

NEUROTOXICKÝ, NEUROPROTEKTIVNÍ ČI NEUROPLASTICKÝ ÚČINEK ANTIPSYCHOTIK?

souborný článek

Tomáš Kašpárek

Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno

Kontaktní adresa:

MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.
Psychiatrická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: tomas.kasparek@centrum.cz

SOUHRN

Kašpárek T. Neurotoxický, neuroprotektivní či neuroplastický účinek antipsychotik?

V současnosti získáváme množství údajů o tom, že antipsychotika mění morfologii mozku. Otázkou zůstává, proč ji mění, jaký je mechanismus této změny, jestli jde o změny žádoucí, tj. jde o projev ovlivnění klíčového patologického procesu, nebo zda jde o projevy nežádoucího účinku či o artefakty. Klíčovým rysem neuropatologie schizofrenie je redukce tloušťky kortexu daná redukcí neuropilu pyramidových buněk II. a III. kortikální vrstvy, které integrují kortikokortikální a thalamokortikální vstupy. Text shrnuje dosavadní literární údaje, které hodnotí vliv antipsychotik na morfologii mozku v animálních, post mortem i zobrazovacích studiích. Antipsychotika I. generace jsou neurotoxická, II. generace antipsychotik podporuje neuroplastické procesy. Neexistují však důkazy o tom, že by zasahovala do neuropatologických dějů schizofrenie, tj. že indukovaná neuroplasticita opravdu koriguje patologii schizofrenie. Vzorec neuropatologických změn schizofrenie – redukce neuropilu bez ztráty neuronů – však ponechává otevřenou možnost, že nalezneme léčbu, která povede k remodelaci lokálních neuronálních okruhů a k restituci normálních funkcí u schizofrenie.

SUMMARY

Kašpárek T. Neurotoxic, neuroprotective, or neuroplastic effects of antipsychotics?

At present, a large body of evidence suggests that antipsychotics change brain morphology. The question remains, what is the exact mechanism of this effect, if the changes are beneficial, that is they reflect the restitution of key pathological processes in the brain, or if they reflect adverse effects on the brain, or if they result from artifacts. The key feature of the neuropathology of schizophrenia is the cortical thickness reduction due to the neuropil reduction of pyramidal neurons in II. and III. cortical layers, where integration of cortico-cortical and thalamo-cortical inputs take place. This article reviews present-day evidence of the effect of antipsychotics on the brain morphology as comes from animal, post-mortem, and brain imaging methods. First-generation antipsychotics exert neurotoxic effect on brain morphology. The second generation of antipsychotics stimulates neuroplastic processes. There is, however, no evidence that they target the neuropathological changes in schizophrenia, that induced neuroplasticity in fact corrects the pathology of schizophrenia. The pattern of neuropathologic changes in schizophrenia – neuropil reduction without the loss of neurons – leaves the possibility opened that we may find a treatment leading to remodeling of local cortical circuits, and, consequently, to restitution of the functioning of our patients.

Podpořeno výzkumným záměrem
MSM0021622404 a grantem IGA
MZ ČR č. NR 9893-4

Klíčová slova: antipsychotika, neuropatologie, schizofrenie, morfologie.

Key words: antipsychotics, neuropathology, schizophrenia, morphology.

ÚVOD

V současnosti získáváme množství údajů o tom, že antipsychotika mění morfologii mozku. Otázkou zůstává, proč ji mění, jaký je mechanismus této změny, jestli jde o změny žádoucí, tj. jde o projevy ovlivnění klíčového patologického procesu, nebo zda jde o projevy nežádoucího účinku či o artefakty. Cílem tohoto článku je uvést konkrétní modely těchto možností a zvážit, zda v současné době existují data, která by přispěla k pochopení mechanismu vlivu antipsychotik na morfologii mozku. Než k tomu přistoupíme, je potřeba uvést několik údajů, které se týkají neuropatologie schizofrenie.

STRUČNÁ NEUROPATHOLOGIE SCHIZOFRENIE

V současné době nelze říci, že známe neuropatologii schizofrenie. Existují však data, která umožňují utvořit si o ní předběžný obraz, který – vzhledem ke značné pozornosti věnované tomuto tématu – budeme schopni v blízké budoucnosti upřesňovat. Studovány byly zejména kortikální oblasti, o kterých se předpokládá, že jsou spojeny s patogenezi schizofrenie (pro přehled viz literaturu²²).

Víme, že není přítomná glióza, známka neurodegenerace. V dorzolaterálním prefrontálním kortexu – oblasti, na kterou je ze zřejmých důvodů zaměřena největší pozornost – je přítomná redukce tloušťky kortexu, zejména jeho II. a III. vrstvy. Tento nálezn však nejde na vrub numerické atrofie neuronů, je způsoben zvýšenou denzitou pyramidových neuronů, což je dáno zmenšením jejich těl a **redukcí neuropilu – dendritických trnů** pyramidových neuronů. Dendritické trny těchto buněk jsou hlavními receptory excitačních vstupů z kortikokortikálních a thalamokortikálních spojů, hlavním neurotransmiterem těchto synapsí je glutamát, a proto je zřejmé spojení mezi redukcí dendritických trnů a snížením glutamátergní transmise, redukcí glutamátergních receptorů, s následnou hypoaktivací pyramidových neuronů.

Dále jsou přítomny změny **GABA-ergních interneuronů**, zejména ve smyslu změn exprese některých proteinů, které jsou snad kompenzací redukce některých typů GABA receptorů v iniciálních segmentech axonů pyramidových neuronů III. vrstvy (tzv. GABA cartridges). GABA interneurony inervují několik pyramidových neuronů a umožňují synchronizaci jejich aktivity. Pyramidové neurony vysílají kolaterály ke GABA interneuronům, a proto mohou poruchy glutamátergní transmise vést i k poruchám funkce GABA buněk.

Kromě změn neuronů se v poslední době popisují i změny **glie** – jako např. redukce astroglie, oligodendroglie – což může mít význam pro poruchu výživy, metabolismu glutamátu, či pro abnormity traktů bílé hmoty.

Zdá se, že změny nejsou stejné ve všech kortikálních oblastech – což se dá předpokládat, cytoarchitektura není v celém kortexu uniformní. Redukce tloušťky kortexu, zejména v povrchních vrstvách, tj. v místech integrace kortikokortikálních spojů, se však zdá jednotícím nálezem ve studovaných oblastech, přítomným např. i v primární senzoričké kůře.^{52,56}

Nacházíme tedy změny kortikálních mikrookruhů a je těžké určit, co je příčinou a co kompenzací. Proto je lépe chápat schizofrenii jako **poruchu celých kortikálních mikrookruhů**, k jejichž dysfunkci může vést změna jakéhokoliv jejich prvku. Změny těchto lokálních okruhů pak mohou vést k abnormitám vzdálených spojů. Takovéto změny mohou být v pozadí abnormit **kortikokortikální integrace**.

Otázkou je, čím jsou dány základní neuropatologické změny u schizofrenie – redukce dendritických trnů pyramidových neuronů. Hypoteticky se nabízí možnost a) abnormity/redukce aferentace, tj. presynaptické změny,⁴⁰ b) postsynaptické změny, např. poruchy receptorů s inadekvátní tvorbou synapsí a zánikem spojů a trnů,²⁸ c) neschopnost pyramidových neuronů udržet dendritický strom, např. pro poruchy cytoskeletu,³ d) toxické vlivy, glukokortikoidy, např. vlivem stresu,⁴⁷ e) inaktivita/aktivita oblasti, resp. bohatostí stimulů,⁴ f) poruchy synaptické apoptózy,¹⁴ což je mechanismus neuroplasticity, tvorby paměti, který může být v pozadí náleznů progresse morfologických změn, nacházených zobrazovacími metodami – viz dále. Tyto otázky jsou důležité pro úvahy o vlivu antipsychotik na morfologii mozku.

NEUROPATHOLOGIE A ZOBRAZOVACÍ METODY

V dnešní době jsme schopni studovat morfologii mozku in vivo pomocí zobrazovacích metod, zejména pomocí zpracování obrazů magnetické rezonance. Jsme schopni měřit lokální hodnoty objemu šedé hmoty a získávat tak nepřímé informace o neuropatologii schizofrenie. Díky zobrazovacím studiím víme, že schizofrenie **není onemocněním pouze heteromodálního asociálního kortexu**, změny se nacházejí v podstatě v celém mozku.¹⁸ Některé studie naznačily možnost **progrese neuroanatomických změn** – bylo pozorováno, že konverze do psychózy je

spojená s progresí redukce ve frontálním a temporálním kortexu.^{42,68} Po první epizodě byl pozorován další pokles ve frontálním,^{10,48} temporálním^{10,21} a parietálním¹⁰ kortexu, negativní nálezy byly publikovány pro progresivní změny hipokampu.³¹ Progrese změn však byla pozorována i u chronicky nemocných – v dorzolaterálním prefrontálním kortexu, gyrus temporalis superior, thalamu, nc. caudatus.⁵⁹ Důležitým nálezem je, že **neuroanatomická progrese má funkční korelát**,⁴⁹ tj. s redukcí objemu kortexu dochází ke zhoršování jeho funkce. Progrese neuroanatomických změn je interpretována v kontextu **klinické deteriorace**.⁶

Otázkou však zůstává, zda progrese pozorovaná pomocí zobrazovacích metod odráží reálný patologický proces, nebo je dána artefakty.⁶⁷ Co může způsobovat progresi redukce šedé hmoty u schizofrenie? Navrženo bylo několik mechanismů: a) zvýrazněný synaptický pruning,²³ b) narušení pozdní myelinizace,¹ c) neuroplastická adaptace na prožitky psychózy,⁶⁷ d) synaptická apoptóza,¹⁴ e) neurotoxický efekt antipsychotik první generace (viz dále). Pokud tedy existuje určitý patologický proces v mozku, který zodpovídá za progresi neuroanatomických změn, je možné takovýto proces zvrátit a dosáhnout klinicky významné restituce neuroanatomie mozku u schizofrenie?

ZPŮSOBY VLIVU ANTIPSYCHOTIK NA MORFOLOGII MOZKU

Jak již bylo zmíněno v úvodu, způsobů, kterými antipsychotika mohou ovlivňovat anatomii mozku, je několik: a) specifické ovlivnění neuropatologie schizofrenie – antipsychotika normalizují morfologii a funkci kortikálních mikrookruhů a vedou tak ke klinicky významným změnám, b) vedlejší účinek – antipsychotika ovlivní anatomii mozku, aniž by ovlivnila neuropatologii nemoci, jejich klinický účinek není spojený se změnou morfologie, kterou vyvolají, c) nežádoucí účinek – antipsychotika mění morfologii mozku nežádoucími, negativním způsobem. Zejména v případě hodnocení morfologie pomocí zobrazovacích metod musíme navíc počítat i s vlivem artefaktů (tj. obraz ukazuje významné změny morfologie mozku bez toho, že by byla změněna), z nichž některé mohou být antipsychotiky navozeny (např. změny perfúze nebo obsahu vody se změnami magnetických vlastností tkáně). Dále se budeme věnovat pouze údajům o možném vlivu antipsychotik na neuropatologii schizofrenie.

Opravdu existují data, která naznačují, že antipsychotika mohou mít vliv na morfologii mozku. Důkazy pocházejí z animálních, post mortem a neurozobrazovacích studií. Ačkoliv existuje dostatečné množství důkazů pro účinek antipsychotik (zejména klasických neuroleptik) na morfologii bazálních ganglií,¹⁶ důkazů pro vliv antipsychotik na kortikální oblasti, které jsou klíčové pro pochopení, zda a jak ovlivňují antipsychotika patofyziologické procesy schizofrenie, existuje velmi málo. Dokonce i změny morfologie bazálních ganglií způsobené antipsychotiky se zdají odlišné od toho, co bychom očekávali, kdyby jejich vliv vedl k restituci neuropatologie schizofrenie.¹⁶

Plasticita mozku a antipsychotika

Současné údaje naznačují, že antipsychotika první a druhé generace mohou mít odlišný vliv na plasticitu mozku. Bylo prokázáno, že **antipsychotika první generace**, zejména haloperidol, jsou **neurotoxická** – snižují hladiny neurotrofních faktorů^{44,45} a indukují apoptózu.^{58,65} Navíc nebyl prokázán žádný pozitivní vliv antipsychotik první generace na neurogenezi.^{15,35,54,63,64} **Antipsychotika druhé generace** ve srovnání s první generací **indukují neurogenezi**,^{25,63} **brání jejímu poklesu** vlivem toxických nox^{5,33,34,69} a mají **antiapoptotické účinky**.^{46,66} Léčba olanzapinem po dobu 28 dní zvýšila neurogenezi v hipokampu obdobně jako fluoxetin,²⁵ olanzapin též vedl k proliferaci v prefrontálním kortexu – spíše než neuronální však proliferace endotelu a glie.⁶⁴ Pozitivní efekt byl prokázán též pro risperidon,⁶³ paliperidon³⁹ a quetiapin.³³ Oproti očekávání nebyl nalezen jakýkoliv vliv clozapinu na neurogenezi.^{15,54} Olanzapin a risperidon vedly k **restituci snížených hladin BDNF a NGF** po podávání haloperidolu krysám.^{44,45} U pacientů doposud neléčených antipsychotiky byla pozorována redukce hladin NGF, po léčbě risperidonom došlo k jejich zvýšení.⁴³

Antipsychotika a morfologie neuronů

Přímé pozorování vlivu antipsychotik na morfologii mozku v animálních experimentech přineslo vcelku inkonzistentní a heterogenní výsledky. První práce, které používaly běžnou světelnou mikroskopii, nenalezly změny neuronální morfologie v kortexu krys, kterým byl podáván perfenazin^{11,41} nebo haloperidol.²

Další studie již však důkazy o vlivu antipsychotik na morfologii mozku přinesly. **Redukce objemu šedé hmoty** mozku v levém parietálním kortexu makaků byla pozorovaná po 27 měsících léčby haloperidolem i olanzapinem.⁹ **Rozšíření V. kortikální vrstvy** v dorzolaterálním prefrontálním kortexu (BA 46) bylo pozorováno po 6měsíční expozici antipsychotikům.⁵¹ 6 měsíců podávání antipsychotik **nevedlo ke změnám neuronální denzity či počtu neuronů**,⁵¹ což bylo replikováno i novějšími studiemi podávající antipsychotika první i druhé generace po dobu jednoho roku makakům.²⁶ Pomocí elektronové mikroskopie je možné přímo studovat charakteristiky neuropilu. Některé studie pozorovaly **redukci dendritických trnů v VI. kortikální vrstvě** mediálního prefrontálního kortexu krys po podávání haloperidolu.^{2,24} Chronická expozice haloperidolu nebo clozapinu vedla ke zvýšení axodendritických symetrických, tj. inhibičních, synapsí a současně ke ztrátě asymetrických, tj. excitačních, synapsí VI. vrstvy mediálního prefrontálního kortexu krys.⁶² Administrace haloperidolu byla též spojena se zvýšenou GABA imunoreaktivitou v mediálním prefrontálním kortexu krys.⁶⁰ Tyto studie naznačují, že antipsychotika mohou **indukovat reorganizaci synapsí v VI. kortikální vrstvě, možná preferenčně inhibičních synapsí**.

Další studie podporují existenci **změn neuropilu** vlivem antipsychotik – ukazují redukci proteinů zapojených do tvorby a udržování dendritických trnů a synapsí. Změny cytoskeletu a proteinů dendritických trnů spojené s podáváním haloperidolu byly pozorovány u makaků: chro-

nická expozice vedla v mnoha kortikálních oblastech ke snížení spinophilinu, proteinu asociovaného s dendritickými trny, zvýšení fosforylace MAP2 (microtubule-associated protein 2), která vede ke snížení schopnosti stabilizovat dendritické mikrotubuly, nebyly pozorovány změny synaptofyzinu, proteinu asociovaného s presynaptickými vezikly.³⁰

Humánní post mortem studie však nenalezly významný vliv antipsychotik na morfologii kortikálních synapsí.^{16,17}

Antipsychotika a glie

Antipsychotika byla spojena i se změnami glie, i když opět ne zcela konzistentně. Léčba haloperidolem nebo olanzapinem vedla k redukci počtu gliových buněk v parietálním kortexu makaků,²⁶ specificky k **redukci astroglie**,²⁷ což bylo **spojeno s redukcí kortikálního objemu**. Další animální studie, která použila stejnou metodiku, se zaměřila na prefrontální kortex a ukázala přesný opak: 6měsíční expozice antipsychotikům první i druhé generace vedla ke **zvýšení hustoty gliových buněk VI. kortikální vrstvy a zvýšení tloušťky V. kortikální vrstvy** v dorzolaterálním prefrontálním kortexu (BA 46).⁵¹ Tato studie však hodnotila **kratší období expozice** než Konopaske et al. Přesto jsou výsledky studie Selemona et al. důležité, protože demonstrují možný korelát nálezu zvětšení kortikálních oblastí u schizofrenie v zobrazovacích studiích. V tomto kontextu je důležité, že **D2 receptory** jsou distribuovány **preferenčně v V. kortikální vrstvě** a mohou tak mít vztah k rozšíření této vrstvy v souvislosti s expozicí antipsychotikům.⁶¹

Zdá se tedy, že některé změny morfologie indukované antipsychotiky odrážejí určité rysy neuropatologie schizofrenie (redukce neuropilu po expozici haloperidolu, redukce tloušťky kortexu spojená s poklesem astroglie), a některé nálezy u schizofrenie tak mohou být artefaktem.

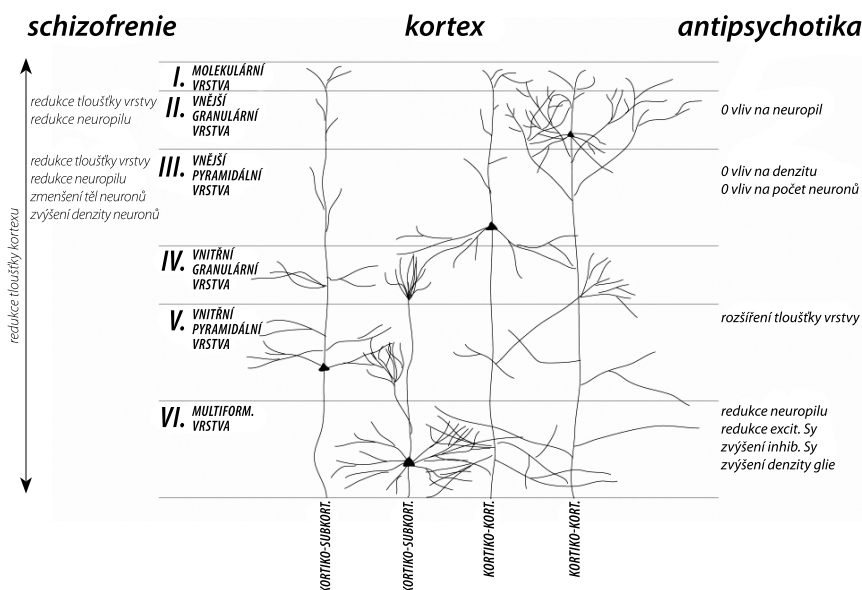
Jiné rysy změn morfologie spojené s antipsychotiky, jako je rozšíření kortikální tloušťky V. vrstvy, jdou proti změnám nalézaným u schizofrenie a mohlo by se tak zdát, že restituují základní neuropatologii nemoci (obr. 1). Bohužel však neexistují žádné důkazy pro to, že by jakékoliv antipsychotikum upravovalo klíčové rysy neuropatologie schizofrenie: **nebyly publikovány nálezy zvýšení hustoty dendritických trnů III. kortikální vrstvy po expozici antipsychotikům**. Takovýto důkaz je však velice obtížné získat, protože je obtížné modelovat neuropatologii schizofrenie v animálních modelech. Antipsychotika také mohou způsobovat jiné změny ve zdravém mozku, kde se projeví pouze nežádoucí či vedlejší účinky, a jiné změny v mozku nemocném, kde mohou převládat specifické antipsychotické účinky.

Neurotransmitterové systémy a morfologie mozku

Antipsychotika působí ovlivněním receptorů neurotransmiterů v mozku. Zjevně tedy existuje souvislost mezi změnami v neurotransmitterových systémech a morfologií mozku (viz např. výše zmíněná redukce dendritů a s tím spojený pokles glutamatergní transmise). V této souvislosti se zdají klíčové změny dopaminového a glutamátového systému.

Dopaminergní projekce vytváří synapse na dendritech pyramidových neuronů⁵⁵ i GABA-ergních interneuronů.⁵³ Tyto projekce mají **význam pro maturaci kortikálních okruhů**,²⁹ mají **neurotrofický účinek** – pokles jejich aktivity je spojen s redukcí dendritických trnů.⁸ Amfetaminová senzitivace, která vede k chronické dysregulaci dopaminového systému, je spojena s redukcí dendritických trnů pyramidových neuronů III. kortikální vrstvy.⁵⁰ Abnormality dopaminového systému tedy mohou přispívat k morfologickým změnám u schizofrenie.

Glutamátový systém je klíčový pro **vývoj centrálního nervového systému, neuroplasticitu**, je spojený i s neu-



Obr. 1. **Neuropatologie schizofrenie a vlivu antipsychotik.** Schizofrenie je provázána redukcí tloušťky kortexu, specificky II. a III. vrstvy, kde dochází k redukci neuropilu pyramidových neuronů, které vysílají kortikokortikální asociační spoje. Antipsychotika naopak mění infragranulární vrstvy, zvyšují tloušťku V. kortikální vrstvy a postihují konektivitu neuronů vysílajících kortikosubkortikální spoje. 0 = nepřítomnost vlivu, Sy = synapse

rotoxickými procesy (pro podrobný přehled viz literaturu^{19,28}). Jednou z vlivných teorií patogeneze schizofrenie je tzv. **glutamátová teorie**, která vychází z představy **hypofunkce NMDA receptorů**. Schopnost syntetizovat glutamát a funkčnost NMDA receptorů jsou klíčové pro množství synapsí, které je neuron schopen vytvořit. Aktivace NMDA receptorů také spouští neuroplastické děje, které vedou k tvorbě nových synapsí a remodelaci těch stávajících. Jejich excesivní stimulace však spouští neurotoxické děje, jejichž výsledkem je zánik neuronálních buněk. Hypofunkční NMDA receptory mohou vést ke snížené aktivitě inhibičních GABA interneuronů, které pak mohou nedostatečně tlumit aktivitu dalších pyramidových neuronů a v některých místech tak může docházet k excitotoxické aktivaci NMDA receptorů. Hypofunkční glutamátový systém, resp. NMDA receptory proto mohou být v pozadí morfologických změn u schizofrenie (redukce neuropilu a spojů mezi neurony) i podkladem progresivní redukce vlivem neurotoxicity.

Antipsychotika primárně ovlivňují dopaminový systém. I **po D2 blokáde** byly popsány **neuroplastické změny**, ukazuje se však, že k tomu dochází **zprostředkovaně přes glutamátový systém**. Je prokázáno, že **D2 blokáda aktivuje glutamátové receptory**. Dopaminergní neurony ve ventrální tegmentální oblasti i v substantia nigra jsou aktivovány projekcemi glutamátového systému, který je zpětnově inhibován dopaminergními vstupy. Antipsychotika tedy vedou pomocí D2 blokády ke zlepšování funkce glutamátového systému, jehož hypofunkce se zase podílí na abnormitách systému dopaminového.^{19,28}

Zobrazovací studie

Také zobrazovací studie ukazují, že antipsychotika mají vliv na morfologii mozku. Volumetrické studie demonstrovaly vliv klasických neuroleptik²⁰ stejně jako atypických antipsychotik³⁶ na bazální ganglia.

Co se týče vlivu na **kortikální oblasti**, existuje velmi **málo údajů**. Garver et al.¹² pozorovali **zvýšení celkového objemu šedé hmoty** o cca 20 ml (SD 11) u pacientů **lčených risperidonem nebo ziprasidonem** po dobu **28 dní**, zatímco žádné změny **nebyly** pozorovány u pacientů **lčených haloperidolem**. Lieberman et al.³² pozorovali **snížení míry poklesu objemu šedé hmoty** u pacientů s první epizodou schizofrenie **lčených olanzapinem oproti pacientům lčeným haloperidolem**. Molina et al.³⁸ sledovali po 2 roky pacienty doposud neléčené antipsychotiky, kteří začali užívat risperidon spolu s pacienty rezistentními k léčbě, kteří začali užívat clozapin. Léčba oběma antipsychotiky vedla ke zvýšení objemu šedé hmoty ve frontálních, parietálních a okcipitálních oblastech, objem šedé hmoty v temporálních oblastech a celkový objem byly zvýšeny pouze u pacientů lčených clozapinem.

Regionální specifita změn byla studována několika průřezovými i longitudinálními studiemi. Dazzan et al.⁷ hodnotili vliv různých antipsychotik na morfologii mozku v průřezové voxel-based morfometrické studii pacientů s první epizodou psychózy, kteří doposud nebyli lčení antipsychotiky (n = 22), kteří byli lčení antipsychotiky první (n = 32) nebo druhé generace (n = 30), nejčastěji olanzapinem (n = 21). Průměrná doba léčby byla 9 týdnů

pro atypická a 8 týdnů pro klasická neuroleptika. Projekt studující první epizody psychózy zahrnoval pacienty se schizofrenií nebo schizofreniformní psychózou, afektivní či jinou psychózou. Distribuce diagnostických kategorií v jednotlivých „terapeutických“ skupinách byla nenáhodná. Pacienti lčení klasickými neuroleptiky měli vyšší koncentraci šedé hmoty v bazálních gangliích a současně nižší koncentrace šedé hmoty v inzule, g. frontalis inferior (BA 47), superior a medialis (BA 6, 31), g. cinguli (BA 24), g. temporalis superior (BA 22) a prekuneu (BA 7) než pacienti doposud antipsychotiky neléčení. Pacienti lčení atypickými antipsychotiky měli vyšší koncentraci šedé hmoty v thalamu než neléčení pacienti. Přímé srovnání pacientů lčených klasickými neuroleptiky a atypickými antipsychotiky ukázalo redukci koncentrace šedé hmoty ve středním temporálním gyru (BA 21) u pacientů lčených klasickými neuroleptiky. Pro zjevnou diagnostickou heterogenitu však mohou rozdíly v morfologii odrážet spíše rozdíly v neurobiologii jednotlivých diagnostických jednotek než efekt rozdílných způsobů léčby.

Longitudinální studie 6týdenní léčby risperidonem malé skupiny pacientů s první epizodou schizofrenie doposud antipsychotiky neléčených (n = 15) ukázala malé zvýšení šedé hmoty v BA 39 (g. temporalis superior a medius).¹³ Autoři však neprovedli korekci efektu mnohočetného srovnání ve studii, která nebyla vedena apriorní anatomickou hypotézou, a proto je možné, že nalezené změny jsou falešně pozitivní. Další longitudinální studie 10 chronických pacientů lčených 12 týdnů antipsychotiky 2. generace nedetekovala žádné změny morfologie mozku.³⁷ Thompson et al.⁵⁷ provedli voxel-based morfometrickou analýzu dat části subjektů zahrnutých v longitudinální Liebermanově studii³² a zjistili, že subjekty lčené **haloperidolem** měly **oproti** pacientům lčeným **olanzapinem výraznější redukci šedé hmoty po 3 a 6 měsících** užívání, nebyly však **žádné rozdíly ve 12. měsíci**. Přitom nebyl přítomen rozdíl v klinických charakteristikách obou skupin v žádném z hodnocení. Zdá se tedy, že **z počátku je přítomná intenzifikovaná ztráta šedé hmoty závislá na medikaci, postupně však dochází ke kumulaci na medikaci nezávislých změn (tj. projevů vlastního patologického procesu) tak, že nezávisle na způsobu léčby dochází k obdobným morfologickým změnám při obdobném klinickém účinku. Efekt olanzapinu je tedy možné vidět jen v relativním „zpomalení“ změn ve srovnání s haloperidolem.**

ZÁVĚR

Některé zobrazovací studie ukázaly zvýšení objemu šedé hmoty či mírnější průběh progresu u schizofrenie při užívání atypických antipsychotik, což vedlo některé autory k optimistickým závěrům o neuroprotektivním účinku antipsychotik druhé generace. Studie využívající zobrazovací metody však samy o sobě takovýto závěr neumožňují. Často ukazují málo specifické informace o celkovém objemu šedé hmoty či o hrubých parametrech morfologie a z takovýchto informací nemůžeme říci, zda dochází k ovlivnění neuropatologie schizofrenie. Někde může dojít ke zvýšení objemu, např. jako důsledek vedlejšího

účinku, v celku pak můžeme najít stejný celkový objem šedé hmoty jako před zahájením léčby, přestože v mnoha oblastech dochází k redukci. Ani topograficky přesnější studie neumožňují rozhodnutí o neuroprotektu. Můžeme sice zjistit, zda dochází ke zpomalení progresu v oblastech spojených s patofyziologií schizofrenie, nemůžeme však říci, co se děje na úrovni neuropatologie. Důležité je také to, že neexistují zobrazovací studie, které by využívaly placebem kontrolovaný design.

Pomocí zobrazovacích metod tedy dokážeme říci jen to, že v souvislosti s medikací (některými) atypickými antipsychotiky dochází po určité době k méně výraznému poklesu šedé hmoty. Můžeme předpokládat, že v pozadí tohoto jevu je zpomalení redukce neuropilu kortikálních pyramidových neuronů, potažmo zpomalení diskonekce mozku, a můžeme předpokládat, že toto zpomalení má svůj odraz ve zpomalení klinické deteriorace či v zabránění chronifikace. Všimněme si ale, že jde pouze o předpoklady, byť teoreticky opodstatněné. Abychom byli schopni rozhodnout, zda tomu tak je, musíme interpretovat nálezy zobrazovacích metod v kontextu neuropatologických a animálních studií.

Existují důkazy pro to, že jsou antipsychotika první generace neurotoxická. Progresivní redukce šedé hmoty pozorovaná některými zobrazovacími studiemi tedy

může být zčásti dána expozicí antipsychotikům. Neexistují totiž zobrazovací studie, které by hodnotily přirozený, antipsychotiky neovlivněný průběh změn morfologie mozku u schizofrenie (průřezové studie hodnotí změny jen po krátkém wash-out – tj. jde o „drug-free“ studie). **Antipsychotika druhé generace** – některá více, některá méně – **nemají neurotoxické účinky**, naopak, zdá se, že **indukují neuroplastické mechanismy**. V animálních studiích se ukazuje, že mění architekturu kortexu. **Neexistují však důkazy o tom, že by zasahovaly do neuropatologických dějů schizofrenie, tj. že indukovaná neuroplasticita opravdu koriguje patologii schizofrenie.** Přesto je pro klinickou praxi důležitý fakt, že existují klinicky účinné látky, které nemají neurotoxický účinek, a proto bychom měli antipsychotika druhé generace preferovat.

I když tedy existují data naznačující přítomnost určitého efektu antipsychotik na morfologii mozku, přesný charakter tohoto vlivu není znám, a nemůžeme tedy uzavřít, že by byl efekt antipsychotik pozitivní ve smyslu úpravy základního vzorce neuropatologických změn schizofrenie. Tento vzorec – redukce neuropilu bez ztráty neuronů – však ponechává otevřenou možnost, že nalezneme léčbu, která povede k remodelaci lokálních neuronálních okruhů a k restituci normálních funkcí u schizofrenie.

LITERATURA

- Bartzokis G. Schizophrenia: Break-down in the well-regulated lifelong development and. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 672–683.
- Benes FM, Paskevich PA, Davidson J, Domesick VB. Synaptic rearrangements in medial prefrontal cortex of haloperidol-treated rats. *Brain Res* 1985; 348: 15–20.
- Benitez-King G, Ramirez-Rodriguez G, Ortiz L, Meza I. The neuronal cytoskeleton as a potential therapeutic target in neurodegenerative diseases and schizophrenia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004; 3: 515–533.
- Bryan GK, Riesen AH. Deprived somatosensory-motor experience in stump-tailed monkey neocortex: dendritic spine density and dendritic branching of layer IIIb pyramidal cells. *J Comp Neurol* 1989; 286: 208–217.
- Csernansky JG, Martin MV, Czeisler B, Meltzer MA, Ali Z, Dong H. Neuroprotective effects of olanzapine in a rat model of neurodevelopmental injury. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 83: 208–213.
- Davidson L, McGlashan TH. The varied outcomes of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 34–43.
- Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, McGuire PK, Mallett RM, Jones PB, Leff J, Murray RM. Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 765–774.
- Deutch AY, Jing D. Prefrontal cortical dopamine denervation decreases dendritic spine density in pyramidal neurons. *Schizophr Res* 2003; 60: 56–56.
- Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1649–1661.
- Farrow TF, Whitford TJ, Williams LM, Gomes L, Harris AW. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 713–723.
- Fog R, Pakkenberg H, Juul P, Bock E, Jorgensen OS, Andersen J. High-dose treatment of rats with perphenazine enanthate. *Psychopharmacology (Berl)* 1976; 50: 305–307.
- Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD. Cerebral cortical gray expansion associated with two second-generation antipsychotics. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 62–66.
- 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; 82: 89–94.
- Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 81: 47–63.
- Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1063–1069.
- Harrison PJ. The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 1999; 40: 87–99.
- Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 (Pt 4): 593–624.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry

- studies. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2233–2245.
19. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006; 20: 389–409.
 20. Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1430–1436.
 21. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, Yurgelun-Todd DA, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 766–775.
 22. Kasperek T. Prefrontal Morphology, Neurobiology and Clinical Manifestation of Schizophrenia. In: LoGrasso L, Morretti G. *Prefrontal Cortex: Roles, Interventions and Traumas*. New York: Nova Science Publishers; 2009: 1–48.
 23. Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 239–265.
 24. Klintzova AJ, Haselhorst U, Uranova NA, Schenk H, Istomin VV. The effects of haloperidol on synaptic plasticity in rat's medial prefrontal cortex. *J Hirnforsch* 1989; 30: 51–57.
 25. Kodama M, Fujioka T, Duman RS. Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 570–580.
 26. Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. Effect of chronic exposure to antipsychotic medication on cell numbers in the parietal cortex of macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1216–1223.
 27. Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Sweet RA, Pierri JN, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA. Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 759–765.
 28. Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther* 2003; 97: 153–179.
 29. Lewis DA. Development of the prefrontal cortex during adolescence: insights into vulnerable neural circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 385–398.
 30. Lidow MS, Song ZM, Castner SA, Allen PB, Greengard P, Goldman-Rakic PS. Antipsychotic treatment induces alterations in dendrite- and spine-associated proteins in dopamine-rich areas of the primate cerebral cortex. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 1–12.
 31. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 487–499.
 32. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 361–370.
 33. Luo C, Xu H, Li XM. Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress. *Brain Res* 2005; 1063: 32–39.
 34. Maeda K, Sugino H, Hirose T, Kitagawa H, Nagai T, Mizoguchi H, Takuma K, Yamada K. Clozapine prevents a decrease in neurogenesis in mice repeatedly treated with phencyclidine. *J Pharmacol Sci* 2007; 103: 299–308.
 35. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104–9110.
 36. Massana G, Salgado-Pineda P, Junque C, Perez M, Baeza I, Pons A, Massana J, Navarro V, Blanch J, Morer A, Mercader JM, Bernardo M. Volume changes in gray matter in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 111–117.
 37. 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: 29–39.
 38. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sanchez J, Sarramea F, Pascau J, Desco M. Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 80: 61–71.
 39. Nasrallah HA, Pixley S. The atypical antipsychotic paliperidone induces neurogenesis in the rat brain: a controlled study. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: S126–S127.
 40. Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1023–1028.
 41. Pakkenberg H, Fog R, Nilakantan B. The long-term effect of perphenazine enanthate on the rat brain. Some metabolic and anatomical observations. *Psychopharmacologia* 1973; 29: 329–336.
 42. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361: 281–288.
 43. Parikh V, Evans DR, Khan MM, Mahadik SP. Nerve growth factor in never-medicated first-episode psychotic and medicated chronic schizophrenic patients: possible implications for treatment outcome. *Schizophr Res* 2003; 60: 117–123.
 44. Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. Olanzapine counteracts reduction of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors in rat hippocampus produced by haloperidol. *Neurosci Lett* 2004; 356: 135–139.
 45. Pillai A, Terry AV Jr., Mahadik SP. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus. *Schizophr Res* 2006; 82: 95–106.
 46. Qing H, Xu H, Wei Z, Gibson K, Li XM. The ability of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol to protect PC12 cells against MPP⁺-induced apoptosis. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1563–1570.
 47. Radley JJ, Rocher AB, Miller M, Janssen WG, Liston C, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2006; 16: 313–320.
 48. Reig S, Moreno C, Moreno D, Burdalo M, Janssen J, Parellada M, Zabala A, Desco M, Arango C. Progression of

- brain volume changes in adolescent-onset psychosis. *Schizophr Bull* 2009; 35: 233–243.
49. Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 521–529.
 50. Selemon LD, Begovic A, Goldman-Rakic PS, Castner SA. Amphetamine sensitization alters dendritic morphology in prefrontal cortical pyramidal neurons in the non-human primate. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 919–931.
 51. Selemon LD, Lidow MS, Goldman-Rakic PS. Increased volume and glial density in primate prefrontal cortex associated with chronic antipsychotic drug exposure. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 161–172.
 52. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 805–818; discussion 819–820.
 53. Sesack SR, Bressler CN, Lewis DA. Ultrastructural associations between dopamine terminals and local circuit neurons in the monkey prefrontal cortex: a study of calretinin-immunoreactive cells. *Neurosci Lett* 1995; 200: 9–12.
 54. 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.
 55. Smiley JF, Williams SM, Szigeti K, Goldman-Rakic PS. Light and electron microscopic characterization of dopamine-immunoreactive axons in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1992; 321: 325–335.
 56. Sweet RA, Henteloff RA, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA. Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 374–389.
 57. Thompson PM, Bartzokis G, Hayashi KM, Klunder AD, Lu PH, Edwards N, Hong MS, Yu M, Geaga JA, Toga AW, Charles C, Perkins DO, McEvoy J, Hamer RM, Tohen M, Tollefson GD, Lieberman JA, Grp HS. Time-lapse mapping of cortical changes in schizophrenia with different treatments. *Cerebral Cortex* 2009; 19: 1107–1123.
 58. Ukai W, Ozawa H, Tateno M, Hashimoto E, Saito T. Neurotoxic potential of haloperidol in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidol. *J Neural Transm* 2004; 111: 667–681.
 59. Van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2057–2066.
 60. Vincent SL, Adamec E, Sorensen I, Benes FM. The effects of chronic haloperidol administration on GABA-immunoreactive axon terminals in rat medial prefrontal cortex. *Synapse* 1994; 17: 26–35.
 61. Vincent SL, Khan Y, Benes FM. Cellular distribution of dopamine D1 and D2 receptors in rat medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 1993; 13: 2551–2564.
 62. Vincent SL, McSparren J, Wang RY, Benes FM. Evidence for ultrastructural changes in cortical axodendritic synapses following long-term treatment with haloperidol or clozapine. *Neuropsychopharmacology* 1991; 5: 147–155.
 63. Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu FC. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res* 2002; 69: 72–79.
 64. Wang HD, Dunnivant FD, Jarman T, Deutch AY. Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1230–1238.
 65. Wei Z, Mousseau DD, Dai Y, Cao X, Li XM. Haloperidol induces apoptosis via the sigma2 receptor system and Bcl-XS. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 279–288.
 66. Wei Z, Mousseau DD, Richardson JS, Dyck LE, Li XM. Atypical antipsychotics attenuate neurotoxicity of beta-amyloid(25–35) by modulating Bax and Bcl-X(l/s) expression and localization. *J Neurosci Res* 2003; 74: 942–947.
 67. Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 553–558.
 68. Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Yucel M, Fornito A, McGorry PD. Progressive changes in the development toward schizophrenia: studies in subjects at increased symptomatic risk. *Schizophr Bull* 2008; 34: 322–329.
 69. Xu H, Chen Z, He J, Haimanot S, Li X, Dyck L, Li XM. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus* 2006; 16: 551–559.