

Działanie neuroprotekcyjne leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych

Neuroprotective effect of antidepressant and mood-stabilizing drugs

Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Akademia Medyczna w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2006; 1, 1: 49–55

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski, Klinika Psychiatrii Dorosłych, Akademia Medyczna, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel. +48 61 847 50 87, faks +48 61 848 03 92, e-mail: rybakows@wlpk.top.pl

Streszczenie

Koncepcje patogenetyczne i terapeutyczne chorób afektywnych przeszły w ostatnich dekadach drogę od zaburzeń neuroprzekaznictwa synaptycznego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i ich regulacji, do zaburzeń czynności neuronalnej i przywracania ich prawidłowej funkcji (działania neuroprotekcijnego). W 1997 r. zaproponowano tzw. molekularną i komórkową teorię depresji, w myśl której w patogenezie depresji występują zaburzenia plastyczności neuronalnej OUN, takie jak atrofia komórek hipokampa, zmniejszenie ekspresji czynników neurotrofowych oraz osłabienie neurogenezy, występujące pod wpływem czynników stresowych u osób z predyspozycją genetyczną. Leki przeciwdepresyjne przeciwdziałają tym procesom, powodując zapobieganie toksycznemu działaniu hiperkortyzolemii na komórki hipokampa, zwiększoną ekspresję czynników neurotrofowych, głównie czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz wzrost neurogenezy. Od kilku lat gromadzone są również dowody, dotyczące neuroprotekcyjnych własności leków normotymicznych (głównie soli litu i walproinianów), co może mieć znaczenie w terapeutycznym działaniu tych leków w chorobie afektywnej dwubiegunowej. U podstaw takich własności leży prawdopodobnie wpływ tych leków na procesy związane z sygnalizacją wewnątrzkomórkową, takie jak układ fosfatydyloinozytola, aktywność kinazy białkowej C, czynnika neuroprotekcijnego bcl-2 oraz kinazy syntetazy glikogenu 3-beta, jak również działanie wzmagające ekspresję BDNF oraz pobudzające neurogenezę. Coraz więcej danych wskazuje na własności neuroprotekcyjne nowych (atypowych) leków neuroleptycznych, mających działanie normotymiczne, takie jak np. zapobieganie apoptozie, zwiększona ekspresja czynników neurotrofowych oraz zwiększenie neurogenezy.

Słowa kluczowe: neuroprotekcja, plastyczność neuronalna, leki przeciwdepresyjne, leki normotymiczne, leki neuroleptyczne atypowe.

Abstract

The pathway of the pathogenic and therapeutic concepts of affective illnesses in recent decades has evolved from disturbances of synaptic neurotransmission in the central nervous system (CNS), and their regulation, to disturbances of neural activity and restoring its normal function (neuroprotective action). A molecular and cellular theory of depression was proposed in 1997, claiming disturbances of neural plasticity in the pathogenesis of depression, such as atrophy of hippocampal cells, diminished expression of neurotrophic factors and impairment of neurogenesis. The changes are stress-induced and occur in persons with genetic predisposition. Antidepressant drugs counteract these processes by preventing "toxic" action of hypercortisolemia on hippocampal cells, causing increased expression of neurotrophic factors, especially brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and stimulation of neurogenesis. Evidence has also been accumulated in recent years for neuroprotective properties of mood-stabilizing drugs (mainly lithium and valproate), which may play a role in the therapeutic action of these drugs in bipolar affective illness. Neuroprotective effects of these drugs are probably related to their effect on intracellular signalling, such as phosphatidylinositol system, protein kinase C activity, neuroprotective factor bcl-2 and glycogen 3-beta synthase, as well as increased expression of BDNF and stimulation of neurogenesis. Increasing data have also pointed to neuroprotective properties of novel (atypical) neuroleptic drugs, which exert mood-stabilizing effect. These properties include prevention of apoptosis, increased expression of neurotrophic factors and increased neurogenesis.

Key words: neuroprotection, neuronal plasticity, antidepressant drugs, mood-stabilizing drugs, atypical antipsychotic drugs.

Koncepcje patogenetyczne chorób afektywnych przeszły w ostatnich dekadach stopniową ewolucję – od postulowanych zaburzeń neuroprzekąźnictwa synaptycznego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), do zaburzeń czynności neuronalnej, głównie o charakterze plastyczności, czyli zdolności mózgu do adaptacji czynnościowej i strukturalnej pod wpływem bodźców zewnętrznych i wewnętrznych. Odzwierciedleniem tego jest trend myślowy, dotyczący interpretacji mechanizmów farmakoterapeutycznych w tych zaburzeniach, biegnący od postulowanej regulacji zaburzonych procesów neuroprzekąźnictwa synaptycznego do przywrócenia prawidłowej czynności neuronalnej. Istotną częścią tego ostatniego procesu jest działanie tzw. neuroprotektynne, które wywiera większość stosowanych leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych stosowanych w chorobach afektywnych. Mechanizmy neuroprotektynnego działania tych środków obejmują m.in. wpływ na procesy oksydacyjne, modulację przekąźnictwa glutaminergicznego, działanie antyapoptotyczne, wpływ na neurotrofiny i stymulację neurogenezy.

W 1997 r. zaproponowano tzw. molekularną i komórkową teorię depresji (Duman i wsp. 1997). W myśl tej teorii w patogenezie depresji istotną rolę odgrywają zaburzenia procesów plastyczności neuronalnej ośrodkowego układu nerwowego, takie jak atrofia komórek hipokampa, zmniejszenie ekspresji hormonów neurotroficznych oraz osłabienie neurogenezy, występujące pod wpływem czynników stresowych u osób z predyspozycją genetyczną. Badacze niemieccy ostatnio zasugerowali wręcz, że depresja jako choroba może polegać głównie na depresji procesu neurogenezy w hipokampie (Kemperman i Kronenberg 2003). Spowodowało to stopniową metamorfozę poglądów na dominujący mechanizm terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych, który miałby głównie polegać na przywróceniu prawidłowych procesów neuroplastyczności oraz na działaniu neuroprotektynnym. Z kolei wskazanie na znaczenie procesów plastyczności neuronalnej w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej stanowi bezpośrednią pochodną rezultatów badania własności farmakologicznych leków normotymicznych wykonanych w ostatnich latach. W badaniach tych wykazano neuroprotektynne własności najważniejszych leków normotymicznych, związane prawdopodobnie z ich wpływem na procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej (Manji i Zarate 2002).

W niniejszym przeglądzie przedstawione zostaną najważniejsze informacje, dotyczące wła-

sności neuroprotektynnych i wpływu na plastyczność neuronalną głównych leków stosowanych w chorobach afektywnych: leków przeciwdepresyjnych i leków normotymicznych zarówno klasycznych, jak i nowej generacji, w tym również atypowych leków neuroleptycznych.

Leki przeciwdepresyjne

Neuroprotektynne działanie leków przeciwdepresyjnych obejmuje szereg zjawisk, takich jak m.in. zapobieganie toksycznemu działaniu hiperkortyzolemii na komórki hipokampa, powodowanie wzrostu ekspresji czynników neurotroficznych oraz regenerację neurogenezy zahamowanej poprzez czynniki stresowe.

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

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

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

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

Wśród czynników neurotrofowych największe zainteresowanie wzbudza obecnie czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF). Neurotrofina ta ma wpływ na rozwój neuronów serotonergicznych, noradrenergicznych i dopaminergicznych (Altar i wsp. 1994; Mamounas i wsp. 1999; Sklair-Tavron i Eric 1995). BDNF odgrywa również ważną rolę w mechanizmach plastyczności związanych z procesami uczenia się i pamięci, wpływając m.in. na proces potencjalizacji długoterminowej (*long-term potentiation* – LTP) w hipokampie (Tyler i wsp. 2002; Yamada i wsp. 2002).

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że BDNF na zwierzęcych modelach depresji wykazuje działanie przeciwdepresyjne (Siuciak

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

Na poziomie transkrypcji genowej regulacja syntezy BDNF dokonuje się za pomocą czynnika transkrypcyjnego CREB (*cAMP response element-binding protein*). Czynnikiem ten jest częścią szlaku przekazywania sygnałów poprzez cAMP. Badania neurochemiczne wskazują, że szlak cAMP-CREB ulega zaburzeniu u chorych na depresję, i że leki przeciwdepresyjne przywracają zaburzoną równowagę w tym zakresie (Dowlatshahi i wsp. 1998). Różne rodzaje leków przeciwdepresyjnych, tj. zarówno leki o działaniu serotonergicznym, jak i noradrenergicznym powodują zwiększoną ekspresję CREB, co może świadczyć, że czynnik ten stanowi część wspólnego mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych, w tym również wpływu na procesy neuroplastyczności i neuroprotekcji (Shaywitz i Greenberg 1999). Jeśli chodzi o to ostatnie zjawisko, to istnieją obecnie dowody, że zarówno CREB, jaki i BDNF hamują procesy apoptozy i zwiększają przeżycie neuronów (Bonni i wsp. 1999).

Leki przeciwdepresyjne mogą też przywrócić prawidłową neurogenezę uprzednio zahamowaną przez ekspozycję na sytuację stresową. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że zahamowanie proliferacji komórek hipokampa poprzez działanie stresowe, jakim było niemożliwe do uniknięcia uderzenie prądem (*inescapable shock*) może ulec odwróceniu po zastosowaniu fluoksetyny (Malberg i Duman 2003). Alonso i wsp. (2003) efekt taki stwierdzili natomiast w odniesieniu do innych substancji wpływających na regulację reakcji stresowej, takich jak antagoniści kortykoliberyny czy wazopresyna. Niektórzy badacze uważają, że stymulacja procesu neurogenety może stanowić niezbędny warunek dla uzyskania efektu przeciwdepresyjnego (Santarelli i wsp. 2003). Własność pobudzania procesu neu-

rogenerzy stwierdzono w ostatnich latach w odniesieniu do wielu leków przeciwdepresyjnych, w tym również leków o niezwykle specyficznym mechanizmie działania, takich jak np. agomelatyna, będąca antagonistą receptorów melatoninergicznych M1 i M2 oraz receptora serotoninergicznego 5HT_{2C} (Banasz i wsp. 2006).

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

Leki normotymiczne

Zakres farmakologicznego działania leków normotymicznych w chorobie afektywnej dwubiegunowej wykracza poza działanie przeciwdepresyjne i obejmuje efekt terapeutyczny stabilizujący oba bieguny psychopatologiczne, tj. manię i depresję. Od kilku lat gromadzone są dowody dotyczące neuroprotektoryjnych własności leków normotymicznych (głównie soli litu i walproinianów, w mniejszym stopniu karbamazepiny), co może mieć znaczenie w terapeutycznym działaniu tych leków w chorobie afektywnej dwubiegunowej. U podstaw takich własności leży prawdopodobnie działanie tych środków na procesy związane z sygnalizacją wewnątrzkomórkową, takie jak układ fosfatydyloinozytoli, aktywność kinazy białkowej C, czynnika neuroprotektoryjnego bcl-2 oraz kinazy syntetazy glikogenu 3-beta, jak również działanie wzmagające ekspresję BDNF oraz pobudzające neurogenezę.

Wpływ na układ fosfatydyloinozytoli (PI), będący jednym z głównych systemów przekazywania wewnątrzkomórkowego, stanowi prawdopodobnie podstawowy wspólny mechanizm działania klasycznych leków normotymicznych. Już kilkanaście lat temu wykazano hamujący wpływ jonów litu na różne składowe tego cyklu (Berridge i wsp. 1989). Efekt taki jest obecnie powszechnie znany, a lit stał się nawet elementem procedur do badania aktywności tego układu. W ostatnich latach okazało się, że również inne leki normotymiczne mają znaczenie w regulacji aktywności układu PI, np. zarówno lit, jak i walproinian powodują hamowanie trans-

portu myo-inozytoli (O'Donnell i wsp. 2003). Ostatnio wykazano natomiast, że lit, walproinian, jak również karbamazepina stymulują w modelu eksperymentalnym wzrost zakończeń nerwów czuciowych hamowany przez PI (Williams i wsp. 2002).

Zarówno lit, jak i walproinian powodują hamowanie aktywności kinazy białkowej C stanowiącej dalszy etap reakcji układu PI. Jednym z mechanizmów takiego działania jest redukcja istotnego dla działania enzymu substratu zwanego MARCKS (*myristolated alanine-rich C kinase substrate*). W następstwie takiego działania może dochodzić do stymulacji wzrostu neuronów (Manji i Chen 2002).

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

Ostatnio znacznym zainteresowaniem jako obiekt wpływu leków normotymicznych cieszy się enzym syntetaza kinazy glikogenu-3 (*glycogen synthase kinase 3 – GSK-3*). Enzym ten uczestniczy w wielu procesach sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Jest on, np. ważnym elementem układu przekazywania wewnątrzkomórkowego WNT (*wingless*), pełniącego zasadniczą rolę w mechanizmie rozwoju mózgu oraz ma związek z procesami neurotrofowymi zachodzącymi przy udziale BDNF. Ogólnie, GSK-3 wywiera działanie wzmagające apoptozę neuronów (Gould i wsp. 2004). Enzym ten odgrywa również patogenetyczną rolę w chorobach neurodegeneracyjnych: powoduje zwiększenie tworzenia amyloidu w chorobie Alzheimera (Carmichael i wsp. 2002) i wzmacnia toksyczne uszkodzenie mózgu w chorobie Huntingtona

(Cedazo-Minguez i wsp. 2003). Na rolę zaburzeń GSK-3 w chorobach afektywnych, cechujących się cyklicznością przebiegu, wskazywać mógłby fakt, że u muszki owocowej enzym podobny do GSK-3 pełni rolę w regulacji biologicznych rytmów okołodobowych (Martinek i wsp. 2001).

Od kilku lat wiadomo, że lit jest silnym bezpośrednim inhibitorem aktywności GSK-3 (Stambolic i wsp. 1996). Ostatnio wykazano również, że długotrwałe stosowanie litu u zwierząt laboratoryjnych powoduje wydłużenie zegara biologicznego i że efekt ten ma związek z hamowaniem aktywności GSK-3 (Iwahana i wsp. 2004). Tak więc wpływ na GSK-3 może odgrywać rolę w normotymicznym i regulującym zaburzone rytmy biologiczne działaniu litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Benedetti i wsp. (2005) stwierdzili asocjację między jakością działania profilaktycznego litu a polimorfizmem genu GSK-3 β . Zależności takiej nie udało nam się jednak potwierdzić w grupie pacjentów otrzymujących lit przez 5–27 lat (średnio 15 lat), u których efekt profilaktyczny litu został szczegółowo określony (Szczepankiewicz i wsp. 2006). Hamujące działanie na GSK-3 stwierdzono również w odniesieniu do walproinianów, które na modelu doświadczalnym dojrzewającego neuronu wywierały nawet nieco silniejsze działanie w tym zakresie niż sole litu (Hall i wsp. 2002).

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

W licznych badaniach eksperymentalnych wykazano zwiększenie ekspresji BDNF oraz jego receptora w mózgu zwierząt laboratoryjnych pod wpływem stosowania jonu litu (Angelucci i wsp. 2003; Fukumoto i wsp. 2001; Hashimoto i wsp. 2002). Wykazano również związek między systemem BDNF a bcl-2, który jest prawdopodobnie mediatorem regenerującego

działania BDNF w oun. Działanie litu na układ BDNF może być związane z mechanizmem profilaktycznego efektu tego jonu w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Mogłyby to potwierdzać wyniki naszego ostatniego badania farmakogenetycznego, w którym wykazano związek między jakością efektu profilaktycznego litu, a polimorfizmem genu BDNF w grupie 88 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących lit w celach profilaktycznych przez ponad 5 lat (Rybakowski i wsp. 2005). Badania eksperymentalne wskazują również na zwiększenie ekspresji BDNF w mózgu pod wpływem walproinianów, aczkolwiek są one mniej liczne niż dotyczące litu (Fukumoto i wsp. 2001).

Badania eksperymentalne wskazują, że stosowanie leków normotymicznych, takich jak lit i walproinian, powoduje zwiększenie neurogenezy u zwierząt laboratoryjnych. Chen i wsp. (2000) wykazali, że stosowanie litu powoduje stymulację procesu neurogenezy w hipokampie myszy. W innych badaniach stwierdzono, że stosowanie walproinianów powoduje zwiększenie neurogenezy u szczurów, co wykazano w różnych modelach badawczych (Hao i wsp. 2004; Laeng i wsp. 2004).

Dowody na neuroprotektoryjne działanie leków normotymicznych istnieją również na poziomie strukturalnym. Moore i wsp. (2000) stwierdzili, że pod wpływem podawania litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową może nastąpić zwiększenie objętości istoty szarej mózgu. W swej ostatniej pracy badacze tureccy (Atmaca i wsp. 2006) wykazali, że pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujący walproinian mają istotnie większą objętość lewego zakrętu obręczy w porównaniu z chorymi nieleczonymi. Należy dodać, że zmniejszona objętość zakrętu obręczy w chorobie afektywnej dwubiegunowej uważana jest obecnie przez niektórych badaczy za endofenotyp strukturalny tej choroby (Haller i wsp. 2006).

W ostatnim dziesięcioleciu wykazano, że leki neuroleptyczne nowej generacji (tzw. atypowe) wykazują niewątpliwie działanie normotymiczne, co spowodowało ich wzrastające zastosowanie w leczeniu i profilaktyce farmakologicznej choroby afektywnej dwubiegunowej. Wydaje się, że neuroprotektoryjne działanie atypowych leków neuroleptycznych może mieć znaczenie w mechanizmie aktywności normotymicznej tych środków.

Korzystny wpływ atypowych leków neuroleptycznych na plastyczność neuronalną wykazano w badaniach eksperymentalnych oraz na modelach *in vitro*. Fumagalli i wsp. (2003)

badali wpływ olanzapiny i haloperidolu na ekspresję BDNF w warunkach osłabionej aktywności glutaminergicznej (mającej prawdopodobnie znaczenie w patogenezie schizofrenii) i stwierdzili, że proces ten ulegał stymulacji przez olanzapinę, natomiast hamowaniu przez haloperidol. W innym badaniu wykazano, że klopazyna, w przeciwieństwie do haloperidolu powodowała zwiększenie czynności bioelektrycznej w korze mózgowej związanej ze wzrostem plastyczności synaptycznej poprzez stymulację receptora glutaminergicznego NMDA (Gemperle i wsp. 2003). Baskys i wsp. (2003) stwierdzili, że kwetiapina wywierała działanie neuroprotekcyjne na komórki hipokampa, powodując ich dłuższe przeżycie po ekspozycji na działanie ekscytotoksyn. Ostatnio wykazano również, że długotrwałe stosowanie risperidonu powoduje ekspresję genów dla czynników związanych ze wzrostem plastyczności neuronalnej w korze czołowej (Chen i Chen 2005). W swym ostatnim zestawieniu dotyczącym klopazyny, olanzapiny, risperidonu i kwetiapiny, Krebs i wsp. (2006) uważają, że głównymi mechanizmami związanymi z neuroprotekcijnym działaniem tych leków jest działanie antyapoptotyczne, które wykazują wszystkie neurotropowych powyższych leków, zwiększenie czynników neurotropowych (klopazyna i olanzapina), działanie antyoksydacyjne (klopazyna i olanzapina) oraz stymulacja neurogenezy (olanzapina i risperidon).

Strukturalne dowody na neuroprotekcyjne działanie atypowych leków neuroleptycznych uzyskano głównie u chorych na schizofrenię. Lieberman i wsp. (2003), dokonując u takich chorych pomiarów objętości istoty szarej mózgu za pomocą fMRI wykazali, że stosowanie olanzapiny w porównaniu z haloperidolem wywiera oszczędne działanie na struktury mózgowe. Garver i wsp. (2003) wykazali zwiększenie objętości istoty szarej mózgu u chorych na schizofrenię otrzymujących risperidon lub ziprasidon, w porównaniu z leczonymi haloperidolem, co wiązało się z lepszymi wynikami badań neurokognitywnych w pierwszych dwóch grupach chorych. We wspomnianej już pracy w chorobie afektywnej dwubiegunowej okazało się, że dodanie kwetiapiny do walproinianów wiązało się ze zwiększeniem objętości lewego zakrętu obręczy (Atmaca i wsp. 2006).

Piśmiennictwo

- Alonso R, Griebel G, Palone G i wsp. Blockade of CRF (1) or V (1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 278-286.
- Angelucci F, Aloe L, Jiménez-Vasquez P i wsp. Lithium treatment alters brain concentrations of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor in rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 225-231.
- Altar CA, Boylan CB, Fritsche M. i wsp. The Neurotrophins NT-4/5 and BDNF augment serotonin, dopamine and GABAergic systems during behaviorally effective infusions to the substantia nigra. *Exp Neurol* 1994; 130: 31-40.
- Atmaca M, Ozdemir H, Cetinkaya S i wsp. Cingulate gyrus volumetry in drug free bipolar patients and patients treated with valproate or valproate and quetiapine. *J Psychiatry Res* 2006, Sep 1 [Epub ahead of print].
- Banasr M, Soumier A, Hery M i wsp. Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1087-1096.
- Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A i wsp. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett* 2005; 376: 51-55.
- Berridge MJ, Downes CP, Halley MR. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989; 59: 411-419.
- Bonni A, Brunet A, West AE i wsp. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science* 1999; 286: 1358-1361.
- Campbell S, MacQueen G. The role of hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 417-426.
- Carmichael J, Sugars KL, Bao YP i wsp. Glucogen synthase kinase-3beta inhibitors prevent cellular polyglutamine toxicity caused by the Huntington's disease mutation. *J Biol Chem* 2002; 277: 33791-33798.
- Cedazo-Minguez A, Popescu BO, Blanco-Milan JM i wsp. Apolipoprotein E and beta-amyloid (1-42) regulation of glycogen synthase kinase-3beta. *J Neurochem* 2003; 87: 1152-1164.
- Chen M-L, Chen C-H. Microarray analysis of differentially expressed gene in rat frontal cortex under chronic risperidone treatment. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 268-277.
- Chen G, Rajkowska G, Du F i wsp. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochem* 2000; 75: 1729-1734.
- Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM i wsp. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 260-265.
- Datla KP, Curzon G. Behavioral and neurochemical evidence for the decrease of brain extracellular 5-HT by the antidepressant drug tianeptine. *Neuropharmacology* 1993; 32: 839-845.
- De Strooper B, Woodgett J. Alzheimer's disease: mental plaque removal. *Nature* 2003; 423: 392-393.
- Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF i wsp. Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet* 1998; 352: 1754-1755.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606.
- Frost DO, Tamminga CA, Medoff DR i wsp. Neuroplasticity and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 540-543.
- Fuchs E, Flügge G. Social stress in tree shrews: effect on physiology, brain function and behavior of subordinate individuals. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73: 247-258.
- Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y i wsp. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology* 2001; 158: 100-106.
- Fumagalli F, Molteni R, Roceri M i wsp. Effect of antipsychotic drugs on brain-derived neurotrophic factor expres-

- sion under reduced N-methyl-D-aspartate receptor activity. *J Neurosci Res* 2003; 72: 622-628.
23. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD. Cerebral gray expansion by atypical antipsychotics. ACNP 42nd Annual Meeting, December 7-11, 2003, San Juan, Puerto Rico, Scientific Abstracts, 112.
 24. Gemperle AY, Enz A, Pozza MF i wsp. Effects of clozapine, haloperidol and iloperidone on neurotransmission and synaptic plasticity in prefrontal cortex and their accumulation in brain tissue: an in vitro study. *Neuroscience* 2003; 117: 681-695.
 25. Gould TD, Zarate CA, Manji HK. Glycogen synthase kinase-3: a target for novel bipolar disorder treatments. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 10-21.
 26. Hall AC, Brennan A, Gould RG i wsp. Valproate regulates GSK-3-mediated axonal remodeling and synapsin clustering in developing neurons. *Mol Cell Neurosci* 2002; 20: 257-270.
 27. Hao Y, Creson T, Zhang L i wsp. Mood stabilizer valproate promotes ERK-pathway-dependent cortical neuronal growth and neurogenesis. *J Neurosci* 2004; 24: 6590-6599.
 28. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K i wsp. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activities TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate neurotoxicity. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1173-1179.
 29. Hasler G, Drevets WC, Gould TD i wsp. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 93-105.
 30. Huang X, Wu D-Y, Cheng G i wsp. Support of retinal ganglion cell survival and axon regeneration by lithium through a bcl-2-dependent mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 347-354.
 31. Iwahana E, Akiyama M, Miyakawa K i wsp. Effect of lithium on the circadian rhythms of locomotor activity and glycogen synthase kinase-3 protein expression in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2281-2287.
 32. Jacobsen JP, Mork A. The effect of escitalopram, desipramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels. *Brain Res* 2004; 1024: 183-192.
 33. Kasper S, Olié JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2002; 17 (supl. 3): 331-340.
 34. Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons – adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 499-503.
 35. Kitayama IT, Otani M, Murase S. Contribution of the stress-induced degeneration of the locus coeruleus noradrenergic neurons to the pathophysiology of depression: a study on an animal model. *Acta Neuropsychiatrica* 2004; 16: 190-199.
 36. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 729-742.
 37. Krebs M, Leopold K, Hinzpeter i wsp. Neuroprotective agents in schizophrenia and affective disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 837-848.
 38. Laeng P, Pitts RL, Lemire AL i wsp. The mood-stabilizer valproic acid stimulates GABA neurogenesis from rat forebrain stem cells. *J Neurochem* 2000; 91: 238-251.
 39. Lieberman JA, Charles HC, Sharma T i wsp. Antipsychotic treatment effects on progression of brain pathomorphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 178S.
 40. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1562-1571.
 41. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA i wsp. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci* 1995; 15: 7929-7939.
 42. Manji HK, Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (supl. 1): S46-56.
 43. Martinek S, Inonog S, Manoukian AS i wsp. A role for the segment polarity gene shaggy/GSK 3- β in the *Drosophila* circadian clock. *Cell* 2001; 105: 769-779.
 44. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 105-122.
 45. Miyoshi K, Honda A, Baba K i wsp. Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participated in neurite outgrowth. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 685-694.
 46. Moore GJ, Babchuk JM, Wilds IB i wsp. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 2000; 356: 1241-1242.
 47. O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT i wsp. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myoinositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 199-207.
 48. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M i wsp. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 166-170.
 49. Santarelli L, Saxe M, Gross C i wsp. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805-809.
 50. Shaywitz A, Greenberg M. CREB: a stimulus induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 821-861.
 51. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516-1518.
 52. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura K i wsp. Alterations in serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70-75.
 53. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ i wsp. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 131-137.
 54. Sklair-Tavron L, Eric J. Opposing effects of morphine and the neurotrophins, NT-3, NT-4 and BDNF on locus coeruleus neurons in vitro. *Brain Research* 1995; 702: 117-125.
 55. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V i wsp. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 877-892.
 56. Straub RE, Jiang Y, Maclean CJ i wsp. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 337-348.
 57. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A i wsp. Association study of the glycogen-synthase-3 β gene polymorphism with prophylactic lithium response in bipolar patients. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7: 158-161.
 58. Wei H, Qin ZH, Senatorov VV i wsp. Lithium suppresses excitotoxicity-induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease. *Neuroscience* 2001; 106: 603-612.
 59. Williams RS, Cheng L, Mudge AW i wsp. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 2002; 17: 292-295.
 60. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR i wsp. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem* 2002; 9: 224-237.
 61. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci* 2002; 70: 735-744.