

Praca pogładowa**Review**

AGATA SZULC, NAPOLEON WASZKIEWICZ, LESZEK RUDZKI

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na zmiany strukturalne mózgu – przegląd badań neuroobrazowych*The impact of antipsychotics on brain structure – review of neuroimaging studies*

Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Badania obrazowe wykazują, że wśród pacjentów ze schizofrenią mogą występować zmiany strukturalne w mózgu. Zmiany te są obecne na początku choroby, mogą też ulegać progresji. Są to najczęściej: powiększenie komór bocznych mózgu i redukcja objętości istoty szarej specyficznych obszarów, zaznaczona szczególnie w górnym zakręcie skroniowym i w środkowych obszarach skroniowych (jądro migdałowe, hipokamp, zakręt przyhipokampowy). Mniej powtarzalne są wyniki badań dotyczących redukcji objętości płata czołowego i ciemieniowego. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych prawdopodobnie moduluje te zaburzenia. Najczęściej stwierdzoną zmianą po klasycznych lekach przeciwpsychotycznych jest powiększenie jąder podstawy. Natomiast atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą powodować ograniczenie utraty istoty szarej, postępującej wraz z rozwojem choroby. W badaniach obserwuje się nawet powiększenie objętości istoty szarej w niektórych strukturach (np. kora czołowa) po, raczej krótkoterminowej, terapii atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Z drugiej strony istnieje wiele danych potwierdzających związek leczenia przeciwpsychotycznego (zwłaszcza długoterminowego) ze zmniejszeniem objętości istoty szarej mózgu i powiększeniem komór bocznych. Trudno jest także odróżnić wpływ leków od efektów samego procesu chorobowego. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji mają wiele cech wskazujących na ich działanie neuroprotektcyjne, natomiast leki pierwszej generacji mogą wykazywać efekty neurotoksyczne. Ważny jest także czas leczenia – w dłuższej obserwacji działanie leków przeciwpsychotycznych może okazać się zupełnie inne niż w krótkiej. Badania prospektywne, m.in. wśród pacjentów z pierwszym epizodem choroby, jak dotąd nie dostarczają konkretnych dowodów na specyficzne działanie leków przeciwpsychotycznych.

ABSTRACT

Imaging studies among schizophrenic patients reveal brain structural alterations. These alterations are present at the beginning of the disease and they can also undergo further progression. The most characteristic changes are: lateral ventricular enlargement and decreased grey matter volume of specific areas, mostly in the superior temporal gyrus and in the middle temporal area (nucleus amygdaloideum, hippocampus, parahippocampal gyrus). Less repeatable are results of studies of decreased volumes of frontal and parietal brain lobes. Psychotropic drugs are believed to modulate these changes. The most common alteration after typical antipsychotic drugs is enlargement of basal nuclei. Atypical antipsychotic drugs may cause lesser decrease of grey matter volume, what is visible along with disease progression. Some studies even show increased volume of grey matter in some brain structures, rather after short-term atypical antipsychotic drugs therapy. On the other hand other data confirm correlation of antipsychotic treatment (particularly long-term treatment) with decrease of grey matter volume and lateral ventricular enlargement. It is also difficult to differentiate between antipsychotic drugs influence and consequences of the disease process. Second generation antipsychotics have some properties indicating their neuroprotective effects, and classical antipsychotics may exhibit neurotoxic effects. Time of treatment is also an important factor – long term observation of treatment may lead to completely different effects than short term observation. Prospective studies among patients in the first episode of treatment so far did not provide evidence of specific antipsychotic drugs effects.

Słowa kluczowe: schizofrenia, badania strukturalne mózgu, leki przeciwpsychotyczne

Key words: schizophrenia, brain structural studies, antipsychotic drugs

WSTĘP

Badania ośrodkowego układu nerwowego w schizofrenii trwają od ponad stu lat. Wraz z rozwojem nowoczesnych technik obrazowania mózgu mamy możliwość rejestrowania coraz bardziej subtelnych zmian, jakie w nim zachodzą pod wpływem różnych czynników, a w związku z tym uzyskujemy coraz więcej informacji na temat patofizjologii schizofrenii.

Zmian w mózgach osób chorych na schizofrenię zaczęto poszukiwać na przełomie XIX i XX wieku, najpierw w badaniach *post mortem*, potem także pneumoencefalograficznych. Erę nowoczesnych badań neuroobrazowych zainicjowała publikacja Johnstone i wsp. z 1976 roku. Od tego czasu w badaniach nad schizofrenią stosowano metodę tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego (MR) i inne, nowoczesne techniki. Wspomniana praca Johnstone i wsp. wykazała powiększenie komór bocznych w mózgu w grupie chorych na schizofrenię, powiązane z zaburzeniami funkcji poznawczych (Johnstone i wsp. 1976).

Najważniejsze informacje uzyskane przy pomocy badań MR wśród pacjentów chorych na schizofrenię to: powiększenie komór bocznych mózgu i redukcja objętości istoty szarej specyficznych obszarów, zaznaczona szczególnie w górnym zakręcie skroniowym i w środkowych obszarach skroniowych (jądro migdałowe, hipokamp, zakręt przyhipokampowy). Stwierdzano także redukcję objętości płata czołowego i ciemieniowego (Shenton i wsp. 2001). W najnowszym przeglądzie badań na temat zmian strukturalnych mózgu w schizofrenii potwierdzono zmniejszenie objętości/gęstości istoty szarej następujących obszarów: przedniego zakrętu obręczy, płatów czołowych (okolice środkowych i dolnych), a także płatów skroniowych, hipokampa, ciała migdałowatego, wzgórze i wyspy. Zmiany te mogą ulegać progresji wraz z rozwojem choroby (Shepherd i wsp. 2012).

Opisywane zmiany wiążą się z patofizjologią schizofrenii, ale część z nich może być konsekwencją leczenia przeciwpsychotycznego.

Wiadomo obecnie, że działanie leków przeciwpsychotycznych nie ogranicza się tylko do interakcji z receptorami dopaminergicznymi. Rozwój badań neuroobrazowych pozwolił na ocenę wpływu przyjmowania leków przeciwpsychotycznych bezpośrednio na zmiany strukturalne mózgu. Aktualnie dostępne są wyni-

ki dotyczące strukturalnych badań rezonansu magnetycznego, morfometrii (m.in. badań typu *voxel-based-morphometry*), oceniające objętość różnych struktur, całego mózgu, a także objętość/gęstość/ilość istoty szarej poszczególnych obszarów i całego mózgu.

Celem pracy jest przegląd dostępnych badań na temat wpływu leków przeciwpsychotycznych na zmiany objętości różnych struktur mózgu.

Jądra podstawy

Lang i wsp. (2001) potwierdzili doniesienia wynikające z badań *post mortem*, świadczące o tym, że jądra podstawy u pacjentów przyjmujących leki klasyczne są powiększone w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Okazało się, że po przestawieniu leczenia na olanzapinę objętość jąder podstawy ulegała zmniejszeniu i stała się porównywalna z grupą kontrolną (Lang i wsp. 2004). Dalsze prace potwierdziły różnice między lekami klasycznymi i atypowymi – działanie leków klasycznych wiąże się z reguły ze zwiększeniem objętości jąder podstawy, a leków atypowych – ze zmniejszeniem, chociaż nie zawsze (m.in. Deshmukh i wsp. 2005, Dazzan i wsp. 2005, Brandt i Bonelli 2008, Crespo-Faccorro i wsp. 2008, Ebdrup i wsp. 2011).

Na przykład w grupie pacjentów leczonych risperidonem stwierdzano powiększenie objętości istoty szarej jądra ogoniastego, co przypomina działanie leków typowych. Autorzy tłumaczą to większym powinowactwem risperidonu do receptorów D2, a także dużymi dawkami leku (ok. 6 mg/d) (Arrango i wsp. 2003). Podobne zmiany stwierdzano w modelach zwierzęcych w przewlekłej obserwacji (Andersson i wsp. 2002). W innym badaniu obserwowano zwiększenie objętości jąder podstawy u pacjentów z przewlekłą schizofrenią w porównaniu do pacjentów nieleczonych z pierwszym epizodem. Po rocznym okresie przyjmowania risperidonu objętości te nie uległy zmianie w obu grupach (Lang i wsp. 2001). Również po rocznej obserwacji w grupie pacjentów z pierwszym epizodem psychozy leczonych risperidonem i olanzapiną stwierdzano zmniejszenie objętości jądra ogoniastego (Crespo-Faccorro i wsp. 2008). Z kolei po ok. 6-miesięcznym leczeniu olanzapiną obserwowano zwiększenie objętości istoty szarej jądra ogoniastego (w dość małej grupie 10 pacjentów) (Okugawa i wsp. 2007), podobnie jak po ok. 3-miesięcznym leczeniu risperidonem (Glenthøj i wsp. 2007). Znacze-

nie może mieć długość leczenia – w trakcie krótkiej (ok. 40-dniowej) obserwacji pacjentów leczonych lekami atypowymi nie stwierdzono żadnych zmian w obrębie jądra ogoniastego (McClure i wsp. 2008), ale w innym badaniu – już po 3 tygodniach terapii (różne leki) zaobserwowano wzrost objętości prążkowania, co autorzy wiązali z odpowiedzią na leczenie (Chua i wsp. 2009).

Powiększenie objętości jądra ogoniastego po neuroleptykach typowych może być wynikiem zmian ultrastrukturalnych w neuronach prążkowania i zaburzeń w morfologii dendrytów korowych (Lieberman i wsp. 2005). Zmiany w jądrach podstawy po lekach mogą także wiązać się ze zwiększeniem przepływu krwi lub proliferacją receptorów – zwiększeniem ich gęstości i/lub wielkości, a także ze zmianami w zakresie aktywacji, regeneracji, hipertrofii czy też liczby synaps (Corson i wsp. 1999, Andersson i wsp. 2002, Szulc 2007). Niejasne są jednak różnice między działaniem leków przeciwpsychotycznych typowych i atypowych. Według najnowszego przeglądu badań (Ebdrup i wsp. 2012) zmiany objętości jąder podstawy – zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie – związane są raczej z działaniem leków II generacji.

Zmniejszenie objętości jąder podstawy wiąże się z uzyskaniem większej poprawy w zakresie objawów pozytywnych, pacjenci z powiększeniem jąder podstawy charakteryzują się gorszym przebiegiem choroby. Być może więc objętość ww. struktur moduluje również poziom odpowiedzi na leczenie, która 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 (Andersson i wsp. 2002, Arrango i wsp. 2003).

Zmiany objętości po leczeniu (zarówno lekami typowymi, jak i atypowymi) obserwowano także w samym prążkowie, ale autorzy wiążą to zjawisko z redukcją objawów pozytywnych, a nie z działaniem leków (Taylor i wsp. 2005).

Hipokamp

Dane dotyczące hipokampa są niejednoznaczne. Według wyników longitudinalnego badania wpływu leczenia olanzapiną (po przełączeniu z leków typowych) nie zanotowano zmian objętości hipokampa (Panenka i wsp. 2007). Badanie Chakos i wsp. (2005) wykazało, że objętość hipokampa generalnie była mniejsza wśród chorych z rozpoznaniem wczesnej schizofrenii, natomiast u osób leczonych lekami atypowymi objętość ta była większa w porównaniu do osób leczonych lekami typowymi (Chakos i wsp. 2005). W ok. 2-letniej obserwacji pacjentów leczo-

nych olanzapiną lub haloperidolem Mamah i wsp. nie zaobserwowali istotnych zmian objętości istoty szarej hipokampa, natomiast stwierdzili zmiany jego kształtu. Zmiany te były mniej zaznaczone w grupie leczonej olanzapiną (Mamah i wsp. 2012).

Z drugiej strony w grupie pacjentów z pierwszym epizodem choroby zaobserwowano zmniejszenie objętości hipokampa po 6 miesiącach terapii kwetiapiną (związane ze stosowaniem wyższych dawek) (Ebdrup i wsp. 2011).

Wyspa

Większa ekspozycja na leki (głównie klasyczne) była związana z powiększeniem objętości wyspy (w grupie pacjentów chorujących przewlekłe) (Pressler i wsp. 2005). Natomiast Dazzan i wsp. (2005) obserwowali odwrotne zjawisko, tzn. zmniejszenie objętości wyspy w grupie osób leczonych lekami przeciwpsychotycznymi I generacji (Dazzan i wsp. 2005).

Wzgórze

Badania dotyczące wzgórza wykazują najczęściej powiększenie objętości tej struktury. W jednym z badań stwierdzono początkowe niewielkie powiększenie wzgórza (być może związane z przewlekłym leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi I generacji), które uległo redukcji po zmianie leczenia na olanzapinę (Khorram i wsp. 2006). Również po dość krótkim okresie leczenia (8 tygodni, różne leki), obserwowano powiększenie objętości wzgórza (Deng i wsp. 2009). Z drugiej strony powiększenie objętości wzgórza obserwowano także wśród pacjentów leczonych lekami atypowymi (Dazzan i wsp. 2005). W badaniu Tomelleri i wsp. (2009) większa ekspozycja na leki atypowe korelowała z większą objętością wzgórza (Tomelleri i wsp. 2009).

Szyszynka

W trakcie rocznej obserwacji pacjentów z pierwszym epizodem choroby zaobserwowano zwiększenie objętości szyszynki, zwłaszcza po lekach wpływających wyraźnie na poziom prolaktyny (np. risperidon), co może być użytecznym biomarkerem oceny zaburzeń neurohormonalnych (MacMaster i wsp. 2007). Leki klasyczne również mogą powodować zwiększenie objętości szyszynki (Pariante i wsp. 2005).

Przedni zakręt obręczy

Wyniki dotyczące zakrętu obręczy są raczej niejednoznaczne. W badaniu przekrojowym w grupie pacjentów leczonych lekami klasycznymi Kopelman i wsp. (2005) zaobserwowali powiększenie „grubości” przedniego zakrętu obręczy (Kopelman i wsp. 2005). Natomiast w badaniu *follow-up*, po 2–3 latach

obserwacji w grupie osób z pierwszym epizodem choroby, leczonych różnymi lekami, obserwowano również korelację zwiększonej objętości przedniego zakrętu obręczy ze zwiększoną ekspozycją na leki typowe (co wiązało się z poprawą objawową), natomiast większa ekspozycja na leki atypowe wiązała się ze zmniejszoną objętością badanej struktury (McCormick i wsp. 2005). Również w badaniu przekrojowym grupy pacjentów z przewlekłą schizofrenią większa ekspozycja na leki typowe korelowała z większą objętością zakrętu obręczy (Tomelleri i wsp. 2009). Z drugiej strony stwierdzono także, że leki klasyczne mogą powodować zmniejszenie objętości tej struktury (Dazzan i wsp. 2005).

Kora mózgowa, istota szara, zmiany uogólnione, konkretne obszary korowe

Leki atypowe mogą mieć bardziej korzystny wpływ na istotę szarą mózgu.

W badaniu Garvera i wsp. (2005) po 4 tygodniach stosowania risperidonu i ziprasidonu zaobserwowano zwiększenie objętości istoty szarej, natomiast w grupie przyjmującej haloperidol i w grupie kontrolnej nie wykazano takich zmian (Garver i wsp. 2005).

Zaobserwowano również, że leczenie risperidonom i kłozapiną może się wiązać ze zwiększeniem objętości istoty szarej płatów ciemieniowych i potylicznych, a dodatkowo – w grupie osób leczonych kłozapiną obserwowano to zjawisko w płatach czołowych (Molina i wsp. 2005).

W krótkiej, 6-tygodniowej, obserwacji pacjenci leczeni risperidonom wykazywali powiększenie w zakresie istoty szarej zakrętów skroniowych górnego i środkowego, a zmniejszenie – w okolicy zakrętu prostego. Takich zmian nie obserwowano wśród osób zdrowych (Girgis i wsp. 2006).

Liebermann i wsp. stwierdzili w 2-letniej obserwacji postępujące zmniejszenie objętości istoty szarej mózgu w grupie pacjentów przyjmujących haloperidol, podczas gdy 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 (Lieberman i wsp. 2005). Jeśli progresja zmian w czasie jest naturalna, to można wysnuć wniosek, że olanzapina może ten proces hamować, a haloperidol – nie. Autor podkreśla, że neuroleptyki mogą wpływać zarówno na strukturę mózgu jako taką, jak też na neuroplastyczność – „*remodelling*” synaps, na neurogenezę i czynność komórek nerwowych, oraz mogą zaburzać przepływ krwi lub/i metabolizm tkanki mózgowej (Lieberman i wsp. 2005).

W interesującym badaniu, będącym kontynuacją klasycznej pracy Liebermanna i wsp. (2005), Thompson i wsp. (2009) w ciągu 12 miesięcy obserwowali, jak zmienia się objętość istoty szarej mózgu w czasie w zależności od typu leczenia – badano pacjentów leczonych haloperidolem i olanzapiną. Pacjenci byli badani w kilku odstępach czasowych – po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia. W grupie leczonej haloperidolem obserwowano postępującą utratę istoty szarej, początkowo w obszarach ciemieniowych i skroniowych, z czasem rozciągające się w kierunku obszarów czołowych. W grupie leczonej olanzapiną również stwierdzano redukcję istoty szarej, ale w mniejszym nasileniu; różnice były widoczne najbardziej w obszarach czołowych. Autorzy przypuszczają, że wyniki te mogą odzwierciedlać ewentualne właściwości neurotoksyczne (haloperidol) i neuroprotektoryjne (olanzapina) leków przeciwpsychotycznych, zaznaczają jednak, że badania neuroobrazowe nie są w stanie dać jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o źródło tych zmian (Thomson i wsp. 2009). Wyniki te potwierdzają badania na zwierzętach (Vernon i wsp. 2012). Również w modelach zwierzęcych schizofrenii wykazano, że wczesne podawanie risperidonu zapobiega zmianom strukturalnym mózgu (Piontkewitz i wsp. 2011).

W badaniu przekrojowym zaobserwowano natomiast, że stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych może być związane ze zmniejszeniem objętości takich struktur korowych, jak zakręt czołowy górny, środkowy, zakręt skroniowy górny i środkowy (Dazzan i wsp. 2005).

Z drugiej strony istnieją dane potwierdzające brak wpływu neuroprotektoryjnego leków atypowych (kłozapina, olanzapina) na „grubość” kory mózgowej (Mattei i wsp. 2010).

McClure i wsp. stwierdzili z kolei, że zmiany, jakie zachodzą z biegiem czasu u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne, są trudne do wyjaśnienia, a ich przyczyny są złożone, związane nie tylko z samym wpływem leczenia, ale też stanem klinicznym i innymi danymi (McClure i wsp. 2006).

Leki atypowe mogą również powodować zmiany w zakresie istoty białej – na przykład powiększenie objętości istoty białej płatów czołowych (Bartzikis i wsp. 2009), a także zwiększenie istoty białej w przedniej okolicy torebki wewnętrznej (Goghari i wsp. 2011) i w jądrach podstawy (Okugawa i wsp. 2007), a z drugiej strony – zmniejszenie objętości istoty białej w płatach ciemieniowych i potylicznych (Molina i wsp. 2005) oraz *corpus callosum* (Girgis i wsp. 2006).

Wydaje się, że dłuższe badania typu *follow-up* dostarczają raczej dowodów na „niekorzystne” działanie

leków na mózg, jednak trudno tu oddzielić efekt leczenia od zmian związanych z procesem chorobowym.

W trakcie długotrwałej obserwacji (do ok. 7 lat) ponad 200 pacjentów ze schizofrenią stwierdzono, że większa ekspozycja na leki przeciwpsychotyczne wiąże się z subtelną redukcją objętości całego mózgu, istoty szarej i białej (Ho i wsp. 2011). Należy zaznaczyć, że ponieważ obserwacja trwała od lat 90., większość używanych leków to były leki klasyczne. Jednak również po roku leczenia olanzapiną stwierdzano zmniejszenie objętości istoty szarej (Molina i wsp. 2007).

Z drugiej strony 5-letnia obserwacja pacjentów leczonych m.in. olanzapiną i kłozapiną wykazała, że leki te ograniczają postępującą utratę istoty szarej w płatach czołowych i skroniowych (van Haren i wsp. 2007).

PODSUMOWANIE

Leki przeciwpsychotyczne mogą ograniczać postępujące zmiany w mózgu w schizofrenii, chociaż dane te są nie do końca potwierdzone (Van Haren i wsp. 2012).

Metaanaliza z 2011 roku (Leung i wsp. 2011) dostarczyła pewnych dowodów na działanie leków przeciwpsychotycznych w początkowych stadiach schizofrenii. Porównano w sumie wyniki badań nigdy nieleczonych pacjentów ($n = 162$) z wynikami pacjentów leczonych (różnymi lekami, $n = 336$). Stwierdzono, że zaburzenia morfologiczne w obrębie obszarów czołowych, prążkowiec i obszarów limbicznych, a także skroniowych obecne są już na początku choroby, natomiast leki przeciwpsychotyczne mogą modyfikować te zaburzenia głównie w obrębie jąder podstwy i obszarów limbicznych (zwiększenie objętości), natomiast dane co do obszarów czołowych są niejasne (Leung i wsp. 2011).

Inna metaanaliza (Radua i wsp. 2012), porównująca pacjentów z pierwszym epizodem choroby przyjmujących leki i nigdy nieleczonych, wykazała, że leki przeciwpsychotyczne wpływają niekorzystnie na istotę szarą takich struktur, jak przedni zakręt obręczy i wyspa.

Możliwe mechanizmy działania leków na mózg, to, po pierwsze, stymulacja ścieżek zaangażowanych w plastyczność komórkową, a po drugie – działanie neuroprotektoryjne będące efektem wzrostu czynników neurotroficznych. Inne wytłumaczenie wiąże się z redukcją funkcji receptora glutaminergicznego NMDA w schizofrenii, co powoduje „odblokowanie” glutaminianu i uruchamia jego neurotoksyczne działanie w obwodach korowo-limbicznych. Neuroleptyki

atypowe mogą działać ochronnie przeciw ekscytotoksycznemu działaniu glutaminianu (Szulc 2007, Koprivica i wsp. 2011). Udowodniono też, że leki te antagonizują wolne rodniki (Chakos i wsp. 2005, Garver i wsp. 2005, Szulc 2007).

Inni badacze uważają, że neuroleptyki, w tym atypowe, działają neuroprotektoryjnie raczej poprzez wpływ na receptory D2 i D4, niż poprzez receptor NMDA, a także poprzez mechanizmy enzymatyczne i efekt stymulacyjny – na czynniki neurotroficzne (Bastianetto i wsp. 2006).

Istniały również podejrzenia, że leki klasyczne mogą działać neurotoksycznie. Nie obserwowano jednak bezpośrednich dowodów na to, że neuroleptyki powodują śmierć neuronów (Bustillo i wsp. 2004). Z drugiej strony haloperidol jest uważany za czynnik cytotoksyczny, zarówno wobec komórek nerwowych, jak i innych (prawdopodobnie z wyłączeniem nowo tworzących się komórek nerwowych). Takie jego działanie może być zależne od dawki, jednak trudno określić, jaki wpływ wywołują większe dawki leku przyjmowane przez miesiące czy lata (Schmitt i wsp. 2004, Nandra i Aqius 2012). W pracy przeglądowej z 2006 roku Dean podkreśla potencjalną toksyczność neuroleptyków konwencjonalnych, widoczną zwłaszcza w strukturach komórkowych, szczególnie w krótkim okresie działania. Toksyczność leków (np. wzrost uwalniania glutaminianu widoczny po podaniu haloperidolu) może prowadzić do nasilenia objawów niepożądanych z zakresu OUN, zwłaszcza późnych dyskinez. Dean zastrzega jednak, że wyniki uzyskiwane podczas badań na zwierzętach są trudne do przełożenia na wskaźniki dotyczące ludzi, szczególnie chorych na schizofrenię. Należy pamiętać, że na zmiany w schizofrenii może wpływać nie tylko sam proces chorobowy, ale też współchorobowość, stres, status socjoekonomiczny i przyjmowanie innych leków (Dean 2006).

W literaturze dostępne są także inne dane na temat neurotoksycznego działania leków klasycznych – na przykład haloperidol redukuje ekspresję BDNF w hipokampie i prążkowiec. Z drugiej strony są też dane na temat neuroprotektoryjnego efektu leków przeciwpsychotycznych (zwłaszcza atypowych). Efekt ten może się wiązać z ich wpływem na ścieżki zaangażowane w neuroplastyczność i neuroprotekcję MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-related kinase*), Akt kinase (*serine-threonine kinase*), Bcl-2 (B-cell lymphoma 2). Leki atypowe mogą powodować także wzrost ekspresji BDNF w mózgu i kulturach komórkowych (Hunsberger i wsp. 2009, Park i wsp. 2009). Leki atypowe prawdopodobnie mogą korzystnie wpływać na neurogenezę,

choć dane na ten temat są niejednoznaczne, w tym również nie są jasne różnice między lekami typowymi i atypowymi (Luo i wsp. 2005, Scherk i Falkai 2006, Fiore i wsp. 2008, Hunsberger i wsp. 2009, Keillhoff i wsp. 2010, Hu i wsp. 2012, Nandra i Aqius 2012).

Konradi i Heckers dokonali przeglądu zagadnienia wpływu leków antypsychotycznych na plastyczność neuronalną, koncentrując się przede wszystkim na haloperidolu. Okazało się, że haloperidol działa na neuroplastyczność głównie poprzez plastyczność synaptyczną, tzn. „reorganizuje” morfologię i liczbę synaps (Konradi i Heckers 2001). W badaniach na zwierzętach obserwowano także wzrost objętości hipokampa po zastosowaniu haloperidolu, co może świadczyć o tym, że haloperidol wpływa na procesy neuroplastyczności lub morfologię gleju. Natomiast wpływ leków neuroleptycznych na proliferację komórek pozostaje niejasny – wykazywano zwiększoną proliferację komórek nerwowych po olanzapinie i risperidonie, częściowo po haloperidolu, nie stwierdzano – po klozapinie. Wyniki badań były zróżnicowane w zależności od metody, obszaru i dawki leku (Schmitt i wsp. 2004).

Ostatnie dane potwierdzają jednak hipotezę na temat neuroprotekcijnego działania leków atypowych i neurotoksycznego – leków typowych (Koprivica i wsp. 2011, Nandra i Aqius 2012, Hu i wsp. 2012).

Podsumowując, bezpośredni wpływ leków przeciwpsychotycznych na zmiany mikrostrukturalne mózgu może zachodzić poprzez następujące mechanizmy, będące m.in. konsekwencją wpływu na neuroplastyczność i neurogenezę: 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), a także wpływ na ukrwienie (Konradi i Heckers 2001, Bustillo i wsp. 2004, Szulc 2007, Brandt i Bonelli 2008).

Można postawić hipotezę, że leki neuroleptyczne, poprzez różne mechanizmy, wpływają na zmiany morfologiczne mózgu w schizofrenii (m.in. powiększenie jąder podstawy – leki klasyczne), a także prawdopodobnie hamują progresję procesu utraty objętości istoty szarej różnych obszarów, działając neuroprotekcjnie (leki atypowe).

Potwierdzenia tych wniosków należałoby szukać w badaniach prospektywnych w schizofrenii. Istnieje niewiele prac przeglądowych podsumowujących wpływ leków przeciwpsychotycznych na zmiany strukturalne mózgu. Generalnie wnioski z nich płynące są niejed-

noznaczne. Z jednej strony w większości długoterminowych badań prospektywnych obserwuje się zmniejszenie objętości mózgu czy też niektórych struktur, a także powiększenie komór bocznych czy przestrzeni płynowych (Moncrieff i Leo 2010). Potwierdzono natomiast wpływ leków klasycznych na powiększenie jąder podkorowych (Navari i Dazzan 2009).

Z drugiej strony należy jednak zawsze brać pod uwagę wpływ samego procesu chorobowego na zmiany w mózgu w schizofrenii. W większości przypadków badania prospektywne prowadzone są w grupach pacjentów przyjmujących różne leki, a porównań dokonuje się w stosunku do osób zdrowych, a także osób nigdy nieleczonych. Udowodniono także, że zmiany w mózgu występują właśnie u osób nigdy nieleczonych, często na początku choroby. Zmiany pojawiające się wraz z czasem trwania choroby, i będące jej konsekwencją, są trudne do odróżnienia od zmian związanych tylko z leczeniem (Smieskova i wsp. 2009).

Niejasne są natomiast dane na temat długofalowego działania atypowych leków przeciwpsychotycznych. Należałoby dokonać prospektywnej obserwacji dwóch grup pacjentów z pierwszym epizodem psychozy, nigdy dotąd nieleczonych, i jednej z tych grup podawać leki, a drugiej – nie. Badania tego rodzaju są praktycznie niemożliwe. Długoterminowa obserwacja pacjentów ze schizofrenią zawsze jest bardzo trudna, na zmiany na przykład w badaniach neuroobrazowych może wpływać wiele czynników – nie tylko sam proces chorobowy i inne czynniki z nim związane, nie tylko leczenie, ale np. urazy, choroby współistniejące itd. Trudno jest także utrzymać jednolity schemat leczenia pacjentów, na przykład terapia jednym lekiem przeciwpsychotycznym, bez leków dodatkowych, w wieloletniej obserwacji.

Dlatego aby wyjaśnić dokładnie mechanizmy i skutki działania leków przeciwpsychotycznych na mózg osób chorych na schizofrenię, potrzebne są dalsze, prospektywne, długoterminowe badania, najlepiej w grupie osób z pierwszym epizodem choroby, z równoległą obserwacją porównywalnej grupy osób zdrowych.

PIŚMIENNICTWO

1. 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. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 143–151.
2. 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.
3. Bartzokis G, Po H. Lu, Stewart S, Oluwadara B, Lucas AJ, Pantages J i wsp. In-Vivo evidence of differential impact of typical

- and atypical antipsychotics on intracortical myelin in adults with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 September; 113 (2–3): 322–331.
4. Bastianetto S, Danik M, Mennicken F, Williams S, Quirion R. Prototypical antipsychotic drugs protect hippocampal neuronal cultures against cell death induced by growth medium deprivation. *BMC Neuroscience* 2006; 7, 28: 1–10.
 5. Bustillo J, Wolff C, Gutierrez AM, Dettmer TS, Cooper TB, Allan A i wsp. Treatments of rats with antipsychotic drugs: lack of an effect on brain N-acetyl aspartate levels. *Schizophr Res* 2004; 66: 31–39.
 6. Brandt GN, Bonelli RM. Structural neuroimaging of the basal ganglia in schizophrenic patients: a review. *Wien Med Wochenschr*. 2008;158 (3–4): 84–90.
 7. Chakos MH, Schobel SA, Gu H, Gerig G, Bradford D, Charles C i wsp. Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 24–31.
 8. Chua SE, Deng Y, Chen EY, Law CW, Chiu CP, Cheung C i wsp. Early striatal hypertrophy in first-episode psychosis within 3 weeks of initiating antipsychotic drug treatment. *Psychol Med*. 2009 May; 39 (5): 793–800.
 9. 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.
 10. Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Pérez-Iglesias R, Pelayo-Terán JM, Rodríguez-Sánchez JM, Tordesillas-Gutiérrez D i wsp. Effect of antipsychotic drugs on brain morphometry. A randomized controlled one-year follow-up study of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 Dec 12; 32 (8): 1936–1943.
 11. Dazzan P, Morgan KD, Ken Orr, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J i wsp. Different Effects of Typical and Atypical Antipsychotics on Grey Matter in First Episode Psychosis: the AESOP Study. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 763–774.
 12. Dean CE. Antipsychotic-associated neuronal changes in the brain: Toxic, therapeutic, or irrelevant to the long-term outcome of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 174–189.
 13. Deng M Y, McAlonan GM, Cheung C, Chiu PY, Law CW, Cheung V i wsp. A naturalistic study of grey matter volume increase after early treatment in anti-psychotic naïve, newly diagnosed schizophrenia. *Psychopharmacology*, October 2009, Volume 206, Issue 3: 437–446
 14. Deshmukh A, Rosenbloom MJ, De Rosa E, Sullivan EW, Pfefferbaum A. Regional striatal volume abnormalities in schizophrenia: effects of comorbidity for alcoholism, recency of alcoholic drinking, and antipsychotic medication type. *Schizophr Res* 2005 Nov 15; 79 (2–3): 189–200.
 15. Ebdrup BH, Skimminge A, Rasmussen H, Aggernaes B, Oranje B, Lublin H i wsp. Progressive striatal and hippocampal volume loss in initially antipsychotic-naïve, first-episodes schizophrenia patients treated with quetiapine: relationship to dose and symptoms. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 Feb;14 (1): 69–82.
 16. Ebdrup BH, Norbak H, Borgwardt S, Glenthøj B. Volumetric Changes in the Basal Ganglia after Antipsychotic Monotherapy: a Systematic Review. *Curr Med Chem*, w druku.
 17. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA i wsp. 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.
 18. Fiore M, Di Fausto V, Iannitelli A, Aloe L. Clozapine or Haloperidol in rats prenatally exposed to methylazoxymethanol, a compound inducing entorhinal-hippocampal deficits, alter brain and blood neurotrophins' concentrations. *Ann Ist Super Sanita* 2008; 44: 167–177.
 19. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD. Cerebral Cortical Gray Expansion Associated with Two Second Generation Antipsychotics. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 62–66.
 20. Girgis RR, Diwadkar VA, Nutche JJ, Sweeney JA, Keshavan MS, Hardan AY. Risperidone in first-episode psychosis: a longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 2006 Feb 15; 82 (1): 89–94.
 21. Glenthøj A, Glenthøj BY, Mackeprang T, Pagsberg AK, Hemmingsen RP, Jernigan TL i wsp. Basal ganglia volumes in drug-naïve first episode schizophrenia patients before and after short-term treatment with either a typical or an atypical antipsychotic drug. *Psychiatry Res* 2007 Apr 15; 154 (3): 199–208.
 22. Goghari VM, Lang DJ, Khorram B, Götz J, Vidorpe RA, Smith GN i wsp. Anterior internal capsule volumes increase in patients with schizophrenia switched from typical antipsychotics to olanzapine. *J Psychopharmacol* 2011 May; 25 (5): 621–629.
 23. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Feb; 68 (2): 128–137
 24. Hu X, Zhou H, Zhang D, Yang S, Qian L, Hung-Ming Wu i wsp. Clozapine protects dopaminergic neurons from inflammation-induced damage by inhibiting microglial overactivation. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012; 7: 187–201.
 25. Hunsberger J, Austin DR, Henter ID, Chen G. The Neurotrophic and Neuroprotective Effects of Psychotropic Agents. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11: 333–348.
 26. Johnstone E, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924–926.
 27. Keilhoff G, Grecksch G, Bernstein HG, Roskoden T, Becker A. Risperidone and haloperidol promote survival of stem cells in the rat hippocampus. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 151–162.
 28. Khorram B, Lang DJ, Kopala LC, Vidorpe RA, Rui Q, Goghari VM i wsp. Reduced thalamic volume in patients with chronic schizophrenia after switching from typical antipsychotic medications to olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006 Nov; 163 (11): 2005–2007.
 29. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic Drugs and Neuroplasticity: insights into the Treatment and Neurobiology of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 729–742.
 30. 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 Oct;162 (10): 1872–1878.
 31. Koprivica V, Regardie K, Wolff C, Fernalld R, Murphy JJ, Kambayashi J i wsp. Aripiprazole protects cortical neurons against glutamate toxicity. *Eur J Pharmacol* 2011; 651: 73–6.
 32. Lang DJ, Kopala LC, Vidorpe RA, Rui Q, Smith GN, Goghari VM i wsp. A MRI study of Basal Ganglia Volumes in First-Episode Schizophrenia Patients Treated with Risperidone. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 625–631.
 33. Lang DJ, Kopala LC, Vidorpe RA, Rui C. Reduced Basal Ganglia Volumes After switching to Olanzapine in Chronically Treated Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1829–1837.
 34. Leung M, Cheung C, Yu K, Yip B, Sham P, Li Q i wsp. Gray Matter in First-Episode Schizophrenia Before and After Antipsychotic Drug Treatment. Anatomical Likelihood Estimation Meta-analyses With Sample Size Weighting. *Schizophrenia Bulletin* 2011; vol. 37 no. 1: 199–211,
 35. Liberman JA, Tolleson GD, Charles C, Zipursky R. Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 361–370.
 36. Luo C, Xu H, Li XM. Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress. *Brain Res* 2005; 1063: 32–39.

37. MacMaster FP, El-Sheikh R, Upadhyaya AR, Nutche J, Rosenberg DR, Keshavan M. Effect of antipsychotics on pituitary gland volume in treatment-naïve first-episodes schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res* 2007 May; 92 (1–3): 207–10.
38. Mamah D, Harms MP, Barch D, Styner M, Lieberman JA, Wang L. Hippocampal shape and volume changes with antipsychotics in early stage psychosis illness. *Front Psychiatry* 2012; 3: 1–10.
39. Massana G, Salgado-Pineda P, Junqué C, Pérez M, Baeza I, Pons A i wsp. Volume changes in gray matter in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 111–117.
40. Mattai A, Chavez A, Greenstein D, Clasen L, Bakalar J, Stidd R i wsp. Effects of clozapine and olanzapine on cortical thickness in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010 January; 116 (1): 44–48.
41. McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR. Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2006; 148, 2–3: 121–132.
42. McClure RK, Carew K, Greeter S, Maushauer E, Steen G, Weinberger DR. Absence of regional brain volume change in schizophrenia associated with short-term atypical antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 2008, 98 (1)–3: 29–39.
43. McCormick L, Decker L, Nopoulos P, Ho BC, Andreasen N. Effects of atypical and typical neuroleptics on anterior cingulate volume in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005 Dec 1; 80 (1): 73–84.
44. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sánchez J i wsp. Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005 Dec 1; 80 (1): 61–71.
45. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sánchez J i wsp. Changes in cortical volume with olanzapine in chronic schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2007 Jul; 40 (4):135–139.
46. Moncrieff J, Leo J. A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychol Med* 2010 Sep; 40 (9): 1409–1422.
47. Nandra KS, Aqius M. The differences between typical and atypical antipsychotics: the effect on neurogenesis. *Psychiatr Danub* 2012; 24, Sup. 1: 95–99.
48. Navari S, Dazzan P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol Med* 2009 Nov; 39 (11): 1763–1777.
49. Okugawa G, Nobuhara K, Takase K, Saito Y, Yoshimura M, Kinoshita T. Olanzapine Increases Grey and White Matter Volumes in the Caudate Nucleus of Patients with Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2007; 55: 43–46.
50. Panenka WJ, Khorram B, Barr AM, Smith GN, Lang DJ, Kopal LC. A longitudinal study on the effects of typical versus atypical antipsychotic drugs on hippocampal volume in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007 Aug; 94 (1–3): 288–292.
51. Pariante CM, Dazzan P, Danese A, Morgan KD, Brudaglio F, Morgan C i wsp. Increased pituitary Volume in Antipsychotic-Free and Antipsychotic-Treated Patients of the AESOP First-Onset Psychosis Study. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1923–1931.
52. Park SW, Lee JG, Ha EK, Choi SM, Cho HY, Seo MK i wsp. Differential effects of aripiprazole and haloperidol on BDNF-mediated signal changes in SH-SY5Y cells. *Eur Neuropsychopharmacology* 2009; 19: 356–362.
53. Piontkewitz Y, Arad M, Weiner I. Risperidone administered during asymptomatic period of adolescence prevents the emergence of brain structural pathology and behavioral abnormalities in an animal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011 Nov; 37 (6): 1257–1269.
54. Pressler M, Nopoulos P, Ho BC, Andreasen NC. Insular cortex abnormalities in schizophrenia: Relationship to symptoms and typical neuroleptic exposure. *Biol Psychiatry* 2005 Feb 15; 57 (4): 394–398.
55. Radua J, Borgwardt S, Crescini J, Mataix-Cols D, Meyer-Lindenberg A, McGuire PK, Fusar-Poli P. Multimodal meta-analysis of structural and functional changes in first episode psychosis and the effect of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 2325–2333.
56. Scherk H, Falkai P. Effects of Antipsychotics on Brain Structure. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 145–150.
57. 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.
58. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1–52.
59. Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2012 Apr; 36 (4): 1342–1356.
60. Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J i wsp. The effects of antipsychotics on the brain: what have we learnt from structural imaging of schizophrenia? -a systematic review. *Curr Pharm Des* 2009; 15 (22): 2535–2549.
61. Szulc A. Leki antypsychotyczne pierwszej i drugiej generacji a zmiany morfologiczne i neurochemiczne w schizofrenii. Przegląd wyników badań rezonansu magnetycznego i spektroskopii protonowej. *Psychiatr Pol* 2007; 41: 329–338.
62. Taylor S, Christensen JD, Holcomb JM, Garver DL. Volume increases in striatum associated with positive symptom reduction in schizophrenia: A preliminary observation. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2005; 140: 85–89.
63. Thompson PM, Bartzokis G, Hayashi KM, Klunder AD, Lu PH, Edwards N i wsp. Time-Lapse Mapping of Cortical Changes in Schizophrenia with Different Treatments. *Cerebral Cortex* May 2009; 19: 1107–1123.
64. Tomelleri L, Jogia J, Perlini C, Bellani M, Ferro A, Rambaldelli G i wsp. Brain structural changes associated with chronicity and antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Dec; 19 (12): 835–840.
65. Van Haren NE, Hulshoff HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RCW, Collins DL i wsp. Focal Gray Matter Changes in Schizophrenia across the Course of the Illness: A 5-Year Follow-Up Study. *Neuropsychopharmacology* (2007) 32, 2057–2066.
66. Van Haren NE, Cahn W, Hulshoff HE, Kahn RS. Confounders of excessive brain volume loss in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Sep 20.
67. Vernon AC, Natesan S, Crum WR, Cooper JD, Modo M, Williams SC i wsp. Contrasting effects of haloperidol and lithium on rodent brain structure: a magnetic resonance imaging study with postmortem confirmation. *Biol Psychiatry*. 2012 May 15; 71 (10): 855–863. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.004.

Adres do korespondencji:

Dr hab. Agata Szulc

Pl. Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz

tel./faks: 85 7193977

e-mail: agataszulc@poczta.onet.pl