

Wpływ leków antypsychotycznych atypowych na funkcjonowanie mózgu w schizofrenii w obrazie spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego

The influence of atypical antipsychotics on brain functioning in schizophrenia. A proton magnetic resonance study

Agata Szulc¹, Beata Galińska¹, Eugeniusz Tarasów², Wojciech Dzienis²,
Bożena Kubas², Beata Konarzewska¹, Napoleon Waszkiewicz¹,
Regina Popławska¹

¹ Klinika Psychiatrii UM w Białymstoku

Kierownik: dr hab. n. med. A. Szulc

² Zakład Radiologii UM w Białymstoku

p.o. kierownik: dr hab. n. med. U. Łebkowska

Summary

Introduction. The influence of antipsychotic medication on brain alterations in proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenia can be the explanation of many discrepancies observed in the previous papers.

Aim. The aim of this study was the evaluation of antipsychotic medication effect on the metabolite levels in the brain of schizophrenic patients based on 1H MRS examination.

Methods. The group of 32 patients with a diagnosis of schizophrenia according to DSM-IV and 26 healthy controls were included into the study. The patients were examined twice – once after the period of at least 7 days without neuroleptics (baseline) and for the second time at least 4 weeks after stable doses of neuroleptics (follow-up). 21 patients were receiving risperidone and 11 – olanzapine. Proton resonance spectroscopy was performed on a 1.5 MR scanner. Each volume element (voxel) was localised in the left frontal lobe, in the left temporal lobe and in the left thalamus. Metabolite ratios: N-acetylaspartate (NAA) to creatine (Cr) and unsuppressed water signal were analysed.

Results. We found the significant increase of the NAA/Cr level in the thalamus in the group of patients treated with risperidone, we didn't observe similar changes in the olanzapine group.

Conclusions. Our results confirm that the neuroleptic drugs, especially atypicals, modify brain metabolism measured by 1H MRS. The pattern of the changes suggest a possible neuroprotective influence of the antipsychotic treatment in schizophrenic patients. The small group of the olanzapine treated patients doses not allow to make any conclusions regarding this type of medication.

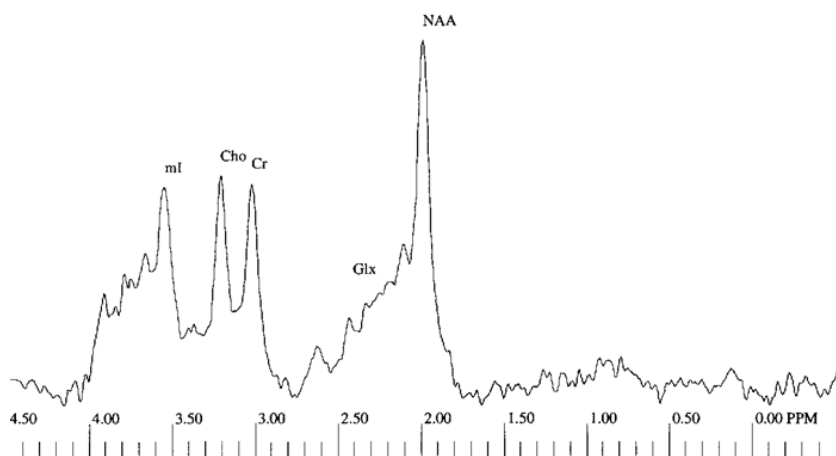
Słowa kluczowe: schizofrenia, spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego, leki antypsychotyczne

Key words: schizophrenia, proton magnetic resonance spectroscopy, antipsychotics

Wstęp

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MR) jest metodą pozwalającą na przeprowadzenie analizy składu chemicznego tkanki mózgowej dlatego, że poszczególne składniki chemiczne odznaczają się specyficznym przesunięciem chemicznym częstotliwości rezonansowej, co umożliwia identyfikację danych substancji i ich ocenę ilościową. Ostatnio spektroskopia rezonansu magnetycznego znajduje coraz szersze zastosowanie w diagnostyce, badaniu patogenezy i mechanizmów powstawania zaburzeń psychicznych, a także prognozowaniu wyników ich leczenia. Najbardziej rozpowszechniona jest spektroskopia protonowa (wykorzystująca rezonans jąder wodoru). Najczęściej stosowana jest metoda pojedynczego voxela, czyli obszaru badanego, będącego sześcianem o objętości od 1 cm^3 do 8 cm^3 . W wyniku badania uzyskuje się wykres (spektrum), na którym widoczne są poszczególne substancje w postaci „pików” lub „szczytów”, a po analizie matematycznej – wyniki w postaci proporcji substancji chemicznych lub wartości bezwzględnych [1, 2].

W spektroskopii protonowej obserwuje się głównie widma pochodzące z: grup N-acetylowych, przede wszystkim NAA (N-acetyloasparaginian), przy przesunięciu 2,01 ppm; glicerofosfocholiny, fosfocholiny i choliny przy przesunięciu 3,22 ppm; kreatyny lub fosfokreatyny przy przesunięciu 3,04 ppm; mioinozytolu przy przesunięciu 3,56 i 4,06; kompleksu Glx – glutaminian–glutamina, z reguły przy przesunięciu 2,1–2,4 ppm; laktatów – przy przesunięciu 1,33 [2, 3] (rys. 1).



Rys. 1. Widmo ^1H MRS z lewej okolicy czołowej pacjenta z przewlekłą schizofrenią

W niniejszym opracowaniu koncentrujemy się na opisie NAA. Związek ten występuje w stężeniu 10 mikromoli/gram, prawie wyłącznie w o.u.n., i jest drugim w kolejności aminokwasem pobudzającym (po glutaminianie) [3]. Poziom NAA wzrasta wraz z rozwojem mózgu. Ponieważ gęstość komórek nerwowych maleje z wiekiem, wzrost poziomu NAA może odzwierciedlać rozwój dendrytów, synaps lub wzrost funkcji neuronów, a wraz z obniżeniem sygnału choliny może świadczyć

o prawidłowych procesach mielinizacji dojrzewającego mózgu [4]. W świetle ostatnich badań konceptualizacja NAA wiąże się bardziej z funkcją i żywotnością neuronów niż ich „masą” czy objętością. W istocie białej wyniki w zakresie NAA odzwierciedlają raczej funkcje metaboliczne aksonów neuronalnych i zakres ich mielinizacji. NAA jest także ważnym składnikiem komórkowym, biorącym udział w obrocie asparagianinu i glutaminianu, może być zaangażowany w przekazywanie sygnałów pomiędzy neuronami i giejem, uczestniczy w powstawaniu mieliny, służy też jako molekularna pompa wodna. Oprócz tego bierze udział w syntezie białek i lipidów i jest powiązany z metabolizmem glukozy w mózgu, co może potwierdzać jego wpływ na obrót energetyczny neuronów. NAA może zatem istotnie wpływać na żywotność neuronów i ich zdolność do regeneracji [2–5].

Widmo Cr (kreatyny) i fosfokreatyny (PCr), określane czasem jako Cr/PCr, odzwierciedla zużycie glukozy i obrót energetyczny w komórce nerwowej. Ze względu na to, że jest ono relatywnie stabilne i stałe u różnych osobników i w większości badanych obszarów, często występuje w funkcji wewnętrznego odnośnika: wyniki pomiarów podaje się jako proporcję danej substancji do Cr [1].

Badania za pomocą spektroskopii protonowej w schizofrenii wykazały istnienie wielu zmian w zawartości badanych związków chemicznych. Prowadzono je w różnych strukturach, najczęściej uważanych za zaangażowane w patogenezę choroby. Jeśli chodzi o płat czołowy, to pacjenci chorujący przewlekłe na schizofrenię charakteryzują się z reguły niższym poziomem NAA w porównaniu z pacjentami z pierwszym epizodem choroby lub bardzo krótko chorującymi, a także z osobami zdrowymi [6, 7]. Zróżnicowane i niejednoznaczne doniesienia dotyczą zmian zachodzących w płacie skroniowym. Nie obserwowano różnic w porównaniu z osobami zdrowymi w zakresie badanych związków chemicznych, zarówno w schizofrenii przewlekłej, jak i pierwszym jej epizodzie [8, 9]. Stwierdzano też redukcję poziomu NAA – w pierwszym epizodzie choroby [10] i w schizofrenii przewlekłej [11]. W obrębie hipokampa najczęściej dochodziło do redukcji poziomu NAA – także w pierwszym epizodzie choroby – w schizofrenii o bardzo wczesnym początku [12, 13] i w schizofrenii przewlekłej (przy czym – jak wynika z badań Deickena i wsp. [14] – bez zmniejszenia się objętości hipokampa). Natomiast we wzgórzu najczęściej obserwowano obniżony poziom NAA [15, 16].

Podsumowując: obniżenie się poziomu NAA nie jest powtarzalnym wynikiem wśród pacjentów z pierwszym epizodem choroby, częściej stwierdza się je w schizofrenii przewlekłej, w płatach skroniowych (w tym w hipokampie), a także w płatach czołowych (choć jest to zjawisko raczej mniej powtarzalne) i innych strukturach [17]. W metaanalizie z 2005 roku Steen i wsp. [3] stwierdzili z kolei, że w schizofrenii najczęściej potwierdzanym wynikiem badań za pomocą spektroskopii protonowej mózgu jest obniżenie się NAA w hipokampie oraz w obrębie istoty szarej i białej płata czołowego, a także w móżdżku, korze skroniowej, istocie białej skroniowej i korze ciemieniowej.

Zagadnieniem interesującym badaczy jest wpływ neuroleptyków – zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji – na wyniki spektroskopii protonowej mózgu w schizofrenii.

W większości badań najczęściej obserwowano podwyższony poziom NAA w różnych strukturach mózgu w wyniku działania leków neuroleptycznych, zwłaszcza aty-

powych. Wydaje się, że ewentualny wpływ leków antypsychotycznych na wyniki ^1H MRS (przede wszystkim na proporcje NAA) może być związany z ich działaniem na układ glutaminergiczny. Zmiany w zakresie NAA mogą też się wiązać z ewentualnym wpływem leków na gęstość synaps i rozmiar ciał komórkowych. Zjawisko to może odzwierciedlać neuroprotektoryjne działanie neuroleptyków, zwłaszcza atypowych [18]. Teorie na ten temat są jednak dość niespójne.

Material i metody

Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wg ICD-10, przyjmowanych do Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej w Białymstoku i Szpitala Psychiatrycznego w Choroszczy w latach 2003–2006. Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Akademii Medycznej w Białymstoku. Komisja zaakceptowała również informację i wzór pisemnej zgody dla pacjenta i osób zdrowych z grupy kontrolnej. Warunkiem przystąpienia do eksperymentu było zapoznanie się z informacją i wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu. Do badania zakwalifikowano w sumie 47 pacjentów. Poniżej przedstawiamy wyniki dotyczące pacjentów leczonych dwoma lekami antypsychotycznymi II generacji: olanzapiną ($N = 11$) i risperidonem ($N = 21$). Pozostali pacjenci byli leczeni klozapiną i lekami I generacji – wyniki zostaną przedstawione w innych opracowaniach.

Dane demograficzne i dotyczące przebiegu choroby obu badanych grup przedstawiają tabele 1-2. Badanie ^1H MRS przeprowadzono również w grupie 26 osób zdrowych (tabela 1).

Tabela 1. Dane demograficzne grup pacjentów przyjmujących różne leki przeciwpsychotyczne i grupy kontrolnej

| | Risperidon N = 21 | Olanzapina N = 11 | Grupa kontrolna N = 26 |
|--|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Wiek (średnia \pm SD) (lata) Od–do | 31,2 \pm 6,3 21–45 | 30,8 \pm 6,4 23–45 | 29,9 \pm 5,3 23–41 |
| Edukacja (średnia \pm SD) (lata nauki) Od–do | 12,0 \pm 1,8 8–15 | 11,6 \pm 3,0 7–18 | 14,9 \pm 5,3 10–18 |
| Płeć (K/M) N % | 6/15 28,6/71,4 | 2/9 18,2/81,8 | 10/16 38,5/61,5 |

Tabela 2. Dane dotyczące przebiegu choroby w grupach pacjentów przyjmujących różne leki antypsychotyczne (wyniki przedstawiono jako średnie \pm SD)

| | Risperidon N = 21 | Olanzapina N = 11 |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| Długość choroby (lata) od–do | 7,9 \pm 5,3 (5–24) | 8,6 \pm 5,6 (5–20) |
| Liczba hospitalizacji (od–do) | 5,2 \pm 3,2 (3–11) | 6,9 \pm 4,6 (3–15) |
| Wiek zachorowania (lata) | 23,3 \pm 5,6 | 24,3 \pm 6,6 |

Badanie zostało przeprowadzone w dwóch etapach. W badaniu pierwszym (przed zastosowaniem leczenia) oceniano wyniki ^1H MRS, objawy kliniczne w grupie cho-

rych na schizofrenię po uprzednim odstawieniu leków neuroleptycznych. Okres „bez leków” (ang. wash-out), potrzebny w celu wyeliminowania (lub minimalizacji) wpływu poprzedniego leczenia neuroleptycznego na obraz ^1H MRS, trwał od 7 do 14 dni. Następnym etapem badania (badanie drugie, po leczeniu) nastąpił po co najmniej 40 dniach przyjmowania danego neuroleptyku, w dawce standardowej (w tym przynajmniej 4 tygodnie stabilnej dawki), dobranego również w sposób rutynowy, najlepiej dopasowany do danego pacjenta. Ocena stanu psychicznego była dokonywana za pomocą skal: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale – skala oceny objawów negatywnych i pozytywnych w schizofrenii) [19], CGI (Clinical Global Impression – skala ogólnej oceny klinicznej) [20] i CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia – skala oceny depresji w schizofrenii) [21].

Badania obrazowe MR wykonywano systemem Picker Eclipse (Picker International Inc., Highland Heights, OH) o natężeniu pola 1,5 T z zastosowaniem cewki przeznaczonej do badań głowy. Badania MRS wykonywano metodą pojedynczego voxela, stosując sekwencję PRESS (Point Resolved Spectroscopy), o następujących parametrach: TE 35 ms, TR 15000 ms, liczba powtórzeń (n_{ex}) 192. Voxele (obszary zainteresowania) o objętości 8 cm³ (2 cm x 2 cm x 2 cm) lokalizowano w lewej okolicy czołowej, skroniowej oraz w lewym wzgórzu w morfologicznie niezmienionej (w obrazach MR) tkance mózgu. Pozycjonowanie voxelu dokonywane było przez doświadczonego radiologa, na podstawie uzyskanych wcześniej obrazów w 3 płaszczyznach anatomicznych. Badania wykonywano w Zakładzie Radiologii UMB.

W ocenie widma uwzględniono sygnały N-acetyloasparagianu (NAA) przy przesunięciu 2,01 ppm, kreatyny (Cr) – przy przesunięciu 3,04 ppm. Analizowano proporcje tych związków chemicznych w odniesieniu do kreatyny (NAA/Cr) oraz ich stosunki w odniesieniu do nietłumionego sygnału wody.

Analiza statystyczna: Do oceny statystycznej użyto programu komputerowego STATISTICA 7.1, firmy Statsoft Poland. Do porównania danych demograficznych użyto testu t dla zmiennych niezależnych, testu U Manna–Whitneya i Chi² (płeć). W celu porównania wyników ^1H MRS grupy badanej i kontrolnej zastosowano test t dla zmiennych niezależnych.

Porównania wyników badania pierwszego i drugiego dokonano za pomocą testu t dla zmiennych zależnych i testu kolejności par Wilcoxon.

Wyniki

Grupy przyjmujące różne leki nie różniły się wiekiem i czasem trwania edukacji, rozkładem płci, a także przebiegiem choroby. Również nie wykazano różnic w zakresie cech demograficznych z grupą kontrolną. Pacjenci nie różnili się także, jeśli chodzi o wyniki PANSS, CDSS i CGI, zarówno przed leczeniem, jak i po jego zakończeniu (tabele 3, 4). W grupie leczonej risperidonem u 13 (62%) pacjentów rozpoznano schizofrenię paranoidalną, u 3 (14%) – prostą, a u 5 (24%) – niezróżnicowaną (wg ICD-10). W grupie leczonej olanzapiną u 6 (55%) pacjentów rozpoznano schizofrenię paranoidalną, u 3 (27%) – prostą, a u 2 (18%) – niezróżnicowaną (wg ICD-10). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami, jeśli chodzi o strukturę rozpoznania.

Pacjenci w grupie leczonej risperidonem pozostawali bez leków średnio przez $10,9 \pm 3,3$ dni, a leczeni byli przez okres $56,6 \pm 10,9$ dni; dawka dobową 2–6 mg, średnio $4,3 \pm 1,9$ mg, ekwiwalent chloropromazyny – $216,7 \pm 95,3$ mg. Pacjenci w grupie leczonej olanzapiną pozostawali bez leków średnio przez $9,8 \pm 3,3$ dni, leczeni byli przez $51,3 \pm 10,8$ dni; dawka dobową 5–20 mg, średnio $15,8 \pm 6,4$ mg, ekwiwalent chloropromazyny – $290,9 \pm 100,6$ mg.

Wśród pacjentów leczonych risperidonem i olanzapiną zaobserwowano istotny spadek wartości skal klinicznych (oprócz CDSS) (tabela 3, 4).

Tabela 3. Wyniki w skalach klinicznych przed leczeniem i po jego zakończeniu w grupie zażywającej risperidon (wyniki przedstawiono jako średnie \pm SD)

| | Przed leczeniem (N = 21) | Po leczeniu (N = 21) |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------|
| PANSS – całkowita ¹ | $94,8 \pm 12,7$ | $77,9 \pm 15,7$ |
| PANSS – pozytywna ¹ | $17,8 \pm 4,4$ | $14,3 \pm 5,3$ |
| PANSS – negatywna ¹ | $26,4 \pm 3,3$ | $22,3 \pm 4,0$ |
| PANSS – ogólna ¹ | $50,5 \pm 7,6$ | $42,0 \pm 8,9$ |
| CDSS | $5,1 \pm 5,4$ | $3,9 \pm 3,9$ |
| CGI ² | $4,3 \pm 0,5$ | $3,7 \pm 0,6$ |

¹ różnica istotna statystycznie, test t, $p < 0,05$

² różnica istotna statystycznie, test kolejności par Wilcozona, $p < 0,05$

Tabela 4. Wyniki w skalach klinicznych przed leczeniem i po jego zakończeniu w grupie otrzymującej olanzapinę (wyniki przedstawiono jako średnie \pm SD)

| | Przed leczeniem (N = 11) | Po leczeniu (N = 11) |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------|
| PANSS – całkowita ¹ | $90,8 \pm 18,4$ | $73,5 \pm 14,0$ |
| PANSS – pozytywna ¹ | $17,7 \pm 5,2$ | $12,8 \pm 4,1$ |
| PANSS – negatywna ¹ | $25,6 \pm 3,4$ | $20,9 \pm 3,7$ |
| PANSS – ogólna ¹ | $46,5 \pm 11,8$ | $39,7 \pm 7,8$ |
| CDSS | $3,5 \pm 4,3$ | $3,9 \pm 3,9$ |
| CGI ² | $4,4 \pm 0,7$ | $3,6 \pm 0,7$ |

¹ różnica istotna statystycznie, test t, $p < 0,05$

² różnica istotna statystycznie, test kolejności par Wilcozona, $p < 0,05$

Analizowano wpływ obu leków na zawartość związków chemicznych ocenianych za pomocą ¹H MRS. Porównywano wyniki przed leczeniem i po jego zakończeniu (tabela 5, 6), zestawiono je z danymi grupy kontrolnej. Pacjenci w grupie leczonej risperidonem przed kuracją charakteryzowali się istotnie niższym poziomem NAA/Cr we wzgórzu w porównaniu z osobami zdrowymi. Po leczeniu – nie stwierdzono różnic. W grupie tej zaobserwowano istotny wzrost proporcji NAA/Cr we wzgórzu (tabela 5).

Tabela 5. Wyniki w grupie pacjentów leczonych risperidonem

| Proporcja | Przed leczeniem Średnia ± SD (N = 20) | Po leczeniu Średnia ± SD (N = 20) | Grupa kontrolna Średnia ± SD (N = 26) |
|-------------------------|---|---|---|
| Płat czołowy | | | |
| NAA/Cr | 1,73±0,27 | 1,71±0,26 | 1,84±0,24 |
| NAA/H ₂ O | 0,47±0,05 | 0,45±0,05 | 0,46±0,05 |
| Płat skroniowy | | | |
| NAA/Cr | 1,84±0,26 | 1,73±0,32 | 1,71±0,29 |
| NAA/H ₂ O | 0,41±0,08 | 0,43±0,06 | 0,41±0,07 |
| Wzgórze | | | |
| NAA/Cr ^{1, 1a} | 1,81±0,16 | 1,94±0,24 | 1,94±0,19 |
| NAA/H ₂ O | 0,53±0,04 | 0,56±0,05 | 0,55±0,03 |

¹ różnica istotna statystycznie, test t, p < 0,05, grupa pacjentów przed leczeniem vs grupa kontrolna

^{1a} grupa pacjentów przed leczeniem vs po leczeniu

Pacjenci leczeni olanzapiną przed kuracją odznaczali się niższymi wynikami proporcji NAA/Cr we wzgórzu w stosunku do osób zdrowych. Po leczeniu proporcja NAA/Cr nieco wzrosła, ale pozostała niższa w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian poziomu NAA w grupie leczonej olanzapiną.

Tabela 6. Wyniki ¹H MRS w grupie pacjentów leczonych olanzapiną

| Proporcja | Przed leczeniem Średnia ± SD (N = 10) | Po leczeniu Średnia ± SD (N = 10) | Grupa kontrolna Średnia ± SD (N = 26) |
|-------------------------|---|---|---|
| Płat czołowy | | | |
| NAA/Cr | 1,67 ± 0,23 | 1,70 ± 0,32 | 1,84 ± 0,24 |
| NAA/H ₂ O | 0,45±0,03 | 0,48 ± 0,08 | 0,46 ± 0,05 |
| Płat skroniowy | | | |
| NAA/Cr | 1,69 ± 0,27 | 1,63 ± 0,26 | 1,71 ± 0,29 |
| NAA/H ₂ O | 0,41 ± 0,06 | 0,42 ± 0,08 | 0,41 ± 0,07 |
| Wzgórze | | | |
| NAA/Cr ^{1, 1a} | 1,74 ± 0,17 | 1,80 ± 0,20 | 1,94 ± 0,19 |
| NAA/H ₂ O | 0,53 ± 0,04 | 0,53 ± 0,05 | 0,55 ± 0,03 |

¹ różnica istotna statystycznie, test t, p < 0,05, pacjenci przed leczeniem vs grupa kontrolna

^{1a} pacjenci po leczeniu vs grupa kontrolna

Dyskusja

Najważniejszym wynikiem badania wydaje się podwyższona proporcja NAA/Cr we wzgórzu, która była istotna statystycznie tylko u chorych leczonych risperidonem, natomiast w grupie leczonej olanzapiną – okazała się mniej widoczna. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że grupa leczona olanzapiną była mniej liczna. Wzrost proporcji NAA/Cr w płacie czołowym po leczeniu neuroleptycznym obserwował Bertolino i wsp. [22] i był on istotniejszy w grupie pacjentów przyjmujących leki atypowe. Także w innych pracach porównujących grupy pacjentów leczonych różnymi lekami (choć nie stosowano w nich modelu follow-up) pacjenci przyjmujący leki atypowe wykazywali wyższy poziom NAA niż pacjenci przyjmujący leki typowe. Badano różne obszary – korę płata czołowego, korę zakrętu obręczy, hipokamp i jądra podstawy [23–28]. Wpływ neuroleptyków, zwłaszcza atypowych, na plastyczność neuronalną i synaptyczną opisywano w wielu obszarach mózgu, w tym najczęściej w jądrach podstawy. Leki atypowe mogą hamować postępujące zmniejszanie się objętości istoty szarej, prawdopodobnie łączące się z patofizjologią leżącą u podłoża procesu chorobowego, w związku z tym mogą mieć też wpływ na poziom NAA poprzez działanie neuroprotektcyjne. Potwierdzają to także badania, w których obserwowano powiększenie się objętości wzgórza po lekach neuroleptycznych, zwłaszcza atypowych [18].

Jeśli chodzi o różne leki atypowe, to na przykład Molina i wsp. [29] obserwowali zwiększenie się objętości istoty szarej i zmniejszenie objętości istoty białej w płatach ciemieniowych i potylicznych po leczeniu risperidonem i klozapiną, a dodatkowo wzrost objętości istoty szarej w płacie czołowym po leczeniu klozapiną. Natężenie zmian w czasie korelowało ze stanem w momencie rozpoczęcia leczenia, tzn. deficytem istoty szarej w grupie chorych na schizofrenię. Powyższych zmian nie obserwowano w grupie kontrolnej. Lieberman i wsp. [30] stwierdzili podczas 2-letniej obserwacji postępujące zmniejszanie się objętości istoty szarej mózgu w grupie pacjentów przyjmujących haloperidol, podczas gdy takich zmian nie obserwowano u pacjentów przyjmujących olanzapinę. Jeśli progresja zmian w czasie jest naturalna, to można wysnuć wniosek, że olanzapina może ten proces hamować, a haloperidol – nie.

Neuroleptyki atypowe mogą mieć nawet wyraźne działanie neuroprotektcyjne – Garver i wsp. po 4 tygodniach stosowania risperidonu i ziprasidonu zaobserwowali zwiększenie się objętości istoty szarej, natomiast w grupie przyjmującej haloperidol i w grupie kontrolnej nie stwierdzili takich zmian [31].

Jedynе doniesienie na temat wpływu olanzapiny na zmiany w obrazie spektroskopii protonowej MR dotyczyło glutaminianów; nie przedstawiono wyników dotyczących NAA [32]. Nasze wyniki dotyczące pacjentów leczonych olanzapiną należy traktować jako wstępne. Trudno wyciągać jednoznaczne wnioski, ponieważ grupa ta była nieliczna, mniejsza od leczonej risperidonem. Poza tym na wyniki mogły mieć wpływ inne czynniki, np. demograficzne czy też typ schizofrenii (choć nie notowano tu różnic istotnych statystycznie).

Wyniki niniejszej pracy potwierdzają dane pochodzące z piśmiennictwa, w tym doniesienie z naszego ośrodka na temat neuroprotektyjnego działania risperidonu w grupie pacjentów ze schizofrenią [33].

Влияние антипсихотичных атипичных лекарств на функционирование мозга при шизофрении в картине протонной спектроскопии магнетического резонанса

Содержание

Задание. Исследование присутствия изменений в мозгу, видимых при протонной спектроскопии магнетического резонанса у больных шизофренией. Чаще всего наблюдается понижение уровня К-ацетилоаспарагина (НАА), считаемого за показатель интегральности, жизнеспособности и функционирования нейронов. в последнее время все более часто обращается внимание на действие нейролептических лекарств в изменении уровня химического соединений, наблюдаемых в исследованиях протонной спектроскопии магнетического резонанса. Заданием настоящей работы была оценка влияния антипсихотических атипичных лекарств на функционирование мозга при шизофрении в картине такого исследования.

Метод. Исследовано 32 больных шизофренией по критериям Международной классификации болезней ICD-10 и 26 здоровых лиц в качестве контрольной группы. Больные обследованы два раза – первый раз после не менее семи дней без введения лекарств, а далее после не менее четырех недель стабильной дозы нейролептика. У 21 больного применен рисперидон, у 11 оланзепин. У всех исследованных проведены измерения протонной спектроскопии магнетического резонанса – районы заинтересованности локализовано в левой лобной доле, височной и в районе таламуса по левой стороне. Исследованы пропорции НАА по отношению к креатину и не задержанного сигнала воды.

Результаты. В группе больных, леченных рисперидоном отмечен существенный рост пропорции НАА (креатин в таламусе и нормализация этой пропорции в сравнение со здоровыми лицами). В группе больных, леченных оланзепином такого явления не наблюдалось.

Выводы. Рост уровня НАА в таламусе после лечения рисперидоном может свидетельствовать о возможном нейропротекционном действии этого лекарства в группе больных шизофренией. Однако, трудно говорить о однозначных выводах ввиду исследования небольшой группы больных шизофренией, леченных оланзепином.

Einfluss von atypischen Antipsychotika auf Hirnfunktionen in Schizophrenie. Magnetresonanztomographie

Zusammenfassung

Die bisherigen Studien an der Schizophrenie bestätigen die Veränderungen im Hirn, die bei Magnetresonanztomographie (1H MRS) sichtbar sind. Am häufigsten wird die Senkung des N-Acetylaspartats (NAA) bemerkt, das für Index der Lebhaftigkeit und Funktionsweise der Neuronen gehalten wird. Letztens wird immer häufiger auf die Wirkung der Antipsychotika auf die Veränderungen des Spiegels von chemischen Verbindungen aufmerksam gemacht, was in den 1H MRS Befunden beobachtet wird. Das Ziel der vorliegenden Studie ist der Einfluss von atypischen Antipsychotika auf Hirnfunktionen in der Schizophrenie.

Methoden. Es wurden 32 Personen mit der nach ICD-10 diagnostizierten Schizophrenie und 26 gesunde Personen als Kontrollgruppe untersucht. Die Krankengruppe wurde zweimal untersucht – das erste Mal nach sieben Tagen ohne Medikamente, und das andere Mal mindestens nach 4 Wochen einer stabilen Dosis von Neuroleptika. 21 Personen wurden mit Risperidon behandelt, und 11 Personen mit Olanzapin. Bei allen Untersuchten wurde die 1H MRS durchgeführt, Voxel (Interessengebiete) wurden im linken Stirnlappen, Schläfenlappen und in der Gegend von Thalamus an der linken Seite lokalisiert.

Es wurden die Verhältnisse von NAA im Bezug auf Keratin (Cr) und das nicht unterdrückte Wassersignal analysiert.

Ergebnisse. In der Gruppe der mit Risperidon Behandelten wurde eine signifikante Steigerung der Verhältnisse von NAA im Thalamus bemerkt und die Normalisierung dieses Verhältnisses im Vergleich mit den gesunden Personen. In der Gruppe der Personen, die mit Olanzapin behandelt wurden, wurde eine solche Erscheinung nicht bemerkt.

Schlussfolgerungen. Die Steigerung des NAA Spiegels im Thalamus nach der Behandlung mit Risperidon kann von der wahrscheinlichen neuroprotektiven Wirkung dieses Medikaments in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie zeugen. Es ist aber schwer, eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen, weil die Gruppe, die mit Olanzapin behandelt wurde, nicht zahlreich war.

L'influence des médicaments antipsychotiques atypiques sur le fonctionnement de la cervelle au cours de la schizophrénie – examen de spectroscopie par résonance magnétique SMR 1H

Résumé

Au cours de la schizophrénie les examens récents attestent les changements de la cervelle qui sont observés pendant l'examen SMR 1H. On observe le plus souvent l'abaissement du niveau de L'Acétylaminosuccinate (NAA – N-acétyl-L-aspartique) considéré comme l'indice du fonctionnement des neurones. Récemment on souligne plus souvent l'influence des neuroleptiques sur le niveau des composés chimiques analysés pendant les examens H MRS. Ce travail vise à estimer l'influence des antipsychotiques atypiques sur le fonctionnement de la cervelle.

Méthode. On examine 32 patients schizophrènes (diagnostiqués d'après ICD-10 et le groupe de contrôle- 26 personnes). Les patients sont examinés deux fois – après 7 jours sans les neuroleptiques et ensuite après 4 semaines de la thérapie des neuroleptiques (21 patients sont traités de risperidone, 11 patients – d'olanzapine). Ces patients sont examinés avec la méthode SMR 1H, les voxels sont localisés dans les lobes : gauche frontale, temporale et dans le thalamus – aussi partie gauche. On analyse les proportions de NAA, de créatine (Cr) et du signal non- supprimé de l'eau.

Résultats. Dans le groupe suivant la thérapie de risperidone on note l'augmentation des proportions NAA/Cr dans le thalamus et on n'observe pas cela dans le groupe traité d'olanzapine.

Conclusions. Ces résultats confirment que les neuroleptiques atypiques modifient le métabolisme de la cervelle mesuré avec SMR 1H. Pourtant cette conclusion n'est pas très valable car le groupe examiné suivant la thérapie d'olanzapine est trop petit.

Piśmiennictwo

1. Magierski R, Sobów T, Kłoszewska I. *Spektroskopia rezonansu magnetycznego w chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego*. Post. Psychiatr. Neurol. 2005; 14: 155–163.
2. Ross AJ, Sachdev PS. *Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research*. Brain Res. Rev. 2004; 44: 83–102.
3. Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. *Measurement of brain metabolites by 1H magnetic Resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis*. Neuropsychopharmacol. 2005; 30: 1949–1962.
4. Fayed N, Morales H, Modrego PJ, Munoz-Mingarro J. *White matter proton MR spectroscopy in children with isolated developmental delay: Does it mean delayed myelination?* Acad. Radiol. 2006; 13: 229–235.
5. Meyer-Lindberger A, Mervis CB, Sarpal D, Koch P, Steele S, Kohn P, Marengo S, Morris CA, Das S, Kippenhan S, Mattay VS, Weinberger DR, Berman KF. *Functional, structural and metabolic abnormalities of the hippocampal formation in Williams syndrome*. J. Clin. Incest. 2005; 115: 1888–1895.
6. Szulc A, Galińska B, Tarasów E, Walecki J, Dzienis W, Kubas B, Czernikiewicz A. *Badania wybranych obszarów mózgu metodą spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego (1H MRS) w aspekcie dysfunkcji poznawczych i obrazu klinicznego u osób ze schizofrenią wczesną i przewlekłą – doniesienie wstępne*. Psychiatr. Pol. 2003; 37: 977–988.
7. Molina V, Sanchez J, Reig S, Sanz J, Benito C, Santamarta C, Pascual J, Sarramea F, Gispert JD, Misiego JM, Palomo T, Desco M. *N-acetyl-aspartate levels in the dorsolateral prefrontal*

- cortex in the early years of schizophrenia are inversely related to disease duration.* Schizophr. Res. 2005; 73: 209–219.
8. Wood SJ, Berger GE, Velakoulis D, Philips LJ, McGorry PD, Wellard M, Pantelis C. *The application of MRS to understanding the pathology of schizophrenia.* World J. Biol. Psychiatry 2004; 5 (supl. 1): 73.
 9. Galińska B. *Stan kliniczny i funkcje poznawcze pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii a wyniki badania obrazowego i spektroskopii protonowej MR.* Praca doktorska. Akademia Medyczna w Białymstoku 2005.
 10. Cecil KM, Lenkinski RE, Gur RE, Gur RC. *Proton magnetic resonance spectroscopy in the frontal lobe of neuroleptic naïve patients with schizophrenia.* Neuropsychopharmacol. 1999; 20: 131–140.
 11. Fukuzako H, Kodama S, Fukuzako T, Yamada K, Doi W, Sato D, Takigawa M. *Subtype-associated metabolite differences in the temporal lobe in schizophrenia detected by proton magnetic resonance spectroscopy.* Psychiatry Res. Neuroimag. 1999; 92: 45–56.
 12. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. *Multiregional 1H-MRSI of the hippocampus, thalamus, and basal ganglia in schizophrenia.* Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 2003; 253: 9–15.
 13. Deicken RF, Zhou L, Schuff N, Fein G, Weiner MW. *Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measured by proton magnetic resonance spectroscopy.* Biol. Psychiatry 1998; 43: 483–488.
 14. Deicken RF, Pegues M, Amend D. *Reduced hippocampal N-acetylaspartate without volume loss in schizophrenia.* Schizophr. Res. 1999; 37: 217–223.
 15. Deicken RF, Johnson C, Eliaz Y, Schuff N. *Reduced concentrations of thalamic N-acetylaspartate in male patients with schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2000; 157: 644–647.
 16. Ende G, Braus DF, Walter S, Henn F. *Lower concentration of thalamic N-acetylaspartate in patients with schizophrenia: A replication study.* Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1314–1316.
 17. Szulc A, Galińska B. *Postępy w neuroobrazowaniu zaburzeń psychicznych – spektroskopia rezonansu magnetycznego.* Psychiatr. Dypl. 2004; wyd. spec., 10–12.
 18. Szulc A. *Leki antypsychotyczne pierwszej i drugiej generacji a zmiany morfologiczne i neurochemiczne mózgu w schizofrenii. Przegląd wyników badań rezonansu magnetycznego i spektroskopii protonowej.* Psychiatr. Pol. 2007; 41: 329–338.
 19. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia.* Schizophr. Bull. 1987; 13, 2: 261–276.
 20. Guy W. ECDEU. *Assessment manual for psychopathology.* DHEW Publ ADM-76-338, 1976, 534-537.
 21. Szafranski T. *Skala Calgary do oceny depresji w schizofrenii.* Post. Psychiatr. Neurol. 1997; 6, 333–343.
 22. Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF, Weinberger DR. *The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia.* Biol. Psychiatry 2001; 49: 39–46.
 23. Fannon D, Simmons A, Tennakoon L, O’Ceallaigh, Sumich A, Doku V, Shew C, Sharma T. *Selective deficit of hippocampal N-acetylaspartate in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia.* Biol. Psychiatry 2003; 54: 587–598.
 24. Heimberg C, Komoroski RA, Lawson WB, Cardwell D, Karson CE. *Regional proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia and exploration of drug effect.* Psychiatry Res. Neuroimag. 1998; 83: 105–115.
 25. Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Jung RE, Petropoulos H, Hart BL, Blanchard J, Keith SJ, Brooks WM. *Effects of chronic haloperidol and clozapine treatments on frontal and caudate neurochemistry in schizophrenia.* Psychiatry Res. 2001; 107: 135–149.

26. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, Henn FA. *Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetylaspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2000; 41: 389–395.
27. Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demiracka T, Henn FA. *Favorable effect on neuronal viability in the anterior cingulate gyrus due to long-term treatment with atypical antipsychotics: an MRSI study*. Pharmacopsychiatry 2001; 34: 251–253.
28. Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demiracka T, Tost H, Henn FA. *Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia*. Neuropsychopharmacol. 2002; 12: 145–152.
29. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sanchez J, Sarramea F, Pascual 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.
30. Lieberman JA, Tolleson GD, Charles C, Zipursky R. *Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62: 361–370.
31. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD. *Cerebral cortical gray expansion associated with two second generation antipsychotics*. Biol. Psychiatry 2005; 58: 62–66.
32. Goff DC, Hennen J, Lyoo IK, Tsai G, Wald LL, Evins AE, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF. *Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine*. Biol. Psychiatry 2002; 51: 493–497.
33. Szulc A, Galińska B, Tarasów E, Dzienis W, Kubas B, Konarzewska B, Walecki J, Alathiaki AS, Czernikiewicz A. *The effect of risperidone on metabolite measures in the frontal lobe, temporal lobe, and thalamus in schizophrenic patients. A proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study*. Pharmacopsychiatry 2005; 38: 214–219.

Adres: Agata Szulc
Klinika Psychiatrii UMB
16-070 Choroszcz, pl. Brodowicza 1

Otrzymano: 1.09.2008
Zrecenzowano: 29.10.2008
Otrzymano po poprawie: 4.03.2010
Przyjęto do druku: 8.04.2010