

Piotr Wierzbiński, Antoni Florkowski

**UKŁAD CHOLINERGICZNY A SCHIZOFRENIA. POTENCJALNA  
TERAPEUTYCZNA ROLA AGONISTÓW CHOLINERGICZNYCH.  
CHOLINERGIC SYSTEM AND SCHIZOPHRENIA. A POTENTIAL  
THERAPEUTIC ROLE OF CHOLINERGIC AGONISTS.**

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Antoni Florkowski

**Streszczenie**

Układ cholinergiczny w schizofrenii odgrywa istotną rolę, nie tylko z powodu działań niepożądanych pojawiających się w wyniku stosowania leków przeciwpsychotycznych o wysokim powinowactwie do receptora muskarynowego. W ostatnim czasie wykazano istotną rolę przekąźnictwa cholinergicznego w patogenezie schizofrenii. W wyniku badań w których wykazano korzystny wpływ agonisty receptorów muskarynowych (xanomeliny) na zmniejszenie objawów psychotycznych w otępieniu typu Alzheimerowskiego zaczęto badać jej rolę w zaburzeniach psychotycznych, głównie w schizofrenii. W wielu doniesieniach wykazano istotny wpływ agonistów receptorów muskarynowych w terapii schizofrenii zarówno na objawy wytwórcze jak i objawy negatywne. Najlepiej przebadana wydaje się być xanomelina, która jest agonistą receptorów muskarynowych M1 i M4. Wyniki przedklinicznych badań oceniających wpływ xanomeliny na objawy psychopatologiczne schizofrenii są zgodne z teoretycznymi założeniami działania leku i stanowią istotne wyjście dla dalszych badań nad agonistami cholinergicznymi w schizofrenii.

**Summary**

Cholinergic system plays an important role in schizophrenia not only due to adverse effects of antipsychotics treatment. Recent studies have demonstrated an important role of cholinergic system in pathogenesis of schizophrenia. Due to the findings of the research in which patients with Alzheimer disease were treated with cholinergic agonists (xanomeline), studies on the efficacy of xanomeline in schizophrenia were started. In many studies was shown the significant effect of xanomeline in therapy on both the negative and positive syndromes of schizophrenia. Xanomeline, novel muscarinic agonist with relative selectivity for the M1 and M4 receptor, seems to be best studied. The preclinical data on the role of xanomeline in treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia are in accordance with theoretic presupposition of the drug's mechanism of action and lay the solid foundations for further research into cholinergic agonists in schizophrenia.

Słowa kluczowe: układ cholinergiczny, schizofrenia

Key words: cholinergic system, schizophrenia

Układ cholinergiczny budzi zainteresowanie z powodu roli jaką odgrywa w etiopatogenezie oraz farmakoterapii choroby Alzheimera. W przypadku schizofrenii układ cholinergiczny postrzegany jest przede wszystkim przez pryzmat niepożądanych działań leków stosowanych w farmakoterapii zwłaszcza tych o silnym działaniu na receptory układu cholinergicznego.

W ostatnim czasie liczba badań dotyczących układu cholinergicznego wzrosła głównie z powodu możliwego terapeutycznego działania agonistów cholinergicznym w schizofrenii. Ponadto wykazano, że w schizofrenii następuje spadek liczby receptorów muskarynowych i nikotynowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [1,2].

Głównym przekaźnikiem układu cholinergicznego jest acetylocholina. Jest to ester kwasu octowego i choliny, który powstaje przy udziale acetylotransferazy cholinowej. Cholina jest dostarczana do OUN przez krew skąd w drodze aktywnego transportu jest pobierana do neuronów. W minimalnym stopniu jest syntetyzowana w neuronach. Im bardziej nasilona jest aktywność cholinergiczna tym więcej choliny jest pobierane. Acetylocholina jest magazynowana w pęcherzykach synaptycznych i w wyniku depolaryzacji błony komórkowej jest uwalniana do przestrzeni synaptycznej. Katabolizm acetylocholin zachodzi poprzez działanie acetylocholinesterazy i butyrylocholinesterazy, które odpowiadają za reakcję hydrolizy. Acetylocholinesteraza zlokalizowana jest w OUN, natomiast butyrylocholinesteraza zlokalizowana jest w tkankach i narządach obwodowych m.in. w wątrobie. Ponadto obecność butyrylocholinoesterazy stwierdzono również w gleju. Powstała w wyniku działania tych enzymów cholina jest zwrotnie wchłaniana do neuronu wskutek aktywnego działania transportera dla choliny. W praktyce klinicznej nie stosuje się związku będącego inhibitorem presynaptycznego transportera dla acetylocholin. Powszechnie natomiast stosowane są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, noradrenaliny, dopaminy. [3]

W obrębie układu cholinergicznego wyróżnia się receptory muskarynowe i nikotynowe. Sklonowano pięć typów receptorów muskarynowych. Wszystkie są związane z białkiem G i posiadają siedem transbłonowych domen helikalnych [4]. W zależności od mechanizmu transdukcji sygnału wykazano dwie rodziny tych receptorów. Do pierwszej zaliczono receptory: M1, M3, M5, które aktywują białko Gq zapoczątkowując kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych związanych z fosfatydyloinozytolem. Do drugiej zaliczono receptory M2 i M4 związane z białkiem Gi oraz Go. Ich aktywacja powoduje zahamowanie aktywności cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Receptory te często występują jako autoreceptory i heteroreceptory, których pobudzenie hamuje uwalnianie neuroprzekaźników z neuronów [5]. Receptor M1 zlokalizowany jest głównie w korze, hipokampie, prążkowi. Uważa się, że receptor M1 zaangażowany jest w plastyczność neuronalną i powstawanie engramów pamięciowych. Receptory M2 posiadają zdolność hamowania uwalniania acetylocholin z nerwów cholinergicznym. Zlokalizowane są w pozazwojowych nerwach parasympatycznych. Ich obecność w zakończeniach presynaptycznych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego odgrywa istotną rolę w patogenezie hipertermii złośliwej, która jest wynikiem hipermetabolicznej odpowiedzi organizmu na anestetyki wziewne oraz sukcylocholinę. Lokalizacja receptora M3 to głównie mięśnie gładkie (m.in. przewód pokarmowy, drogi moczowe) oraz ślinianki. Rola ośrodkowych receptorów M3 nie została dokładnie poznana.

Wiele powszechnie stosowanych leków, zarówno przeciwdepresyjnych jak i przeciwpsychotycznych będących antagonistami receptora M1 i M3 powoduje szereg objawów niepożądanych pod postacią zaburzeń pamięci, zaburzenia widzenia, suchości błon śluzowych, zaparć, zatrzymania moczu. Ośrodkowe działania niepożądane po zastosowaniu tych leków pozwoliły wstępnie określić rolę jaką układ cholinergiczny odgrywa w funkcjonowaniu mózgu.

Receptory M4 zlokalizowane są w hipokampie, korze mózgowej, prążkowi, wzgórzu oraz mózdzku. Uważa się, że w prążkowi układ cholinergiczny za pośrednictwem receptorów M4 antagonizuje efekty działania receptora dopaminowego D1 co znajduje odzwierciedlenie w stosowanym antycholinergicznym leczeniu choroby Parkinsona. Receptory M5 rozmieszczone w niewielkiej ilości w stosunku do pozostałych receptorów (zarówno

obwodowo jak i ośrodkowo) i wydają się pośredniczyć w mechanizmie wazodylatacji naczyń mózgowych [6,7].

Receptory nikotynowe związane są z kanałem jonowym bramkowanym ligandem. Mają one budowę pentametryczną tzn. składają się z 5 podjednostek białkowych (każda ma cztery regiony transmembranowe), które budują określony kanał jonowy [8]. Poszczególne podjednostki mogą występować w różnych konfiguracjach w danym receptorze dlatego wyróżnia się szereg podtypów tych receptorów. Podjednostki alfa1, beta1 występują w mięśniach szkieletowych, podjednostki alfa2, alfa6 w neuronach. Większość receptorów zawiera podjednostki alfa 4 i alfa 7. W OUN receptory te wykrywa się w korze, hipokampie, substancji czarnej, wzgórzu, podwzgórzu, prążkowie, mózdzku, substancji czarnej, jądrach szwu i nakrywki. Obwodowe receptory nikotynowe występują głównie w mięśniach szkieletowych, nadnerczach i zwojach autonomicznych. Uważa się, iż receptory nikotynowe zaangażowane są w funkcje poznawcze (głównie pamięć operacyjną i uwagę). W przebiegu chorób neurodegeneracyjnych dochodzi do wyraźnego zmniejszenia ilości tych receptorów w korze i hipokampie. Galantamina jako inhibitor acetylocholinesterazy dodatkowo moduluje funkcje receptora nikotynowego poprawiając funkcje poznawcze. Uważa się również, że mutacje w genie kodującym podjednostkę alfa7 mogą predysponować do rozwoju schizofrenii w związku z koncepcją pozytywnej roli układu cholinergicznego, którego stymulacja może minimalizować objawy tej choroby. Interesującym wydaje się fakt, iż kazuistyczne opisy rodzinnej padaczki płata czołowego związane są z mutacją w podjednostkach alfa 4 i beta 2 receptora nikotynowego.[7,8,9]

Neurony cholinergiczne są zarówno interneuronami jak i układają się w dłuższe szlaki dające projekcje do szeregu struktur w OUN. Rozpoczynają się one w dwóch ośrodkach. Z ośrodka w pniu mózgu neurony cholinergiczne wstępująco docierają do podwzgórza, podstawnego przodomózgowia, wzgórza, ciała migdałowatego, hipokampa, substancji czarnej oraz jąder nakrywki. Istnieją również włókna cholinergiczne zstępujące do mózdzku, rdzenia przedłużonego oraz jąder nerwów czaszkowych. Należy podkreślić, że neurony cholinergiczne dochodzą również do jąder miejsca sinawego, co wskazuje na bezpośrednie interakcje w tym miejscu układu noradrenergicznego i cholinergicznego. Uważa się również, że w wielu rejonach mózgu neurony cholinergiczne towarzyszą monoaminergicznym.

Drugą istotną strukturą, z której wywodzą się neurony cholinergiczne jest podstawne przodomózgowie. Tam zlokalizowane jest jądro Meynerta oraz jądro środkowe przegrody. Stąd zstępujące projekcje włókien cholinergicznym docierają do ciała migdałowatego oraz hipokampa. Ważniejsze jednak wydają się być projekcje wstępujące do kory mózgu, ciała migdałowatego, przedniego zakrętu obręczy, opuszki węchowej. To właśnie degeneracja włókien cholinergicznym w jądrach przodomózgowia prowadząca do spadku unerwienia cholinergicznego jest jedną z teorii tłumaczących etiopatogenezę choroby Alzheimera. Pogłębiający się deficyt funkcji poznawczych koreluje ze stopniem utraty neuronów cholinergicznym. Stąd udowodniona skuteczność leków nasilających przekazywanie cholinergiczne. Na zwierzęcym modelu choroby Alzheimera wykazano, że substancje będące selektywnymi agonistami receptorów M1 mogą nie tylko zmniejszać nasilenie funkcji poznawczych, ale również wpływać na procesy leżące u podstaw tej choroby [10,11].

### **Wzajemne interakcje układu cholinergicznego z innymi neuroprzekaźnikami w OUN.**

Uważa się, że receptory muskarynowe układu cholinergicznego modułują transmisję dopaminergiczną i gabaergiczną. Wiadomo, że w schizofrenii zaburzone jest przekazywanie, zarówno dopaminergiczne jak i gabaergiczne [12].

Z punktu widzenia etiopatogenezy schizofrenii najbardziej istotne są interakcje układu cholinergicznego z neuronami dopaminergicznymi w korze mózgu, hipokampie, prążkowie i śródmózgowiu. Do kory mózgu i hipokampa większość włókien cholinergicznym dociera z

jądra Meynerta. Unerwienie dopaminergiczne w tych rejonach pochodzi z projekcji wstępujących włókien zawierających dopaminę powstających w pniu mózgu, głównie w brzuszonym polu nakrywki oraz istocie czarnej. Stąd przez podwzgórze neurony dopaminergiczne rozchodzą się do kory przedczołowej, podstawnego przodomózgowia, hipokampa, ciała migdałowatego, jądra półleżącego i prążkowie. Na aktywność neuronów dopaminergicznych układ cholinergiczny oddziałuje poprzez układ glutamatergiczny. Podstawową rolę odgrywają tutaj komórki piramidowe zlokalizowane w czterech z sześciu warstw kory mózgu. Głównym neuroprzekaźnikiem komórek piramidowych jest glutaminian. Komórki piramidowe przeważają w korze mózgu zwłaszcza w korze przedczołowej. Ponadto ich obecność w dużych ilościach wykazano w hipokampie. Przetwarzają one sygnały docierające do kory mózgu i generują odpowiedź na określone bodźce. Komórki piramidowe z różnych części kory są ze sobą połączone. Ponadto docierają również do nich sygnały przekazywane za pomocą m.in. neuronów dopaminergicznych, cholinergicznych, serotoninerdycznych. Powstaje skomplikowana sieć zależności układająca się w różne funkcjonalne pętle neuroprzekaźnikowe obejmujące swym zasięgiem korę i struktury podkorowe. Wszelkie dysfunkcje któregoś z układów mogą powodować określone objawy psychopatologiczne. Leki wpływające na określony przekaźnik (np. na acetylocholinę) mogą modyfikować sygnały docierające i wychodzące z komórek piramidowych a więc wpływać na odpowiedź przez nie generowaną. Moduluje to nasilenie określonych objawów psychopatologicznych. Może to mieć duże znaczenie w terapii zaburzeń psychicznych [12, 13].

Komórki piramidowe otrzymują sygnały hamujące od neuronów GABA-ergicdnych. W warunkach fizjologii neurony GABA-ergicdne hamując komórki piramidowe hamują również struktury podkorowe unerwiane przez włókna tych komórek, np. włókna glutamatergiczne docierające do prążkowie hamują neurony dopaminergiczne tam zlokalizowane. Wszelkie dysfunkcje w tym zakresie mogą spowodować wzrost transmisji dopaminergicznej i nasilenie objawów psychotycznych. Wykazano deficyt w zakresie funkcjonowania układu GABA-ergicdnego oraz nieprawidłowe funkcjonowanie receptorów NMDA w schizofrenii. Zaburzone funkcjonowanie receptora NMDA powoduje zmniejszenie ekspresji między innymi genu GAD67 kodującego dekarboksylazę kwasu glutaminowego, która katalizuje reakcję syntezy kwasu gamma aminomasłowego (GABA) przez dekarboksylację kwasu glutaminowego. Ekspresja tego enzymu warunkuje działanie neuronów GABA-ergicdnych. Ponadto obniżeniu ulega aktywność transportera GABA – GAT. Prowadzi to do spadku aktywności neuronów GABAergicdnych i nadekspresji receptora GABA-a na komórce piramidowej. Uważa się, że odhamowanie w wyniku tego neuronów piramidowych jest jednym z czynników rozwoju objawów negatywnych oraz nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii. Odhamowanie neuronów piramidowych niesie za sobą jeszcze jeden istotny skutek: powoduje zwiększenie aktywności neuronów dopaminowych w strukturach podkorowych. Nasilenie transmisji dopaminergicznej w tych strukturach obserwujemy w zaburzeniach psychotycznych.[14,15]. Neurony cholinergiczne natomiast działają pobudzająco na komórki piramidowe poprzez receptory M1 i M4, jednocześnie aktywują również neurony GABA-ergicdne poprzez receptory nikotynowe. Hipotetycznie więc działanie agonisty cholinergicznego na te receptory mogłoby aktywować komórki piramidowe i zmniejszać zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii.

W obrębie prążkowie neurony dopaminergiczne wpływają hamująco na neurony cholinergiczne. Neurony cholinergiczne aktywują z kolei neurony GABA-ergicdne, które wpływają hamująco na gałkę bładą, ale, co istotne, presynaptycznie hamują także aktywność neuronów dopaminergicznych. Głównymi receptorami cholinergicdnymi w prążkowie są receptory M1 i M4 a także receptor nikotynowy z podjednostką alfa-7. Zaburzenia

równowagi między układem dopaminergicznym, cholinergicznym i GABA-ergicznym są jedną z koncepcji etiopatogenetycznych choroby Parkinsona. Teoria ta potwierdza się w praktyce, kiedy stosowane leki antycholinergiczne zmniejszają nasilenie objawów pozapiramidowych powstałych w wyniku leczenia pacjenta chorego na schizofrenię lekami o dużym potencjale kataleptycznym [16].

### **Układ cholinergiczny a schizofrenia. Rola Xanomeliny.**

W schizofrenii wykazano obniżenie ekspresji receptorów nikotynowych i muskarynowych w obrębie hipokampa, kory czołowej, wzgórza i prążkowie [1,2]. Istotne wydaje się wykazanie, że u chorych na schizofrenię, w obrębie kory przedczołowej i prążkowie obniżona jest liczba receptorów M1 i M4. Stwierdzono obniżenie ekspresji receptora nikotynowego w korze czołowej (receptory te zawierały podjednostkę alfa-7) oraz obniżenie ekspresji receptora nikotynowego zawierającego podjednostki alfa4 i beta 2 w hipokampie. Funkcjonalny polimorfizm receptora nikotynowego alfa-7 może wiązać się z większą podatnością zachorowania na schizofrenię. Na podstawie powyższych danych można powiedzieć, że zaburzenia funkcji poznawczych i objawy negatywne schizofrenii mogą wynikać z dysfunkcji przekąźnictwa cholinergicznego w niektórych regionach OUN [1,2,17,18].

W oparciu o te badania rozpoczęto poszukiwanie nowych substancji selektywnie oddziałujących na układ cholinergiczny by w ten sposób modulować objawy schizofrenii. Związki te, w przeciwieństwie do większości stosowanych leków, miałyby odmienny mechanizm działania. Jednak ze względu na budowę receptorów nikotynowych i muskarynowych trudno znaleźć substancję specyficzną oddziałującą tylko na określony podtyp receptora. Prowadzi się obecnie badania substancji w sposób selektywny oddziałującej na poszczególne typy receptorów układu cholinergicznego. Jest nią xanomelina. Jest ona agonistą receptora M1 i M4, ma wysokie powinowactwo do receptora M5. Uważa się także, że jest agonistą receptorów układu serotonergicznego 5-HT1a i 5-HT1b oraz antagonistą receptorów 5-HT2. Problemy z receptorową selektywnością xanomeliny zauważyć można również w możliwych działaniach niepożądanych wynikających z oddziaływania na receptory obwodowe. Głównymi objawami ubocznymi są zaburzenia ze strony układu pokarmowego (głównie motoryki przewodu pokarmowego) oraz ze strony układu krążenia. Rozważając możliwość zastosowania leków wpływających na układ cholinergiczny w terapii schizofrenii istotnym staje się również problem receptorów nikotynowych. Ich duża zmienność spowodowana jest różną konfiguracją poszczególnych podjednostek [18,19].

Początkowo badania nad xanomeliną rozpoczęto u chorych na Chorobę Alzheimera. Ocena skuteczności xanomeliny dokonana została w wielośrodkowych randomizowanych badaniach kontrolowanych (RTC) z podwójnie ślepą próbą. Wzięło w nich udział 343 badanych. Badanie trwało 6 miesięcy. W grupie osób przyjmujących xanomelinę wykazano poprawę w zakresie funkcji poznawczych. Maksymalna poprawa nastąpiła po 12 tygodniach leczenia. Najistotniejsze jednak było stwierdzenie, że xanomelina zmniejsza nasilenie współwystępujących u tych pacjentów objawów psychotycznych pod postacią urojeń i omamów. Co ciekawe, efekt przeciwpsychotyczny widoczny był już kilka dni po podaniu leku. Na tej podstawie wysnuto hipotezę o możliwym przeciwpsychotycznym działaniu xanomeliny w schizofrenii i rozpoczęto badania w tym kierunku [20,21,22].

Wykazano, że xanomelina zwiększa pozakomórkowe stężenie dopaminy i ekspresję białka Fos w korze mózgu. W strukturach podkorowych lek ten ma mniejszą siłę działania. Jest to efekt podobny do mechanizmu działania neuroleptyków. W badaniach elektrofizjologicznych xanomelina zmniejsza iskrzenie neuronów w układzie mezokortykalnym (szlak A10) pozostając bez wpływu na neurony dopaminergicznego układu ruchowego (szlak A9) [21,22,23].

Wielu danych dostarczają badania na zwierzętach. Shannon i wsp. podawali xanomelinę szczurom, która zmniejszała aktywność neuronów dopaminowych podobnie do skopolaminy. Katalepsji u zwierząt nie stwierdzono. Podobnie do klozapiny, haloperidolu i olanzapiny hamowała warunkowaną reakcję unikania u szczurów, która jest blokowana przez skopolaminę. Na podstawie tych danych autorzy stwierdzili, że profil farmakologiczny xanomeliny jest podobny do klozapiny i olanzapiny, co może wpływać na jej właściwości przeciwpsychotyczne [22,23].

W innym badaniu porównano klozapinę i haloperidol z xanomeliną u szczurów, którym wcześniej podawano amfetaminę oraz wykonywano test warunkowania odpowiedzi emocjonalnej. Aplikowanie amfetaminy jednej grupie szczurów wyzwało u nich znaczne pobudzenie ruchowe. Co ciekawe xanomelina hamowała hiperaktywność indukowaną amfetaminą w dawkach, które nie wpływały na spontaniczną aktywność ruchową. Haloperidol i klozapina również hamowały pobudzenie indukowane amfetaminą, ale powodowały obniżenie spontanicznej aktywności prawdopodobnie w wyniku powinowactwa do innych receptorów. W przypadku pochodnych butyrofenonu hipokenzja wynikała z ich działania na układ pozapiramidowy, natomiast klozapina wywierała efekt sedatywny działając również na receptory histaminergiczne i adrenergiczne. W teście warunkowanej odpowiedzi emocjonalnej efekt przeciwlękowy wykazała klozapina. Efekt xanomeliny był podobny do działania klozapiny. Takiego efektu nie wykazano w przypadku zastosowania Haloperidolu.[23,24] Podobne działanie klozapiny do xanomeliny może się wiązać z tym, że metabolit klozapiny N-desmetyloklozapina wiąże się preferencyjnie z receptorem muskarynowym M1 podobnie do xanomeliny. Desmetyloklozapina jest silniejszym częściowym agonistą tego receptora niż klozapina. Ponadto metabolit klozapiny poprzez wpływ na receptory muskarynowe potencjalizuje w zależności od dawki receptory NMDA zlokalizowane w hipokampie na neuronach piramidowych. Te wzajemne interakcje układów glutamatergicznego i cholinergicznego częściowo mogą odpowiadać za efekt farmakologiczny klozapiny, która znajduje zastosowanie w leczeniu objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii. Xanomelina wywiera podobny mechanizm działania stąd można tłumaczyć jej korzystny efekt w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii [24, 25, 26].

Moss i wsp przeprowadzili interesujące badanie na temat wpływu układu cholinergicznego na uwalnianie dopaminy z jądra półleżącego. Istotną rolę wydaje się tutaj odgrywać podstawa hipokampa. Uważa się, że ten region odgrywa ważną rolę w prawidłowej reakcji osi podzwgórzo-przysadkowo-nadnerczowej w odpowiedzi na bodźce oraz koordynuje odpowiedź hormonalną i behawioralną na liczne stresory poznawcze[27,28]. Hipotetycznie uważa się, że zaburzenia w przekaźnictwie w obrębie jądra półleżącego mogą powodować dysfunkcje w zakresie odczuwania przyjemności, zainteresowania i motywacji. Ponadto może dojść do osłabienia libido oraz zwiększenia męczliwości. W obrębie tego obszaru mózgu dysfunkcje neuromediatorów mogą indukować powstawanie omamów i urojeń. Jądro półleżące otrzymuje sygnały z wielu struktur mózgu głównie poprzez neurony serotonergiczne i dopaminergiczne. Podanie kwasu N-metylo-d-asparaginowego (NMDA) lub karbacholu (pochodnej cholicy) w obręb hipokampa szczura aktywuje podstawkę hipokampa zwiększając aktywność ruchową oraz nasilając wpływ dopaminy z tożsamości jądra półleżącego. Nasilenie transmisji dopaminergicznej w jądrze półleżącym po podaniu karbacholu było minimalizowane przez podanie atropiny. Podanie agonisty dla receptora nikotynowego alfa-7 AR-R17779 nie spowodowało natomiast reakcji wzrostu transmisji dopaminergicznej. Oxetremoryna (agonista receptorów muskarynowych) zależnie od dawki zwiększała transmisję dopaminergiczną potwierdzając rolę receptora muskarynowego w tym mechanizmie. Po podaniu xanomeliny i pilokarpiny nie zanotowano wzrostu dopaminy w jądrze półleżącym, natomiast receptory muskarynowe okazały się wrażliwe na BuTAC (5R,6R-6-(3-butylotio-1,2,5-tiodiazol-4-yl)-1-azabicyklo[3.2.1]octan) który jest agonistą

receptora M2 i M4. Działanie oxetremoryny było antagonizowane przez metokraminę, dość silnego antagonistę receptora M2 i M4. Badanie to potwierdziło rolę układu cholinergicznego i agonistów receptora muskarynowego w nasilaniu wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym. Co ciekawe xanomelina nie miała takiego działania. Zakłada się, iż jest to spowodowane tym, iż związek ten jest agonistą receptorów M1 i M4. Brak wzrostu stężenia dopaminy w wymienionym obszarze mózgu istotnie może zwiększać jej przydatność w terapii schizofrenii. Transgeniczna mysz pozbawiona receptora M4 wykazuje się nadmierną odpowiedzią na agonistów dopaminergicznych co wskazywałoby na dość istotne interakcje między układem cholinergicznym a dopaminergicznym. Wynikałoby również z tego, że agonizm wobec receptora M1 wiąże się z poprawą w zakresie objawów negatywnych, afektywnych i funkcji poznawczych, podczas gdy agonizm wobec receptora M4 korzystniej wpływa na redukcję w zakresie objawów psychotycznych [23,28]. Rolę receptora muskarynowego M4, do którego xanomelina ma powinowactwo potwierdziło również badanie wykazujące brak wpływu xanomeliny na zmniejszenie pobudzenia indukowanego amfetaminą u myszy transgenicznej pozbawionej receptora M4. Efekt działania xanomeliny był istotnie zauważalny w przypadku myszy z prawidłowym receptorem M4 [29].

Wykazanie przeciwpowrotowego profilu działania xanomeliny u gryzoni bez wywołania pozapiramidowych objawów niepożądanych skłoniło Andersen i wsp. do przeprowadzenia podobnych badań na naczelnych. Obserwowali oni wpływ działania xanomeliny na zachowanie indukowane amfetaminą i apomorfiną u małp. Xanomelina w dawce 0.5 – 3.0 mg/kg zmniejszała niepokój wywołany amfetaminą oraz minimalizowała nasilenie stereotypii i podniecenia wywołanego apomorfiną. Nie zauważono pozapiramidowych objawów niepożądanych, natomiast u niektórych małp wystąpiły wymioty. Zwiększanie dawki nie wywołało istotnych działań niepożądanych. Natomiast podawanie u niektórych małp xanomeliny w ilości 4mg/kg m.c. wywołało u części z nich dystonię. Badanie to dostarcza argumentów przemawiających za możliwością przeciwpowrotowego działania agonistów cholinergicznym w farmakoterapii jako prawdopodobnej alternatywy dla dotychczas stosowanych leków przeciwpowrotowych [30].

Opublikowano również badania dotyczące zastosowania agonistów cholinergicznym u osób chorujących na schizofrenię. Freedman i wsp. zbadali rolę DMXB-A - selektywnego agonisty receptora nikotynowego alfa -7- u pacjentów przewlekle chorujących na schizofrenię w okresie remisji otrzymujących już lek przeciwpowrotowy. Pacjentom odstawiano leki i przez okres 7 dni nie podawano żadnego leku. Następnie kwalifikowano pacjentów do grupy kontrolnej bądź grupy badanej gdzie otrzymywali oni 75 lub 150 mg związku przez okres 4 tygodni. Efekt wpływu agonisty muskarynowego na funkcje poznawcze oceniano licznymi testami poznawczymi. Nasilenie objawów psychopatologicznym oceniano krótką psychiatryczną skalą oceny BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) oraz skalą SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms). W wyniku tego badania stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie uwagi, czujności w grupie otrzymującej DMXB-A. W grupie otrzymującej 150mg DMXB-A istotną statystycznie różnicę stwierdzono w zakresie badanej pamięci operacyjnej [31].

Shekhar i wsp. zastosowali xanomelinę u 20 pacjentów chorujących na schizofrenię z czynnymi objawami wytwórczymi. Było to randomizowane badanie kontrolowane z podwójnie ślepą próbą. W ciągu 4 tygodni stosowano wzrastające dawki xanomeliny do 225mg/d. Oceny stanu klinicznego pacjentów dokonano za pomocą skali CGI, BPRS oraz PANSS. Dodatkowo zastosowano skale do oceny działań niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego: Simpson Angus Rating Scale, Barnes Rating Scale for Drug-Induced Akathisia i Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Bateria testów poznawczych w tym badaniu obejmowała m.in. skalę inteligencji Wechslera, test Stroopa, test łączenia

punktów A i B. Porównując wyniki obu grup, w grupie otrzymującej agonistę cholinergicznego zaobserwowano istotnie statystyczną poprawę w zakresie skali BPRS, PANSS. W obrębie funkcji poznawczych największą poprawę zaobserwowano w przypadku pamięci krótkotrwałej oraz uczenia się słów. Analiza wyników testów badających uwagę i szybkość przetwarzania informacji nie wykazała istotnej poprawy. Dwoje pacjentów z grupy otrzymującej xanomelinę przerwało stosowanie leku z powodu braku skuteczności. Co ciekawe żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu objawów niepożądanych. Objawy niepożądane częściej pojawiały się po zastosowaniu xanomeliny niż placebo. Głównie obserwowano mdłości, wymioty i dolegliwości żołądkowo-jelitowe głównie wzdęcia [32].

### **Podsumowanie**

Agoniści receptorów muskarynowych mogą stanowić w przyszłości ważną grupę leków stosowanych w schizofrenii o plejotropowym i odmiennym mechanizmie działania. Związkiem najlepiej pod tym względem przebadanym jest xanomelina. W wyniku badań, w których wykazano zmniejszenie nasilenia objawów psychotycznych pod wpływem xanomeliny w otępieniu typu Alzheimerowskiego zaczęto badać jej rolę w zaburzeniach psychotycznych, głównie w schizofrenii. Mechanizm działania związany z wpływem na receptory M1 i M4 wyjaśnia obserwowane efekty kliniczne w zakresie objawów choroby oraz tłumaczy działania niepożądane. W licznych badaniach przedklinicznych oraz na wielu modelach zwierzęcych wykazano, że działanie związane z receptorem M1 wiąże się z korzystnym wpływem na objawy negatywne i funkcje poznawcze, natomiast wpływ na receptory M4 wywołuje efekt antypsychotyczny. W wyniku działania xanomeliny zmniejsza się aktywność neuronów dopaminergicznym w układzie mezokortykalnym, pozostając praktycznie bez wpływu na neurony w prążkowie. Działając antypsychotycznie xanomelina nie wywoływała objawów pozapiramidowych. Objawy niepożądane po xanomelinie wynikały z jej działania cholinergicznego. Wyniki badań przedklinicznych są obiecujące. Wydaje się, że zmniejszenie nasilenia działań niepożądanych można uzyskać zmieniając drogę podawania z dojelitowego np. na parenteralne. W przyszłości leki o działaniu cholinergicznym mogą stać się ciekawą alternatywą, bądź uzupełnieniem, klasycznych i atypowych leków przeciwpsychotycznych głównie ze względu na odmienny mechanizm działania [33].

Wyniki wielu badań oceniających wpływ xanomeliny na objawy psychopatologiczne schizofrenii są zgodne z teoretycznymi założeniami działania leku i stanowią istotny punkt wyjścia dla dalszych badań.

Adres do korespondencji:

Piotr Wierziński

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Szpital im. J. Babińskiego, Oddział XIB

ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź

### **Piśmiennictwo**

1. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S: Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 22-33.
2. Dean B, McLeod M, Keriakous D, McKenzie J, Scarr E. Decreased muscarinic 1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1083-1091.
3. Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S, Quirion R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: Relation to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies. *Prog Neurobiol* 2002; 68: 209.
4. Luo W, Latchney LR, Culp DJ. D protein coupling to M1 and M3 muscarinic receptors in sublingual glands. *Am J Physiol Cell* 2001; 280: 884-896
5. Ma L, Seager MA, Wittman M, Jacobson M, Bickel D, Burno M, Jones K, Graufelds VK, Xu G, Pearson M, McCampbell A, Gaspar R, Shughrue P, Danziger A, Regan C, Flick R, Pascarella D,



- Garson S, Doran S, Kreatsoulas C, Veng L, Lindsley CW, Shipe W, Kuduk S, Sur C, Kinney G, Seabrook GR, Ray WJ. Selective activation of the M1 muscarinic acetylcholine receptor achieved by allosteric potentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106, 37: 15950-5.
6. Kitamura N, Araya R, Kudoh M, Kishida H, Kimura T, Murayama M, Takashima A, Sakamaki Y, Hashikawa T, Ito S, Ohtsuki S, Terasaki T, Wess J, Yamada M. Beneficial effects of estrogen in a Mouse model of cerebrovascular insufficiency. *PLoS One* 2009;4(4):e5159
  7. Bymaster FP, McKinzie DL, Felder CC, Wess J. Use of M1-M5 muscarinic receptor knockout mice as a novel tools to delineate the physiological roles of the muscarinic cholinergic system. *Neurochem Res* 2003; 28: 437.
  8. Dani JA. Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 166.
  9. Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol* 2000; 61: 75.
  10. Messer WS. The utility of muscarinic agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2002; 1-2: 187-193.
  11. Dean B. Evolution of the human CNS cholinergic system Has this resulted in the emrgence of psychiatric disease? *Aust N Z J Psychiatry* 2009 Nov;43(11):1016-1028.
  12. Coyle JT, Tsai G, Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1003: 318.
  13. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148, 11: 1474.
  14. Bymaster FP, Felder C, Ahmed S, McKinzie D. Muscarinic receptors as a target for drugs treating schizophrenia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002 Apr; 1(2): 163-81.
  15. Akbarian S, Huang HS. Molecular and cellular mechanisms of altered GAD1/GAD67 expression in schizophrenia and related disorders. *Brain Res Rev* 2006;52:293
  16. Cuomo D, Martella G, Barabino E, Platania P, Vita D, Madeo G, Selvam C, Goudet C, Ouslati N, Pin JP, Acher F, Pisani A, Beurrier C, Melon C, Kerkerian-LeGoff L, Gubellini P. Metabotropic glutamate receptor subtype 4 selectively modulates both glutamate and GABA transmission in the striatum: implications for Parkinson's disease treatment. *J Neurochem* 2009; 109, 4: 1096-1105.
  17. Javit DC. Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-methyl-d-aspartate receptors and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 2007; 78: 69.
  18. Hyde TM, Crook JM. Cholinergic system and schizophrenia: Primary pathology Or epiphenomena? *J Chem Neuroanat* 2001;22(1-2):53.
  19. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimer F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W. Linkage of neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:587-592
  20. Shannon HE, Bymaster FP, Calligaro DO, Greenwood B, Mitch CH, Sawyer BD, Ward JS, Wong DT, Olesen PH, Sheardown MJ. Xanomeline: a novel muscarinic receptor agonist with functional selectivity for M1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:271-281
  21. Watson J, Brough S, Coldwell MC, Gager T, Ho M, Hunter AJ, Jerman J, Middlemiss DN, Riley GJ, Brown AM. Functional effects of the muscarinic receptor agonist, xanomeline, AT 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Br J Pharmacol* 1998;125:1413-1420
  22. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, Shannon HE, Tollefson GD, Rasmussen K, Bymaster FP, Hurley DJ, Potter WZ, Paul SM. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997;54:465-473
  23. Bymaster FP, Felder C, Ahmed S, McKinzie D. Muscarinic receptors as a target for treating schizophrenia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002 Apr;1(2):163-81
  24. Shannon HE, Rasmussen K, Bymaster FP, Hart JC, Peters SC, Swedberg MD, Jeppesen L, Sheardown MJ, Sauerberg P, Fink-Jensen A. Xanomeline, an M(1)/M(4) preferring muscarinic cholinergic receptor agonist, products antipsychotic-like activity in rats and mice. *Schizophr Res* 2000 May5;42(3): 249-59
  25. Stanhope KJ, Mirza NR, Bickerdike MJ, Bright JL, Harrington NR, Hesselink MB, Kennet GA, Lightowler S, Sheardown MJ, Syed R, Upton RL, Wadsworth G, Weiss SM, Wyatt A. The muscarinic receptor agonist xanomeline has an antipsychotic-like profile in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Nov;299(2):782-92
  26. Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M, Jacobson MA, Pascarella D, Williams JB, Brandish PE, Pettibone DJ, Scolnick EM, Conn PJ. N-desmethyloclozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Nov 11;100(23):13674-9

27. Herman JP, Dolgas CM, Carlson SL. Ventral subiculum regulates hypothalamo-pituitary-adrenocortical and behavioral responses to cognitive stressors. *Neuroscience* 1998 Sep;86(2):449-59
28. Moss S, Sharott A, Goodhead LH, Mitchell SN. Role of muscarinic receptors in the activation of the ventral subiculum and the consequences for dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 2003 Jan 24;460(2-3):117-25
29. Wooley ML, Carter HJ, Gartlon JE, Watson JM, Dawson LA. Attenuation of amphetamine-induced activity by the non-selective muscarinic receptor agonist, xanomeline, is absent in muscarinic M4 receptor knockout mice and attenuated in muscarinic M1 receptor knockout mice. *Eur Pharmacol* 2009 Jan 28;603 (1-3):147-9
30. Andersen MB, Fink\_Jensen A, Peacock L, Gerlach J, Bymaster F, Lundbaeck JA, Werge T. The muscarinic M1/M4 receptor agonist xanomeline exhibits antipsychotic-like activity in *Cebus apella* monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2003 Jun;28(6):1168-75.
31. Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, Harris JG, Gold JM, Johnson L, Allensworth D, Guzman-Bonilla A, Clement B, Ball MP, Kutnick J, Pender V, Martin LF, Stevens KE, Wagner BD, Zerbe GO, Soti F, Kem WR: Initial chase 2 trial of nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:1040-1047
32. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, Lieneman J, Dube S, Mallinckrodt C, Bymaster FP, McKinzie DL, Felder CC. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:1033-1039.
33. Mirza NR, Peters D, Sparks RG. Xanomeline and the antipsychotics potential of muscarinic receptor subtype selective agonists. *CNS Drug Rev* 2003;9(2):159-86.