczenie również znakowanego technetem, dwuetyloestru etylenodwucysteiny (ECD – Neurolite).

Grupa Johnstone-Crow w 1976 roku posługując się techniką tomografii komputerowej w badaniu na dużej populacji pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii stwierdziła u 50% badanych powiększenie komór bocznych mózgu (1). Jest to wraz z powiększeniem komory trzeciej najczęściej obserwowane zjawisko w badaniach morfologicznych. Trudno jednak uznać to zjawisko za charakterystyczne wyłącznie dla schizofrenii, pomiary wykazują zwykle niewielkie różnice objętościowe pomiędzy grupą zdrowych i chorych. W badaniach Vita (39) opartych na dużej grupie 343 badanych wykazano, że wielkość wskaźnika komory/ mózg jest znacząco inna niż w grupie zdrowych, nie ulega późniejszej zmianie w trakcie postępów choroby, wskaźnik ten, w miarę starzenia organizmu zmienia się proporcjonalnie, podobnie jak u zdrowych i jest, zdaniem autorów, wczesnym markerem choroby. Powiększenie komór, zdaniem autorów, może być związane z objawami negatywnymi schizofrenii. Powiększenie komór stwierdzano częściej u mężczyzn niż u kobiet. Ten sam autor (40) zwraca uwagę na zjawisko, że pomimo iż zwapnienia stwierdzane w obrębie nadwzgorza (epithalamus) oraz splotu naczyniówkowego komory trzeciej występują podobnie często w grupie zdrowych, jak i chorych na schizofrenię, to w drugiej grupie ich rozmiary są znacząco większe, i nie koreluje to z długością trwania choroby, ani z wiekiem pacjenta.

Inne badania zwracają uwagę na zmniejszenie objętości lewych płatów skroniowych oraz czołowych przy poszerzeniu szczeliny podłużnej mózgu (41).

Doniesiono również (42) o znaczącym powiększeniu struktury rozdzielającej komory boczne (septum pellucidum) u pacjentów ze schizofrenią. Anomalia ta, oceniana jako wrodzona, świadczy zdaniem niektórych autorów o zaburzeniach na etapie rozwoju mózgu, będących podłożem późniejszej choroby. W innych badaniach stwierdzano znaczące różnice pomiędzy pacjentami i grupą kontrolną w zakresie symetrii półkul mózgu. Stwierdzano znaczne przesunięcie ku przodowi kory słuchowej lewej u ponad 50% badanych pacjentów, natomiast nie obserwowano takiej sytuacji u zdrowych (43). Liddle (44) stwierdza, że spośród objawów schizofrenii zaburzenia ruchowe (psychomotor poverty) są najbardziej odporne na leczenie. Objawy te będąc typowymi objawami negatywnymi (zaburzenia mowy oraz spłaszczenie afektu) są związane z wykrywanymi badaniem MRI zmniejszeniem objętości kory w okolicy czołowej. Dane te potwierdzane są wynikami badań PET. Zdaniem autora, w trakcie aktywności umysłowej lub po podaniu leków obraz PET ulega normalizacji, natomiast wskaźniki objętościowe pozostają nie zmienione. Lieberman (45) badaniem przy użyciu rezonansu magnetycznego stwierdził u pacjentów ze schizofrenią, porównywanych z osobami zdrowymi, istotne zmniejszenie objętości struktur hipokampa, zmniejszenie objętości lewych struktur skroniowych, powiększenie komór bocznych oraz komory trzeciej. Dalsza analiza wykazała związek objawów negatywnych choroby z objętością prawego płata skroniowego.

Bardzo ciekawe badania przedstawiła Alice Madsen et al. (46), stwierdzono w nich, że w porównaniu z grupą kontrolną 11 badanych, u 15 chorych objętość całego mózgowia była znacząco mniejsza, istotnie większa była ilość przestrzeni wypełnionych płynem mózgowo-rdzeniowym, objętość substancji białej była mniejsza niż w grupie zdrowych.

W badaniu rezonansu magnetycznego u dwudziestu pięciu praworęcznych osób chorych na schizofrenię wykazano zmniejszenie objętości struktur anatomicznych w obrębie lewego zakrętu środkowego płata skroniowego, co, zdaniem autorów, może mieć wpływ na zaburzenia przetwarzania informacji w schizofrenii (47). Badania pośmiertne wykazują zmniejszenie masy mózgowia osób chorych na schizofrenię (2), powiększenie rogów przyskraniowych komór, zaniki w obrębie kory skroniowej (3), szczególnie po stronie lewej. Stwierdzano zmniejszenie liczebności komórek w obrębie hipokampa (4). Istniejące doniesienia z zakresu badań neuropsychologicznych (5, 6, 7, 8, 9) zwracają uwagę na zaburzenia funkcji płata czołowego, a obrazy rezonansu magnetycznego i badania neuropatologiczne sugerują dysplazję kory płatów czołowych, związaną najprawdopodobniej z utratą interneuronów warstwy II kory.

Istnieje ogromna ilość doniesień na temat znanych neurotransmiterów w etiologii schizofrenii. Medycyna nuklearna skoncentrowała swoje badania na systemie dopaminergicznym, a w mniejszym zakresie serotonergicznym i gabaergicznym. Hipoteza dopaminowa jest najbardziej akceptowaną teorią etiologiczną psychozy. Sugeruje ona, że nadaktywność niektórych struktur

w limbicznych szlakach dopaminowych jest odpowiedzialna za powstawanie objawów. Mocnym argumentem dla tej teorii jest fakt, że niektóre leki przeciwpsychotyczne blokują receptory dopaminergiczne. Wykazano istotną korelację pomiędzy siłą działania przeciwpsychotycznego leku a jego wiązaniem przez receptory D_2 . Niestety bezpośrednie dowody na istnienie zaburzeń w obrębie receptorów dopaminergicznych w schizofrenii nie są jednoznacznie przekonujące. Wyniki badań przy użyciu PET oraz badań pośmiertnych gęstości D_2 przynoszą wyniki o charakterze niejednoznacznym. Zaobserwowano w badaniach pośmiertnych zwiększoną o prawie 100% ilość receptorów w striatum i nucleus accumbens, określaną zdolnością wiązania ligandów D_2 . Zjawisko to dotyczy jednak tylko części chorych. U części stwierdza się normalną gęstość receptorów. W koncepcji Crow wiąże się to z dwoma rodzajami objawów schizofrenii: z objawami pozytywnymi, wytwórczymi wiązana jest zwiększona gęstość D_2 , natomiast z negatywnymi brak zaobserwowanej zmiany gęstości receptorów. W ostatnim czasie prowadzono szereg dalszych badań, co między innymi doprowadziło do wyodrębnienia dwóch podtypów receptora D_1 : D_{1a} i D_{1b} oraz trzech receptorów podobnych do D_2 : D_{2a} , D_{2b} , D_{2c} . Receptory D_{2a} oraz D_{2b} znaleziono głównie w obrębie układu limbicznego, a ich własności farmakologiczne zwróciły uwagę badaczy, m.in. D_{2a} ze względu na wybiórcze pokrewieństwo do dopaminy, a D_{2b} ze względu na wybiórcze pokrewieństwo do atypowego neuroleptyku klozapiny.

W obrębie układu serotonergicznego wyróżniono obecnie blisko 15 podtypów receptora 5-HT, a niektóre z nich mogą mieć istotne znaczenie dla patogenezy schizofrenii. Dla przykładu halucynogeny takie, jak LSD są agonistami 5-HT_{2A/2C}. Atypowe neuroleptyki takie, jak klozapina czy risperidon są silnymi antagonistami 5-HT₂ i mają do tych receptorów większe pokrewieństwo niż do D_2 . Receptory 5HT₂ występują głównie w korze okolicy czołowej i mają wpływ modulujący na receptory dopaminowe. Szereg badań dowodzi, że siła oddziaływania leków neuroleptycznych jest związana z ich silnym pokrewieństwem do układu dopaminergicznego przy relatywnie słabym oddziaływaniu na receptory D_2 (48). Obiektami dalszych badań są receptory 5-HT₁, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇.

Obiektem badań są również receptory GABA, jak i grupa NMDA (aminokwasów pobudzających), a ich rola została doceniona po doświadczeniach z fencyklidyną, która jako silny antagonistą NMDA może powodować wystąpienie objawów naśladujących zarówno pozytywne, jak i negatywne objawy schizofrenii. Badania pośmiertne wykazały, że ilość receptorów NMDA jest wyraźnie zmniejszona w obrębie płatów skroniowych oraz w obrębie hipokampa, natomiast większa niż u zdrowych w korze czołowej (49).

Niestety żadne z poszukiwań nie doprowadziło do dziś do jednoznacznych wniosków. Wydaje się, że podobnie jak w badaniach przepływu mózgowego wszystkie one oparte są na spostrzeżeniach dotyczących niewielkiej liczby chorych, o różnym przebiegu choroby, w różnych jej stadiach, różnie leczonych.

Badania SPECT i PET w schizofrenii

Obrazowanie funkcjonalne

Dokonane w ciągu ostatniej dekady postępy technik obrazowania umożliwiły badania funkcjonowania mózgu osoby żywej. Przy obecnym stanie wiedzy możliwe jest obrazowanie i pomiar metabolizmu mózgu, przepływu krwi, neurotransmiterów i ich receptorów *in vivo*. Uwidocznienie funkcjonowania mózgu techniką SPECT, jak i PET opiera się na regionalnym umiejscowieniu i ewentualnej ocenie ilościowej wewnątrz tkanki związków emitujących promieniowanie gamma (w przypadku SPECT emisja fotonów w trakcie rozpadu izotopu technetu 99-m) lub pozytrony (w przypadku badań PET jest to dezoksyfluoroglucoza znakowana izotopem fluoru F-18 lub węgla C-11). Porównując obydwie technologie należy podkreślić wyższą czułość i rozdzielczość przy stosowaniu PET, co jednak okupione jest niezwykle wysokimi kosztami procedury. Poza kosztem urządzenia bardzo droga jest eksploatacja cyklotronu (służącego do produkcji izotopów), który ze względu na minutowy czas półtrwania związków używanych do badania musi znajdować się w tym samym laboratorium. Jedynie nieliczne ośrodki mogą sobie na to pozwolić. (Do dziś w kraju nie została taka instalacja uruchomiona.) Spowodowało to wymuszenie poprawy jakości kamer SPECT. Zdolność rozdzielcza nowoczesnych urządzeń sięga 2–4 mm. Następuje ciągły rozwój badań nad ligandami, które po wyznakowaniu izotopem radioaktywnym mogą służyć do obrazowania poszczególnych funkcji centralnego układu nerwowego. Ze względu na niższe koszty można przy ich użyciu badać znacznie większe populacje i potwierdzać wcześniejsze doniesienia dokonane technologią PET na pojedynczych nierzadko przypadkach.

Badania funkcji mózgowia mogą być wykonywane zarówno w okresie spoczynku, jak i prowokacji psychomotorycznej lub farmakologicznej. PET obrazuje i mierzy stopień metabolizmu w określonych regionach poprzez pomiar zużycia tlenu (badanie substratu) lub poprzez badanie akumulacji produktu (deoksyglukoza). Podstawą interpretacji zjawiska jest założenie, że mózg zużywa prawie wyłącznie glukozę i tlen jako substraty. Techniki SPECT skupiły się na ocenie i pomiarze przepływu krwi przez tkankę mózgową. Początkowo używano do tego celu radioizotopu rozpuszczalnego ksenonu-133, obecnie zaś wspomnianych już znaczników lipofilnych, rozpuszczalnych w tłuszczach wyznakowanych izotopem technetu-99. Przekraczają one swobodnie barierę krew–mózg, a następnie na skutek wywołanej przez nie zmiany pH komórki, zostają w niej uwięzione. W rezultacie otrzymujemy zamrożony obraz tkanki mózgowej w momencie wykonywania badania. Cząsteczki te następnie w ciągu kilku godzin wypłukiwane są z komórek.

Jednym z pierwszych doniesień była praca Ingvara i Franzena, którzy w 1974 roku po zastosowaniu inhalacji ksenonu-133 stwierdzili względne obniżenie aktywności przepływu w korze czołowej (10) u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią. Znaczący rozwój badań nad metabolizmem mózgu rozpoczął się po

wynalezieniu znakowania fluorem-18 fluorodeoksyglukozy (PET). Fluorodeoksyglukoza jest zatrzymywana w komórce mózgowej i fosforylowana, natomiast nie jest dalej metabolizowana w szlaku glukozowym, co umożliwia obrazowanie. Uważa się, że stopień jej wychwytu odpowiada stopniowi zapotrzebowania na glukozę w poszczególnych regionach. Buchsbaum na początku lat 80. stwierdził tą techniką znacząco niższy metabolizm glukozy mierzony w okolicach czołowych w porównaniu z potylicznymi (11, 12). W przeglądzie 17 dużych badań stwierdził on (13), że w dwunastu zwracano uwagę na nie zawsze znamienne statystycznie spadek metabolizmu okolic czołowych, gdy porównywano je z wartościami dotyczącymi potylicy, natomiast zjawisko było wyraźne w 90% przypadków, gdy wartości metabolizmu w okolicach czołowych odnoszono do całego uśrednionego mózgowia (8). Dane te znalazły potwierdzenie w późniejszych badaniach przy użyciu HMPAO i ECD metodą SPECT, pomimo iż nie korespondują z całościowym dotychczasowym wiedzy na temat neuropatologii i fizjologii.

Odchylenia od normy w zakresie przepływu mózgowego znaleziono również w innych regionach mózgu. Jako jeden z pierwszych Gur (14) odnotował wyższe wartości przepływu w obrębie lewej półkuli u 19 nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w porównaniu z grupą zdrowych. Badanie wykonywano w stanie spoczynku. Early ze współpracownikami doniósł o zwiększeniu przepływu w obrębie lewej gałki bladej (globus pallidus) i postulował w połączeniu z innymi przesłankami (m.in. zaburzenia wodzenia wzrokiem u osób chorych na schizofrenię, doświadczenia z gryzoniami z eksperymentalnym uszkodzeniem) model choroby oparty na jednostronnym deficycie dopaminergicznym po prawej stronie (15).

Nowsze prace zwróciły uwagę na obniżenie perfuzji w okolicach czołowych w porównaniu z badaniami zdrowych osób (16, 17). Z kolei Wolkin stwierdził w badaniach PET obecność wyraźnie niższego przepływu w okolicy czołowej u 10 chronicznych pacjentów przed i po leczeniu (18). W badaniu tym zauważono, że obniżone wartości przepływu w okolicy skroniowej, a wzmożone w rzucie jąder podstawy, uległy normalizacji w trakcie leczenia. W nowszych badaniach Liddle ze współpracownikami stwierdził przy użyciu tlenu 0-15 związek zaburzeń psychomotorycznych (poverty) i dezorganizacji z obniżeniem przepływu w okolicy czołowej, a z kolei o typie halucynacji ze wzmożonym przepływem w okolicy skroniowej (19). W przypadku halucynacji słuchowych odnotowano istotny wzrost wychwytu wskaźnika w lewym płacie skroniowym, a w szczególności w obrębie górnego zakrętu (20).

Bardzo ciekawe wyniki zawierają sprawozdania z prac dotyczących oceny przepływu i jego zmian w wyniku aktywacji. Weinberger (21) jako pierwszy zastosował podczas podawania radioizotopu Test Sortowania Kart Wisconsin – WSTC (typowy dla aktywacji grzbietowo-bocznych części kory czołowej) oraz prosty test dobierania par liczb. Wzrost przepływu w trakcie rozwiązywania testu był wyraźny u osób zdrowych, natomiast nie wystąpił u osób z rozpoznaniem schizofrenii. Wyniki testu dobierania liczb były analogiczne w grupie zdrowych i chorych.

Na X Światowym Kongresie Psychiatrii w Madrycie (1996) Bernardo (22) donosił, że badając młodych nieleczonych pacjentów z ostrą schizofrenią (14 nigdy nieleczonych, aktualnie nieleczonych) nie stwierdził pomiędzy tymi grupami istotnych różnic w przepływie mózgowym. Stwierdzono większą różnicę w asymetrii półkul wśród chorych niż w grupie kontrolnej. Natomiast podczas aktywacji WSCT stwierdzono, że jest ona znacząco mniejsza u chorych, u których aktywacja kory czołowej była niezauważalna. Zauważono natomiast istotny związek statystyczny w badaniu spoczynkowym pomiędzy rCBF w obszarze lewej przedniej skroni a wynikiem w skali SAPS (objawy wytwórcze).

Ganguli stwierdził (badając 8 pacjentów), że nawet w okresie remisji pacjenci ze schizofrenią wykazują deficyty w zakresie pamięci operacyjnej. W badaniu PET w trakcie słuchania i przypominania sobie listy 12 słów zauważono wyraźne obniżenie aktywności w zakresie kory okolic czołowych i skroniowych (23).

W badaniach Veznedaroglu (24) w grupie 44 pacjentów stwierdzono bardzo znaczącą korelację zaburzeń psychomotorycznych z zaburzeniami przepływu w okolicy czołowej oraz jąder podstawy, korelację dezorganizacji (disorganization) z przepływem w prawej okolicy czołowej, natomiast nie znaleziono korelacji pomiędzy rCBF a zaburzeniami kontaktu ze światem rzeczywistym (reality distortion). Badania te opierają się na zaproponowanej przez Liddle w 1987 roku (50) koncepcji trzech czynników – składników schizofrenii. Stosując analizę wariancji doszedł on do wniosku, że objawy schizofrenii oceniane poszczególnymi różnymi skalami dają się podzielić na trzy grupy: zaburzenia psychomotoryczne (zawierające m.in. wycofanie emocjonalne, zahamowanie ruchowe, zblednięcie afektywne), dezorganizacja poznawcza (m.in. zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, stereotypie myślenia), oraz zaburzenia kontaktu ze światem rzeczywistym (m.in. omamy, urojenia, wrogość). Koncepcja ta znalazła wielu zwolenników i jest dość często stosowana przy opisie zaburzeń typowych dla schizofrenii w nowszych opracowaniach.

Przyjmując taką koncepcję obrazu objawów schizofrenii można (19) dotychczasowe doniesienia na temat zaburzeń przepływu mózgowego u pacjentów ze schizofrenią przedstawić następująco:

Grupa objawów	Wzorzec zaburzeń przepływu (rCBF)
zaburzenia psychomotoryczne (psychomotor poverty)	obniżenie rCBF w płatach kory przedczołowej oraz lewej ciemieniowej wzmożenie rCBF w lewym jądrze ogoniastym
dezorganizacja (disorganization)	obniżenie rCBF w prawej korze przedczołowej wzmożenie przepływu w tylnej części prawego zakrętu obręczy
zaburzenia kontaktu ze światem rzeczywistym (reality distortion)	obniżenie rCBF w tylnej części zakrętu obręczy oraz lewym płacie skroniowym wzmożenie przepływu w lewych jądrach podstawy

PET i SPECT w badaniach receptorów

Techniki PET i SPECT umożliwiają ocenę gęstości i aktywności receptorów. W studiach nad schizofrenią najwięcej uwagi poświęcono badaniom układu dopaminergicznego.

W zakresie receptora D_1 , ponieważ dopamina spełnia doniosłą rolę w procesach zapamiętywania co jest jedną z ważniejszych funkcji kory przedczołowej i ponieważ neurony tej kory zawierają więcej D_1 niż D_2 , stwierdzono, że klinicznie efektywne dawki klozapiny, jako atypowego leku antypsychotycznego powodują niemal jednakową blokadę receptorów D_1 i D_2 na poziomie ok. 40% (25, 26). Przy zastosowaniu klasycznych neuroleptyków blokują one ponad 70% D_2 .

Sedvall (27) stwierdził w badaniu PET po podaniu SCH23390, że u pacjentów ze schizofrenią występuje znacznie większa różnorodność w zakresie lokalizacji receptorów D_1 oraz ich zdolności do wiązania ligandów niż u zdrowych ochotników. Analiza krzywych wykazała zmniejszenie ilości zliczeń w zakresie jąder podstawy u pacjentów nigdy nie leczonych. Obserwowane wysycenie wiązania liganda przez D_1 było odwrotnie proporcjonalne do wyników badania skali BPRS. Autor sugeruje uszkodzenie funkcjonowania receptorów D_1 u pacjentów ze schizofrenią.

Zauważono liniową korelację pomiędzy powinowactwem neuroleptyku do receptora D_2 w mózgach zwierzęcych badanych *in vitro*, a siłą działania antypsychotycznego u człowieka. W ostatnich latach opracowano ligandy działające wybiórczo na D_2 (rakloprid badany odpowiednio C-11-PET oraz IBZM I-123 – SPECT). Badanie gęstości D_2 najczęściej dotyczą nowej kory (neostriatum). Wyniki badań nie są jednoznaczne. Część autorów donosi o braku różnicy pomiędzy lewą i prawą stroną mózgowia, część sygnalizuje zwiększenie gęstości D_2 w zakresie lewej półkuli, zwłaszcza w obszarze nakrywki. Wyniki badań na bliźniętach jednojajowych (28) wykazały proporcjonalną zależność pomiędzy objętością lewego hipokampa a wynikami Testu Sortowania Kart Wisconsin. W połączeniu z hipotezą o istotnej roli hiperaktywności receptora D_2 w powstawaniu objawów psychotycznych, dało to asumpt do badań receptora w obrębie hipokampa przy użyciu jodowanych pochodnych benzamidów.

Kerwin (16) w badaniu 20 nigdy nie leczonych pacjentów nie stwierdził znaczącego wzrostu gęstości D_2 , w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast stwierdził ich większą gęstość u mężczyzn. Podczas próby korelacji zmiennych dotyczących wiązania D_2 stwierdzono współzależność pomiędzy stereotypią rozumianą jako forma sztywności, ubóstwa mowy (jeden z kognitywnych i motorycznych symptomów schizofrenii), a asymetrią w zakresie aktywności D_2 .

W badaniach pośmiertnych stwierdzano zwiększenie ilości D_2 w obszarze jąder podstawy. Znaczenie tego zjawiska jest niejasne, zwłaszcza w kontekście możliwego wtórnego zwiększenia (up-regulation) gęstości receptorów w odpowiedzi na leczenie neuroleptykami. W badaniach przy użyciu znakowanego

spiperonu stwierdzono znaczący wzrost gęstości D_2 w jądrze ogoniastym u pacjentów nigdy nie leczonych, leczonych oraz aktualnie nie pobierających leków. Z kolei badania takich samych grup przy użyciu pochodnych benzamidów lub innych pochodnych spiperonu, nie potwierdziły tych spostrzeżeń (29, 30, 31). Dla potrzeb farmakologii klinicznej możliwość znakowania receptorów podczas kuracji i po kuracji została wykorzystana w grupie pacjentów z rozpoznaną schizofrenią. Szacowano zablokowanie D_1 i/lub D_2 . Nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy zniknięciem blokady D_2 w prążkowie, a zniknięciem bądź powtórным pojawieniem się objawów choroby. Zjawisko to uzasadnia mocno tezę, że dłuższa remisja objawów następująca po odstawieniu leków nie zależy od przetrwałej blokady receptora (32). Te same badania wykazały, że występowanie objawów pozapiramidowych związane jest z zablokowaniem D_2 (ale nie D_1) w prążkowie.

Sedvall (33, 34, 35) badał przy użyciu kombinacji selektywnych ligandów znakowanych izotopami emitującymi pozytrony receptory D_1 , D_2 , $5HT_2$ oraz benzodiazepinowe w grupie pacjentów ze schizofrenią oraz porównywał te wyniki z grupą kontrolną. Zaobserwował, że przy stosowanych lekach przeciwpsychotycznych z różnych grup chemicznych, obserwowano redukcję wiązania ligandów, specyficzną dla różnych neuroleptyków. Wszystkie one powodowały istotną blokadę receptora D_2 . Klozapina w wysokich dawkach powodowała znacznie mniejszą blokadę D_2 niż leki konwencjonalne. Część leków nie miała wpływu na receptor D_1 . Zastosowany selektywny bloker D_1 SCH39166 wywoływał co prawda wyraźną blokadę D_1 , ale nie miał działania przeciwpsychotycznego. Bardzo wysoki stopień blokady receptora $5HT_2$ w nowej korze obserwowano u pacjentów pobierających klozapinę, risperidon i tioridazynę. Haloperidol z kolei, nie wpływał na receptor $5HT_2$. U większości pacjentów zauważono wyraźną korelację pomiędzy zablokowaniem receptora D_2 a ubocznymi objawami pozapiramidowymi oraz wyraźnym efektem przeciwpsychotycznym.

Kapur (36) badał wysycenie receptorów D_2 oraz $5HT_2$ po użyciu leków antypsychotycznych. W badaniach PET, używając 11-C-raclopridu stwierdził, że 2–3 mg haloperidolu na dobę, powoduje wysycenie 60–80% receptorów D_2 . Potwierdził również wyraźny związek pomiędzy stężeniem leku w surowicy a stopniem wysycenia receptorów (1–2 ng/ml haloperidolu powodowało 60–80% wysycenie receptora). Leczeni pacjenci (pierwszorazowi) wykazywali wyraźną poprawę kliniczną przy minimalnych efektach ubocznych. W badaniu przy użyciu risperidonu stwierdzono, że w przeciwieństwie do klozapiny, risperidon powoduje znaczące wysycenie D_2 (pow. 80%), ale tylko w większych dawkach (pow. 6 mg/dobę). Zdaniem autora w przypadku większości podawanych neuroleptyków dawki znacznie niższe niż podawane konwencjonalnie wystarczają do znaczącej blokady D_2 . Proponuje on rozpoczynanie terapii od dawek odpowiadających 2 mg haloperidolu na dobę. Przykład ten ilustruje, w jaki sposób badania PET mogą wpływać na ustalanie optymalnej dawki leczniczej leków już dobrze znanych, jak i również w odniesieniu do neuroleptyków wprowadzanych na rynki.

Z kolei Klemm (37) w dużej pracy dotyczącej 56 pacjentów stwierdza, że po zastosowaniu atypowych neuroleptyków (klozapina, remoksyprid) nie zauważono związania receptora D_2 w sposób zależny od podawanej dawki leku, a stopień wysycenia określany w obszarze jąder podstawy i kory czołowej nie korelował ze stopniem nasilenia objawów klinicznych, ani czasem trwania choroby, natomiast widoczny był związek pomiędzy stopniem wysycenia receptorów a siłą działania antypsychotycznego podawanego preparatu.

Vita (38) w wyniku badania nieleczonych i nie pobierających obecnie leków pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii stwierdził, że jądra podstawy mogą wykazywać zwiększony metabolizm, nawet w dwa tygodnie po wycofaniu neuroleptyków. Zwiększone wiązanie spiperonu wykryto jeszcze w dwa miesiące po odstawieniu leków.

Podsumowanie

Obserwujemy lawinowo narastającą w literaturze psychiatrycznej oraz z zakresu medycyny nuklearnej ilość prac dotyczących rCBF c.u.n. W ciągu pierwszych lat stosowania technik PET oraz SPECT badania skupione były na zagadnieniach z zakresu neurologii. W tym obszarze znalazły one swoje trwałe miejsce. Niestety w Polsce są do dziś mało znane i rzadko stosowane, co jak się wydaje wynika głównie z tradycji i przyzwyczajenia. Dla przykładu warto nadmienić, że na Węgrzech i w Czechach, a więc krajach o zbliżonej kondycji gospodarczej, ilość gamma-kamer jest kilkakrotnie większa niż w Polsce. Badania te są wręcz niezbędne np. dla przedoperacyjnej lokalizacji ogniska padaczkorodnego. Po wysyceniu potrzeb neurologii oraz dzięki znacznemu ulepszeniu zarówno sprzętu, jak i używanych znaczników izotopowych, odkryto obszary psychiatrii, gdzie ilość zagadnień, które wymagają dla swego rozwiązania dodatkowej wiedzy jest znaczna. Z powodu naturalnego ograniczenia objętości niniejszego przeglądu ograniczyłem się do wspomnienia tych prac, które wydają się mieć największe znaczenie dla problematyki etiologii schizofrenii. Nie wymieniałem opracowań dotyczących innych niż dopaminergiczne receptorów, a praktycznie dla każdego z układów wynaleziono ligandy receptorów i są one stosowane w badaniach.

Przez szereg lat postęp w dziedzinie badań przepływu w c.u.n. stymulowany był rozwojem medycyny nuklearnej. Spowodowało to sytuację, że badania te w swojej większości mają dla psychiatrów cały szereg niejasności metodologicznych. Mam wrażenie, że jest to jeden z zasadniczych powodów dość znacznej rozbieżności otrzymywanych wyników. Większość prac dotyczy bardzo niewielkiej grupy pacjentów (kilku-kilkunastu). Badacze stosują różne kryteria rozpoznawania schizofrenii. Jako grupy jednorodnej bywają traktowani pacjenci nigdy nie leczeni oraz ci u których przerwano podawanie leków. Różny jest czas trwania choroby w poszczególnych badaniach, różne postaci schizofrenii. Dopiero ostatnie lata przyniosły w tym zakresie zmiany – jako

członkowie zespołów badawczych pojawili się psychiatrzy. Wyniki badań nie zawsze zgodne są z naszymi wyobrażeniami na temat tego, co dzieje się w mózgu chorego. Tym niemniej trudno kwestionować wyniki dotyczące aktywności receptorów, blokowania ich przez podawane leki. Uważam, że takie prace, jak cytowana zespołu Kapura powinny mieć poważny wpływ na nasze postępowanie z pacjentami. Nie umiemy na razie powiązać w jednolitą całość badań neuropsychologicznych dotyczących dysfunkcji płatów czołowych w schizofrenii ze stwierdzaną w tym obszarze obniżoną aktywnością (hypofrontality) w badaniach izotopowych.

Nasza wiedza o funkcjonowaniu poszczególnych struktur c.u.n. opierała się głównie na eksperymentach na zwierzętach, kazuistyce dotyczącej uszkodzeń tkanek oraz badaniach pośmiertnych. Badania PET/SPECT umożliwiają zajrzenie do środka u żywego człowieka. Otrzymywany obraz jest nieostry, drgający, zwykle trudny do oceny. Wydaje się jednak, że jest to szansa poznania, której nie wolno nam zaprzepaścić. Na nie zadane pytania możemy nie uzyskać odpowiedzi.

Piśmiennictwo

1. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D., Husband J., Kreef L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 2:924-926, 1976.
2. Brown R., Colter N., Corselis J.A.N. et al.: Post mortem evidence of structural brain changes in schizophrenia: differences in brain change temporal horn and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 43:46-42, 1986.
3. Bogerts B., Meertz E., Schonfeld-Bausch: Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia: a morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch. Gen. Psychiatry* 43:784-791 1985.
4. Falkai P., Bogerts B., Cell loss in the hippocampus of schizophrenia. *European archives of psychiatry and neurological science* 1986, 236:154-161.
5. Kerwin R.W.A. History of frontal and temporal lobe aspects of the neuropharmacology of schizophrenia *J.Psychopharmacol* 6:230-240, 1992.
6. Weinberger D.R., Berman K.F., Zec R.F. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatr* 43:114-124 1986.
7. Berman K.F., Zec R.F., Weinberger D.R. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia II. Role of neuroleptic treatment, attention and mental effort. *Arch Gen Psychiatr* 43:126-135 1986.
8. Buchanan R.W. et al. Neuropsychological impairments in deficit vs nondeficit forms of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51, 804-811.
9. Bagniewski R., Borkowska A., Drózd W., Araszkievicz A., Dysfunkcja czołowa w chorobie Alzheimera i schizofrenii w świetle badań neuropsychologicznych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 1996, 5, suplement 1(3), 41-47.
10. Ingvar D.H., Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand* 50:425-462 1974.
11. Buchsbaum M.S., Ingvar D.H., Kessler R. et al. Cerebral glucography with positron emission tomography. *Arch. Gen. Psychiatr.* 39:251-259 1982.
12. Buchsbaum M.S. The frontal lobes, basal ganglia and temporal lobes as sites for schizophrenia *Schizophr. Bull.* 16:379-389 1990.

13. Buchsbaum M.S., Neuchterlein K.H., Haer R.J. et al. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *Br. J. Psychiatr.* 156:216–227, 1990.
14. Gur R.E. et al.: Brain function in psychiatric disorders III. Regional cerebral blood flow in unmedicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 42:329–344, 1985.
15. Early T.S., Reiman S.M., Alavi A. et al. Left globus pallidus abnormality in never medicated patients with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 84: 561–563 1987 cyt. za (12).
16. Kerwin R.W., Pilowsky L., The management of patients with schizophrenia in Murray I.C.P., Ell P.J. (ed.) *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone 1994, vol. I 608–612.
17. Gur R.E., Resnick S.M., Alavi A. et al. Regional brain function in schizophrenia. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 44: 119–125 1987.
18. Wolkin A., Jaeger J., Brodie J.D. et al. Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by PET. *Am J Psychiatr* 142: 564–571 1985.
19. Liddle P.F., et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J. Psychiatr* 160: 179–186 1992.
20. Kinichi Hisada (ed.) *An Atlas of Second Generation SPECT*. MARUZEN 1991.
21. Bernardo M., Parellada E., Catafau A., Lomena F. *SPECT imaging in Schizophrenic Patients*. X World Congress of Psychiatry Madrid 1996.
22. Ganguli R. et al. *Memory Function and Cerebral Physiology in Schizophrenia*. 36. X World Congress of Psychiatry. Madrid 1996.
24. Veznedaroglu B. et al. *Schizophrenic Syndromes; CBF, Neurologic Soft Signs and IQ*. X World Congress of Psychiatry. Madrid 1996.
25. Farde L., Halldin C., Stone-Elander S., Sedvall G. PET analysis of human dopamine receptor subtypes using 11 C-SCH23390 and 11-C raclopride. *Psychopharmacology* 92; 278–284 1987.
26. Farde L., Wiesel F.A., Nordstrom A.L., Sedvall G. D-1 and D-2 dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology*: S28-S31 1989.
27. Sedvall G. *PET Imaging of D₁ Dopamine Receptors in Schizophrenia*. X World Congress of Psychiatry. Madrid 1996.
28. Weinberger D.R., Berman K.F., Suddath R., Fuller-Torrey E. 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: 890–897 1992.
29. Crawley J.C., Crow T.J., Johnstone E.C. et al. Dopamine D-2 receptors in schizophrenia studied in vivo. *Lancet* II: 224 1986.
30. Farde L., Wiesel F.-A., Stone Elander S. et al. D-2 dopamine receptors in drug naive schizophrenic patients – a PET study with 11-C raclopride. *Arch. Gen. Psychiatry* 47:213–219 1990.
31. Martinot J.L., Paillere-Martinot M.L., Loc'h C. et al. Central D-2 receptors and negative symptoms of schizophrenia. *Brit. J. Psychiatr.* (cyt. za 24).
32. Maziere B., Maziere M. PET tracers for brain scanning w Murray I.C.P., Ell P.J. (ed.) *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone 1994, vol. I 519–534.
33. Farde L., Nordström A.L., Wiesel F.A., Pauli S., Halladin C., Sedvall G. PET analysis of central D-1 dopamine and D-2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to ekstrapyramidal side-effects. *Arch. Gen. Psychiatry* 49: 538–544 1992.
34. Sedvall G., Faede L. *Chemical Brain Anatomy in Schizophrenia*. *Lancet* 346:743, 1995.
35. Sedvall G. et al. *Brain Imaging of Neuroleptic Targets*. X World Congress of Psychiatry. Madrid 1996.
36. Kapur S. et al. *High Levels of Dopamine D-2 Receptors Occupancy with Low-Dose Haloperidol Treatment: a PET Study*. *Am. J. Psychiatry* 1996 Jul.; 153(7): 948–950.

37. Klemm E. et al. (123I) IZBM SPECT for imaging of striatal D₂ dopamine receptors in 56 schizophrenic patients taking various neuroleptics *AM. J. Psychiatry* 1996 Feb; 153(2): 183-90.
38. Vita A. et al. High Resolution SPECT Study of Regional Cerebral Blood Flow in Drug-Free and Drug Naive Schizophrenic Patients. *Am. J. Psychiatry* 152; 6, June 1995.
39. Vita A., Dieci M., Giobbio G.M., et al.: Stability of cerebral ventricular size from the appearance of the first psychotic symptoms to the later diagnosis of schizophrenia. *Biol. Psych.* 30:960, 1994.
40. Vita A., Dieci M., Caputo A. et al.: Cerebral Calcifications in Schizophrenia. X World Congress of Psychiatry. Madrid 1996.
41. Zipursky R.B. et al.: Volumetric MRI Assessment of Temporal Lobe Structures in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 1994, 35(8): 501).
42. Wolf S.S., et al.: Malformations of the septum pellucidum: Two Distinctive cases in association with schizophrenia. *J. Psychiatr Neurosci* 19(2):140, 1994.
43. Tiihonen J., Katila H., Pekkonen E., et al.: Cerebral Asymetry and Schizophrenia. X World Congress of Psychiatry. Madrid 1996.
44. Liddle P.: Is Psychomotor Poverty in Schizophrenia Reversible X World Congress of Psychiatry. Madrid 1996.
45. Lieberman J., Qualitative assessment of brain morphology in acute and chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 6:149, 1992.
46. Madsen A. et al.: Volumetric Measurement of Gray and White Substance and CSF in Schizophrenics and Normal Controls. X World Congress of Psychiatry. Madrid 1996.
47. Kawasaki Y. et al.: Event Related Potential and MRI Findings in Schizophrenia X World Congress of Psychiatry. Madrid 1996.
48. Meltzer H.Y., The role of serotonin in schizophrenia and the place of serotonin-dopamine antagonist antipsychotics. *J. Clin. Psychopharmacol* 1995; 15: 2S-3S.
49. Royston M.C., Simpson M.D.C. Post mortem neurochemistry of schizophrenia. W: Kerwin R., Dawbarn D., McCulloch J. Tamminga C, (wyd.) *Neurobiology and Psychiatry*. Cambridge University Press, 1991: 1-14 (cyt. za Frangou S., Murray R.M. Schizophrenia. Marin Dunitz 1996).
50. Liddle P.F. The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br. J. Psychiatry* 151: 145, 1987.