

Janusz Rybakowski

Wpływ leków psychotropowych na plastyczność neuronalną

The effect of psychotropic drugs on neuronal plasticity

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Koncepcje patogenetyczne i terapeutyczne zaburzeń psychicznych przeszły w ostatnich dekadach stopniową drogę od zaburzeń neuroprzebieżności synaptycznego w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) do zaburzeń plastyczności neuronalnej. W roku 1997 zaproponowano tzw. molekularną i komórkową teorię depresji, w myśl której w patogenezie depresji występują zaburzenia plastyczności neuronalnej o.u.n., takie jak atrofia komórek hipokampa, zmniejszenie ekspresji hormonów neurotroficznych oraz osłabienie neurogenezy, występujące pod wpływem czynników stresowych u osób z predyspozycją genetyczną. Leki przeciwdepresyjne przeciwdziałają tym procesom powodując zapobieganie „toksycznemu” działaniu hiperkortyzolemii na komórki hipokampa, zwiększoną ekspresję czynników neurotroficznych, głównie czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz wzrost neurogenezy.

Od kilku lat gromadzone są dowody dotyczące neuroprotektorycznych właściwości leków normotymicznych (głównie soli litu i walproinianów), co może mieć znaczenie w terapeutycznym działaniu tych leków w chorobie afektywnej dwubiegunowej. U podstaw takich właściwości leży prawdopodobnie wpływ tych leków na procesy związane z sygnalizacją wewnątrzkomórkową, takie jak układ fosfotydyloinozytoli, aktywność kinazy białkowej C, czynnika neuroprotektorycznego bcl-2 oraz kinazy syntetazy glikogenu 3-beta, jak również działanie wzmagające ekspresję BDNF oraz pobudzające neurogenezę. Wysuwane są przypuszczenia (głównie w odniesieniu do soli litu) o możliwości korzystnego ich działania w chorobach mózgu o etiologii neurodegeneracyjnej.

W ostatnich latach wysuwane są również przypuszczenia, że działanie na plastyczność neuronalną może mieć znaczenie w mechanizmie terapeutycznego działania leków neuroleptycznych, zwłaszcza neuroleptyków II generacji. Wiele badań wskazuje na działanie neuroleptyków typowych i atypowych na różne części mózgu. W trakcie długotrwałego stosowania, leki neuroleptyczne nowej generacji wykazują „oszczędzające” działanie na struktury mózgowie, a nawet mogą wywierać efekt neuroprotektoryczny. Można to wiązać z działaniem tych leków na szerokie spektrum objawów psychopatologicznych i z ich korzystnym wpływem na funkcje poznawcze.

Summary

Pathogenic and therapeutic concepts of psychiatric disturbances gradually evolved in recent decades from an abnormality of neurotransmission in central nervous system (CNS) to an abnormality of neuronal plasticity. In 1977, a molecular and cellular theory of depression was proposed, according to which, in the pathogenesis of depression disturbances of neuronal plasticity in CNS occur, such as atrophy of hippocampal cells, decrease of expression of neurotrophic hormones and impairment of neurogenesis, resulting from interaction of stress factors and genetic predisposition. Antidepressant drugs counteract these processes by preventing „toxic” action of hypercortisolemia on hippocampal cells, increasing expression of neurotrophic factors, mainly brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and stimulating neurogenesis.

The evidence of neuroprotective properties of mood-normalizing drugs (mainly lithium salts and valproates) which may contribute to the therapeutic activity of these drugs has been accumulated for many years. Such properties may be connected with the effect of these drugs on the processes of intracellular signalling such as phosphatidylinositol system, protein kinase C activity, neuroprotective factor bcl-2 and glycogen synthase kinase 3-beta, as well as stimulation of BDNF expression and neurogenesis. A supposition has been made (mainly for lithium salts) that these drugs may favourably influence neurodegenerative brain diseases.

In recent years, assumptions have also been made that an action on neuronal plasticity may be of importance in the mechanism of therapeutic action of neuroleptic drugs, especially those of second generation. Many studies point on the effect of typical and atypical neuroleptic drugs on different parts of the brain. In the course of long-term administration, new generation neuroleptic drugs exert „sparing” effect on brain structures and may even have a neuroprotective effect. This may be connected with an action of these drugs on a broad spectrum of psychopathological symptoms and with their favourable effect on cognitive functions.

Słowa kluczowe: plastyczność neuronalna, leki przeciwdepresyjne, leki normotymiczne, leki neuroleptyczne

Key words: neuronal plasticity, antidepressant drugs, mood-normalizing drugs, neuroleptic drugs

Wstęp

Koncepcje patogenetyczne i terapeutyczne zaburzeń psychicznych przeszły w ostatnich dekadach stopniową ewolucję od zaburzeń neuroprzeżyźnienia synaptycznego w ośrodkowym układzie nerwowym (oun) do zaburzeń plastyczności neuronalnej. Plastyczność neuronalną można zdefiniować jako procesy związane ze zdolnością mózgu do adaptacji czynnościowej i strukturalnej pod wpływem bodźców zewnętrznych i wewnętrznych. Drogę neurobiologiczną od neuroprzeżyźnienia do plastyczności neuronalnej można również wykazać na poziomie komórkowym: neuroprzeżyźnik działając na receptor uruchamia procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej doprowadzające do transkrypcji genów i, w konsekwencji, do ekspresji genów związanych z plastycznością neuronalną.

W roku 1997 zaproponowano tzw. molekularną i komórkową teorię depresji (Duman i wsp. 1997). W myśl tej teorii w patogenezie depresji istotną rolę odgrywają zaburzenia procesów plastyczności neuronalnej ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), takie jak atrofia komórek hipokampa, zmniejszenie ekspresji hormonów neurotropowych oraz osłabienie neurogenezy, występujące pod wpływem czynników stresowych u osób z predyspozycją genetyczną. Badacze niemieccy ostatnio zasugerowali wręcz, że depresja jako choroba może polegać głównie na depresji procesu neurogenezy w hipokampie (Kemperman i Kronenberg 2003). Spowodowało to stopniową metamorfozę poglądów na dominujący mechanizm terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych, który miałby głównie polegać na przywróceniu prawidłowych procesów neuroplastyczności. Z kolei wskazanie na znaczenie procesów plastyczności neuronalnej w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej stanowi bezpośrednią pochodną rezultatów badania własności farmakologicznych leków normotymicznych wykonanych

w ostatnich latach. W badaniach tych wykazano neuroprotektoryjne własności najważniejszych leków normotymicznych, związane prawdopodobnie z ich działaniem na procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej (Manji i Zarate 2002). W ostatnich latach pojawiają się również koncepcje postulujące znaczenie plastyczności neuronalnej w patogenezie schizofrenii i w mechanizmie działania leków neuroleptycznych (Frost i wsp. 2004). Istota tych procesów w schizofrenii nie jest jednak tak dobrze zdefiniowana jak w chorobach afektywnych.

W niniejszym przeglądzie przedstawione zostaną najważniejsze informacje dotyczące wpływu na plastyczność neuronalną głównych leków psychotropowych: leków przeciw-depresyjnych, leków normotymicznych i leków neuroleptycznych.

Leki przeciwdepresyjne

Korzystne działanie leków przeciwdepresyjnych na plastyczność neuronalną obejmuje szereg zjawisk, takich jak m.in. zapobieganie „toksycznemu” działaniu hiperkortyzolemii na komórki hipokampa, powodowanie wzrostu ekspresji czynników neurotrofowych oraz regenerację neurogenezy zahamowanej poprzez czynniki stresowe.

W latach 90. wykazano, że hipokamp jest strukturą mózgową niezwykle wrażliwą na działanie czynników stresowych. Ze względu na znaczną liczbę receptorów dla hormonów steroidowych, hipokamp spełnia istotną rolę w regulacji czynności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN), zwaną również osią stresu. Istotnym elementem reakcji stresowej jest zwiększenie stężenia glikokortykoidów. Długotrwałe działanie wysokich stężeń hormonów steroidowych może doprowadzać do atrofii komórek piramidowych C3 w hipokampie (McEwen, 1999). Przewlekłe pobudzenie osi PPN charakterystyczne dla długotrwałej reakcji stresowej występuje w depresji. W jednej z ostatnich prac dokonano zestawienia 13 badań, w których mierzono objętość hipokampa u chorych na depresję za pomocą metody rezonansu magnetycznego. W 8 z nich wykazano zmniejszenie objętości tej struktury przynajmniej po jednej stronie. Nie ma jednak wystarczających dowodów na to, że stwierdzane zmniejszenie objętości hipokampa jest następstwem depresji, a nie istniało już przed chorobą i stanowiło czynnik predysponujący do jej wystąpienia (Campbell i MacQueen 2005).

Badacze niemieccy opracowali nowy zwierzęcy model depresji na podstawie obserwacji ryjówki drzewnej (*Tupaia belangeri*). U zwierzęcia tego pod wpływem stresu psychospołecznego występuje szereg zmian behawioralnych i neurobiologicznych przypominających depresję, a jednym z elementów tego procesu jest zmniejszenie objętości hipokampa (Fuchs i Flügge 2002). W mechanizmie działania przeciwdepresyjnego istotna rola przypada więc zapobieganiu lub odwracaniu atrofii hipokampa przez leki przeciwdepresyjne, poprzez regulację aktywności osi stresu, m.in. zmniejszanie hiperkortyzolemii i zapobieganie jej toksycznemu działaniu na komórki hipokampa.

Pierwszym lekiem przeciwdepresyjnym, w stosunku do którego wykazano korzystne działanie na procesy plastyczności neuronalnej hipokampa, była tianeptyna.

Skuteczność przeciwdepresyjną i przeciwlękową tianeptyny, podobną w wielkości do skuteczności leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) wykazano w wielu kontrolowanych badaniach obejmujących znaczną liczbę pacjentów (Kasper i Olié, 2002). Mechanizm przeciwdepresyjnego działania tianeptyny był trudny do wyjaśnienia w kategoriach wpływu na neuroprzekaznictwo synaptyczne, ponieważ w badaniach farmakologicznych wykazano, że lek ten powoduje nasilenie wychwytu zwrotnego serotoniny i zmniejsza ilość tego neuroprzekaznika w przestrzeni synaptycznej (Datla i Curzon, 1993). Już na początku lat 90. stwierdzono, że u zwierząt laboratoryjnych tianeptyna zapobiega i odwraca atrofię neuronów piramidowych C3 w hipokampie występującą pod wpływem stresu lub stosowania kotrykoidów (Watanabe i wsp. 1992). W ostatnim czasie uważa się, że działanie to stanowi główny mechanizm odpowiedzialny za przeciwdepresyjny efekt tianeptyny.

Ostatnie lata przynoszą wiele dowodów wskazujących, że większość leków przeciwdepresyjnych, na zasadzie różnych mechanizmów, wywiera regulacyjne działanie na aktywność osi PPN. Regulacja działalności tej osi może w konsekwencji zapobiegać toksycznemu działaniu hiperkortyzolemii na komórki hipokampa, co może powodować jego atrofię. Potwierdzać by to mogły wyniki niedawnego badania klinicznego, w którym stwierdzono, że zmniejszenie objętości hipokampa wykazywało korelację z długością trwania depresji, która nie była leczona (Sheline i wsp. 2003).

Wśród czynników neurotrofowych największe zainteresowanie wzbudza obecnie czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor – BDNF). Neurotrofina ta ma wpływ na rozwój neuronów serotonergicznym, noradrenergicznym i dopaminergicznym (Altar i wsp. 1994, Mamounas i wsp. 1995, Sklair-Tavron i Eric 1995). BDNF odgrywa również ważną rolę w mechanizmach plastyczności związanych z procesami uczenia się i pamięci, wpływając m.in. na proces potencjalizacji długoterminowej (long-term potentiation – LTP) w hipokampie (Tyler i wsp. 2002, Yamada i wsp. 2002).

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że BDNF na zwierzęcych modelach depresji wykazuje działanie przeciwdepresyjne (Siuciak i wsp. 1997). Wykazano również, że leki przeciwdepresyjne powodują zwiększenie ekspresji BDNF w mózgu szczura (Linden i wsp. 2000). Ostatnie doniesienia wskazują jednak, że działanie leków przeciwdepresyjnych jest w tym zakresie zróżnicowane (Jacobsen i Mork 2004). Badania kliniczne zdają się również potwierdzać wpływ leków przeciwdepresyjnych na układ BDNF. Badacze japońscy (Shimizu i wsp. 2003) wykazali, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych powoduje wzrost stężenia BDNF w surowicy krwi. Natomiast Chen i wsp. (2001) w badaniach *post mortem* stwierdzili, że immunoreaktywność BDNF w tkance hipokampa jest istotnie wyższa u chorych na depresję otrzymujących leki przeciwdepresyjne, w porównaniu z pacjentami, którzy takich leków nie otrzymywali.

Leki przeciwdepresyjne mogą też przywrócić prawidłową neurogenezę uprzednio zahamowaną przez ekspozycję na sytuację stresową. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że zahamowanie proliferacji komórek hipokampa poprzez

działanie stresora, jakim było niemożliwe do uniknięcia uderzenie prądem (*inescapable shock*) może ulec odwróceniu po zastosowaniu fluoksetyny (Malberg i Duman 2003). Natomiast Alonso i wsp. (2003) efekt taki stwierdzili w odniesieniu do innych substancji wpływających na regulację reakcji stresowej, takich jak antagoniści kortykoliberyny czy wazopresyna. Niektórzy badacze uważają, że stymulacja procesu neurogenезy może stanowić niezbędny warunek dla uzyskania efektu przeciwdepresyjnego (Santarelli i wsp., 2003).

Badacze japońscy wykazali w badaniach eksperymentalnych, że oprócz hipokampa czynniki stresowe mogą powodować zmiany w głównej strukturze noradrenergicznej mózgu, jaką jest jądro sinawe (*locus coeruleus*), których następstwem jest degeneracja neuronów noradrenergicznych. Zmiany takie wykazano w zwierzęcym modelu depresji stworzonym przez tych badaczy. Stwierdzono, że u zwierząt takich podawanie leku przeciwdepresyjnego, imipraminy, powoduje wzrost gęstości zakończeń noradrenergicznych (Kitayama i wsp. 2004).

Leki normotymiczne

Spektrum farmakologicznego działania leków normotymicznych w chorobie afektywnej dwubiegunowej wykracza poza działanie przeciwdepresyjne i obejmuje efekt terapeutyczny stabilizujący oba bieguny psychopatologiczne tj. manię i depresję. Od kilku lat gromadzone są dowody dotyczące neuroprotekcyjnych własności leków normotymicznych (głównie soli litu i walproinianów, w mniejszym stopniu karbamazepiny), co może mieć znaczenie w terapeutycznym działaniu tych leków w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Istnieją dowody wskazujące, że w mechanizmie takiego działania wpływ tych leków na procesy plastyczności neuronalnej odgrywa istotną rolę. U podstaw takich własności leży prawdopodobnie działanie na procesy związane z sygnalizacją wewnątrzkomórkową, takie jak układ fosfatydyloinozytolu, aktywność kinazy białkowej C, czynnika neuroprotekcyjnego bcl-2 oraz kinazy syntetazy glikogenu 3-beta, jak również działanie wzmagające ekspresję BDNF oraz pobudzające neurogenезę.

Wpływ na układ fosfatydyloinozytolu (PI) będącym jednym z głównych systemów przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego stanowi prawdopodobnie podstawowy wspólny mechanizm działania klasycznych leków normotymicznych. Już kilkanaście lat temu wykazano hamujący wpływ jonów litu na różne składowe tego cyklu (Berridge i wsp. 1989). Efekt taki jest obecnie powszechnie znany, a lit stał się nawet elementem procedur dla badania aktywności tego układu. W ostatnich latach okazało się, że również inne leki normotymiczne mają znaczenie w regulacji aktywności układu PI, np. zarówno lit, jak i walproiniany powodują hamowanie transportu mio-inozytolu (O'Donnell i wsp., 2003). Ostatnio wykazano natomiast, że lit, walproiniany, jak również karbamazepina stymulują w modelu eksperymentalnym wzrost zakończeń nerwów czuciowych hamowany przez PI (Williams i wsp., 2002).

Zarówno lit jak i walproiniany powodują hamowanie aktywności kinazy białkowej C stanowiącą dalszy etap reakcji układu PI. Jednym z mechanizmów takiego

działania jest redukcja przez te leki istotnego dla działania enzymu substratu zwanego MARCKS (myristolated alanine-rich C kinase substrate). W następstwie takiego działania może dochodzić do stymulacji wzrostu neuronów (Manji i Chen 2002).

Jednym z niedawno odkrytych substancji białkowych wewnątrzkomórkowych, mających wybitne działanie neuroprotektoryjne jest białko bcl-2 (B-cell leukemia 2). Wzrost stężenia tego białka wiąże się z większą ochroną neuronów przed wpływem różnych czynników szkodliwych oraz regeneracją aksonów neuronalnych w ośrodkowym układzie nerwowym. W warunkach eksperymentalnych wykazano, że zarówno lit, jak i walproiniany powodują wzrost stężenia bcl-2, co może mieć znaczenie w ich terapeutycznym działaniu w chorobie afektywnej dwubiegunowej (Manji i Chen 2002). Długotrwałe stosowanie litu i walproinianu wywiera działanie protekcyjne na uszkodzenie komórek hipokampa wywołane stresem (glikokortykoidami). Istnieją przesłanki do przypuszczeń, że w działaniu tym istotną rolę odgrywa czynnik BAG-1 (bcl-2 associated athanogene). Ostatnio stwierdzono, że sole litu w warunkach *in vivo* powodują regenerację komórek zwoju siatkówki i że w działaniu tym główną rolę odgrywa stymulacja przez lit układu bcl-2 (Huang i wsp. 2003).

W licznych badaniach eksperymentalnych wykazano zwiększenie ekspresji BDNF oraz jego receptora w mózgu zwierząt laboratoryjnych pod wpływem stosowania jonu litu (Angelucci i wsp., 2003, Fukumoto i wsp., 2001, Hashimoto i wsp., 2002). Wykazano, również związek między systemem BDNF a bcl-2, który jest prawdopodobnie mediatorem regenerującego działania BDNF w o.u.n. Działanie litu na układ BDNF może być związane z mechanizmem profilaktycznego efektu tego jonu w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Mogłyby to potwierdzać wyniki naszego ostatniego badania farmakogenetycznego, w którym wykazano związek między jakością efektu profilaktycznego litu, a polimorfizmem genu BDNF w grupie 88 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących lit w celach profilaktycznych przez okres ponad 5 lat (Rybakowski i wsp. 2005). Badania eksperymentalne wskazują również na zwiększenie ekspresji BDNF w mózgu pod wpływem walproinianów, aczkolwiek są one mniej liczne niż dotyczące litu (Fukumoto i wsp. 2001).

Badania nad litem wykazały, że stosowanie tego jonu powoduje zwiększenie neurogenezy u zwierząt laboratoryjnych (Chen i wsp., 2000). Istnieją również przesłanki kliniczne wskazujące, że pod wpływem podawania litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową może nastąpić zwiększenie objętości istoty szarej mózgu (Moore i wsp. 2000).

Ostatnio znacznym zainteresowaniem jako obiekt wpływu leków normotymicznych cieszy się enzym syntetaza kinazy glikogenu-3 (glycogen synthase kinase 3 – GSK-3). Enzym ten uczestniczy w wielu procesach sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Jest on np. ważnym elementem układu przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego WNT (wingless), pełniącego zasadniczą rolę w mechanizmie rozwoju mózgu oraz ma związek z procesami neurotrofowymi zachodzącymi przy udziale BDNF. Ogólnie, GSK-3 wywiera działanie wzmagające apoptozę neuronów (Gould i wsp. 2004). Enzym ten odgrywa również patogenetyczną rolę w choro-

bach neurodegeneracyjnych: powoduje zwiększenie tworzenia amyloidu w chorobie Alzheimera (Carmichael i wsp. 2002) i wzmacnia toksyczne uszkodzenie mózgu w chorobie Huntingtona (Cedazo-Minguez i wsp. 2003). Na rolę zaburzeń GSK-3 w chorobach afektywnych, cechujących się cyklicznością przebiegu, wskazywać mógłby fakt, że u muszki owocowej enzym podobny do GSK-3 pełni rolę w regulacji biologicznych rytmów okołodobowych (Martinek i wsp. 2001).

Od kilku lat wiadomo, że lit jest silnym bezpośrednim inhibitorem aktywności GSK-3 (Stambolic i wsp. 1996). Ostatnio wykazano również, że długotrwałe stosowanie litu u zwierząt laboratoryjnych powoduje wydłużenie zegara biologicznego i że efekt ten ma związek z hamowaniem aktywności GSK-3 (Iwahana i wsp. 2004). Tak więc wpływ na GSK-3 może odgrywać rolę w normotymicznym i regulującym zaburzone rytmy biologiczne działaniu litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Benedetti i wsp. (2005) stwierdzili asocjację między jakością działania profilaktycznego litu a polimorfizmem genu GSK-3 β . Zależności takiej nie udało nam się jednak potwierdzić w grupie pacjentów otrzymujących lit przez okres 5–27 lat (średnio 15 lat), u których efekt profilaktyczny litu został szczegółowo określony (Szczepankiewicz i wsp. 2005). Hamujące działanie na GSK-3 stwierdzono również w odniesieniu do walproinianów, które na modelu doświadczalnym dojrzewającego neuronu wywierały nawet nieco silniejsze działanie w tym zakresie niż sole litu (Hall i wsp. 2002).

Poprzez hamowanie przez lit enzymu GSK-3 w warunkach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, lek ten mógłby powodować zmniejszenie tworzenia złogów amyloidowych w chorobie Alzheimera (De Strooper i Woodgett 2003) oraz zapobiegać rozwojowi uszkodzeń mózgu w chorobie Huntingtona (Wei i wsp. 2001). Pojawiły się więc sugestie na temat możliwości stosowania soli litu w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Huntingtona. Obecnie podejmowane są programy badawcze mające ustalić, czy u chorych długotrwałe przyjmujących lit istnieje mniejsze ryzyko wystąpienia otępienia typu alzheimerskiego oraz czy podawanie litu pacjentom z chorobą Huntingtona może wpłynąć na osłabienie dynamiki rozwoju choroby.

Leki neuroleptyczne

Wiele danych wskazuje, że zaburzenia procesów plastyczności neuronalnej mają znaczenie w patogenezie schizofrenii i mechanizmie działania leków neuroleptycznych. Koncepcja neurorozwojowa schizofrenii stanowiąca obecnie jedną z dominujących hipotez patogenetycznych tej choroby zakłada zaburzenia tych procesów uwarunkowane predyspozycją genetyczną oraz działaniem różnorodnych czynników szkodliwych we wczesnej fazie rozwoju. Wiele genów predyspozycji do schizofrenii zidentyfikowanych w ostatnich latach ma związek z procesami rozwoju mózgu i funkcjonowania synaps nerwowych. Dotyczy to m.in. takich genów jak gen neureguliny (Steffanson i wsp. 2002), gen dysbindyny (Straub i wsp. 2002) czy gen DISC-1 (*disrupted in schizophrenia*) (Miyoshi i wsp. 2003).

Konradi i Heckers (2001) dokonali przeglądu działania na procesy plastyczności neuronalnej typowego leku neuroleptycznego, jakim jest haloperidol. Doszli do wniosku, że lek ten powoduje stymulację procesów neuroplastyczności w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie poprzez fosforyzację białek i powodowanie ekspresji genów związanych z plastycznością neuronalną. Zmiany te dotyczą głównie struktur prążkowania i jądra półleżącego (*nucleus accumbens*). W strukturach tych haloperidol powoduje zwiększenie objętości tkanki mózgowej i wzrost połączeń synaptycznych.

Działanie leków neuroleptycznych na plastyczność neuronalną może mieć znaczenie w mechanizmie aktywności terapeutycznej tych środków. Natomiast jedną z przyczyn różnic klinicznych dotyczących działania leków neuroleptycznych typowych i atypowych może być ich preferencyjne powinowactwo do różnych struktur mózgowych. W dwóch pracach porównywano wpływ leków neuroleptycznych na przepływ mózgowy przy pomocy metody tomografii emisji pozytonowej (PET). Miller i wsp. (2001) porównując działanie haloperidolu i risperidonu wykazali, że haloperidol powodował większy wzrost przepływu w jądrach podstawy, natomiast risperidon działał bardziej na korę czołową. Podobne wyniki uzyskali Lahti i wsp. (2003) wykazując preferencyjny wpływ kłozapiny na korę czołową, w porównaniu z haloperidolem, działającym głównie na jądra podstawy mózgu. Przy zastosowaniu metody czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI) stwierdzono, że zmiana leczenia z haloperidolu na risperidon powoduje wzrost aktywności kory przedczołowej (Honey i wsp., 1999). U chorych z pierwszym epizodem schizofrenii długotrwałe stosowanie risperidonu nie powoduje zwiększenia objętości jąder podstawy obserwowanego przy przewlekłym podawaniu typowych leków neuroleptycznych (Lang długotrwałego wsp. 2001). Lieberman i wsp. (2003) dokonując pomiarów objętości istoty szarej mózgu za pomocą fMRI w takiej samej populacji chorych na schizofrenię, wykazali, że stosowanie olanzapiny w porównaniu z haloperidolem wywiera „oszczędzające” działanie na struktury mózgowie. Garver i wsp. (2003) wykazali zwiększenie objętości istoty szarej mózgu u chorych na schizofrenię otrzymujących risperidon lub zyprasydon, w porównaniu do leczonych haloperidolem, co wiązało się z lepszymi wynikami badań neurokognitywnych w pierwszych dwóch grupach chorych.

Korzystny wpływ leków neuroleptycznych, zwłaszcza atypowych, na plastyczność neuronalną wykazano również w badaniach eksperymentalnych oraz na modelach *in vitro*. Fumagalli i wsp. (2003) badali wpływ olanzapiny i haloperidolu na ekspresję BDNF w warunkach osłabionej aktywności glutaminergicznej (mającej prawdopodobnie znaczenie w patogenezie schizofrenii) i stwierdzili, że proces ten ulegał stymulacji przez olanzapinę, natomiast hamowaniu przez haloperidol. W innym badaniu wykazano, że kłozapina, w przeciwieństwie do haloperidolu, powodowała zwiększenie czynności bioelektrycznej w korze mózgowej, związanej ze wzrostem plastyczności synaptycznej poprzez stymulację receptora glutaminergicznego NMDA (Gemperle i wsp. 2003). Baskys i wsp. (2003) stwierdzili, że kwetiapina wywierała działanie neuroprotektoryjne na komórki hipokampa powodując ich dłuższe przeżycie po ekspozycji na działanie ekscytotoksyn. Ostatnio

wykazano również, że długotrwałe stosowanie risperidonu powoduje ekspresję genów dla czynników związanych ze wzrostem plastyczności neuronalnej w korze czołowej (Chen i Chen 2005).

Tak więc dane neurobiologiczne dotyczące działania leków neuroleptycznych na plastyczność neuronalną, aczkolwiek nieco słabiej zdefiniowane niż w odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych, zdają się wskazywać, że efekt ten może stanowić ważny komponent aktywności terapeutycznej leków neuroleptycznych.

Piśmiennictwo

1. Alonso R, Griebel G, Palone G, Stemmelin J, Le Fur G, Soubrie P: *Blockade of CRF (1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression*, Mol Psychiatry 2004;9: 278–286.
2. Angelucci F, Aloe L, Jiménez-Vasquez P, Mathé AA: *Lithium treatment alters brain concentrations of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor in rat model of depression*, Int J Neuropsychopharmacol. 2003; 6: 225–231.
3. Altar C.A., Boylan C.B., Fritsche M. et al: *The Neurotrophins NT-4/5 and BDNF augment serotonin, dopamine and GABAergic systems during behaviorally effective infusions to the substantia nigra*, Exp. Neurol. 1994; 130(1): 31–40.
4. Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A i wsp.: *Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP*, Neurosci Lett 2005; 376: 51–55.
5. Berridge MJ, Downes CP, Halley MR: *Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis*, Cell 1989; 59: 411–419.
6. Campbell S, MacQueen G. *The role of hippocampus in the pathophysiology of major depression*, J Psychiatry Neurosci 2004; 29: 417–426.
7. Carmichael J, Sugars KL, Bao YP, Rubinsztein DC: *Glucogen synthase kinase-3beta inhibitors prevent cellular polyglutamine toxicity caused by the Huntington's disease mutation*, J Biol Chem 2002; 277: 33791–33798.
8. Cedazo-Minguez A, Popescu BO, Blanco-Milan JM et al.: *Apolipoprotein E and beta-amyloid (1–42) regulation of glycogen synthase kinase-3beta*, J Neurochem 2003; 87: 1152–1164.
9. Chen M-L, Chen C-H.: *Microarray analysis of differentially expressed gene in rat frontal cortex under chronic risperidone treatment*, Neuropsychopharmacology 2005; 30: 268–277.
10. Chen G, Rajkowska G, Du F, Seraji-Bozorgzad N, Manji HK.: *Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium*. J Neurochem 2000; 75: 1729–1734.
11. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT.: *Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication*, Biol Psychiatry 2001; 50: 260–265.
12. Datla KP, Curzon G.: *Behavioral and neurochemical evidence for the decrease of brain extracellular 5-HT by the antidepressant drug tianeptine*. Neuropharmacology 1993; 32: 839–845.
13. De Strooper B, Woodgett J.: *Alzheimer's disease: mental plaque removal*. Nature 2003; 423: 392–93.
14. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ.: *A molecular and cellular theory of depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 597–606.
15. Frost DO, Tamminga CA, Medoff DR, Caviness V, Innocenti G, Carpenter W.: *Neuroplasticity and schizophrenia*. Biol Psychiatry 2004; 56: 540–543.
16. Fuchs E, Flügge G.: *Social stress in tree shrews: effect on physiology, brain function and behavior of subordinate individuals*. Pharmacol Biochem Behav 2002; 73: 247–258.

17. Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kahaya A, Yamawaki S.: *Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain*, *Psychopharmacology* 2001; 158: 100–106.
18. Fumagalli F, Molteni R, Roceri M i wsp.: *Effect of antipsychotic drugs on brain-derived neurotrophic factor expression under reduced N-methyl-D-aspartate receptor activity*.
19. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD.: *Cerebral gray expansion by atypical antipsychotics*, ACNP 42nd Annual Meeting, December 7–11 2003, San Juan, Puerto Rico, Scientific Abstracts, 112.
20. Gemperle AY, Enz A, Pozza MF, Luthi A, Olpe HR: *Effects of clozapine, haloperidol and iloperidone on neurotransmission and synaptic plasticity in prefrontal cortex and their accumulation in brain tissue: an in vitro study*. *Neuroscience* 2003, 117, 681–695.
21. Gould TD, Zarate CA, Manji HK.: *Glycogen synthase kinase-3: a target for novel bipolar disorder treatments*, *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 10–21.
22. Hall AC, Brennan A, Goold RG i wsp.: *Valproate regulates GSK-3-mediated axonal remodeling and synapsin clustering in developing neurons*, *Mol Cell Neurosci* 2002; 20: 257–270.
23. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM.: *Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activities TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate neurotoxicity*, *Neuropharmacology* 2002; 43: 1173–1179.
24. Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams S.C., Sharma T.: *Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 13591–13593.
25. Huang X, Wu D-Y, Cheng G, Manji H, Cheng DF.: *Support of retinal ganglion cell survival and axon regeneration by lithium through a bcl-2-dependent mechanism*, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 347–354.
26. Iwahana E, Akiyama M, Miyakawa K I wsp.: *Effect of lithium on the circadian rhythms of locomotor activity and glycogen synthase kinase-3 protein expression in the mouse suprachiasmatic nuclei*, *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2281–2287.
27. Jacobsen JP, Mork A.: *The effect of escitalopram, desipramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels*, *Brain Res* 2004, 1024, 183–192.
28. Kasper S, Olié JP: *A meta analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression*, *Eur Psychiatry* 2002; 17 (Suppl. 3): 331–340.
29. Kempermann G, Kronenberg G.: *Depressed new neurons – adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression*, *Biol. Psychiatry* 2003; 54: 499–503.
30. Kitayama IT, Otani M, Murase S.: *Contribution of the stress-induced degeneration of the locus coeruleus noradrenergic neurons to the pathophysiology of depression: a study on an animal model*, *Acta Neuropsychiatrica* 2004; 16: 190–199.
31. Konradi C, Heckers S.: *Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia*, *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 729–742.
32. Lang DJ, Kopala LC, Vidorpe RA i wsp.: *An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone*, *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 625–631.
33. Lahti AC, Holcomb HH, Weiler MA, Medoff DR, Tamminga CA.: *Functional effects of antipsychotic drugs: comparing clozapine with haloperidol*, *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 601–608.
34. Lieberman JA, Charles HC, Sharma T i wsp.: *Antipsychotic treatment effects on progression of brain pathomorphology in first episode schizophrenia*, *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 178S.
35. Malberg JE, Duman RS.: *Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment*, *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1562–1571.
36. Mamounas L.A., Blue M.E., Siuciak J.A., Altar C.A.: *Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain*, *Journal of Neuroscience* 1995; 15: 7929–7939.

37. Manji HK, Chen G.: *PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers*, Mol Psychiatry 2002; 7 Suppl 1: S46–56.
38. Martinek S, Inonog S, Manoukian AS, Young MW.: *A role for the segment polarity gene shaggy/GSK 3- α in the Drosophila circadian clock*: Cell 2001; 105: 769–779.
39. McEwen BS.: *Stress and hippocampal plasticity*, Annu Rev Neurosci 1999; 22: 105–122.
40. Miyoshi K, Honda A, Baba K et al.: *Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participated in neurite outgrowth*, Mol Psychiatry 2003; 8: 685–694.
41. Moore GJ, Babchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK.: *Lithium-induced increase in human brain grey matter*, Lancet 2000; 356: 1241–1242.
42. O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT, Hanstock CC, Ulrich M, Silverstone PH.: *Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myoinositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain*, Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13: 199–207.
43. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M i wsp.: *Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene*, Pharmacopsychiatry 2005 (w druku).
44. Santarelli L, Saxe M, Gross C et al.: *Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants*. Science 2003; 301; 805–809.
45. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC.: *Untreated depression and hippocampal volume loss*, Am J Psychiatry 2003; 160: 1516–1518.
46. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura K i wsp.: *Alterations in serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants*, Biol Psychiatry 2003; 54: 70–75.
47. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM.: *Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*, Pharmacol Biochem Behav 1997; 56: 131–137.
48. Sklair-Tavron L, Eric J.: *Opposing effects of morphine and the neurotrophins, NT-3, NT-4 and BDNF on locus coeruleus neurons in vitro*, Brain Research 1995; 702(1–2): 117–125.
49. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V et al.: *Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia*, Am J Hum Genet 2002; 71: 877–892.
50. Straub RE, Jiang Y, Maclean CJ et al.: *Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia*, Am J Hum Gen 2002; 71: 337–348.
51. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A et al.: *Lack of association of the glycogen-synthase-3 β gene polymorphism with prophylactic lithium response in bipolar patients*, Eur. Neuropsychopharmacology 2005 (w druku).
52. Wei H, Qin ZH, Senatorov VV et al.: *Lithium suppresses excitotoxicity-induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease*, Neuroscience 2001; 106: 603–612.
53. Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ.: *A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs*, Nature 2002; 17: 292–295.
54. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD.: *From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning*, Learn. Mem. 2002; 9: 224–237.
55. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T.: *Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory*, Life Sci. 2002; 70: 735–744.