



ELSEVIER

Neuroscience
Letters

Neuroscience Letters 293 (2000) 69–71

www.elsevier.com/locate/neulet

Visual information processing in patients with schizophrenia: evidence for the impairment of central mechanisms

Szabolcs Kéri^{a,*}, Andrea Antal^b, György Szekeres^a, György Benedek^b, Zoltán Janka^a

^aDepartment of Psychiatry, University of Szeged, Semmelweis u. 6, Szeged, H-6725 Hungary

^bDepartment of Physiology, University of Szeged, Semmelweis u. 6, Szeged, H-6725 Hungary

Received 10 July 2000; received in revised form 14 August 2000; accepted 23 August 2000

Abstract

Patients with schizophrenia are especially impaired in the detection of spatial location if the briefly presented target stimulus is followed by a mask in a close temporal proximity (target location backward masking (BM) paradigm). It has been suggested that this phenomenon is related to the impairment of low spatial and high temporal frequency-sensitive transient (magnocellular) visual channels. To test this hypothesis, we measured target location BM and visual contrast sensitivity (CS) in clinically remitted patients with schizophrenia. In the BM task, subjects were asked to indicate the position of letters appearing at four possible spatial locations. In the CS test, a two-alternative forced choice method was used to measure the minimal contrast level required for the detection of horizontal gratings set at low spatial and high temporal frequencies (0.5 cycle/degree and 8 Hz, respectively). We found that the schizophrenia patients with normal CSs (spared transient channel functions) showed a marked deficit in the target location BM task. This suggests that the abnormality of subcortical transient channels does not explain some visual information processing dysfunctions in schizophrenia. Instead, deficient cortical interactions of rapidly changing environmental signals may be involved. © 2000 Elsevier Science Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Schizophrenia; Parallel visual pathways; Transient (magnocellular) channels; Backward masking; Contrast sensitivity

Recent studies examining visual information processing in schizophrenia have suggested a marked disorder in transient visual channel functions [4,5,10]. Transient channels, which are thought to be the analogues of primate magnocellular pathways, are sensitive for achromatic stimuli with low spatial and high temporal frequencies (processing of motion and spatial location), whereas sustained (parvocellular) channels are sensitive for chromatic stimuli with high spatial and low temporal frequencies (processing of form and color) [2,3]. The idea that patients with schizophrenia show transient channel dysfunctions mainly comes from visual backward masking (BM) studies. In the BM procedure, a briefly presented target is immediately followed by an irrelevant stimulus, the mask. Schizophrenia patients are especially impaired in tasks where the spatial location of the target must be reported, suggesting prominent transient channel dysfunctions [4,5]. However, the BM phenomenon is based on a complex interaction of parallel visual pathways, probably after the primary visual cortex [3,7,13,16]. Therefore, it

remains unresolved whether the BM dysfunction in schizophrenia patients reflects the abnormality of subcortical transient channels or deficient cortical mechanisms. To elucidate this issue, we measured visual contrast sensitivity (CS) using low spatial and high temporal frequency gratings to assess transient channel functions [2]. In addition, a target location BM paradigm was also included. Instead of a correlation analysis, which is susceptible for several confounding factors, a dissociation approach was preferred. We selected remitted patients with schizophrenia with normal CS functions and examined whether or not these individuals showed target location BM deficits.

Twelve patients with DSM-IV diagnosis of schizophrenia [1] (seven men, five women) and 12 healthy control subjects (seven men, five women) participated in the study. The patients were selected from a larger population on the basis of their spared CS [9,10]. The selection criteria included better CS values than 1.5 SD (standard deviation) below the control mean, and the lack of other medical conditions that could impair brain function (neurological disorders, head injury, diabetes mellitus and other endocrine disturbances, severe renal, cardiac and pulmonary diseases, history

* Corresponding author. Tel.: +36-62-545-363; fax: +36-62-545-973.

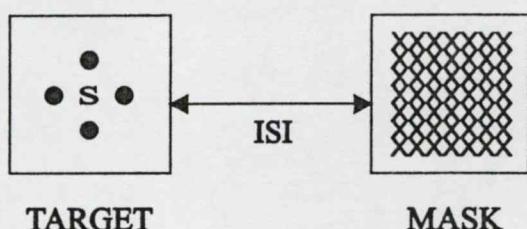
E-mail address: szkeri@phys.szote.u-szeged.hu (S. Kéri).



of electroconvulsive therapy and substance abuse). All patients were in full psychotic remission (no score on hallucinations, unusual thought content, and conceptual disorganization according to the expanded version of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), mean BPRS score (SD): 9.8 (2.6) [7,15]) and received low doses of antipsychotic medication (mean chlorpromazine-equivalent dose (SD): 150 mg/day (91.3)). Eight patients were non-medicated for more than 3 months. The two groups were matched for age (control mean (SD): 32.6 years (3.9), patient mean (SD): 31.3 years (3.7)), gender, and education (control mean (SD): 11.3 years (3.1), patient mean (SD): 12.3 (2.5)). All participants had normal or corrected-to-normal visual acuity.

The CS measurement included a two-alternative forced choice method (VENUS system, Neuroscientific Corporation, USA). Stimuli were horizontal luminance-contrast gratings with a sinusoidal luminance profile. The spatial and temporal frequencies were 0.5 cycle/degree and 8 Hz, respectively. The stimulus display subtended $13 \times 13^\circ$ from a viewing distance of 1 m. The luminance of the display (20 cd/m^2) was held constant during the experiment. A small central dot on the monitor enhanced fixation. A trial consisted of two consecutive observation periods, each initiated by a brief tone. The grating was presented randomly in the first or second observation period immediately after the initiating tone. The task was to indicate whether the stimulus appeared after the first or second tone by pressing one of the two buttons on a separate response pad. The exposure time of the gratings was 500 ms. Responses were accepted from the onset of a stimulus. The next trial was initiated by the response signal. At the beginning the contrast was set at 10 dB above the normal values, and the computer decreased or increased the contrast by 3 dB when two right or wrong consecutive responses were given, respectively. In this way the minimal contrast, which was indispensable for the detection of a grating (contrast threshold), was determined. CS was defined as the reciprocal of the contrast threshold. Four threshold measurements were performed and the final value was the average of these data. Before the test, participants were given a practice run to ensure that they were able to perform the task.

In the target location BM task, the task was to indicate the spatial position of a letter by pressing the appropriate keys. Stimuli were presented on a Daewoo monitor controlled by an IBM compatible PC. A small fixation point was present in the middle of the screen. Participants were exposed to one of four letters (C, O, Q, S) (size: 0.5° of visual angle) for 14 ms, each appearing at one of four locations set at 2.5° of visual angle from the fixation point (top, bottom, left, right). The presentation of letters and their locations were randomized. The mask, also presented for 14 ms, consisted of overlapping X letters, covering all possible target locations (Fig. 1). The background luminance was held constant at 100 cd/m^2 , the luminance of the stimulus area (both target and mask stimuli) was 75 cd/m^2 . The luminance of the target and mask was approximately 10 cd/m^2 . The intervals



TARGET

MASK

Fig. 1. Illustration of the backward masking procedure. The target letter was followed by a second stimulus, the mask (overlapping X letters). The exposure time was 14 ms for both stimuli. Black dots indicate possible target locations. The time interval between target offset and mask onset (interstimulus interval, ISI) was set at five values (14, 28, 42, 70 and 98 ms).

between target offset and mask onset (interstimulus interval, ISI) were 14, 28, 42, 70 and 98 ms. Twelve targets were presented at each ISI. The same ISI was never presented twice in succession. Before the test, participants familiarized the experimental setup. In a practice trial, subjects were asked to detect the location of 20 letters without the mask. Each subject was able to correctly identify the location of more than 17 targets. Although our BM method did not include a tachistoscopic equipment, which provides a more precise temporal resolution, the normative values were similar to that reported in previous studies [5,6]. Therefore, the present study provided comparable data.

The results are depicted in Table 1. There was no significant difference between the CS values of the schizophrenia patients and control subjects ($P = 0.45$, t -test), suggesting intact transient channel functions. In contrast, a two (group) by five (ISI) analysis of variance (ANOVA) conducted on the BM data indicated a significantly lower BM performance in the schizophrenia group collapsed across the five ISIs ($F(1, 22) = 55.72$, $P < 0.0001$). When medication status was included in the ANOVA, there was no significant difference between the medicated and non-medicated patients ($P > 0.2$). Overall, the BM performance was affected by the ISI ($F(4, 88) = 146.74$, $P < 0.0001$), and

Table 1
Contrast sensitivity and visual backward masking in the schizophrenia patients and in the control subjects^a

| | Schizophrenia ($n = 12$) | Control ($n = 12$) |
|----------------|----------------------------|----------------------|
| \log_{10} CS | 3.7 (0.7) | 3.9 (0.6) |
| BM (ms) | | |
| 14 | 5.9 (1.0) | 8.3 (0.9) |
| 28 | 6.1 (1.2) | 7.9 (1.2) |
| 42 | 8.3 (0.9) | 9.8 (0.7) |
| 70 | 9.6 (0.5) | 10.8 (0.6) |
| 98 | 10.3 (0.7) | 11.7 (0.5) |

^a The table shows logarithmically transformed contrast sensitivity values (\log_{10} CS) (0.5 cycle/degree, 8 Hz) and backward masking (BM) performances at five interstimulus intervals (number of correctly identified targets, max = 12). Data are mean (SD).

there was a trend for a group by ISI interaction ($F(4, 88) = 2.02$, $P = 0.08$). These results demonstrate that target location BM dysfunctions are present in remitted schizophrenia patients with spared transient channel functions, as indexed by the normal CS at low spatial and high temporal frequencies [2,10,11]. Therefore, the hypothesis that simple transient channel deficits can fully account for target location BM dysfunctions is called into question. Instead, central mechanisms based on the cortical interactions of visual channels may provide a more parsimonious explanation [3,7,13,16]. In the target location BM paradigm, the main mechanism is masking by interruption: the representation of the target is disrupted by the mask [3,4]. These temporally successive processes may take place in the dorsal (occipito-parietal) visual system, which is responsible for the analysis of spatial location/motion [17] and relies on information from the transient channels [8,12]. This hypothesis is in agreement with the studies reporting selective deficits in the perception of motion, trajectory and spatial location in schizophrenia patients [9,14]. Our findings suggest that dysfunctions of spatio-temporal visual processing are not primarily caused by the abnormality of subcortical transient channels, but disorders in cortical interactions of rapidly changing environmental signals. It must be noted, however, that these considerations do not necessarily mean that additional transient channel impairments will not lead to a more pronounced target location BM dysfunction. In this respect, a controlled correlation study with a more heterogeneous sample would be useful.

According to an alternative approach, the BM deficit in schizophrenia patients may reflect less specific abnormalities such as generally slowed perceptual abilities. However, a recent study found that patients with schizophrenia showed normal BM performances when they were asked to identify masked letters, but not when they were required to detect the spatial location of the same stimuli [4]. This finding, together with data from other psychometrically controlled studies [9,14], suggests a relatively specific dysfunction of spatio-temporal visual information processing in schizophrenia.

This study was supported by the Hungarian Research Fund (OTKA T025160).

[1] American Psychiatric Association, DSM-IV: Diagnostic and

- Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn., American Psychiatric Press, Washington, DC, 1994.
- [2] Bassi, C. and Lehmkuhle, S., Clinical implications of parallel visual pathways, *J. Am. Optom. Assoc.*, 61 (1990) 98–109.
 - [3] Breitmeyer, B.G. and Ganz, L., Implications of sustained and transient channels for theories of visual pattern masking, saccadic suppression and information processing, *Psychol. Rev.*, 83 (1976) 1–36.
 - [4] Cadenhead, K.S., Serper, Y. and Braff, D.L., Transient versus sustained visual channels in the visual backward masking deficits of schizophrenia patients, *Biol. Psychiatry*, 43 (1998) 132–138.
 - [5] Green, M.F., Nuechterlein, K.H. and Mintz, J., Backward masking in schizophrenia and mania: II. Specifying the visual channels, *Arch. Gen. Psychiatry*, 51 (1994) 945–951.
 - [6] Green, M.F., Nuechterlein, K.H. and Breitmeyer, B., Backward masking performance in unaffected siblings of schizophrenia patients, *Arch. Gen. Psychiatry*, 54 (1997) 465–472.
 - [7] Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Breitmeyer, B. and Mintz, J., Backward masking in unmedicated schizophrenic patients in psychotic remission: possible reflection of aberrant cortical oscillation, *Am. J. Psychiatry*, 156 (1999) 1367–1373.
 - [8] Hadjikhani, N. and Tootell, R.B., Projection of rods and cones within human visual cortex, *Hum. Brain Mapp.*, 9 (2000) 55–63.
 - [9] Holzman, P., Eye movements and the search for the essence of schizophrenia, *Brain Res. Rev.*, 31 (2000) 350–366.
 - [10] Kéri, S., Antal, A., Szekeres, G., Benedek, G. and Janka, Z., Transient visual channel functions in schizophrenia, *Int. J. Psychophysiol.*, 30 (1998) 170.
 - [11] Kéri, S., Antal, A., Szekeres, G., Szendi, I., Kovács, Z., Janka, Z. and Benedek, G., Tests on basic visual functions in the evaluation of extrapyramidal side effects caused by anti-psychotic medication, *Orv. Hetil.*, 139 (1998) 235–238.
 - [12] Kessels, R.P., Postma, A. and Haan, E.H., P and M channel-specific interference in the what and where pathway, *NeuroReport*, 10 (1999) 3765–3767.
 - [13] Kovács, G., Vogels, R. and Orban, G.A., Cortical correlate of pattern backward masking, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92 (1995) 5587–5591.
 - [14] O'Donnell, B.F., Swearer, J.M., Smith, L.T., Nestor, P.G., Shenton, M.E. and McCarley, W., Selective deficits in visual perception and recognition in schizophrenia, *Am. J. Psychiatry*, 153 (1996) 687–692.
 - [15] Overall, J.E. and Gorham, D.R., Brief Psychiatric Rating Scale, *Psychol. Rep.*, 10 (1962) 799–812.
 - [16] Saccuzzo, D.S., Cadenhead, K.S. and Braff, D.L., Backward versus forward masking deficits in schizophrenic patients: centrally, not peripherally, mediated? *Am. J. Psychiatry*, 153 (1996) 1564–1570.
 - [17] Van Essen, D.C., Anderson, C.H. and Felleman, D.J., Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective, *Science*, 255 (1992) 419–423.

Spatiotemporal Visual Processing in Schizophrenia

Szabolcs Kéri, M.D., Ph.D.

Andrea Antal, Ph.D.

György Szekeres, M.D.

György Benedek, M.D., D.Sc.

Zoltán Janka, M.D., Ph.D.

Studies examining visual processing in schizophrenia have provided inconsistent results. In this study, the authors measured static and dynamic visual contrast sensitivity (CS) in patients with schizophrenia (n = 20) and control subjects (n = 15). Extrapyramidal symptoms were evaluated with the Simpson-Angus scale. In the static condition, the patients with schizophrenia showed reduced CS in the spatial frequency range of 2.9–14.4 cycles per degree of visual angle (c/d). In the dynamic condition, CS loss was present over the whole range tested (0.5–14.4 c/d). Higher Simpson-Angus scores and higher doses of antipsychotic medication were associated with more severe CS deficits. These results suggest that the hypodopaminergic state induced by antipsychotic medication may produce parkinsonian visual impairments in schizophrenia patients.

(The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2002; 14:-)

Progress in basic sciences fertilized the research on visual information processing in schizophrenia. One of the most important frameworks is the concept of transient and sustained visual channels, which are thought to be the functional equivalents of primate magnocellular (M) and parvocellular (P) pathways, respectively.^{1–4} These parallel routes are segregated from both morphological and functional points of view. The retinal origin of the M pathways comprises large ganglion cells projecting to the magnocellular layers of the lateral geniculate and then to layer 4C alpha of the primary visual cortex (V1). In contrast, the retinal origin of the P pathways includes small ganglion cells projecting to the parvocellular layers of the lateral geniculate and then to layer 4C beta of V1. Although evidence suggests that the parallel pathways interact at the level of V1,^{5,6} recent data suggest a definitive functional separation even at higher levels of visual information processing.^{7,8} The M system is responsible for the analysis of motion and spatial location, whereas the P system is related to the processing of pattern and color.^{1–4}

Physiological data from animals and humans suggest that certain experimental parameters allow a relatively predominant stimulation of the parallel pathways. Transient channels show a higher sensitivity for stimuli with low spatial frequencies (<3 cycles per degree of visual

Received July 11, 2000; revised February 20, 2001; accepted March 7, 2001. From the Departments of Psychiatry (S.K., G.S., Z.J.) and Physiology (S.K., A.A., G.B.), University of Szeged, Szeged, Hungary. Address correspondence to Dr. Kéri, University of Szeged, Department of Psychiatry, H-6725, Semmelweis u. 6., Szeged, Hungary. E-mail: szkeri@phys.szte.u-szeged.hu.

Copyright © 2002 American Psychiatric Publishing, Inc.

SPATIOTEMPORAL VISUAL PROCESSING

angle [c/d]) and high temporal frequencies (4–15 Hz), whereas sustained channels can be better stimulated with patterns having high spatial and low temporal frequencies^{9–12} (Figure 1).

Contrast is one of the most important parameters for perceiving a stimulus against its background. For example, we are able to detect a black letter depicted on a white background because of the luminance contrast between them. However, if the letter becomes paler (i.e., the contrast is decreased), it is more difficult to read. One can measure the minimal contrast necessary for the recognition of a stimulus. This is *contrast threshold*, and its reciprocal is *contrast sensitivity* (CS). Lower thresholds mean higher sensitivities.

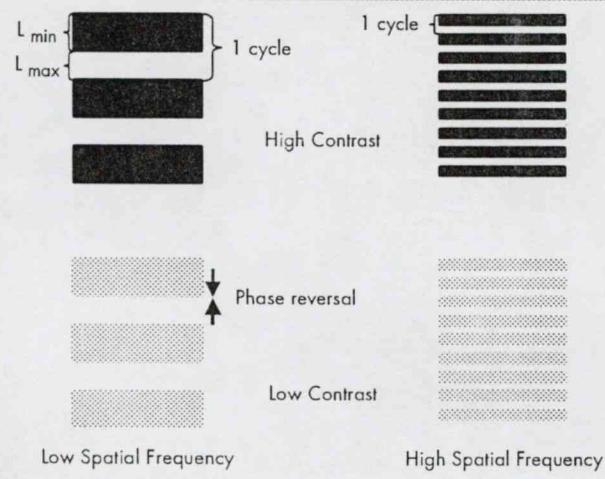
By measurements of CS, it is possible to set both spatial and temporal stimulus parameters to a wide range (Figure 1). This makes the method powerful in examining different functional units in the visual system.^{13–16} It must be noted, however, that achromatic stimuli with low contrast are especially suitable for the investigation of transient channels but allow only a limited possibility

to draw conclusions regarding the functioning of sustained channels.^{1–4}

To date, relatively few studies have been designed to specifically investigate transient and sustained channels in schizophrenia, and the results are inconsistent. Some findings suggest a transient channel dysfunction, and a number of studies also report impaired sustained channel functions.^{17–27} Several factors may contribute to the inhomogeneity of data, including methodological differences, patient selection, and medication effects.

It has been well established that dopamine modulates spatiotemporal CS functions.¹⁶ Early studies indicated that parkinsonian hypodopaminergic state in the visual system is accompanied by CS reductions at spatial frequencies up to 4.8 c/d, with a loss of physiological attenuation at low spatial frequencies.²⁸ At the same time, some authors found a predominant deficit when low spatial-frequency stimuli were temporally modulated, leading to the hypothesis of transient channel dysfunction in Parkinson's disease.^{29–31} Several aspects of these findings were recapitulated in participants receiving dopamine antagonist drugs.^{32–34} The main conclusion from these studies is that the effects of dopamine antagonists may interfere with *sui generis* visual processing abnormalities in schizophrenia patients. More specifically, in patients with predominantly negative symptoms and higher doses of antipsychotic medication, which are both associated with decreased dopaminergic transmission,³⁵ one can expect a parkinsonian visual CS impairment. In this study, we used CS measurements in medicated patients with schizophrenia and normal control subjects. The relationship between CS anomalies and clinical parkinsonism was also evaluated.

FIGURE 1. Spatiotemporal characteristics of the visual stimuli. Visual patterns are generated on a standard Venus system. Luminance changes periodically to form a horizontal grating comprising phases with minimal luminance (dark bars, L_{\min}) and maximal luminance (white bars, L_{\max}). In the static conditions, steady patterns are used. In the dynamic conditions, L_{\min} and L_{\max} bars change places several times during a second (phase reversal). In contrast sensitivity measurement, the contrast is gradually decreased to define the minimal contrast that is indispensable for the detection of a grating. Contrast (C) is defined by using the Michelson formula [$C = (L_{\max} - L_{\min})/(L_{\max} + L_{\min})$]. Spatial frequency is the number of cycles per 1° of visual angle (c/d). Temporal frequency refers to the number of phase reversals during a second (Hz). See also under Methods in the text.



METHODS

Participants

Participants were 20 patients with schizophrenia and 15 healthy control subjects. They all fulfilled the following criteria: clear ocular media; normal intraocular pressure; no history of diabetes, hypertension, substance abuse, or neurological disorders; and visual acuity better than 0.9 with or without correction. History of electroconvulsive therapy or Mini-Mental State Examination scores less than 25 were also among the exclusion criteria. All of the participants gave their informed consent. The patients with schizophrenia (11 males, 9 females) were diagnosed according to the DSM-IV criteria.³⁶ All patients lived in the community at the time of testing and were recruited from the Schizophrenia Outpatient Care Unit at the Department of Psychiatry, University of Szeged, Hungary. Clinical symptoms were assessed

with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).³⁷ The severity of extrapyramidal symptoms was evaluated with the Simpson-Angus scale.³⁸ All patients received anti-psychotic medication for more than 6 months (12 patients zuclopentixol, 8 patients haloperidol). Five patients received benzodiazepines (alprazolam and clonazepam), and 8 patients received anticholinergic medication (procyclidine). The control group comprised 15 healthy volunteers (9 males, 6 females) from the university staff (assistants and their relatives) without any history of neurological, ophthalmological, or mental disorders. The mean age and the mean duration of education did not differ between the control subjects and schizophrenic patients (*t*-test, $P>0.2$). Clinical and demographic data are shown in Table 1.

Stimuli and Apparatus

Visual patterns were generated by using a standard Venus system (Neuroscientific Corporation, USA). Stimuli were horizontal luminance-contrast gratings with a sinusoidal luminance profile. Two temporal frequencies (0 Hz in the static test; 8 Hz in the dynamic test) and 9 spatial frequencies (0.5, 1.2, 1.9, 2.9, 3.6, 4.8, 5.7, 7.2, and 14.4 c/d) were included. The stimulus display subtended $13^\circ \times 13^\circ$ from a viewing distance of 1 m. The luminance of the display (20 cd/m^2) was held constant during the experiment. A small central dot on the monitor enhanced fixation. The stimuli and procedures are further described in the legend to Figure 1.

Procedure

The procedure included a two-alternative forced-choice method, also used by other investigators to measure CS in schizophrenia patients.²² A trial consisted of two consecutive observation periods, each initiated by a brief tone. The duration of an observation period was 1 second. The grating was presented randomly either in the first or the second observation period immediately after the initiating tone. The subject's task was to indicate

TABLE 1. Clinical and demographical data of the schizophrenia patients ($n=20$)

| Characteristic | Mean \pm SD |
|--|-------------------|
| Age, years | 36.1 ± 7.1 |
| Education, years | 10.4 ± 2.7 |
| Duration of illness, years | 5.2 ± 1.7 |
| BPRS | 32.8 ± 10.9 |
| Simpson-Angus | 15.4 ± 5.8 |
| Antipsychotic medication (mg/day) ^a | 448.5 ± 111.9 |

Note: Mean age of control subjects ($n=15$) was 33.9 ± 7.1 years, and their mean education level was 11.5 ± 2.7 years. BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale.

^aChlorpromazine equivalents.

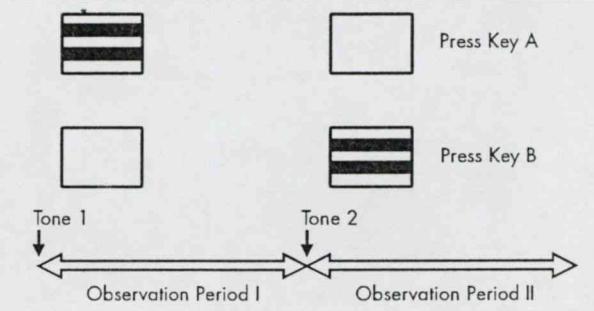
whether the stimulus appeared after the first or second tone by pressing one of the two response buttons on a separate response pad. The exposure time of the gratings was 500 ms. Responses were accepted from the onset of a stimulus up to 10 s after the completion of the trial. The next trial was not initiated without a response (Figure 2).

At the beginning, the contrast was set at 10 dB above the normal values. The computer automatically decreased or increased the contrast by 3 dB when the subject gave, respectively, 2 right or 2 wrong consecutive responses at a given spatial frequency. If a pair of correct and incorrect responses was given, the computer repeated the measurement without the modification of the contrast level. In this way the minimal contrast (threshold) that was indispensable for the detection of a grating was determined. In other words, contrast threshold was the minimal contrast level at which subjects were able to give 2 consecutive correct responses. CS was defined as the reciprocal of the contrast threshold. The sequence of spatial frequency presentation was randomized. At each spatial frequency, 4 threshold measurements were performed, and the final value was the average of these values. Before the test, participants were given a practice run to ensure that they were able to perform the task.

Data Analysis

Raw CS data were \log_{10} transformed and were entered into a 2 (group) by 9 (spatial frequency) analysis of variance (ANOVA). Separate ANOVAs were used for the data from static and dynamic tests. A three-way ANOVA, 2 (group) by 2 (temporal frequency) by 9 (spatial frequency), was also conducted to examine higher-order interactions. Tukey's honestly significant difference (HSD) tests were used for post hoc comparisons. To assess the effect of clinical status on CS functions, corre-

FIGURE 2. Structure of the experimental procedure. One trial consisted of two consecutive observation periods. Subjects were asked to press different keys to indicate if the grating was paired with the first or the second tone.



lation coefficients were calculated between the CS values and the scores of clinical rating scales.

Motion gain was also determined. Motion gain is defined as the ratio of dynamic and static CS values at a given spatial frequency. We calculated this ratio at the three lowest spatial frequencies (0.5, 1.2, and 1.9 c/d) because these provide specific information about the integrity of transient channels.¹⁶ Motion gain values were treated with a 2 (group) by 3 (spatial frequency) ANOVA.

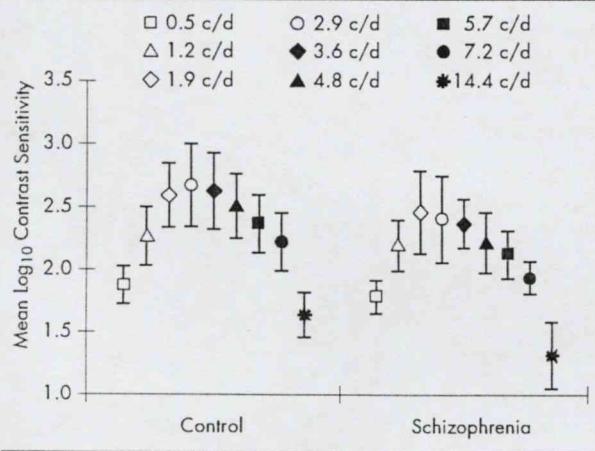
RESULTS

Visual Contrast Sensitivity

In the static condition, there were significant main effects of group ($F=13.93$, $df=1,33$, $P<0.001$) and spatial frequency ($F=131.78$, $df=8,264$, $P<0.0001$). The group by spatial frequency interaction was also significant ($F=2.28$, $df=8,264$, $P<0.05$). Post hoc comparisons revealed reduced CS values in the schizophrenia group at medium and high spatial frequencies (2.9–14.4 c/d; Figure 3 and Table 2).

In the dynamic condition, there were main effects of group ($F=99.03$, $df=1,33$, $P<0.0001$) and spatial frequency ($F=288.86$, $df=8,264$, $P<0.0001$). The two-way interaction did not reach the level of statistical significance ($P>0.5$). Tukey's HSD tests indicated CS losses in the patients with schizophrenia in the whole spatial frequency range tested (Figure 4 and Table 2).

FIGURE 3. Mean static contrast sensitivity (sCS) in the schizophrenia and control groups. Values are shown at nine spatial frequencies. Error bars indicate standard deviations. The min-max sCS values were 1.1–3.4 (maximal variance 0.11) in the control group and 0.8–2.7 (maximal variance 0.12) in the schizophrenia group.



The different pattern of CS deficit observed in the static and dynamic conditions was confirmed by a three-way ANOVA, which demonstrated a significant group by temporal frequency by spatial frequency interaction ($F=2.19$, $df=8,264$, $P<0.05$).

Analysis of Transient Channel Functions: Motion Gain

Motion gain was significantly affected by both the experimental group ($F=16.34$, $df=1,33$, $P<0.001$) and spatial frequency ($F=37.02$, $df=2,66$, $P<0.001$). The two-way interaction was not significant ($P>0.2$). Figure 5 shows that motion gain values exceeded 1, which demonstrates that temporal modulation enhanced CS at the three lowest spatial frequencies. However, in this respect there was a substantial difference between the two experimental groups. Tukey's HSD tests revealed that motion gain values were lower in the schizophrenia group at 0.5 and 1.2 c/d ($P<0.02$), but not at 1.9 c/d ($P>0.5$). This indicates that at the two lowest spatial frequencies, temporal modulation increased the CS less in the schizophrenia patients than in the control group.

Correlations With the Clinical and Demographical Parameters

The CS values did not correlate with the duration of illness or the mean BPRS score ($P>0.2$). In the static and dynamic conditions, a negative relationship was found between the daily dose of antipsychotic medication and the CS values (static: 1.9–7.2 c/d; dynamic: 0.5–5.7 c/d; Table 2). Similarly, there were significant negative correlations between the Simpson-Angus scores and CS values. In the static condition, this was restricted to medium and high spatial frequencies (2.9–5.7 c/d), whereas in the dynamic condition, correlations were observed at low and medium spatial frequencies (0.5–3.6 c/d; Table 2). Separate ANOVAs indicated no significant differences between the female and male patients ($P>0.5$). The results remained essentially the same when the patients receiving benzodiazepines and anticholinergic medications were excluded from the data analysis.

DISCUSSION

Similarity of Visual Deficit in Schizophrenia Patients to Parkinsonian CS Impairments

The contrast sensitivity (CS) impairments in patients with schizophrenia were highly similar to that found in Parkinson's disease. In the static condition, there was a marked medium and high spatial frequency CS loss, which is consistent with original observations from Parkinson's disease and parkinsonism induced by antipsychotic medication.^{28,32} In the dynamic condition, the CS

loss also affected temporally modulated low spatial frequencies, which was not observed in the static condition. The specificity of this dysfunction is reflected by the significant group by temporal frequency by spatial frequency interaction. The finding that patients with schizophrenia showed reduced CS for temporally modulated low spatial frequency gratings may be related to transient channel dysfunctions, which has been also expressed in the form of reduced motion gain.¹⁶ Strikingly, at certain spatial frequencies lower CS was associated with higher doses of antipsychotic medication and higher Simpson-Angus scores, indicating a relationship between visual and motor symptoms. However, this finding must be regarded with caution because it is based on pure correlation data. Further studies, using a longitudinal design, are necessary to confirm these findings.

Visual Channel Dysfunction in Schizophrenia

Pioneering studies have suggested that visual information processing deficits are restricted to the transient channels, on the basis that patients with schizophrenia showed CS abnormalities only for temporally modulated gratings.¹⁷⁻¹⁹ The hypothesis of transient channel dysfunction was confirmed by other investigators using different methods.^{20,21,23,26} Other groups have emphasized the distinction between the functioning of subcortical transient channels and higher-level cortical processing mechanisms.^{25,27} A recent study found CS impairments only at higher spatial frequencies in positive symptom patients, whereas participants with severe negative symptoms showed reduced CS values at both low and high spatial frequencies.²² The conclusion was that in negative-symptom schizophrenia both transient and sustained channels are impaired, while in positive-symptom schizophrenia the impairment is limited only

to the sustained channels. At the same time, Chen et al.²⁵ demonstrated only a slight tendency for CS loss, using static low spatial frequency gratings ($P = 0.14$). It is noteworthy that when the same stimuli were temporally modulated, the difference between the schizophrenic and control subjects diminished ($P = 0.85$). This suggests a greater motion gain in the schizophrenia group, consistent with the hypothesis of overreactive transient channels.^{20,39,40} However, these studies included medicated patients, which makes the interpretation difficult.

FIGURE 4. Mean dynamic contrast sensitivity (dCS) in the schizophrenia and control group. Values are shown at nine spatial frequencies. Error bars indicate standard deviations. The min-max dCS values were 1.1–3.5 (maximal variance: 0.07) in the control group and 0.6–3.4 (maximal variance: 0.08) in the schizophrenia group.

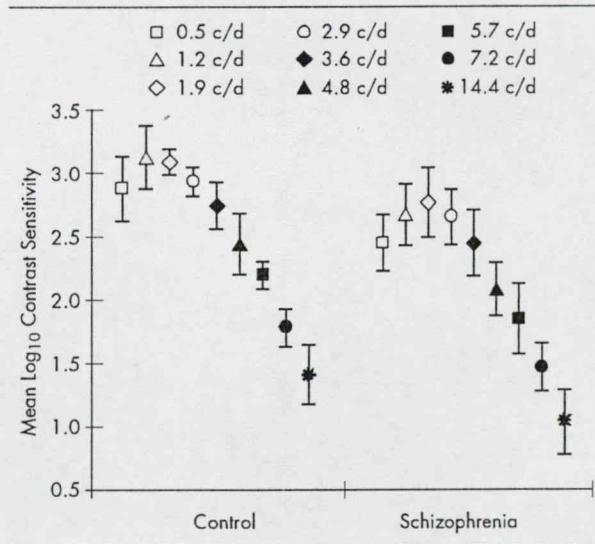


TABLE 2. Comparison of contrast sensitivity values from the control subjects and schizophrenia patients and correlation with extrapyramidal symptoms and daily doses of antipsychotics

| Spatial Frequency (c/d) | Static Condition | | | Dynamic Condition | | |
|-------------------------|------------------|--------|--------|-------------------|--------|--------|
| | P | r | r' | P | r | r' |
| 0.5 | 0.991 | -0.26 | -0.12 | <0.001* | -0.58* | -0.64* |
| 1.2 | 0.990 | -0.27 | -0.20* | <0.001* | -0.67* | -0.62* |
| 1.9 | 0.801 | -0.28 | -0.48* | 0.001* | -0.57* | -0.60* |
| 2.9 | 0.002* | -0.61* | -0.51* | 0.009* | -0.60* | -0.64* |
| 3.6 | 0.004* | -0.65* | -0.64* | 0.003* | -0.59* | -0.51* |
| 4.8 | 0.001* | -0.57* | -0.61* | <0.001* | -0.44 | -0.47* |
| 5.7 | 0.009* | -0.54* | -0.48* | <0.001* | -0.20 | -0.55* |
| 7.2 | 0.001* | -0.43 | -0.52* | 0.001* | -0.17 | -0.40 |
| 14.4 | <0.001* | -0.21 | -0.39 | <0.001* | -0.24 | -0.22 |

Note: P-values are from the comparisons of contrast sensitivity (CS) values measured in the schizophrenic and control group at each spatial frequency (Tukey's honestly significant difference tests). Correlation coefficients were determined between CS values and Simpson-Angus scores (r) as well as between CS values and daily doses of antipsychotics (r'). c/d = cycles per degree of visual angle.

*Statistically significant ($P < 0.05$).

In a pilot study including 10 nonmedicated schizophrenia subjects, we found similar effects to those described by Chen et al.,²⁵ that is, an increased motion gain at low spatial frequencies and no differences at higher spatial frequencies.²⁴ This finding raises the possibility that transient channels can indeed be overactive in some patients, but this is highly likely to depend on the current symptoms and medication status. In another sample of chronic medicated patients, we observed a definite CS loss similar to that found in the present study,³⁴ while patients receiving the atypical antipsychotic olanzapine, which has a more advantageous extrapyramidal side effect profile, displayed intact CS values over the whole spatial frequency range tested (0.5–14.4 c/d).⁴¹

On the basis of these data, we hypothesize that in schizophrenia patients with predominantly negative symptoms and higher doses of antipsychotic medication, which are both associated with decreased dopaminergic transmission,³⁵ a marked hypofunction of transient channels is observable. In contrast, in patients with positive symptoms, which are believed to be associated with increased dopaminergic transmission, transient channels can be overactive: temporal modulation of low spatial frequencies may lead to an abnormally reduced contrast threshold. In this respect it is worthwhile to note that higher doses of dopamine agonists increase CS¹⁶ and that levodopa treatment can induce supranormal CS, mostly evident at 2c/d in parkinsonian patients.⁴² Further controlled studies are necessary to explore this hypothesis, taking into consideration that more severely ill patients are likely to receive higher doses of medications and have more severe extrapyra-

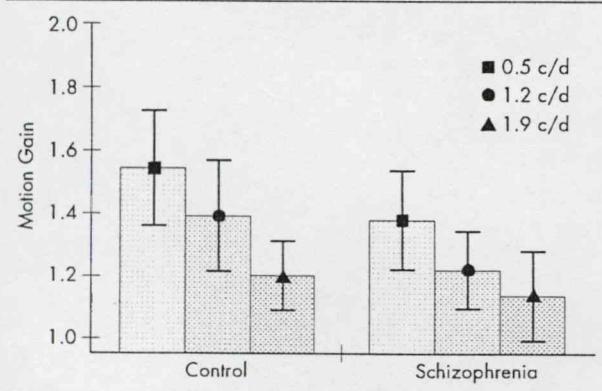
midal side effects. It is important to emphasize, however, that parkinsonian symptoms are present in a proportion of neuroleptic-free schizophrenia patients and may show a significant correlation with negative symptoms,⁴³ suggesting that these phenomena may be linked to similar neurochemical or structural abnormalities.

Limitations

This study has several limitations. First, control subjects with other psychiatric disorders were not included, and their inclusion might have helped to control for nonspecific deficits associated with schizophrenia. It is likely that multiple factors may contribute to CS anomalies, including disorders in attention, short-term memory, and stimulus-response coupling. In laboratory tests, schizophrenia patients regularly show greater variability, greater response inconsistency, and more frequent false alarms, often guided by inappropriately strong confidence that a sensory event has really occurred.⁴⁴ All of these factors may contribute to the CS abnormalities, and the whole pattern of results may suggest a generalized deficit. It must be noted, however, that in the static condition there was a spatial frequency-specific CS loss in the schizophrenia group instead of a generalized decline. Second, in the dynamic condition the control subjects improved their performance for low spatial frequency stimuli, whereas the patients with schizophrenia exhibited a disorder for such stimuli. This effect was not present in the static condition. Third, ranges, variances, and standard deviations were comparable in the case of control subjects and schizophrenia patients, suggesting that the patients showed no extreme fluctuations in the CS task (Figure 3, Figure 4). Fourth, a subpopulation of schizophrenia patients ($n=12$) demonstrated a relatively modest rate of false alarms in the Continuous Performance Test assessing sustained attention.⁴⁴ Nevertheless, further studies are warranted to assess the specificity of CS abnormalities in schizophrenia.

An important methodological issue is that the CS sensitivity task may be performed simply by attending to only one observation period and detecting whether the grating was present or not in the attended period. The processing of temporal sequence in the present study may have been redundant. Further studies should use a less attention-demanding paradigm in which the task is simply to press one button if a grating has appeared or another button if it has not.

FIGURE 5. Motion gain at the three lowest spatial frequencies. Motion gain is the ratio of dynamic and static contrast sensitivity values at a given spatial frequency. Error bars indicate standard deviations.



This work was supported by the Hungarian Research Fund (OTKA 025160).

References

1. Lennie P: Parallel visual pathways: a review. *Vision Res* 1980; 20:561-594
2. Bassi C, Lehmkuhle S: Clinical implications of parallel visual pathways. *J Am Optom Assoc* 1990; 61:98-109
3. Breitmeyer BG: Parallel processing in human vision: history, review, and critique, in *Application of Parallel Processing in Vision*, edited by Brannan JR. Amsterdam, North-Holland, 1992, pp 37-78
4. Shapley R: Parallel cortical channels, in *Application of Parallel Processing in Vision*, edited by Brannan JR. Amsterdam, North-Holland, 1992, pp 3-36
5. Sawatari A, Callaway EM: Convergence of magnocellular and parvocellular pathways in layer 4B of macaque primary visual cortex. *Nature* 1996; 380:442-446
6. Allison JD, Melzer P, Ding Y, et al: Differential contributions of magnocellular and parvocellular pathways to the contrast response of neurons in bush baby primary visual cortex (V1). *Vis Neurosci* 2000; 17:71-76
7. Kessels RP, Postma A, Haan EH: P and M channel-specific interference in the what and where pathway. *Neuroreport* 1999; 16:3765-3767
8. Hadjikhani N, Tootell RB: Projection of rods and cones within human visual cortex. *Hum Brain Mapp* 2000; 9:55-63
9. Legge G: Sustained and transient mechanism in human vision: temporal and spatial properties. *Vision Res* 1978; 18:69-81
10. Wilson HR: Spatiotemporal characterization of transient mechanisms in the human visual system. *Vision Res* 1980; 20:443-452
11. Green M: Psychophysical relationship among mechanisms sensitive to pattern, motion and flicker. *Vision Res* 1981; 21:971-982
12. Derrington AM, Henning GB: Pattern discrimination with flickering stimuli. *Vision Res* 1981; 21:597-602
13. Robson JG: Spatial and temporal contrast sensitivity function of the visual system. *J Opt Soc Am* 1966; 56:1141-1142
14. Kelly DH: Visual contrast sensitivity. *Optica Acta* 1977; 24:107-129
15. Campbell F: Why do we measure contrast sensitivity? *Behav Brain Res* 1983; 10:87-97
16. Masson G, Mestre D, Blin O: Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7:449-463
17. Schwartz BD, Winstead DK: Icon formation in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1985; 20:1015-1018
18. Schwartz BD, Winstead DK: Visual processing deficits in acute and chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1985; 17:1377-1387
19. Schwartz BD, McGuinn T, Winstead DK: Disordered spatiotemporal processing in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1987; 22:688-698
20. Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J: Backward masking in schizophrenia and mania, II: specifying the visual channel. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:945-951
21. O'Donnell BF, Swearer JM, Smith LT, et al: Selective deficits in visual perception and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:687-692
22. Slaghuis WL: Contrast sensitivity for stationary and drifting spatial frequency gratings in positive- and negative-symptom schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1998; 107:49-62
23. Cadenhead KS, Serper Y, Braff DL: Transient versus sustained visual channels in the visual backward masking deficits of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43:132-138
24. Kéri S, Antal A, Szekeres C, et al: Transient visual channel functions in schizophrenia (abstract). *Int J Psychophysiol* 1998; 30:170
25. Chen Y, Palafox CP, Nakayama K, et al: Motion perception in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:149-154
26. Schwartz BD, Maron BA, Evans WJ, et al: High velocity visual processing deficits diminish ability of patients with schizophrenia to recognize objects. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999; 12:170-177
27. Kéri S, Antal A, Szekeres C, et al: Visual information processing in schizophrenia: evidence for the impairment of central mechanisms. *Neurosci Lett* 2000; 293:69-71
28. Bodis-Wollner I, Marx MS, Mitra S, et al: Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 1987; 110:1675-1698
29. Regan D, Maxner C: Orientation-selective visual loss in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1987; 110:414-432
30. Mestre D, Blin O, Serradreix G, et al: Spatio-temporal contrast sensitivity differs in normal aging and Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40:1710-1718
31. Ciaschi D, Lang A, Regan D: Reversible dissociation of sensitivity to dynamic stimuli in Parkinson's disease: is magnocellular function essential to reading motion-defined letters? *Vision Res* 1997; 37:2531-2534
32. Bulens C, Meerwaldt JD, van der Wildt GJ, et al: Visual contrast sensitivity in drug-induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:341-345
33. Harris JP, Calvert JE, Leendertz JA, et al: The influence of dopamine on spatial vision. *Eye* 1990; 4:806-812
34. Kéri S, Antal A, Szekeres C, et al: Tests on basic visual functions in the evaluation of extrapyramidal side effects of antipsychotic medication. *Orv Hetil* 1998; 139:235-238
35. Grace AA: Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm* 1993; 91:11-134
36. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
37. Overall JE, Gorham DR: Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10:799-812
38. Simpson GM, Angus JWS: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 212:11-19
39. Shuck JR, Lee RC: Backward masking, information processing, and schizophrenia. *Schizophr Bull* 1989; 15:491-500
40. Merritt RD, Balogh DW: Backward masking spatial frequency effects among hypothetically schizotypal individuals. *Schizophr Bull* 1989; 15:573-583
41. Antal A, Kéri S, Szekeres C, et al: The atypical antipsychotic olanzapine does not induce parkinsonian visuo-perceptual deficits (abstract). *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(suppl 5):S259
42. Tagliati M, Brannan JR, Bodis-Wollner I: Contrast sensitivity in Parkinson's disease (letter). *Neurology* 1992; 42:1126-1127
43. Chatterjee A, Chakos M, Koreen A, et al: Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1724-1729
44. Nuechterlein KH, Buchsbaum MS, Dawson ME: Neuropsychological vulnerability to schizophrenia, in *The Neuropsychology of Schizophrenia*, edited by David AS, Cutting JC. Hove, Psychology Press, 1994, pp 53-78

ÚJABB DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

Elemi vizuális funkciók vizsgálata az antipszichotikumok által előidézett extrapyramidalis mellékhatások követésében

Kéri Szabolcs dr.^{1,2}, Antal Andrea dr.¹, Szekeres György dr.², Szendi István dr.², Kovács Zoltán dr.², Janka Zoltán dr.² és Benedek György dr.¹

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Élettani Intézet Szeged (igazgató: Benedek György dr.)¹
Pszichiátriai Klinika (igazgató: Janka Zoltán dr.)²

A schizophrenia terápijának egyik kulcspontja azon antipszichotikum dózis meghatározása, amely nem okoz életminőséget nagyban rontó extrapyramidalis mellékhatásokat. Mivel az extrapyramidalis tünetek összefüggnek a striatum dopamin receptorainak gátlásával, és mivel a látórendszer egyes elemei (pl. retina) is tartalmaznak dopaminerg sejteket, felmerül az antipszichotikumok motoros hatásainak követése elemi vizuális funkciók vizsgálatával. A szerzők ezen célból 20 antipszichotikummal kezelt beteg (9 beteg risperidon, 9 haloperidol, 1–1 pedig zuclopentixol és fluanxol kezelésben részesült) és 20 egészséges kontroll személy vizuális kontrasztérzékenységét hasonlították össze. Az antipszichotikum hatására a betegekben a kontrasztérzékenység jelentős csökkenése volt kimutatható, amelynek mértéke korrelációt mutatott az extrapyramidalis mellékhatások súlyosságával. Ezen eredmények előterébe helyezik a módszer használhatóságát a neuroleptikus küszöb meghatározásában a klinikai gyakorlatban is.

Kulcsszavak: schizophrenia, extrapyramidalis mellékhatások, kontrasztérzékenység

Tests on basic visual functions in the evaluation of extrapyramidal side effects caused by antipsychotic medication. One of the cornerstones of antipsychotic therapy is the evaluation of the effective dose that cause minimal extrapyramidal side effects. It is known that the visual system (e. g. the retina) contains dopaminergic cells similarly to the striatum where dopaminergic blockade is crucial in the induction of extrapyramidal symptoms. This rises the possibility that striatal functions can be tested by the evaluation of certain visual functions. This study compared the visual contrast-sensitivity of 20 schizophrenic patients on antipsychotic medication (9 patients were on risperidone, 9 on haloperidol, and 1–1 on zuclopentixol and fluanxol treatment) to that of normal control subjects, and found significant impairment in the former group. The contrast-sensitivity impairments correlated with the severity of extrapyramidal symptoms. These results suggest that contrast-sensitivity measurements can be useful in the evaluation of neuroleptic threshold in the clinical practice.

Key words: schizophrenia, extrapyramidal side effects, contrast-sensitivity

A schizophrenia negatív tünetei (alogia, anhedonia, az érzelmi élet elsivárosodása, szociális visszahúzódás), valamint a betegséghez társuló kognitív deficit által alkotott reziduális jelenségek gyakran súlyosbítják az antipszichotikumok okozta extrapyramidalis mellékhatások (12). Nyilvánvaló tehát azon próbálkozások jelentősége, amelyek különböző eljárásokkal az egyénspecifikus neuroleptikus küszöb meghatározására törekzenek. Ez megadja azon maximális antipszichotikum-dózis napi értékét, amely motoros tünetek megjelenése nélkül még tolerálható (1, 15).

Haase klasszikus megfigyelései szerint a micrographia megjelenése jól definíálja a neuroleptikus küszöböt, ám a nagy egyéni különbségek miatt ez a módszer csupán korlátozottan alkalmazható (4). Hasonlóképpen bizonytalan eljárásnak számít az antipszichotikumok szérumszintjének meghatározása is, bár ebben a vonatkozásban ígéretes eredmények is ismeretesek (11, 19). Mindezeken felül pozitron emissziós tomográfia

(PET) segítségével végzett vizsgálatok arra a következtetésre jutottak, hogy a striatum dopamin receptorainak 70–75%-ot meghaladó telítettsége kedvez a Parkinson-kórba emlékeztető, bradykinesiával, dyskinesiával, rigiditással és tremorral járó extrapyramidalis mellékhatások megjelenésének (13, 14).

Munkánk a vizuális funkciók elemzésével kívánja a központi idegrendszer dopaminerg rendszerének állapotát leírni, új gyakorlati módszert kínálva a neuroleptikus küszöb meghatározására. Ismeretes, hogy Parkinson-kórban a nigrostriatalis rendszer degenerációján felül – többek között – a retina dopaminerg sejtjei is érintettek, amely karakteristikus elváltozásokat idéz elő. Ilyen a vizuális kontrasztérzékenység (VKÉ) meg változása (5, 6). A Parkinson-kórban szenvédő betegeknek nagyobb kontrasztra van szükségük keskeny vízszintes vagy függőleges vonalak észleléséhez, vagyis a világos háttér előtt megjelenő mintázatnak sötétebbnek kell lennie. Előző eredmények alapján feltételezhető, hogy az antipszichotikus kezelés alkalmával nemcsak a striatum dopamin receptorai kerülnek gátlás alá (motoros tünetek), hanem a retina hasonló receptorai is (szenzoros hatás) (7, 9). Mind ez ideig azonban nem született olyan tanulmány, amely a motoros és szenzoros tünetek összefüggéseit vizsgálta volna. Amennyiben a szenzoros tü-

Rövidítések: AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; cpf = ciklus/fok; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV; dVKÉ = dinamikus vizuális kontrasztérzékenység; GAF = Global Assessment of Functioning; sVKÉ = statikus vizuális kontrasztérzékenység

netek összefüggést mutatnak a motoros tünetek mértékével, a VKÉ alkalmas lehet a neuroleptikus küszöb meghatározására a klinikai gyakorlatban is. A szerzők ezen kérdés megválaszolását tüzték ki célul.

Módszerek

Alanyok

A vizsgálatban 20 DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV) (2) kritériumok szerint diagnosztizált, antipszichotikum kezelésben részesült schizophren beteg (11 nő és 9 férfi), illetve 20 korban, nemben és iskolázottsági fokban megfelelő kontroll személy vett részt. A látásélesség minden esetben normális vagy javított volt, szemészeti vagy neurológiai megbetegedés kizáró okkent szerepelt. A pszichotikus tüneteket a BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (18), az extrapyramidalis tüneteket a Simpson-Angus (16) és az AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) (8) klinikai becslőskálák segítségével számszerűsítettük. A betegek szociális funkcióinak státuszát a GAF (Global Assessment of Functioning) pontszámok segítségével adtuk meg (2). A klinikai és demográfiai adatok az 1. táblázatban láthatók.

A vizsgálatban részt vevő 20 betegből 9 risperidon kezelésben részesült. Az átlagos napi adag 6,8 mg volt ($SD = \pm 3,2$ mg, maximális adag: 12 mg, minimális adag: 2 mg). Kilenc beteg esetében haloperidol képzete az antipszichotikus terápia alapját (átlagos napi adag: 8,4 mg, $SD = \pm 4,4$ mg, maximális adag: 15 mg, minimális adag: 4,5 mg), míg 1-1 beteg zuclopenthixolt (25 mg/nap), illetve flupenthixol (20 mg/2 hétközött) hatóidejű injekció formájában) kapott.

1. táblázat: A betegcsoport klinikai és demográfiai adatai ($\bar{x} \pm SD$)

| Jellemző | Átlag $\pm SD$ |
|----------------------------|-----------------|
| Kor (év) | 42,8 \pm 12,5 |
| Iskolai végzettség (év) | 9,9 \pm 6,8 |
| A betegség időtartama (év) | 10,9 \pm 7,0 |
| Hospitalizációk száma | 5,7 \pm 3,4 |
| BPRS | 38,5 \pm 8,3 |
| Simpson-Angus | 16,4 \pm 5,2 |
| AIMS | 6,4 \pm 4,3 |
| GAF | 45,7 \pm 19,7 |

Stimulusok

A VKÉ vizsgálat lényege, hogy meghatározzuk azt a legkisebb kontrasztérteket (kontrasztküszöböt), amely egy egyszerű minta világos háttéről történő elkülönítéséhez, észleléséhez szükséges. A VKÉ meghatározására vízszintes vonalakból álló mintázatokat használtunk. A fényintenzitás periodikusan váltakozott, a mintázatban sötétebb és világosabb vonalak foglaltak helyet egymás mellett. Egy sötét-világos vonalpárt egy ciklus ként definiáltunk. A látótér egy fokában, azaz egységnyi területen, helyet foglaló ciklusok száma a térbeli frekvencia. Minél kisebb a térbeli frekvencia, annál kevesebb vonalpár található az egységnyi területen. A térbeli frekvencia mértékelegysége tehát az egy fok alatt elhelyezkedő ciklusok száma, amelyet ciklus/fokban (cpf) adunk meg. Az statikus kontrasztküszöböt kilenc térbeli frekvencián határoztuk meg (0,48, 1,19, 1,91, 2,87, 3,58, 4,78, 5,73, 7,17 és 14,38 cpf). A statikus VKÉ (sVKÉ) az egyes térbeli frekvenciáknál mért küszöb reciprokaként került meghatározásra. Mindezeken túl a dinamikus VKÉ (dVKÉ) meghatározására is sor került. Ebben az esetben a mintázat csíkjai egy adott frekvenciával (4 Hz) oszcilláló mozgást végeztek.

A vizsgálat menete

A stimulusokat számítógép (Neuroscientific Corporation USA) segítségével mutattuk be. A képernyőt a vizsgálati szem lyek 13×13 fok alatt látták 1 méter távolságból. A háttériluminancia 40 cd/m² volt. Mindkét szem sVKÉ-ét és dVKÉ-ét külön külön határoztuk meg. A vizsgálat során mind a kontroll személyek, mind a schizophren betegek két hangot hallottak, csupán az egyikhez társult mintázat. A feladat az 1-es vagy a 0-es gomb lenyomása volt, annak megfelelően, hogy az első vagy a második hanghoz társult-e a mintázat. A kezdetkor még lenő stimulusok kontrasztja 10 dB-lel a normál érték felett volt. A számítógép ezt az értéket +3/-3 dB-lel változtatta annak megfelelően, hogy az alany egymás után legalább két helytelére vagy helyes választ adott. minden térbeli frekvenciára vonatkozó küszöb négy alkalommal került meghatározásra. A végső küszöbérték ezek átlaga volt.

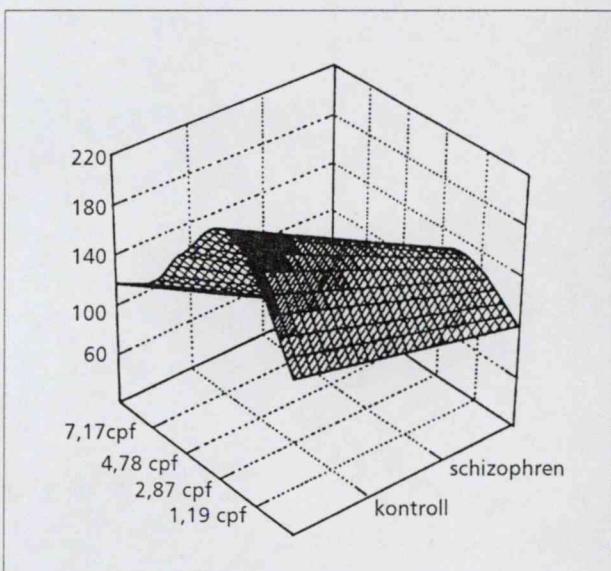
Statisztikai analízis

A kontroll- és a betegcsoportban mért egyes térbeli frekvenciákhoz tartozó sVKÉ és dVKÉ értékeket együttes variancia analízissel (ANOVA) hasonlítottuk össze. A VKÉ értékek és a extrapyramidalis skálák értékeinek egybevetésekor a Pearson-féle korrelációs koeficienseket határoztuk meg. A szignifikancia kritériuma $p < 0,05$ volt.

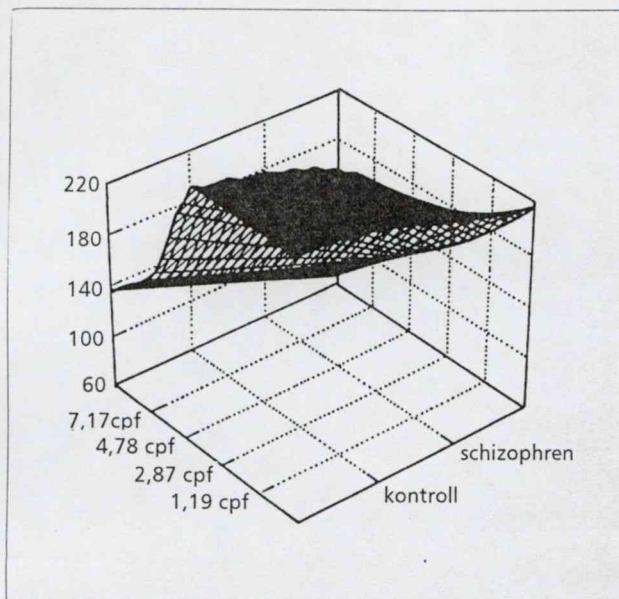
Eredmények

Az antipszichotikumok hatása a VKÉ-re

A sVKÉ értékek esetében a kontroll- és a betegcsoport között hat térbeli frekvencia esetében volt szignifikáns eltérés: 2,87 [F(1,36)=6,72, $p < 0,02$], 3,58 [F(1,36)=7,94, $p < 0,01$], 4,78 [F(1,36)=10,74, $p < 0,005$], 5,73 [F(1,36)=11,16, $p < 0,002$], 7,17 [F(1,36)=14,07, $p < 0,001$] és 14,38 [F(1,36)=4,52, $p < 0,05$] cpf (1. ábra). A dVKÉ értékeknél szintén hat térbeli frekvencia esetén volt szignifikáns csökkenés: 1,91 [F(1,36)=5,69, $p < 0,05$], 2,87 [F(1,36)=8,78, $p < 0,01$], 3,58 [F(1,36)=10,99, $p < 0,01$], 4,78 [F(1,36)=4,86, $p < 0,05$], 5,73 [F(1,36)=17,04, $p < 0,0005$] és 7,17 [F(1,36)=4,97, $p < 0,05$] cpf (2. ábra).



1. ábra: A kontroll és a schizophren csoport statikus vizuális kontrasztérzékenysége 1,19, 2,87, 4,78 és 7,17 cpf térbeli frekvenciáknál. Az ábra a nagyobb térbeli frekvenciákon kifejezetten kontrasztérzékenység-csökkenést mutat az antipszichotikum kezelésben részesült schizophren csoport esetében



2. ábra: A kontroll és a schizophren csoport dinamikus vizuális kontrasztérzékenysége 1,19, 2,87, 4,78 és 7,17 CPF térbeli frekvenciáknál. Látható, hogy a statikus értékekhez viszonyítva (1. ábra) a kontrasztérzékenység magasabb az alacsony térbeli frekvenciákon. Az antipszichotikumok által okozott magas térbeli frekvenciákon jelentkező érzékenységsökkenés azonban itt is kifejezett

Interokuláris korrelációk

Nem találtunk az egyes szemek esetében mért VKÉ értékek között szignifikáns összefüggést. A korrelációs koefфиciensek $r=0,18-0,43$ értékek között váltakoztak.

Összefüggés a VKÉ és az extrapyramidalis tünetek között
Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a svVKÉ három térbeli frekvenciánál mért értéke és az Simpson-Angus skála pontszámai között: 2,87 ($r=-0,52$), 3,58 ($r=-0,58$), 4,78 ($r=-0,66$). Az AIMS skála pontértékei ugyanezen három térbeli frekvencia értékeivel mutattak összefüggést ($r=-0,64$, $r=-0,55$, $r=-0,71$). A dVKÉ esetén a előzőektől részben eltérő három térbeli frekvencia értékei s az AIMS skála között volt korreláció 1,91 ($r=-0,51$), 3,58 ($r=-0,61$), 4,78 ($r=-0,59$). A dVKÉ értékei és a Simpson-Angus skála esetében csupán egyetlen térbeli frekvencia esetén volt összefüggés: 3,58 ($r=-0,59$).

Megbeszélés

Az antipszichotikumok hatására a betegcsoportban a svVKÉ a 2,87 CPF és az ennél nagyobb térbeli frekvenciánál szignifikánsan alacsonyabb volt, dVKÉ esetén alacsonyabb frekvenciáknál is hasonló hatást tapasztaltunk. Mivel a két szem esetében külön-külön mért VKÉ között nem volt összefüggés, az antipszichotikumok VKÉ-re gyakorolt hatása valószínűleg retinális eredetű. Figyelemre méltó, hogy a parkinson-jellegű elváltozásokkal ellentében esetünkben már alacsonyabb térbeli frekvenciánál is VKÉ csökkenés volt megfigyelhető. Feltételezések szerint ennek oka az, hogy a schizophren csoport egy része (kilenc beteg) nem dopamin 2-es és 1-es

receptorokat blokkoló klasszikus szereket szedett (haloperidol, zuclopenthixol és fluanxol), hanem risperidon-t, amely a antidopaminerg hatáson kívül a 2-es típusú szerototonin receptorokat is blokkolja (3, 6, 10). Ezen feltételezés igazolása további vizsgálatokat igényel.

A VKÉ zavarának mértéke bizonyos térbeli frekvenciák esetén korrelációt mutatott a Simpson-Angus és az AIMS skála pontszámaival: a súlyosabb extrapyramidalis mellékhatásokhoz alacsonyabb VKÉ értékek társultak. Ez arra utal, hogy az antipszichotikumok striatumban és retinában kifejtett hatása egymással arányos, vagyis a VKÉ vizsgálata alkalmas lehet az extrapyramidalis mellékhatások kialakulásáért felelős dopamin receptorok telítettségének közvetett vizsgálatára.

Érdekes módon az antipszichotikumok plazmaszintje számos vizsgálat szerint nem mutatott összefüggést az extrapyramidalis tünetek súlyosságával, valamint gyakran a terápiás hatékonysággal sem (17, 19). Az egyik lehetséges magyarázat az, hogy a vér-agy gát antipszichotikumokra vonatkozó áteresztőképessége igen egyénspecifikus. A másik lehetőség a szerek közvetlen hatásában megjelenő különbség (receptorialis és posztreceptorialis hatások). Saját eredményeink – a bevezetésben említett PET-vizsgálatokkal összhangban – megerősítik, hogy az extrapyramidalis mellékhatások megjelenése összefüggésben áll a központi idegrendszer dopamin receptorainak telítettségi fokával, amelyek többek között a striatumban és a retinában is megtalálhatók. Ez utóbbi tény képezi a VKÉ neuroleptikus küszöb meghatározásában történő használhatóságának alapját.

További vizsgálataink célja a retinális és striatalis hatások időbeli összefüggésének megállapítása. Amennyiben a retinális hatások megelőzik az extrapyramidalis tünetek megjelenését, a VKÉ alkalmas módszer az egyéni neuroleptikus érzékenység megjósolására, mely lehetővé teszi a terápiás protokoll megváltoztatását a mellékhatások megjelenése előtt.

IRODALOM: 1. Abraham, D., Kissling, W., Lauter, H.: The neuroleptic threshold – a review of literature. Psychiatr. Prax., 1996, 23, 109–116. – 2. American Psychiatric Association: DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Press, Washington DC, 1994. – 3. Antal, A., Kéri Sz., Szekeres, Gy. és mtsai: Vizuális kontraszt-szenzitivitás vizsgálata schizophreniában. A Magyar Idegtudományi Társaság IV. konferenciája, Gödöllő, 1997. – 4. Bitter, I.: Handwriting and neuroleptic treatment. In Psychopathology of Expression and Art Therapy in the World. Szerk.: Jakab, I., Hardi, I., Animula Kiadó, Budapest, 1992, 221. old. – 5. Bodis-Wollner, I., Marx, M. S., Mitra, S. és mtsai: Visual dysfunctions in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. Brain, 1987, 110, 1675–1698. – 6. Bodis-Wollner, I., Antal, A.: On the functional significance of primate retinal dopamine receptors. J. Neural. Transm., 1995, 45, 67–74. – 7. Bulens, C., Meerwardt, J. D., van der Wildt, G. J. és mtsai: Visual contrast sensitivity in drug-induced Parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1989, 52, 341–345. – 8. Guy, W.: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: publication ADM 76–338. US Department of Health, Washington DC, 1976, 534–537. old. – 9. Harris, J. P., Calvert, J. E., Leendertz, J. A. és mtsai: The influence of dopamine on spatial vision. Eye, 1990, 4, 806–812. – 10. Kapur, S., Remington, G.: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Am. J. Psychiatry, 1996, 153, 466–476. – 11. Lane, H. V., Lin, H-V., Yoa-Pu Hu, O. és mtsai: Blood levels of reduced haloperidol versus clinical efficacy and extrapyramidal side effects of haloperidol. Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1997, 21, 299–311. – 12. Lieberman, J. A., Karen, A. R., Chakas, M. és mtsai: Factors

influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57 (suppl.), 5–9.
 – 13. Scherer, J., Tatsch, K., Schwarz, J. és mtsai: D2 receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1994, 90, 266–268.
 – 14. Sedvall, G.: PET imaging of dopamine receptors in human basal ganglia: relevance to mental illness. *Trends Neurosci.*, 1990, 7, 302–308.
 – 15. Shriqui, C. L.: Neuroleptic dosing and neuroleptic plasma level in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 1995, 40, 38–48.
 – 16. Simpson, G. M., Angus, J. W. S.: A rating

scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1970, 212, 11–19.
 – 17. Tugg, L. A., Desai, D., Prendergast, P. és mtsai: Relationship between negative symptoms in chronic schizophrenia and neuroleptic dose, plasma levels and side effects. *Schizophr. Res.*, 1997, 25, 71–78.
 – 18. Overall, J. E., Gorham, D. R.: Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.*, 1962, 10, 799–812.
 – 19. Volavka, J., Cooper, T. B., Czobor, P. és mtsai: Haloperidol blood levels and clinical effects. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 354–361.

(Kéri Szabolcs dr., Szeged, Pf. 1192. 6720)

A Gyógyszeres terápia sorozat 1997-ben megjelent kötetei:

Gömör Béla (szerk.): Nem-szteroid gyulladásgátlók

E terápiás könyv elüt a sorozat többi kötetétől: egy gyógyszercsoportot tárgyal, míg a többiekben egy-egy betegségcsoporttal foglalkoznak a szerzők. A nem-szteroid gyulladásgátlókat széles körben alkalmazzák, egyre nagyobb mennyiség fogy belőlük, újabb és újabb termékek kerülnek piacra, ugyanakkor rendelésük nem egyszerű, mellékhatásaik nem elhanyagolhatók.

A kötet az elméleti alapokon túl bemutatja a szerek klinikai alkalmazását, valamint számos adatot táblázatos formában közöl. A könyv végén színes fotókon szerepelnek a Magyarországon forgalmazott, orálisan adott készítmények.

Ára: 1900,- Ft

Matos Lajos (szerk.): Időskorú betegek kezelése

A könyv alcíme hűen tükrözi annak tartalmát: Az időskor általános jellemzői és az egyes szervrendszeret érintő körképek kezelési lehetőségei. Mivel az öregedés folyamata betegség nélkül is jelentős változásokat hoz létre a szervezet működésében, szükséges megkölönböztetnünk azokat a betegségeket, amelyek általában idősebb korban jelentkeznek azoktól a változásoktól, amelyek többé-kevésbé minden korosodó emberen bekövetkeznek. E rövid összefoglaló mű segítséget nyújthat e gyakori probléma megoldásában elsősorban háziorvosoknak, gerontológusoknak, pályakezdőknak, de gyógyszerészek és egészségügyi szakdolgozók is sok hasznos tudnivalót kaphatnak a könyv tanulmányozásával.

Ára: 1290,- Ft

A kötetek megvásárolhatók vagy megrendelhetők a kiadónál.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László u. 36.
 Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94
 Telefon: 370-0599, fax: 390-9075



Megrendelőlap (OH 98/5)

Alulírott utánvéttel megrendelem az alábbi köteteket:

Gömör: Nem-szteroid gyulladásgátlók példányban

Matos: Időskorú betegek kezelése példányban

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címzettje:

Tudomásul veszem, hogy a kiadó 3000,- Ft alatti vásárlás esetén 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számít fel.
 Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilapnak előfizetője vagyok, ezért a vásárláskor 20% kedvezmény illet meg.

.....
aláírás

Receptorpolimorfizmus és terápiás hatékonyság szkizofréniában

Szekeres György dr. és Janka Zoltán dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyterápiai Centrum, Pszichiátriai Klinika (igazgató: Janka Zoltán dr.)

A korszerű molekuláris genetikai módszerek az elmúlt évtized során dinamikus változást idéztek elő a szkizofréniakutatásban. Folyamatosan bővülnek ismertünk az antipszichotikumok terápiás hatását, mint fehérjeket befolyásoló lehetséges genetikai variánsok szerepéiről. A metabolizmusban részt vevő fehérjeket kódoló gének polimorfizmusai mellett számos farmakodinamikai szempontra is fény derült a szkizofrénia etiológiájában és kezelésében is lényeges szerepet játszó receptorok különböző polimorfizmusaival kapcsolatban. A terápiarezsistencia évtizedek óta ismert problémája kerül ezáltal új, igéretes megvilágításba. A szerzők a nemzetközi és hazai szakirodalom alapján a szkizofrénia patomechanizmusában szereplő, különböző neurotransmitterrendszerben feltárt polimorfizmusok jelentőségét, illetve ezeknek a típusos és atípusos antipszichotikumokra adott terápiás válasszal való összefüggését tekintik át, a betegség kutatásában meghonosodó génteknológiái vizsgálatok nyújtotta perspektívák értékelése mellett.

Kulcsszavak: szkizofrénia, receptorpolimorfizmus, dopamin, szerotonin, glutamat, antipszichotikum, terápiás válasz

Receptor polymorphism and response to treatment in schizophrenia. The new molecular genetic methods have generated dynamic changes in the field of schizophrenia research in the last decade. There is increasing knowledge about potential genetic variants affecting the phenotype in terms of response to antipsychotic therapy. It is known that polymorphisms of genes encoding proteins that participate in the metabolism of neuroleptics, alter the pharmacokinetics of drugs. In addition, experience has been emerging about receptor polymorphisms that may play substantial role in the etiology and pharmacotherapy of schizophrenia. These data throw new light upon issue of therapy resistance in schizophrenia. Authors review the literature about polymorphisms of neurotransmitter systems relevant to schizophrenia, and its associations with the response to typical and atypical antipsychotic treatments. They outline the trends of pharmacogenomics and its perspectives in the research of new treatment possibilities in schizophrenia.

Key words: schizophrenia, receptor polymorphism, dopamine, serotonin, glutamate, antipsychotics, response to treatment

A pszichofarmakogenetika a pszichiátriai betegségek gyógyterápiájának kezelését befolyásoló genetikai variánsok szerepét vizsgálja. Két pillérét a mentális zavarok genetikai aspektusaival foglalkozó kutatások, valamint a farmakogenetika képezi.

Molekuláris genetikai vizsgálatok

A szkizofrénia öröklétes jellegére korán rávilágított az egyenes ági rokonok, testvérek átlagpopulációhoz

Rövidítések: $\alpha 1A$, $\alpha 2A$, $\alpha 2C$ = alfa-adrenerg-receptor altípusai; 5-HT = szerotonin; A = adenin; Ala = alanin; Arg = arginin; C = citozin; Cys = cisztein; DA = dopamin; Del = deléció; DRD3 = dopamin D3-receptor; DSM-III-R = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III. revideált verziója; EPS = extrapiiramidális tünetegyüttetés; G = guanin; Gly = glicin; GPCRs = G-féhérjéhez kapcsolt receptorok; GRM = metabotróp glutamátreceptor; His = hisztamin; Ins = inszerció; mRNS = hírvivő ribonukleinsav; NMDA = N-metil-D-aszpartát; NMS = neuroleptikus malignus tünetegyüttetés; NR = NMDA-receptor; Phe = fenil-alanin; Pro = prolin; Ser = szerin; SNP = egy nukleotid polimorfizmus; T = timin; Tyr = tirozin; Val = valin; VNTR = variable number of tandem repeats

képest tízszeres megbetegedési kockázata. A szkizofréniát genetikusan meghatározó kandidáns gének felkutatására irányuló, asszociációs és linkage-módszerek alkalmazó vizsgálatok már kezdetben kizárták az egyénes öröklődés lehetőségét. A ma általánosan elfogadott elképzelés szerint az átörökítés komplex, a mendeli törvényeket nem követi. Az öröklésmenet legvalószínűbben, vagy oligogén, vagy poligén, esetleg a kettő keveredésével magyarázható. Előbbi szerint kisszámú, mérsékelt effektusú, utóbbi szerint nagyobb számú, de gyengébb effektusú gének szerepéiről lenne szó. Az utóbbi években nagy létszámú populációk bevonásával, nemzetközileg koordinált kutatások nyomán több, mérsékelt szignifikanciát igazoló linkage tanulmány készült. A vizsgálatok alapelve, hogy egymáshoz megfelelő közelégen elhelyezkedő gének nagyobb valószínűséggel öröklődnek kapcsoltan, mint a távolabb lévők. A családon belül a betegséggel együtt öröklődő ismert genetikai markerek indirekt módon utalnak a hajlamosító gének lokalizációjára, melyek a betegség rizikóját növelik. A kapcsolódási vizsgálatok több hajlamosító gén szerepének lehetőségét vették fel: 6p24-22, 8p22-21 és 22q11-12, 13q14.1-q32, 5q21-q31, 18p22-21 és 10p15-p11. Meggyőző

bizonyíték azonban egyelőre nincs (32). A monoamin neurotranszmisszió, különösen a dopamin (DA) és a szerotonin (5-HT) rendszer abnormalitásait igazoló neurofarmakológiai és neurokémiai kutatások (15) eredményeiből kiindulva számos kandidáns gént vizsgáló asszociációs vizsgálat történt. A linkage-vizsgálatokhoz képest az alapvető különbség abban van, hogy az asszociációs elv alapján célzottan a betegség feltételezett patofisiológiájában vagy más lényegi vonásában szerepet játszó gének, azok variánsainak szerepét, illetve az egészséges populációhoz képest kimutatható gyakorisági különbségeket vizsgálja. Legkonzekvensen az 5-HT2A-receptor gén T102C polimorfizmusának, pontosabban a C102 allél gyakoriságának (47) és a dopamin D3-receptor (DRD3) gén 1. exonján található Ser9Gly polimorfizmus homozigóta genotípusának – Ser9Ser – szkizofréniával való társulását igazolták (12). Az asszociációs kutatások a linkage-vizsgálatok során azonosított génlokuszok további feltárásához, pontos térképezéséhez is hozzájárulniak a teljeskörű génálományt vizsgáló módszerek révén akár az egy nukleotid polimorfizmus (SNP) szintjéig. Ezzel párhuzamosan az adott régióban található gének szkizofréniára hajlamosító génként való azonosítása további megerősítést nyerhet.

Farmakogenetikai alapok

A farmakogenetika kialakulását a különböző egyedekek azonos gyógyszerre adott, esetenként jelentősen eltérő reakcióinak megfigyelése, illetve a különbségek lehetséges okainak kutatása alapozta meg. Az öröklelesség hipotézisét az „idioszinkráziás” reakciók után a terápiás hatások variánsaira is kiterjesztették. Paradigmája szerint a gyógyszerhatás, mint fenotípus egyedi eltérései a vegyület szervezetben belüli útjának különböző állomásain – felszívódás, fehérjekötés, eloszlás, receptorkötés, kiürülés – megnyilvánuló genetikai variánsokkal magyarázhatók. E folyamatok közül korán igazolódott a feltételezett genetikus befolyás a kiürülés fázisában. A szkizofrénia kezelése során is megfigyelt, egyedenként, betegcsoportonként észlelt különböző terápiás válaszok és – olykor nem várt, dózistól független – mellékhatások irányították a figyelmet a neuroleptikumok metabolizmusának nagy részét végző mikroszomális monooxygenáz rendszerek (citokróm P450) lehetséges változataira (7). A molekuláris genetikai technikák fejlődése azonban reflektorfénybe emelte a farmakodinamikai szempontot, a receptorok polimorfizmusának meghatározó szerepét is. A polimorfizmus, lokalizációjától függően, különböző formákban nyilvánulhat meg. Az aminosavszorrend változása például a kötési tulajdonságok módosítása révén eredményezhet funkcióváltozást. A gén promoter vagy regulátor régiójában elhelyezkedve fehérjéjének expresszióját módosíthatja. A kodonban a báziscsere „csendes”, aminosavcserét nem eredményező is lehet, de az mRNS stabilitását befolyásolhatja. Elhe-

lyezkedhet az intronon belül – ami olyan bázisszékvencia, melynek nincs fehérjét kódoló funkciója –, és így ismert funkcióval nem rendelkezik. Nyilvánvalóan a működésben lényegesebb változást előidéző, gyakorlati jelentőséggel rendelkező polimorfizmusok tartanak számot nagyobb érdeklődésre.

Pszichofarmakogenetika

A pszichofarmakogenetika napjainkban tapasztalható dinamikus fejlődésének nagy lendületet adott az első atípusos szer, a klozapin kifejlesztése. Széles körű elterjedése után számos vizsgálat kimutatta, hogy a klasszikus szerekre rezisztens páciensek 60%-ának állapota mutat javulást. Az atípusos szerekkel szemben is megnyilvánult azonban terápiarezisztencia. Jelentős interindividuális különbségek mutatkoztak a tolerált dózis, a mellékhatások terén is, ami ismét a genetikai háttérre, a szerrel kölcsönhatásba lépő receptorfehérjét kódoló gén vagy környezetének variánsaira irányította a figyelmet. A genetikus befolyást elsőként felvett családkutatások módszertani okok miatt nehézkesen alkalmazhatók a terápiára történő reagálás és polimorfizmus összefüggéseinek vizsgálataiban. Ennek ellenére is számos bizonyítékot szolgáltattak azonban a terápiás válaszkézség öröklődéses jellegével kapcsolatban. E feltételezés meggyőző igazolását nyújtotta az a vizsgálat, melyben egyptéjű szkizofréni ikrek – akik típusos antiszichotikumra rezisztensnek mutatkoztak – egyformán reagáltak klozapinra (46).

A pszichofarmakogenetikában két, módszereikben több átfedést mutató stratégia különíthető el:

– A kandidáns génasszociációs vizsgálatok alapelve, hogy a vizsgált receptor ismert patofisiológiája vagy a hatékony kezelés hatásmechanizmusa a gén szkizofréniában játszott lehetséges szerepére utal. Az ily módon beazonosított gének a terápia célpontjára jönnek számításba.

– A farmakogenetikai asszociációs vizsgálatok célja a funkcionális variációk terápiás választ befolyásoló szerepének tisztázása.

A szkizofrénia genetikus meghatározottsága, a terápia hatékonyságának összefüggései legszélesebb körűen a dopamin- (DA-) és szerotonin- (5-HT-) receptorok különböző altípusaival kapcsolatosak. Mindkét, a törzsfejlődés során korai eredetű receptorcsalád – az 5-HT3 kivételével – a G-proteinhez kapcsolt receptorok (GPCRs) közé tartozik, szerkezetük hasonló: 7 membránt átívelő egység, melyeket 3 extracelluláris és ezekkel alternáló 3 intracelluláris hurok köt össze, a citoplazmában C-terminális, extracellulárisan N-terminális végződéssel. Mindkét receptorcsalád kiterjedt genetikai változékonyságú. A genetikai kutatások számos „missense” – aminosavszorrendet is befolyásoló – és csendes vagy szinonim polimorfizmust tártak fel. A polimorfizmus funkcionális változást előidéző szerepe azon múlik, hogy a receptorfehérje mely részének módosulását idézi elő. Ettől függően következménye lehet a kötőhe-

lyek struktúrájának megváltozása, a kötési képesség módosulása, egyes esetekben inaktív receptorváltozat. Az SNP számos változata a promoter vagy a regulátor régióban szintén befolyásolhatja a génexpressziót. Magától adódik a következtetés: a megváltozott gén által kódolt megváltozott szerkezetű vagy működésű receptorfehérje egyfelől hajlamosító faktorként a magasabban szervezett rendszerek funkcióját befolyásolhatja, másfelől e működésváltozás korrekcióját célzó beavatkozások támadáspontjáért jön számításba. A feltárt polimorfizmusok jó része etnikai hovatartozás szerint is eltérő gyakorisággal fordul elő.

Típusos antipszichotikumokkal végzett vizsgálatok

A D2-receptor génjének TaqI polimorfizmusa a spiperon kötőhelyek számával mutat farmakológiaileg lényeges összefüggést. A TaqI variánsok és a rövid távú haloperidolkezelés összefüggését vizsgálva derült fény arra, hogy a leggyakoribb előfordulású homozigóta állapot rosszabb terápiás hatékonyssággal jár (37).

Korábbi vizsgálatok a D3-dopaminreceptor génjének kilences aminosavhelyén lévő Ser9Gly polimorfizmus variánsai közül a Ser allél vagy a Ser9Ser homozigóta genotípust találták gyakoribbnak szkizofréniában, a terápiás reagálással való összefüggéseket is vizsgáló kutatások szerint pedig a Ser allél a rosszabb terápiás válasszal jár. Jövő és munkacsoportja vizsgálatuk alkalmával sem a dopamintranszporter, sem a D3-allél eloszlásában nem mutattak ki különbséget a beteg- és kontrollcsoport között. Eredményeik szerint a rosszabb terápiás válasz a Gly9Gly homozigóta státussal tendenciaszerű tárulsást mutatott (18). Egy francia munkacsoport részben a kontrollokhoz képest, részben a betegcsoporton belül is mindenkor lehetséges homozigóta genotípus szignifikánsan gyakoribb előfordulását találta a típusos szerekre reagáló, illetve a pszichoaktív anyagok abúzusát is mutató személyeknél (22).

A D4 gén 3. exonján egy 48 bázispárból álló egység különböző számú ismétlődési polimorfizmusa (variable number of tandem repeats, VNTR) a receptor 3. intracelluláris hurkának különböző hoszsúsgá szegmenseit kódolja. A leggyakoribb, hoszsú variáns farmakológiai kísérletek során a rövidebb formához képest eltérően reagált DA-antagonistákra és -agonistákra is. A klasszikus antipszichotikumok hatására javuló betegek szignifikánsan kisebb gyakorisággal hordozták a hosszabb variáns alléljét, mint a klozapinra reagálók, vagy egészségesek, ami arra utal, hogy az öröklött variánsok magyarázzák a különböző antipszichotikumokra való reakció egyedi különbségeit (11).

A szerotoninerg rendszer genetikai variánsai közül az 5-HT2A gén T102C polimorfizmusa rendelkezik kiemelt jelentőséggel. A hagyományos neuroleptikumokra gyenge terápiás választ adó betegcsoport-

ban a 102C/C genotípus gyakoriságát szignifikánsan magasabbnak találták (17). Egy másik vizsgálatban hasonlóan a C102 allél gyakoribb előfordulását mutatták ki a rosszabb reagáló csoportban, de a különbség a többváltozós elemzés után nem bizonyult szignifikánsnak (29).

Klozapinnal végzett vizsgálatok

A kutatások zöme a kandidáns gén asszociációs módszert alkalmazta. A vizsgálatok *a priori* a klozapin molekulával ismert módon kölcsönhatásba lépő fehérjék, a szerotonin- és dopaminreceptorok génjeire irányultak. Az irodalomban fellelhető egyre növekvő számu vizsgálatok számos ellentmondásos eredményt hoztak (27). Az ellentmondások az alkalmazott klinikai, genetikai és statisztikai módszerekkel magyarázhatók. A közölt vizsgálatok betegbeválasztási kritériumai szórást mutatnak, egy részük csak a DSM-III-R vagy IV. szerinti szkizofrén személyeket, mások a szkizoaffektív betegeket is bevonták. A kutatások döntően a típusos szerekre nem reagáló vagy tolerálhatatlan mellékhatások miatt átállított betegeket vizsgáltak. A klozapinra adott terápiás válasz definiálása részben retrospektív, részben prospектив módon történt. A kezelés kiinduló állapotának tünetbecslő módszereiben is különböző elvekkel találkozhatunk: nemely csoportok az előzőleg adott gyógyszer kiürülése, az úgynevezett „washout” után, mások e nélkül végezték a vizsgálatokat. Szintén ellentmondásosak a módszerek a dózis megválasztása, illetve az objektívebb szérumszint-moniterezés tekintetében, ami jelen esetben a hiteles adatforráshoz szükséges compliance mérője.

A jól reagáló-gyengén reagáló felosztáshoz az egyik legellenmondásosabb aspektus a kezelés időtartama. 4 héttől 6 hónapig különböző tartamú gyógyszeres kezelésekre alapozott meghatározások szerepelnek, bár ismert tapasztalati és irodalmi adat, hogy az atípusos szerekre reagáló páciensek is gyakran csak hónapok múlva mutatnak javulást. A „jó terápiás válasz” kimondásának kritériumrendszere is nagy szórást mutat a klinikai skálákra alapozott megállapítástól a komplex kritériumrendszerek alkalmazásáig. Másik, az ellentmondásos eredményeket magyarázó tényező az esetszám: gyakran a kis létszámú csoportok miatt nem sikerül szignifikáns géneffektust igazolni. A minta heterogenitása szintén bonyolítja az értékelést: ismert adat ma már az eltérő etnikumú csoportok eltérő allélfrekvenciája, ami a minták genetikai homogenitása hiányában áll pozitív vagy álnegatív hibák forrása lehet. Végül a fenotípus komplexitása is torzító hatással lehet az eredményekre: feltehetően a reagálás is több kandidáns gén polimorfizmusának kölcsönhatásával magyarázható.

A vázolt ellentmondások feloldásának követendő útja a szempontok egységesítése, illetve a közölt adatok meta-analízis révén történő absztrahálása. Arranz és munkatársai elemzése alapján a klozapin-

kezelésre adott válasz szempontjából a legtöbbet vizsgált genetikai variánsok közül szignifikáns jelentőséggel a szerotonin 2A-receptor génjének két polimorfizmus rendelkezik: a His452Tyr és a T102C, mely utóbbi egyértelmű társulást mutatott a kifejezetten reagáló betegek esetében (6).

Dopaminrendszer

Az antipszichotikumok – beleértve az atípusos szereket is (43) – hatásmechanizmusa egyelőre elválaszthatatlannak tűnik a dopaminreceptorok blokádjától. Az egyes szerek a mellékhatások szempontjából azonban jelentős különbségeket mutatnak a blokád mértéke és az egyes receptoraltípusokkal szembeni affinitás aránya szerint (1, 21).

A dopamin D1-receptor farmakogenetikája

Az 5q35.1 kromoszómán lokalizálódó D1-receptor polimorfizmusa ritkán fordul elő a jelen kutatási trendekben, mivel az eddigi genetikai elemzések által feltárt polimorfizmusok, SNP-k releváns, a receptor farmakológiai tulajdonságait, antipszichotikummal való kölcsönhatását módosító variánst nem mutattak ki (48).

A dopamin D2-receptor farmakogenetikája

A 11q22–23 kromoszómalokuszon található D2-receptor számos polimorfizmusát tárták fel, melyek közül funkcionális jelentősége három, aminosav cserét eredményező variánsnak van: Val96Ala, Pro310Ser és a Ser311Cys. A promoter régió –141C deléció jellemzte allélje a striatalis D2-receptor-sűrűség növekedésével, a TaqI A1 allél pedig ennek csökkenésével jár.

A nemonaprid, egy szelektív D2-receptor-antagonista korai terápiás hatása a TaqI A1 alléllel mutatott társulást (42). Ugyanezen munkacsoport egy másik szelektív D2-antagonistával végzett vizsgálat során hasonló összefüggést nem tudott kimutatni: a bromiperidol terápiás hatékonyisége nem mutatott összefüggést az A1 allél meglétével vagy hiányával (41). Ez arra utalhat, hogy az egyes vegyületek hatékonyisége egyedi változatosságot mutat. A terápiás hatás befolyásolásán kívül a promoter régió súlyos extrapiiramidalis mellékhatásokban (EPS) játszott szerepe is felmerült: neuroleptikus malignus tünetcsoportban (NMS) szennedő és attól mentes betegek TaqI A1 allél frekvenciáját, illetve arányát vizsgálva kidértük, hogy az A1 allél mind gyakoriságban, mind arányában szignifikánsan gyakrabban fordult elő NMS-ben szennedő betegeknél.

Arranz és munkacsoportja a D2 promoter régiójának –141C Ins/Del polimorfizmusát vizsgálta két betegcsoportban: klozapinnal kezelt brit és különböző neutróleptikumokkal kezelt kínai betegekben. Egyik csoportban sem talált összefüggést a klinikai válasz és a polimorfizmus között (4).

A dopamin D3-receptor farmakogenetikája

A 3q13.3 elhelyezkedésű D3 gén legismertebb polimorfizmusa a Ball Ser9Gly mutáció (12), mely a receptor extracelluláris N-terminális szakaszának 9-es aminosavhelyén található. Számos linkage-vizsgálat szkizofréniával való kapcsolódását, több esetkontrollált tanulmány pedig az 1-1 (Ser9Ser) homozigóta genotípus betegséggel való társulását igazolta. Egy metaanalízis az 1-1 típus szkizofréniában való gyakoribb előfordulását mutatta ki, de csak afrikai és kaukáziusi (fehér bőrű) népcsoportban (13). Negatív eredményre jutó esetkontrollált tanulmányok is ismertek az irodalomban (24). Kézenfekvő, hogy a legnagyobb figyelmet kapó polimorfizmus terápiás következményeit vizsgálták legtöbben. Két munkacsoport eredményei alapján szignifikánsan gyakrabban vélemezhetők jobb terápiás kilátások a Gly9 allél esetén (38, 39), ezt azonban egy másik tanulmány nem erősítette meg (24). Saját, folyamatban lévő vizsgálataink előzetes adatai is a Gly9 allél és az atípusos szerekre adott kedvezőbb terápiás válasz társulását mutatják (19). Felmerül annak a lehetősége is, hogy a késői mellékhatásokra való érzékenység szintén a Gly9 alléllel függ össze.

A dopamin D4-receptor farmakogenetikája

A 11p15.5 kromoszómán lokalizálódó dopamin D4-receptor (DRD4) gén számos polimorfizmust hordoz, SNP, „missense” variációk, inszerció/deléció mutációk, illetve VNTR formájában, mely utóbbiak zömmel a 3. intracelluláris hurok területén találhatók. Az egyes változatok farmakológiai tulajdonságai között jelentős különbségek vannak. Ennek ellenére a szkizofrénia szuszceptibilitási génjeként történt vizsgálata számos negatív eredményt, illetve csak gyenge szignifikanciát hozott. Újabban személyiségvonásokkal, például az újdonságkereső magatartással való társulását sikerült kimutatni (34). A klozapin kifejezetten DRD4 affinitása miatt a polimorfizmusok konzervenciáit kiterjedten vizsgálták, több negatív eredményre jutva. A 3. intracelluláris hurok alkotásában részt vevő, 16 aminosavból álló szekvenciát kódoló 48 bázispár VNTR variánsok és a különböző antipszichotikumokra adott válaszok között nem volt szignifikáns összefüggés (20). Cohen és mtsai (11) vizsgálatáról fentebb szóltunk. Sem az exon 3, sem az exon 1 területén nem találtak összefüggést a klozapinra adott terápiás válasz és a VNTR egyes alléljei között (33).

A dopamin D5-receptor farmakogenetikája

A 4p15.1–p15.3 lokalizációjú D5-receptor viszonylag kevéssé vizsgált tagja a receptorcsaládnak. Jelenleg ismert gyakorlati haszna csekély. Mivel specifikusan itt ható terápiás szer e pillanatban nem használatos, nagyobb farmakogenetikai jelentősége sincs. Figyelemre méltó azonban az A típusú GABA-receptorral feltételezett funkcionális kapcsolata.

Szerotonin- (5-HT-) rendszer

A szkizofrénia pozitív és negatív tüneteire is ható új intipszichotikumok – a prototípus klozapinhoz hasonlóan – kifejezetten affinitást mutatnak a szerotoninreceptorok iránt. Számos vélekedés szerint ez az atípusos hatásmechanizmus kulcseleme. A molekuláris genetikai kutatások az egyes 5-HT-receptorok atípusainak számos genetikai variánsát igazolták.

Az 5. kromoszómán (5q11.2-q13) található 5-HT1A-receptor N-terminális végét kódoló génszakaszának Gly22Ser polimorfizmusát *in vitro* vizsgálva a cAMP-termelés változását észlelték (35). Az 5-HT1B-receptor 6q13 kromoszómalokuszon található génjének Phe124Cys variánsa a receptor ligandkötő ellemzőinek módosulását idézi elő. E tények a gyógyszerhatást potenciálisan befolyásoló farmakológiai jelentőségre utalnak.

A 13q14-21 kromoszóma géntérképezés során a 5-HT2A-receptor T102C polimorfizmusa a legtöbbet vizsgált variáns. A báziscsere a receptor génjének kódoló régiójában található, az aminosavsortrendet nem változtatja meg, az mRNS stabilitását azonban befolyásolhatja. A T102C polimorfizmus és a klozapin kezelésre adott terápiás válasz összefüggéseit vizsgáló tanulmányok első tagját 1995-ben közölték először. *Arranz és munkatársai*: a terápiára nem reagáló betegekben a C102 allél jellemzte homozigóta genotípust szignifikánsan gyakoribb előfordulásúnak találták (3). Később az 5-HT2A-receptor C-terminális szakaszán elhelyezkedő His452Tyr polimorfizmus szerepét vetették fel: a Tyr452 allél szignifikáns aszociációt mutatott a gyengébb terápiás válasszal (2). E közlemények további vizsgálatok sorozatát indították el. *Malhotra és munkatársai* nem tudtak hasonló összefüggést kimutatni: a T102C polimorfizmus mellett a His452Tyr polimorfizmust sem találták szignifikáns összefüggésben a terápiás válasszal (26).

További kutatásai során *Arranz és munkatársai* a gén promotorrégiójában kimutatott G1438A polimorfizmust és a kódoló régióban található His452Tyr polimorfizmus szerepét párhuzamosan vizsgálták a terápiás válaszkészsgég tükrében: egyrészt a G1438 allél frekvenciáját, másrészről – korábbi eredményeket reprodukálva – a Tyr452 allél gyakoriságát találták magasabbnak a nem reagáló csoportban (5). Egy későbbi, egyszerre 4 polimorfizmus és a klozapin hatásosságának összefüggését kutató, komplex vizsgálatban újabb megerősítést nyert a His452Tyr variánsok terápiás választ befolyásoló szerepe (27). A farmakogenetikai kutatások egy lehetséges kiterjesztését, új irányát mutatja az a tanulmány, melynek során az 5-HT2A-receptor genetikai variánsainak társulását vizsgálták a szkizofréniában észlelhető neuropszichológiai zavarok elektrofiziológiai megfelelőjének klozapin kezelés hatására történő változásával. A szkizofréniában tapasztalt információfeldolgozási deficit egyik kiváltott válasz vizsgálattal kimutatható paramétere az N100 hullám, melynek amplitúdója a betegekben alacsonyabb. Gyógyszeres kezelés az elektrofiziológiai eltérést is

korrigálhatja, a hullám amplitúdója emelkedhet. Az eredmények azt mutatták, hogy klozapinkezelést követően a C102 allél homozigóta genotípusát hordozó páciensek akusztikus kiváltott válasz vizsgálat során regisztrált N100 hullámai lettek a legmagasabbak, bár a szerzők nem részletezik a terápiás válasz különbségeit az eltérő genotípusú csoportok között. Az eljárás gyógyszerhatást mérő objektív módszerként is szóba jön (50). Elmondható, hogy a genetikai vizsgálatok messzemenően igazolták az 5-HT2A-receptor szkizofrénia kezelésében betöltött alapvető szerepét.

A Xq24 kromoszómalokalizációhoz kötött 5-HT2C receptor fontos polimorfizmusa az N-terminális szakaszban található Cys/Ser szubsztitúció. A 23Ser allélt hordozó, típusos szerre rezisztens betegek 90%-a klozapinra reagált, mutatva egyúttal e receptorvariáns kiemelkedő farmakológiai jelentőséget (40). Ezt az összefüggést sem igazolták azonban kivétel nélkül (25).

A 11. kromoszómán található 5-HT3A-receptor génjének két ismert, csendes mutációjának – C178T és G1596A – nincs farmakológiai jelentősége a szkizofrénia kezelésében.

A géntérképezés során a 7q36 helyen lokalizált 5-HT5A-receptor génjének A12T polimorfizmusa mérsékelt összefüggést mutatott a klozapinra adott terápiás válasszal (8).

Az 5-HT6-receptor kódoló génjén (1p35-36) szintén kimutattak aminosav-változást nem okozó báziscserét, a T267C polimorfizmust. Korábbi vizsgálat során mérsékelt, de szignifikáns kapcsolat igazolódott: a T267 homozigóta genotípust hordozó betegek jobban reagáltak atípusos szerre (49). Utánvizsgálatuk során azonban *Masellis* munkacsoportja nem tudta megismételni az eredményt (28).

Adrenerg rendszer

Feltételezések szerint a használatban lévő új antiszichotikumok atípusos hatásmechanizmusát részben az α 2A adrenerg receptorokon kifejtett antagonisták hatás magyarázza. A szkizofrénia kognitív hiánytűnőiért részben felelőssé tehető – 10q24-26 kromoszómalokalizációjú – α 2A adrenerg receptor promoter régiójának bialleklikus polimorfizmusát, esetleges összefüggéseit egyrészt a klozapin terápiás hatásával, másrészről a szuszceptibilitás szempontjából vizsgálták. Az eredmények nem mutattak szignifikáns kapcsolatot (45).

Az α 2C adrenerg receptor iránt a klozapin erős affinitást mutat. A receptor génjének (4p16.3 kromoszóma lokalizáció) vizsgálata szkizofréniával való társulást ugyan nem tárta fel, de farmakológiai szempontból felveti a fenotípus módosulásának lehetőségét (14).

E negatív eredményt erősítette meg *Bolonna munkacsoportjának* vizsgálata. Az adrenerg rendszer két altípusának polimorfizmusait elemezték. Az α 1A-receptor egy variánsát (Arg492Cys) és az α 2A promo-

terének két polimorfizmusát (C1291G és G261A) klozapinnal kezelt betegek csoportjában vizsgálták, kontrollhoz viszonyítva. Az eredmények nem utaltak ezen receptorok lényegesebb szerepére sem az etiológia, sem a terápiás válasz meghatározása szempontjából (9).

Glutamátrendszer

Az utóbbi években kerül egyre inkább előtérbe a szkizofrénia etiopathológiai elméletei között a központi idegrendszer fő excitátoros neurotransmitterrendszerének szerepe (44), egyfelől az antagonisták pszichotomimetikus hatása alapján, másfelől pedig funkcionális, illetve strukturális szempontból.

A glutamátreceptorok ionotróp családjába tartozó N-metil-D-aszpartát- (NMDA-) receptor szerkezetileg két részből áll: a 9q34.3 kromoszómával lokalizációjú NR1-alegység mellett a NR2A-D valamelyik tagja alkotja. Az NR2A, NR2B és NR2C alegység ismert génlokalisációja sorrendben: 16p13, 12p12 és 17q25. Linkage-vizsgálatok alapján a genetikai hajlamosító faktorok között tarthatjuk számon elsősorban az NR1 alegységet, illetve a többi alegység különböző kovariációt. Az NR1 alegység számos egyedi bázisszekvencia változatát azonosították szkizofréniában, melyek etnikai csoportok szerint is jelenősen különböztek, de ezek jó részének nincs funkcionális jelentősége. Az NR1 alegység kódoló régiójának mutációelemezése négy variánttól tart fel, melyek szintén nem mutattak szignifikáns társulást a betegséggel (36). A 2B alegység hasonló vizsgálata révén azonosított nyolc SNP közül a betegekben szignifikánsan gyakoribbnak találták az utolsó exon 3' régiójának homozigóta megnyilvánulását, illetve a C366G polimorfizmuson belül a G allél frekvenciáját (31). A 2B alegységnek a szignáltransdukcióban jelentős szerepet játszó C-terminális szakaszát kódoló gén aminosav-szekvenciaváltozást nem okozó C2664T mutációja szintén nem mutatott szignifikáns összefüggést a betegséggel (30).

A metabotróp glutamátreceptorok 8 ismert altípusának (GRM1-8) génjei közül többet is a szkizofrénia szempontjából kandidáns génként tartanak számon, elsősorban a glutamat ingerületávitel modulálásában megismert funkcióik alapján. A 3p12-11 kromoszómával lokalizációjú kettés altípus génjének (GRM2) 13 kimutatott, részben „missense” polimorfizmusa közül egyik sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (16). Hasonlóan nem igazoltak egyelőre szignifikáns összefüggést a betegséggel a 6p21.3 kromoszómával lokalizációjú GRM4 gén variánsai, a GRM5 (21q21.1-22.1 kromoszómával lokalizációjú) gén polimorfizmusa, a GRM6 gén variánsai, illetve a 3p25-22 kromoszómával lokalizációjú GRM7 és a GRM8 génjeinek ismert polimorfizmusai – Tyr433Phe és 1536-A/T, illetve 2846-C/T – között sem (10). Megfelelő, szelektív támadáspontú gyógyszerek hiányában azonban egyelőre nem állnak rendelkezésre terápiás választ kutató vizsgálatok.

Farmakogenom

Az eddigi eredmények alapján feltételezhető, hogy nem egy polimorfizmus, hanem a polimorfizmusok mintázata határozza meg az antipszichotikumokra adott terápiás választ. A szkizofrénia genetikai kutatásában is egyre nagyobb jelentőséget kapnak a farmakogenom összefoglaló kifejezéssel jelzett technikák, melyek minden eddiginél részletesebb, átfontosítottan képzést, génszekvencia-elemzést, statisztikai genetikai vizsgálatokat, génexpresszió-analizist tesznek lehetővé (23). A teljeskörű génállo-mány-vizsgálatok a konkrét farmakológiai aktivitások ismerete nélkül teszik lehetővé a gyógyszerhatásért felelős gének megtalálását. A nagyszámú, részben néma területen fellelhető SNP a „linkage disequilibrium” keresztül felismerhetővé teszi a lényeges nukletotidvariánsok régióját, a hajlamosító markerek azonosítását, anélkül, hogy előzetesen ismerünk kellene azok mibenlétét, helyét. A módszer egyelőre rendkívül költséges. A teljeskörű génállo-mány-vizsgálati technikák másik csoportját a DNS chip vizsgálatok alkotják. Ezek akár a teljes humán genom párosztását lehetővé teszik az összes lehetséges mutáció, szekvenciaváltozás kímutatására, egyidejűleg DNS-minták százaiból százezres nagyságrendű alléltömeg meghatározásával. A génexpresszió elemzése révén a teljes génállományon belül a gyógyszerhatás mechanizmusát megtestesítő komplex RNS-készlet meghatározására is alkalmas. E kutatások minden valószínűség szerint hatékonyabb, biztonságosabb szerek kifejlesztéséhez vezetnek. A jövő célkitűzése az egyedi géntérkép segítségével a személyre szabott, optimális kezelés lehetőségének megteremtése.

IRODALOM: 1. Antal, A., Kéri, S., Szekeres, G. és mtsai: The atypical antipsychotic olanzapine does not induce Parkinson-like visuoperceptual deficits. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1999, 9 (Suppl. 5), S259. – 2. Arranz, M. J., Collier, D. A., Munro, J. és mtsai: Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci. Lett.* 1996, 217, 177-178. – 3. Arranz, M. J., Collier, D. A., Sodhi, M. és mtsai: Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet*, 1995, 346, 281-282. – 4. Arranz, M. J., Li, T., Munro, J. és mtsai: Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics*, 1998, 8, 481-484. – 5. Arranz, M. J., Munro, J., Owen, M. J. és mtsai: Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT2A receptor gene and response to clozapine. *Mol. Psychiatry*, 1998, 3, 61-66. – 6. Arranz, M. J., Munro, J., Sham, P. és mtsai: Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr. Res.*, 1998, 32, 93-99. – 7. Berecz, R., Degrell, I.: A citokróm P450 enzimek biológiája. *Neuropsychopharmacol. Hung.*, 2001, 3 (Suppl.1), 4-10. – 8. Birkett, J. T., Arranz, M. J., Munro, J. és mtsai: Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuro-report*, 2000, 11, 2017-2020. – 9. Bolonna, A. A., Arranz, M. J., Munro, J. és mtsai: No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response. *Neurosci. Lett.*, 2000, 280, 65-68. – 10. Bolonna, A. A., Kerwin, R. W., Munro, J. és mtsai: Polymorphisms in the genes for mGluR types 7 and 8: association studies with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2001, 47, 99-103. – 11. Cohen, B. M., Ennulat, D. J., Centorrino, F. és mtsai: Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to an-

psychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999, 141, 6–10. – 12. Crocq, M. A., Mant, R., Asherson, P. és mtsai: Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J. Med. Genet.*, 1992, 29, 858–860. – 13. Dubertret, C., Gorrwood, P., Ades, J. és mtsai: Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia: ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, 81, 318–322. – 14. Feng, J., Zheng, J., Gelernter, J. és mtsai: An in-frame deletion in the alpha(2C) adrenergic receptor is common in African-Americans. *Mol. Psychiatry*, 2001, 6, 168–172. – 15. Janka Z.: A szkizofréniákatás modern neurobiológiai irányzatai. *Psychiatr. Hung.*, 1995, 10, 185–188. – 16. Joo, A., Shibata, H., Ninomiya, H. és mtsai: Structure and polymorphisms of the human metabotropic glutamate receptor type 2 gene (GRM2): analysis of association with schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 2001, 6, 186–192. – 17. Joober, R., Benkelfat, C., Brisebois, K. és mtsai: T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: Relation to phenotype and drug response variability. *J. Psychiatry Neurosci.*, 1999, 24, 141–146. – 18. Joober, R., Toulouse, A., Benkelfat, C. és mtsai: DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study. *J. Psychiatr. Res.*, 2000, 34, 285–291. – 19. Juhász A., Rimánóczy Á., Szekeres Gy. és mtsai: Dopamine D3 receptor gén polimorfizmus szkizofréniában és válasz a típusos és atípusos antipszichotikummal történt kezelésre a genotípus függvényében. MPT IX. Vándorgyűlés 2001, Absztraktkötet, 121. – 20. Kaiser, R., Konneker, M., Henneken, M. és mtsai: Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 2000, 5, 418–424. – 21. Kéri Sz., Antal A., Szekeres Gy. és mtsai: Elemi vizuális funkciók vizsgálata az antipszichotikumok által előidézett extrapyramidalis mellékhatások követésében. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 235–238. – 22. Krebs, M. O., Sautel, F., Bourdel, M. C. és mtsai: Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 1998, 3, 337–341. – 23. Ledley, F. D.: Can pharmacogenomics make a difference in drug development? *Nat. Biotechnol.*, 1999, 17, 731. – 24. Malhotra, A. K., Goldman, D., Buchanan, R. W. és mtsai: The dopamine D3 receptor DRD3 Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol. Psychiatry*, 1998, 3, 72–75. – 25. Malhotra, A. K., Goldman, D., Ozaki, N. és mtsai: Clozapine response and the 5-HT2C Cys23Ser polymorphism. *Neuroreport*, 1996, 7, 2100–2102. – 26. Malhotra, A. K., Goldman, D., Ozaki, N. és mtsai: Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, 1092–1094. – 27. Masellis, M., Basile, V. S., Izdemir, V. és mtsai: Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine. *Biol. Psychiatry*, 2000, 47, 252–266. – 28. Masellis, M., Basile, V., Meltzer, H. Y. és mtsai: Lack of association between the T → C 267 serotonin 5-HT6 receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2001, 47, 49–58. – 29. Ningankar, V. L., Zhang, X. R., Brar, J. S. és mtsai: 5-HT2 receptor gene locus: Association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psychiatr. Genet.*, 1996, 6, 23–27. – 30. Nishiguchi, N., Hirakawa, O., Ono, H. és mtsai: Novel polymorphism in the gene region encoding the carboxyl-terminal intracellular domain of the NMDA receptor 2B subunit: analysis of association with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, 1329–1331. – 31. Ohtsuji, T., Sakurai, K., Dou, H. és mtsai: Mutation analysis of the MDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 2001, 6, 211–216. – 32. Owen, M. J.: Molecular genetic studies of schizophrenia. *Brain Res. Rev.*, 2000, 31, 179–186. – 33. Rao, P. A., Pickar, D., Gejman, P. V. és mtsai: Allelic variation in the D4 dopamine receptor DRD4 gene does not predict response to clozapine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, 51, 912–917. – 34. Rónai, Z., Székely, A., Nemoda, Z. és mtsai: Association between Novelty Seeking and the -521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene. *Mol. Psychiatry*, 2001, 6, 35–38. – 35. Rotondo, A., Nielsen, D. A., Nakhai, B. és mtsai: Agonist-promoted down-regulation and functional desensitization in two naturally occurring variants of the human serotonin-1A receptor. *Neuropsychopharmacology*, 1997, 17, 18–26. – 36. Sakurai, K., Toru, M., Yamakawa-Kobayashi, K. és mtsai: Mutation analysis of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia. *Neurosci. Lett.*, 2000, 296, 168–170. – 37. Schäfer, M., Rujescu, D., Giegling, I. és mtsai: Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Am. J. Psychiatry*, 2001, 158, 802–804. – 38. Scharfetter, J., Chaudhry, H. R., Hornik, K. és mtsai: Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1999, 10, 17–20. – 39. Shaikh, S., Collier, D. A., Sham, P. C. és mtsai: Allelic association between a Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum. Genet.*, 1996, 97, 714–719. – 40. Sodhi, M. S., Arranz, M. J., Curtis, D. és mtsai: Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT2C receptor gene. *Neuroreport*, 1995, 7, 169–172. – 41. Suzuki, A., Kondo, T., Mihara, K. és mtsai: Association between TaqI A dopamine D2 receptor polymorphism and therapeutic response to bromperidol: a preliminary report. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2001, 251, 57–59. – 42. Suzuki, A., Mihara, K., Kondo, T. és mtsai: The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the TaqI A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics*, 2000, 10, 335–341. – 43. Szekeres, G., Pávics, L., Antal, A. és mtsai: Striatal dopaminergic blockade and visual contrast sensitivity in patients with schizophrenia treated with quetiapine. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2001, 11 (Suppl. 3), S246. – 44. Szekeres Gy., Kéri Sz., Janka Z.: A szkizofrénia glutamatelmélete. *Psychiatr. Hung.*, 2000, 15, 40–46. – 45. Tsai, S. J., Wang, Y. C., Yu Younger, W. Y. és mtsai: Association analysis of polymorphism in the promoter region of the alpha2a-adrenoceptor gene with schizophrenia and clozapine response. *Schizophr. Res.*, 2001, 49, 53–58. – 46. Vojvoda, D., Grimmell, K., Sernyak, M. és mtsai: Monozygotic twins discordant for response to clozapine. *Lancet*, 1996, 347, 61. – 47. Williams, J., Spurlock, G., McGuffin, P. és mtsai: Association between schizophrenia and the T102C polymorphism of 5-hydroxytryptamine type 2a receptor gene. *Lancet*, 1996, 347, 1294–1296. – 48. Wong, A. H. C., Buckle, C. E., Van Tol, H. H. M.: Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 410, 183–203. – 49. Yu, Y. W., Tsai, S. J., Lin, C. H. és mtsai: Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport*, 1999, 10, 1231–1233. – 50. Yu, Y. W., Tsai, S. J., Yang, K. H. és mtsai: Evidence for an association between polymorphism in the serotonin-2A receptor variant (102T/C) and increment of N100 amplitude in schizophrenics treated with clozapine. *Neuropsychobiology*, 2001, 43, 79–82.

(Szekeres György dr., Szeged, Semmelweis u. 6. 6725)

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegségekkel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére

Telefon: 06 (20) 934-9449



A SCHIZOPHRENIA DOPAMIN-DISZREGULÁCIÓS HIPOTÉZISÉNEK VIZSGÁLATA KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOKKAL

Szekeres György*, Pávics László†, Janka Zoltán*

*Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Szeged

†Szegedi Tudományegyetem, Nukleáris Medicina Intézet, Szeged

INVESTIGATION OF THE DOPAMINE DYSREGULATION HYPOTHESIS OF SCHIZOPHRENIA WITH NEUROIMAGING TECHNIQUES

Szekeres Gy, MD; Pávics L, MD, PhD; Janka Z, MD, PhD

A schizophrenia tudományosan megalapozott biokémiai betegségek koncepciói közül a dopamin hipotézist dolgozták ki a legrészletesebbben. A klasszikus, közvetett bizonyítékokon alapuló elképzelés a funkcionális képalkotó módszerek fejlődésével, a specifikus receptorjelölő ligandok megalkotásával, a dinamikus változások nyomon követésére alkalmas vizsgálati eljárások kifejlesztésével közvetlenül is tanulmányozhatóvá vált. A korai elképzelés, miszerint a dopaminerg rendszer túlműködése áll a betegség háttérében, számos új adattal gazdagodott. Eszerint a betegség lefolyása során legtartósabban észlelhető kognitív deficit tünetei és a negatív tünetek a dorsolateralis préfrontális kéregállomány (DLPFC) csökken aktívitásával függnek össze, míg a ventralis striatalis hiperaktivitás a betegség akut fazisai során észlelhető, és a „hipofrontalitással” a két terület gazdag összeköttetései révén ok-okozati összefüggést is mutat. Ezen túlmenően a két régió diszfunkciójának kölcsönhatása maga után vonja más neurotransmitter pályarendszerek részvételét is az etiopatogenezisben. Elsősorban a glutamáterg pályák csökken működésének szerepéét támasztják alá az N-methyl-D-aszpartát receptorantagonistákkal kiváltott modellpszichózisok és az in vivo humán képalkotó vizsgálatok tapasztalatai. A neurokémiai ismeretek bővülése jelentős hatással van a terápiás stratégiák átalakulására is.

The most elaborated biochemical concept of schizophrenia is the dopamine hypothesis. However, this classical theory is based on indirect observations. It has recently become possible to study this theory directly by means of advanced functional neuroimaging techniques, the development of specific radioligands and study protocols that are eligible to monitor dynamic changes in the neurotransmitter systems. According to the early concept, the essence of schizophrenia is the hyperactivity of the dopamine system. Nevertheless, this idea has gone through many modifications. In accordance with the modified dopamine hypothesis, the cognitive deficit and negative symptoms are related to the hypoactivity of the dorsolateral prefrontal cortex while the acute phase of the disease associates with hyperactivity of the ventral striatal elements of the dopaminergic system. Between these dysfunctions there is causality via their exuberant connections. Beyond that, the interactions between the prefrontal and striatal anomalies implicate the involvement of other neurotransmitters than dopamine. Observations from model psychosis induced by N-methyl-D-aspartate antagonists and in vivo neuroimaging investigations in humans support primarily the role of glutamatergic system. Our developing knowledge about the neurochemical mechanism of schizophrenia can significantly affect therapeutic strategies as well.

* Clin Neurosci/Idegy Szle 2002;55(7-8):226-232.

Kulcsszavak: schizophrenia, dopamin-diszregulációs hipotézis, képalkotó módszerek, glutamátrendszer

Keywords: schizophrenia, dopamine dysregulation hypothesis, neuroimaging methods, glutamatergic system

Levelező szerző/correspondence: Dr. Szekeres György

Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika

6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Telefon: (62) 545-940, fax: (62) 545-973,

e-mail: szekeres@nepsy.szote.u-szeged.hu

Közlésre érkezett: 2000. március 13. Elfogadva: 2002. május 6.

A klasszikus dopaminhipotézis a négy évtizeddel ezelőtti megalkotása óta lényeges változásokon ment át¹. Az alapkoncepció indirekt megfigyeléseken alapult. Az antipszichotikus hatású gyógyszerek dózissal arányos dopamin-2-receptort (DRD2) blokkoló hatása² mellett a dopaminantagonista szerek pszichotomimetikus hatásának³ megfigyelése képezte a hipotézis elméleti bázisát. A feltelezések kísérletes igazolására is sor került. Az antipszichotikumok klinikai potenciálja – eltérően egyéb receptorrendszeren kifejtett hatásuktól – szelektíven a DRD2-blokáddal állt összefüggésben⁴. A schizophren betegek receptorsűrűség-eltéréseit kutató post mortem vizsgálatok a striatalis DRD2 receptorok sűrűségének fokozódását találták⁵. Mivel azonban a tartós antipszichotikus kezelés a receptorok serkentő befolyásolásához (upreguláció) vezet⁶, az eredmények ennek figyelembevételével értelmezhetők csak. Az információt dolgozásban szerepet játszó dopamin-1-receptorok (DRD1)⁷ sűrűségét schizophreniában változtatlanak találták a szövettani vizsgálatok alapján⁸.

Képalkotó módszerek

A radiológiai eljárások fejlődésével az elmélet további pontosításához nélkülözhetetlen funkcionális és in vivo vizsgálatok is lehetővé váltak. A fejlett képalkotó (neuroimaging) eljárások technikai szempontból két csoportba sorolhatók⁹.

MÁGNESES REZONANCÍÁN ALAPULÓ VIZSGÁLATOK

Közös módszertani alapjuk az, hogy az atomok erős mágneses térben rádiófrekvenciás hullámokkal gerjesztve detektálható jeleket bocsátanak ki. A protonok gerjesztését felhasználó MR-technikát az idegrendszer finomszerkezetének vizsgálatára széles körben alkalmazzák a neuropszichiátriai kutatásokban, így schizophreniában is releváns alaki eltérések sorát tárták fel segítségével¹⁰. Funkcionális változata (fMRI-vizsgálat) az agyi régiók aktivitása során megváltozott vérátáramlás és a fokozott metabolizmus oxigénfelhasználásának érzékelésével a különböző teszhelyzeteket kísérő fiziológiás és körös idegrendszeri funkciók feltérképezésére alkalmas. A mágnesesrezonancia-spektroszkópia (MRS) módszerének alapja, hogy a különböző atomok mágneses térben elkülöníthető módon – egyrészt saját atomtömegüktől, másrészt az alkotott molekulától függően – nyelnek el és bocsátanak ki energiát. Ennek révén az idegrendszer körülírt szerkezeti egységeiben is in vivo mérhető az egyes vegyületek koncentrációja vagy koncentrációjuk aránya¹¹. A

schizophreniakutatásban kiterjedten alkalmazott proton-MRS egyebek között alkalmas a neuronalis integritás jellemzőjeként ismert N-acetyl-aszpartát (NAA) koncentrációjának mérésére. Az N-acetyl-aszpartát intraneuronalis aminosav, funkciójának pontos részletei nem teljesen tisztázottak, de annyi bizonyos, hogy legnagyobb sűrűségen a glutamatér piramissejtekben találhatók¹², és hatásukat az NMDA receptorokon át kifejtve az intracelluláris kalcium koncentrációját emelik¹³. Már kezdeti vizsgálatok a régióspecifikus szöveti dezintegrálódás jeleként az N-acetyl-aszpartát koncentrációsökkenését detektálták schizophren betegek limbicus struktúráiban¹⁴. Később hasonló elváltozásokat mutattak ki a betegek prefrontális kéregállományában¹⁵ és újabban thalamusában is¹⁶.

RADIOAKTÍV IZOTÓPOT ALKALMAZÓ METÓDUSOK

Emisszióval alapuló vizsgálómódszerek, amelyek során a szervezetbe juttatott és sajátosságainak megfelelően halmozódó izotóp sugárzását detektálják a megfelelő kamerák¹⁷. Az egyesfoton-emissziós komputertomográfia (SPECT) során hosszabb felelési idejű, nagyobb tömegű molekulákat alkalmaznak, amelyek sugárzásuk során csak egy fotont bocsátanak ki. Elsősorban a regionális vérátáramlás változásainak nyomon követésére alkalmazott izotóp a ^{99m}Tc, valamint régebben a ¹³³Xe¹⁸. A módszer így alkalmas betegségek hosszmetszeti monitorozására, mint például Alzheimer-dementia követésére, de a tesztvizsgálatok kiváltotta aktivációs mintázat megjelenítésére is. A körülbelül 13 órás felelési idejű ¹²³I specifikus ligandokhoz köthető, így a neutrókémiai kutatások egyik leggyakrabban alkalmazott jelölő anyaga. A pozitronemissziós tomográfia (PET) során a ligand jelölésére használt rövid felelési idejű izotóp – ¹⁵O 2 perc, ¹¹C 20 perc, ¹⁸F 109 perc – a szövetekben pozitront bocsát ki, ami néhány milliméteres út – ami egyúttal a felbontéképesség határa – megtétele után elektronnal ütközik, ennek következtében két foton szabadul fel, egymással 180°-os szöget bezáró irányban haladva. Az azonos időpillanatban érzékeltek két foton utal az eredés közös pontjára.

A PET és a SPECT schizophreniakutatásban való széles körű alkalmazásának alapvető feltétele a megfelelő ligandok kifejlesztése volt. Az ideális vegyület átjut a vér-agy gátón, szelektíven és specifikusan kötődik agyi receptorokhoz. A raktorpid és a iodobenzamid (IBZM) minden striatalis DRD2 és dopamin-3-receptort (DRD3) megjelöl, de például a szerotoninreceptort nem. Affinitása optimális, ugyanis túl gyenge kötés túlzott érzékenységet mutat stimulációra, a túl nagy affinitás pedig a szoros

kötés miatt nem követi a dinamikus változásokat. Teljes receptortelítettség mellett sem fejt ki klinikai hatást, metabolitjai gyorsan ürülnek¹⁹. A szerteágazó követelményeknek a jelenleg is használatos ¹²³I-IBZM és a ¹¹C-rakloprid felel meg leginkább. Alkalmasnak révén a korábbi post mortem vizsgálatok in vivo tesztelése vált lehetséges, amelyek azonban nem teljes mértékben oldották fel a vázolt ellentmondásokat. A DRD1 receptorok in vivo vizsgálatának eredményei gyógyszermentes és sosem kezelt betegek esetében kimutatta, hogy egészségesekhez képest a prefrontális receptorsűrűség csökkent, ami a negatív tünetekkel korrelált²⁰. Az eredmény illeszkedik a schizophrenia neurokognitív deficitjének elképzeléséhez. A DRD2-sűrűség PET- és SPECT-vizsgálatainak metaelemzései során arra a következtetésre jutottak, hogy bár a receptorsűrűség a páciensek – beleértve a gyógy-szeresen nem kezelt (drug naive) betegcsoportokat is – jó részében észlelhető, de a korreláció nem éri el azt a mértéket, hogy specifikus jellemzőként értelmezhetők^{21, 22}.

Neurokémiai diszreguláció schizophreniában

A SPECT és a PET kínálta lehetőségek az elmúlt időszakban messze túljutottak az egyszerű receptorvizsgálatokon. A szinapszis egyes szintjeinek külön-külön történő tanulmányozása révén a neurotranszmitterek dinamikus változásainak mérése, ezáltal az élő agy fisiológiájának, farmakológiájának, betegségre jellemző működészavarának megjelenítése kivitelezhetővé vált²³. Az egyes módszerek szintén alkalmazása az egymástól távoli régiók korábban igazolt eltérései közötti funkcionális kapcsolatokra világítanak rá.

FARMAKOLÓGIAI PROVOKÁCIÓS (TERHELÉSES) ELJÁRÁSOK

A schizophreniakutatás különböző irányzatai – neuropsichiátriai, farmakológiai, neurológiai képalkotó, patológiai vizsgálatok, állatmodellek – számos aspektusból közelítve járultak hozzá a klasszikus dopaminhipotézis finomításához. Az elmúlt évtized elejére a halmozódó indirekt bizonyítékok szintézise alapján kialakult elképzelés szerint a schizophreniaban a dopaminrendszer különböző elemei egyidejűleg mutatnak hiper- és hipoaktivitást. A körösan kis mértékű prefrontális dopaminaktivitás nemcsak a deficit tünetekért felelős, hanem egyúttal a mesolimbicus dopaminpályák túlműködését is előidézi²⁴. Részben a korábbi DRD2-sűrűség-vizsgálatok eredményei közötti ellentmondás feloldását

is jelentette az a feltételezés, hogy a szinaptikus résben található dopamin alapszintjei különbözök az egyes csoportok között²⁵. A kérdés tisztázására különböző farmakológiai manipulációkkal kapcsolták össze a PET- és SPECT-vizsgálatokat.

Az alapelvek valamennyi eljárást azonos. Nyugalmi állapotban végzett PET- vagy SPECT-vizsgálat során a normális „nyugalmi” állapotban rendelkezésre álló – vagyis az endogén neurotranszmitter által szabadon hagyott – receptorok egységenyi szövetre eső számának vagy relatíve receptormentes régióhoz viszonyított arányának meghatározása történik, attól függően hogy az értékelés kvantitatív vagy szemikvantitatív. Minél nagyobb az izotóp dúsulása a vizsgált régióban, annál több szabad receptor van. A farmakológiai beavatkozás ismert hatásmechanizmusú szerrel történik. A terhelés után, de minden más szempontból szigorúan az első vizsgálat körülményeit reprodukálva végzett képalkotó eljárás megváltozott izotópaktivitást mutat, mivel a ligand és az endogén transzmitter kompetícióban áll. Amennyiben a beavatkozás hatására emelkedik a szinaptikus résben az endogén neurotranszmitter koncentrációja, a ligand koncentrációja ugyanilyen mértékben csökken, és fordítva. A provokációra használható szerek különböző támadáspontra alkalmat ad arra is, hogy bizonyos eltérések hipotetikus magyarázatai között valószínűségi különbségeket is megállapítsunk. A dopamin szinaptikus alapszintjének becslésére alkalmas módszer az alfa-metil-paratirozin (AMPT) használatával kombinált izotópos vizsgálat. Az AMPT gátolja a tirozin-hidroxilázt, amely a dopaminszintézis kulcsenzime. Adása következtében depletálódik a szinaptikus dopamin, és az izotópaktivitás növekedése várható. Schizophreniában az egészségesekhez képest szignifikánsan nagyobb „unmask” effektust észleltek²⁶, vagyis az alap dopaminszint magasabb, mint egészségesek esetében.

Az amfetamin kiváltotta dopaminfelszabadulás protokolljának kidolgozása újabb lépés a schizophrenia neurokémiai mechanizmusának tisztázásához. Az eljárást alapelve, hogy a DRD2 receptorok az intravénás amfetamin adása előtt és után mért telítettségi értékeinek különbsége a beavatkozás hatására felszabaduló dopamin mennyiséget mutatja. A vizsgálat mind SPECT²⁷, mind PET²⁸-módszerrel alkalmazható.

AZ AMFETAMINPARADIGMA

Valamennyi e témaban publikált tanulmány eredménye közös irányba mutat: schizophreniában az egészségesekhez képest magasabb az amfetamin adását követő dopaminfelszabadulás. Ezen túl is

számos, megfontolásra érdemes következtetés adódik a betegség természettel kapcsolatban.

Részben gyógyszermentes, részben sosem kezelt 34 schizopren beteg amfetaminterheléses vizsgálata során egészségeseknél kétszer magasabb dopaminfelszabadulási átlagot mértek²⁹. A klinikai állapot változását Pozitív és Negatív Tünetbecslő Skálával (PANSS) mérve a betegek csaknem felénél a pozitív tünetek erősödtek. A betegcsoporton belül a már eleve tüneteket mutató vagy állapotuk rosszabbodásával reagáló páciensek dopaminfelszabadulása változatlan állapotú társaikéhoz képest kétszeres volt, ami direkt módon igazolja, hogy a pszichotikus tünetek a DRD2 körösök fokozott aktivitásával járnak. A páciensek korábbi epizódjaiból már „ismerős” tüneteket élték át, vagyis a pszichotikus válasz egyedi mintázata a már meglévő, betegre jellemző diszfunkcionális neuronkörök aktiválódásával jár. A statisztikai elemzés nem igazolta, hogy az amfetaminra adott túlzott dopaminválasz összefüggött volna a korábbi neuroleptikus kezeléssel. Figyelemreméltó adat, hogy az amfetamin alkalmazása után is remisszióban maradó, stabil klinikai állapotú páciensek ¹²³I-IBZM-aktivitása az egészséges kontrollokéhoz hasonló mértékben változott csak. Az amfetamin adása tehát csak az egyébként is aktív állapotú betegek esetében idézett elő túlzott dopaminválaszt. Az eredmények magyarázatát az endogén szenzitizáció jelensége³⁰ kínálja. Eszerint a schizophrenia lefolyása során a subcorticalis dopaminrendszer krónikusan visszatérő, fokozottan érzékeny állapotai jelentkeznek, amik a remisszió idején „kioltódnak”. A szenzitív állapotokban pszichostimuláns – például az amfetamin – a tünetek olyan fellángolását idézi elő, amit remisszióban nem váltana ki, mivel a dopaminneuronok eltűzött választ adnak a környezet stimulusaира, és akár mérsékelt stressz is hasonló következménnyel járhat. A folyamat ilyenkor öngerjesztő jellegű, hamarosan függetlenedik a beindító eseménytől. A diszregulációs zavar tehát állapotfüggő. Ez a tény a korábbi ellentmondásos receptorsűrűség-vizsgálatok lehetséges magyarázatát is adja. E vizsgálatok során ugyanis nem irányult kellő figyelem a beválasztott betegek aktuális klinikai állapotára.

Hasonlóan szisztematikus vizsgálatsorozatról számol be Weinberger és munkacsoportja. Feltételezésük szerint a striatalis dopamindiszreguláció a dorsolateralis prefrontális kéreg (DLPFC) patológiájának következménye. Schizopren páciensek esetében a DLPFC területén proton-MRS-vizsgálattal a corticalis szöveti dezintegráció jeleként N-acetyl-aszpartát-szint-csökkenést mutattak ki. Ez regionálisan szelektív összefüggésben állt a csökkenő striatalis dopaminmennyiséggel³¹. A vizsgálat-

ban majmok is szerepeltek. Közülük egyesek prefrontális struktúráit születés után nem sokkal roncsolták, modellezve ezzel a schizopreniában is feltételezett idegfejlődési zavart. A majmoknál hasonló regionális összefüggést találtak: a kisebb N-acetyl-aszpartát-koncentráció nagyobb striatalis ¹²³I-IBZM-kötődéssel, vagyis a súlyosabb DLPFC-patológia kisebb endogén dopaminaktivitással társult. A kísérleti állatok esetében amfetamin hatására az összefüggés megfordult: a súlyosabb kérgi patológiához fokozottabb dopaminfelszabadulás kapcsolódott. A vizsgálat közvetlenül bizonyítja egyrészt a DLPFC subcorticalis dopaminrendszer szabályozó szerepét, másrészről ennek zavarát schizopreniában. A striatalis dopaminrendszer szabályozása két komponensű³²: a tónusos elemet a DLPFC afferenciái – elsősorban glutamáterg beidegzés révén – képviselik, a fázikus komponenst a dopaminerg neuronokban a megfelelő ingerek hatására létrejövő akciós potenciál jelenti³³. A prefrontális kéreg szabályozó szerepét azonban nem kizárolag a glutamáterg pályákon keresztül valósítja meg. A prefrontális kéreg enyhe stresszre bekövetkező dopaminaktivitás-fokozódása gátló hatással van a striatalis dopaminaktivitásra³⁴. A kérgi dopamin-idegvégződések mesterséges, szelektív roncsolása – modellezve a schizopreniában molekuláris genetikai módszerekkel is alátámasztott szinaptikus dezorganizációt³⁵ – ezt a puffereffektust kiiktatja, így fokozott striatalis aktivitást von maga után³⁶, elősegítve a szenzitizáció kialakulását. Vizsgálatsorozatuk kiterjesztéseként a munkacsoport az amfetaminparadigmát alkalmazta az egészséges és a schizopren csoport striatalis DRD2-hozzáérhetőségének változása és a DLPFC N-acetyl-aszpartát-koncentrációja közötti kapcsolat tisztázására. A DLPFC-károsodás és az amfetamin hatására létrejövő dopaminfelszabadulás között szintén régióspecifikus és szelektív összefüggést találtak³⁷ a schizopren betegcsoport esetében.

Alapvetően hasonló eredményeket kaptak ¹¹C-rakloprid „PET-vizsgálatával²⁸, a gyógyszermentes betegeknél tapasztalt eltéréseket „drug naive” páciensek körében is igazolva. Valamennyi, a téma vágó vizsgálat során arra a következtetésre jutottak, hogy a most már részleteiben is árnyalatabban újraértelmezett dopaminipotézis önmagában nem magyaráz teljeskörűen minden körjelenséget. A DLPFC és a striatum patofiziológiája feltételezi a glutamárendszer részvételét is.

A DOPAMIN- ÉS A GLUTAMÁRENDSZER KÖLCSÖNHEZTÉSE

A glutamát kiterjedt szerepet játszik az idegrendszer fejlődésében, differenciálódásában és műkö-

désében³⁸. A fő excitátoros neurotranszmitter a subcorticalis dopaminregulációban elsősorban az ionotróp receptorokon keresztül vesz részt. A középagyi struktúrák gátló és aktiváló glutamáterg rostokat kapnak a prefrontális kéregből³⁹. A gátlás NMDA-receptorok révén, γ-amino-vajsav (GABA)-neuronok közbeiktatásával valósul meg, az aktiváció pedig az NMDA-, az α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionát- (AMPA-) és a kainátreceptorok révén közvetlen kapcsolódás útján befolyásolja a dopaminfelszabadulást.

A két, egymással szoros funkcionális kapcsolatban álló transzmitter rendszer működészavarainak kölcsönhatásait, következményeit igazolják a kísérletes NMDA-hipofunkció in vivo vizsgálatai. Ennek előidézésére leggyakrabban alkalmazott módszer a ketamin – nonkompetitív NMDA-antagonista – szubanestéziás dózisban adása. A ketamin hatására kialakuló pszichotikus állapot élethűbben utánozza a schizophrenia tüneteit, mint a korábban hasonló céllal alkalmazott amfetamin, LSD⁴⁰, sőt nemcsak a pozitív tüneteket, de a negatív és kognitív zavarokat, a gondolkodás dezorganizálódását is⁴¹, emellett kompenzált állapotú schizophren páciensek tüneteinek exacerbatióját is előidézi⁴². A ketamin indukálta pszichózis alapját képező neurokémiai eltéréseket ¹¹C-rakloprid PET-vizsgálat világította meg: ennek eredményei szerint egészséges vizsgálati személyek esetében az amfetamin közvetlen dopaminagonista hatására bekövetkező dopaminfelszabadulás mértéke nem különbözött szignifikánsan a kérgi NMDA-receptorok blokádjának következtében kialakuló dopaminfelszabadulás mértékétől⁴³. A képet tovább árnyalja az a vizsgálat, amelynek során szintén egészséges önkéntesek esetében vizsgálták ketamin befolyását az amfetaminrelatívre kialakuló striatalis dopaminfelszabadulásra⁴⁴. A vizsgálati személyek ¹²³I-IBZM SPECT-vizsgálaton vettek részt: a nyugalmi állapot dopamintelitetségét amfetamin adása után mért változással vetették össze az első vizsgálati napon, majd ugyanezt az eljárást megismételték, azzal a különbséggel, hogy a második vizsgálati napon az első SPECT előtt ketamint is kaptak először bolusban, majd a vizsgálat végéig fenntartó infúzióval folytatva. Közben rögzítették a vegetatív paramétereket, a megfelelő skálákkal az esetleg kialakuló pszichotikus tüneteket, disszociatív jeleket. A ketamin hatására nem szignifikáns mértékben jelentkeztek pozitív tünetek, viszont a negatív tünetek és a disszociáció jeleinek fokozódása – bár átmeneeti időre csak – statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak. A ketamin és az amfetamin együttes hatására mért dopaminfelszabadulás átlagosan kétszerese volt a csak amfetamin hatására mértnek, nagy-

ságrendjében pedig a korábbi vizsgálatok során a schizophren pácienseknél észleltnek felelt meg. A jelenség magyarázata: az NMDA-receptorok szisztemás nonkompetitív gátlása kiiktatja a gátló GABA-erg neuronokhoz kapcsolódó, így a dopaminerg sejtek végső sorban gátló NMDA-receptorok hatását, de a direkt glutamáterg aktivitást – amely az NMDA-receptorokon kívül AMPA- és kainátreceptorok közvetítésével valósul meg – nem szünteti meg, ami aztán ellensúlyozás – tónusos gátlás – nélkül, az NMDA-blokádot követő, kompenzátoros glutamátfelszabadulással⁴⁵ súlyosbítva dopamin-hiperaktivitást vált ki. További vizsgálatok ez esetben is szükségesek a ketamin akut és krónikus adását követő változások összehasonlítására, a GABA-erg rendszer szerepének további tisztázására, a ketamin önmagában adását követően más vizsgálat során észlelt, feltehetően kompenzátoros PFC-aktivitás-fokozódás⁴⁶ pontosabb értelmezésre. A vizsgálat bizonyítja az NMDA-receptorok dopaminszabályozásban betöltött szerepét. Egyes feltételezések szerint schizophreniában a glutamátrendszer diszfunkciója mögött a dopaminrendszer szabályozási zavara valójában másodlagos⁴⁷.

Összefoglalás

A schizophrenia teoretikus modelljeinek fejlődése során nyilvánvalóvá vált, hogy a betegség nem magyarázható izolált károsodásokkal sem funkcionális, sem agysszerkezeti szinten. Szerteágazó, több struktúrát, következésképpen több neurotranszmitter rendszert magában foglaló, egymással szoros kölcsönhatásban álló rendellenességről van szó. A schizophrenia háromfázisú betegségmodellje⁴⁸ egyéges elméleti keretét kínálja az idegfejlődési-neurodegeneratív teoriát támogató, egymásnak látszólagosan ellentmondó adatoknak. Az idegrendszer fejlődési zavarát hangsúlyozó hipotézis alapján a korai fázis során kialakuló rendellenességek relatíve tünetmentesek maradnak a fiatal felnőttkor kezdetéig. Ekkor az agy fejlődésének következő fázisai – corticalis szinaptikus kimetsződés, myelinisatio, DLPFC-fejlődés – hatására a korábban látens neurokémiai diszfunkciók a szennyezés mechanizmusa révén túllépik a betegséggűszöböt. Ezzel a neuroplasztikus fázisba jut el a folyamat, amit klinikailag a prodromalis szakasz és a nyilvánvaló pszichotikus tünetek jelentenek. A következő betegségszakasz a neurotoxikus fázis, amelynek bizonyítékát a betegség progressziója, a főleg az első években kifejezett funkcionális hanyatlás, a terápiarezisztencia kifejlődése, rossz prognózisú formákban a strukturális károsodások fokozódása adjá.

IRODALOM

1. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963;20:140-4.
2. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of anti-schizophrenic drugs. *Science* 1976;192:481-3.
3. Angrist BM, Gershon S. The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis – preliminary observations. *Biol Psychiatry* 1970;2:95-107.
4. Peroutka SJ, Synder SH. Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry* 1980;137:1518-22.
5. Lee T, Seeman P, Tourtellotte WW, Farley IJ, Hornykiewicz O. Binding of 3H-neuroleptics and 3H-apomorphine in schizophrenic brains. *Nature* 1978;274:897-900.
6. Lidow MS, Goldman-Rakic PS. A common action of clozapine, haloperidol, and remoxipride on D1- and D2-dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4353-6.
7. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 1994;71:515-28.
8. Pimoule C, Schoemaker H, Reynolds GP, Langer SZ. [³H]SCH 23390 labeled D1 dopamine receptors are unchanged in schizophrenia and Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol* 1985;114:235-7.
9. Soares JC, Innis RB. Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:600-15.
10. Szendi I, Kiss M, Vörös E, Csernay L, Janka Z. Az agyi anatómiai szerkezetek és a kognitív működések kapcsolatának vizsgálata. *Clin Neurosci/Idegyógy Szle* 2001; 54:328-36.
11. Duyn JH, Gillen J, Soering G, van Zijl PC, Moonen CT. Multisection proton MR spectroscopic imaging of the brain. *Radiology* 1993;188:277-82.
12. Moffett JR, Namboodiri MA. Differential distribution of N-acetylaspartylglutamate and N-acetylaspartate immunoreactivities in rat forebrain. *J Neurocytol* 1995;24:409-33.
13. Rubin Y, LaPlaca MC, Smith DH, Thibault LE, Lenkinski RE. The effect of N-acetylaspartate on the intracellular free calcium concentration in NTera2-neurons. *Neurosci Lett* 1995;198:209-12.
14. Nasrallah HA, Skinner TE, Schmalbrock P, Robitaille PM. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) of the hippocampal formation in schizophrenia: a pilot study. *Br J Psychiatry* 1994;165:481-5.
15. Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS et al. Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1996;153:1554-63.
16. Omori M, Murata T, Kimura H et al. Thalamic abnormalities in patients with schizophrenia revealed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 2000;98:155-62.
17. Grasby P, Malizia A, Bench C. Psychopharmacology – in vivo neurochemistry and pharmacology. *Br Med Bull* 1996;52:513-26.
18. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-58.
19. Bigliani V, Pilowsky LS. In vivo neuropharmacology of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1999;(38):23-33.
20. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997;385:634-6.
21. Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res* 1998;32:201-06.
22. Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med* 1998;42:211-21.
23. Wong DF, Brasic JR. In vivo imaging of neurotransmitter systems in neuropsychiatry. *Clin Neurosci Res* 2001;1:35-45.
24. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.
25. Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, et al. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [¹¹C]raclopride. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:213-9.
26. Laruelle M, D'Souza CD, Baldwin RM, et al. Imaging D2 receptor occupancy by endogenous dopamine in humans. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:162-74.
27. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9235-40.
28. Breier A, Su TP, Saunders R, et al. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2569-74.
29. Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:371-84.
30. van Kammen DP, Docherty JP, Bunney Jr WE. Prediction of early relapse after pimozide discontinuation by response to d-amphetamine during pimozide treatment. *Biol Psychiatry* 1982;17:233-42.
31. Bertolino A, Knable MB, Saunders RC, et al. The relationship between dorsolateral prefrontal N-acetylaspartate measures and striatal dopamine activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:660-7.
32. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsiveness: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991; 41:1-24.
33. Byne W, Davis K. The role of prefrontal cortex in the dopaminergic dysregulation of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:657-9.
34. Deutch AY. Prefrontal cortical dopamine systems and the elaboration of functional corticostriatal circuits: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1993;91:197-221.
35. Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci* 2001;24:479-86.
36. Mitchell JB, Gratton A. Partial dopamine depletion of the prefrontal cortex leads to enhanced mesolimbic dopamine release elicited by repeated exposure to naturally reinforcing stimuli. *J Neurosci* 1992;12:3609-18.
37. Bertolino A, Breier A, Callicott JH, et al. The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:125-32.

38. Szekeres G, Kéri S, Janka Z. A szkizofrénia glutamátelmélete. Psychiat Hung 2000;15:40-7.
39. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia – therapeutic implications. Biol Psychiatry 1999;46:1388-95.
40. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry 1994;51:199-214.
41. Adler CM, Malhotra AK, Elman I, et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. Am J Psychiatry 1999;156:1646-9.
42. Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. Neuropsychopharmacology 1997;17:141-50.
43. Breier A, Adler CM, Weisenfeld N, et al. Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach. Synapse 1998;29:142-7.
44. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, et al. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. Biol Psychiatry 2000;48:627-40.
45. Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. Science 1998;281:1349-52.
46. Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. Am J Psychiatry 1997;154:805-11.
47. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1995;52:998-1007.
48. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. Neuropsychopharmacology 1997;17:205-29.

TISZTELT KOLLÉGÁK!

Örömmel adunk hírt arról, hogy a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának Molekuláris Genetikai Laboratóriuma készséggel áll rendelkezésre a Huntington-kór molekuláris genetikai vizsgálatára és a tünetmentes génhordozók szűrésére. A vizsgálatok finanszírozását a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának elkülönített költségvetéséből fedezzük.

További információ:

dr. Jakab Katalin, dr. Seres Erika,
Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika,
6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Telefon: (62) 544-576, fax: (62) 545-597,
e-mail: jakab@nepsy.szote.u-szeged.hu, seres@nepsy.szote.u-szeged.hu



AZ ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK HATÉKONYSÁGA ÉS A DOPAMIN D3-RECEPTOR POLIMORFIZMUSÁNAK KAPCSOLATA SCHIZOPHRENIÁBAN

Szekeres György, Juhász Anna, Kéri Szabolcs, Rimanóczy Ágnes, Szendi István, Szabó Zoltán,
Janka Zoltán
Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Szeged

RELATIONSHIP BETWEEN THE EFFICACY OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS AND POLYMORPHISM OF DOPAMINE D3 RECEPTOR IN SCHIZOPHRENIA
Szekeres Gy, MD; Juhász A, PhD; Kéri Sz, MD, PhD;
Rimanóczy Á, PhD; Szendi I, MD; Szabó Z, MD; Janka Z, MD, PhD

Célcímkék – A genetikai vizsgálatok számos neurotranszmitter receptor génjének polimorfizmusát igazolták schizophreniában. Amellett, hogy a dopamin D3-receptor (DRD3) génét szuszceptibilitási faktorként tartják számon, Ser9Gly polimorfizmusának szerepe a terápiás válasz befolyásolásában is felmerül. A szerzők naturalisztikus vizsgálatukban e polimorfizmus és az atípusos antipszichotikumok hatékonyságának összefüggését vizsgálták.

Módszer – DSM-IV szerinti schizophrenia diagnózissal kezelt 75 beteg és 45 egészséges kontrollszemély vett részt a vizsgálatban. Az atípusos antipszichotikumot szedő pácienseket a terápiás válasz alapján reagáló és nem reagáló csoportra osztották. A terápiás választ adó csoportba sorolás kritériuma a globális funkcióbecslő skála szerinti legalább 20 pontos javulás volt. Polimeráz láncreakció révén meghatározták valamennyi résztvevő DRD3 genotípusát.

Eredmények – A DRD3 Ser9Ser homozigóta genotípusa gyakrabban fordult elő (64%) a terápiára nem reagáló csoportban a jó terápiás válaszú betegeknél tapasztalthoz képest (28%, p=0,0018). A Ser állél frekvenciája szintén nagyobb volt (82%) a nem reagáló csoportban a terápiára jól reagáló betegekéhez képest (p=0,0172).

Következtetés – A kapott adatok szerint az atípusos szerekre adott gyengébb terápiás válasz a DRD3 Ser9 variánsával jár.

Kulcsszavak: schizophrenia, farmakogenetika, dopamin rendszer, DRD3 Ser9Gly polimorfizmus, terápiás válasz

Object – Numerous relevant variants of dopamine receptors have been identified in schizophrenia. The Ser9Gly gene polymorphism of dopamine D3 receptor is known as a susceptibility factor for the disease. In addition, it has a role in the modification of therapeutic effect of antipsychotics. In this naturalistic study the authors investigated the relationship between this polymorphism and the therapeutic response to atypical antipsychotics.

Method – 75 patients with schizophrenia according to DSM-IV and 45 healthy controls were recruited. The patients were divided to responder and nonresponder subgroups, cut-off: >20 point improvement in Global Assessment of Functioning. By polymerase chain reaction the genotype of dopamine D3 receptor of every participant was determined.

Results – The Ser9Ser genotype of dopamine D3 receptor was more frequent in the nonresponder subgroup (64%, p=0.0018). The Ser9 allele was overrepresented among nonresponder patients (82%, p=0.0172).

Conclusion – Based on our results, the worse therapeutic response to atypical antipsychotics is associated with Ser9 variant of dopamine D3 receptor.

Clin Neurosci/Ideggy Szle 2002;55(11–12):377–381.

Keywords: schizophrenia, pharmacogenetics, dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism, therapeutic response

Levelező szerző/Correspondence: Dr. Szekeres György
Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika,
H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Telefon: (62) 545-940, fax: (62) 545-973,
e-mail: szekeres@nepsy.szote.u-szeged.hu
Közlésre érkezett: 2002. augusztus 6. Elfogadva: 2002. október 28.

A schizoprenia genetikai kutatásainak eredményei a hajlam öröklődésének oligogénes vagy poligénes jellegét valószínűsítik, miszerint a vulnerabilitas több kisebb hatékonyiságú gén kölcsönhatásával magyarázható¹. A dopaminrendszer egyes elemeinek ismert génvariánsai a farmakogenetikai koncepció szerint kettős jelentőséggel rendelkeznek. Egyfelől a feltárt polimorfizmusok kandidáns génként az etiológia tisztázásához járulhatnak hozzá, másfelől a dopaminreceptorokat kodoló gén változatai a receptor szerkezeti vagy működésbeni módosítása révén közvetlenül a terápiás választ befolyásoló tényezöként gyakorlati fontosságúak lehetnek².

A dopamin D3-receptor (DRD3) a központi idegrendszeren belül elsősorban a nucleus accumbens területén és corticalisan mutatható ki³. Schizophren betegek lymphocytáiban a gén mRNStének egészségesekéhez viszonyított kétszeres emelkedést mérték a közelmúltban⁴. Mind a konvencionális, mind az atípusos antipszichotikumok erős affinitást mutatnak a receptorhoz⁵, emelve az mRNA-szintetet, ami a gyógyszerhatás modulálásában betöltött szerepére utal. A receptor génje a 3q13.3 kromoszómáján található. Ismert polimorfizmusa az extracelluláris N-terminális szakasz kilences aminosav helyén lévő „missense” mutáció, amelynek következtében szerin-glicin (Ser/Gly) szubstitúció jön létre. Ez a receptor affinitási tulajdonságainak megváltozásával járhat: állatkísérlet során a homozigóta variánsok dopaminkötő képességét erősebbnek találták⁶.

A polimorfizmus és a schizoprenia kapcsolatát számos tanulmányban vizsgálták. Részben ellentmondó eredmények születtek. Több eset-kontrollós elemzés a homozigóta status, valamint a Ser9Ser genotípus schizophreniával társulását igazolta^{7–11}. Egy metaanalízis szintén a Ser9Ser típus schizophreniában gyakoribb előfordulását mutatta ki, de csak afrikai és kaukáziusi népcsoportban, ami az egyes populációk gényakoriságának eltéréseire is felhívja a figyelmet¹². Negatív eredményre jutó eset-kontrollós tanulmányok is ismertek az irodalomban¹³. Családalapú asszociációs vizsgálatban arab népcsoportban sem igazolták a társulást¹⁴, illetve párhuzamosan hat, schizophreniában feltételezetten szerepet játszó gén vizsgálata nem erősítette meg a betegséggel való kapcsolatot¹⁵. Kétezer-ötsszáz páciens adatait feldolgozó 30 vizsgálat metaelemzése szerint a DRD3 Ser9Gly polimorfizmusa kicsi, de szignifikáns mértékben fokozza a hajlamosságot schizophreniára¹⁶.

Tartós antipszichotikus kezelés mellett kialakuló tardiv dyskinesia Gly9Gly genotípussal társulásának kimutatása¹⁷ után a kezelésben sosem részesült

betegek spontán dyskinesiájának polimorfizmussal társulása is igazolódott¹⁸.

Az allécloszlás terápiás választ szignifikánsan befolyásoló hatását két tanulmányban mutatták ki. Shaikh és munkatársai clozapinnal kezelt, kaukáziusi népcsoportba tartozó betegek és egészségesek DRD3 genetikai statusát határozták meg¹⁹. A betegek esetében a Ser9 allél előfordulása szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult ($p=0,004$). Emellett a kezelésre nem reagáló betegek csoportjában szintén szignifikáns mértékben találták gyakoribbnak a Ser9Ser genotípust ($p=0,04$) a terápiára jól reagálókhöz képest – a szétválasztás kritériuma a GAF-skálán (globális funkcióbecslő skála) elérte legalább 20 pontos javulás volt. Scharfetter munkacsoporthoz hasonló eredményre jutott pakisztáni betegek vizsgálata során²⁰. Szintén clozapinnal kezelt, a kezelésre reagáló és nem reagáló csoportra osztott páciensek géneloszlásában szignifikáns különbséget találtak: a jó terápiás válasz a Gly9 alléllel ($p=0,0058$) társult. Malhotra és munkatársai tanulmánya nem erősítette meg ezeket az adatokat: sem a homozigóta status schizophreniával társulását, sem a polimorfizmus terápiás választ moduláló szerepét nem igazolták¹³. Hagyonos neuroleptikumot szedő betegek vizsgálata során a Gly9Gly genotípus tendenciaszerű nagyobb gyakoriságát találták a nem reagáló csoportban²¹.

Módszerek

VIZSGÁLATI SZEMÉLYEK

Összesen 120, kaukáziusi népcsoportba tartozó, önkéntes személy vett részt a vizsgálatban. Az egészséges kontrollcsoport tagjai a klinikai személyzet köréből és átlagos egészséges populációból kerültek ki. A 75 beteg a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikájának osztályain DSM-IV²² szerinti schizoprenia diagnózis miatt kezelt vagy pszichosismonitorozás szakambulanciáján gondozott betegek közül került bevizsgálatra. Felvilágosítást követően valamennyien beleegyezésüket adták a mintavételhez. A klinikai állapot felmérése a pozitív és negatív tüneteket értékelő skála²³ (PANSS) és a globális funkcióbecslő skála (GAF) alkalmazásával történt. A betegek legalább 12 héten át atípusos antipszichotikus kezelésben részesültek (clozapint szedett öt, olanzapint 29, quetiapint 16, risperidon 25). A gyógyszerbeállítás a betegség akut fázisában történt. Az orvosi dokumentáció – diagnózis, tünetértékelés, terápia – részletes áttekintését a genetikai vizsgálat eredményeit nem ismerő gyakorlott pszichiáter végezte. A megfelelő terápiás válasz

kritériumaként a GAF-skálán elért legalább 20 pontos javulást határoztuk meg.

GENETIKAI ELEMZÉS

A genomikus DNS extrahálása EDTA-s vérből fenolos módszerrel történt. A polimeráz láncreakciót (PCR) 25 µl térfogatban végeztük a következő primerek jelenlétében: 5' – GCT CTA TCT CCA ACT CTC ACA – 3' és 5' – AAG TCT ACT CAC CTC CAG GTA – 3'. A reakcióegy összetétele a következő volt: 100 ng DNS, 1,5 mmol MgCl₂ (Boehringer, Mannheim), 10 µmol dNTP (Boehringer, Mannheim), 5 pmol primer (Creative Lab), 0,5 mmol dithiothreitol (Sigma), 0,01% zselatin (Sigma), 1,5 U Taq polimeráz (Sigma). A DNS denaturálását 95 °C-on végeztük hat percig. A DNS amplifikálása 35 cikluson keresztül történt a következő lépésekkel: 92 °C-on egy percig, 56 °C-on egy percig, 72 °C-on egy percig. A kapott PCR-terméket 1 U MscI restriktionszínmellel (GibcoBRL) emésztettük, majd 5%-os akrilamid gélen (BioRad) futtattuk. A vizualizálást UV fény alatt végeztük etidium-bromid (Sigma) jelenlétében.

STATISZTIKAI ELEMZÉS

Az allélfrekvencia és a genotípus egyes csoportok – kontroll- és a betegcsoport, a kezelésre reagálók és nem reagálók – közötti különbségeit χ^2 -próbával értékeltük. A klinikai és demográfiai adatokat kétmintás t-próbával vetettük össze. A Hardy-Weinberg-equilibrium tesztelésére a genotípusok gyakoriságát Fisher-féle egzakt teszt segítségével vizsgáltuk.

Eredmények

DEMOGRÁFIAI ADATOK

A vizsgálat résztvevőinek összesített klinikai és demográfiai adatait a genotípus vonatkozásában az 1. táblázat mutatja. Nem volt szignifikáns mértékű különbség a Ser9Ser és a Ser9Gly genotípusú csoportok, valamint a kontrollcsoport átlagos életkora, iskolázottsága, valamint a két betegcsoport klinikai tünet-becslő skálán kapott pontértékei között (t-próba $p>0,1$).

A GENETIKAI VIZSGÁLAT ADATAI

A kapott eredmények szerint a DRD3-receptor Ser9Gly polimorfizmusának egyik genotípusa vagy allélje sem fordult elő szignifikánsan gyakrabban a

1. táblázat A különböző genotípusú schizophren betegek és egészséges kontrollszemélyek klinikai és demográfiai jellemzői (átlagértékek±szórás).

| | Kontroll | Schizophren* | |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------|
| | DRD3 Ser/Ser | DRD3 Ser/Gly | |
| Életkor (év) | 36,4±12,8 | 37,6±9,7 | 38,1±9,8 |
| Iskolázottság (év) | 10,0±2,4 | 10,9±3,5 | 10,9±2,6 |
| GAF | - | 47,3±19,4 | 53,2±16,9 |
| PANSS P | - | 20,2±7,8 | 20,6±8,4 |
| PANSS N | - | 24,4±7,9 | 24,1±6,0 |
| PANSS G | - | 46,4±13,6 | 46,2±15,0 |

DRD3: dopamin D3-receptor, G: általános tüneti alskála, GAF: globális funkcióbecslő skála, Gly: glicin, N: negatív tüneti alskála, P: pozitív tüneti alskála, PANSS: pozitív és negatív tüneteket értékelő skála, Ser: szerin.

*Nincs szignifikáns különbség az egyes paraméterekben a két csoport között (t-próba: $p>0,1$).

schizophren betegcsoportban, mint az egészséges kontrolloknál ($p>0,3$). Ezzel szemben a kezelésre nem reagáló betegcsoportban a Ser9Ser genotípus jóval gyakoribbnak bizonyult, mint a megfelelő terápiás választ adó csoportban ($\chi^2=9,71$, df=1, $p=0,0018$). Ehhez hasonlóan a Ser allél is szignifikánsan gyakrabban fordult elő a gyengén reagáló betegcsoportban ($\chi^2=5,68$, df=1, $p=0,0172$) (2. táblázat).

Megbeszélés

A schizophrenia klasszikus dopaminelmélete alapján az antipszichotikumok terápiás effektusa dopaminantagonista hatásukkal függ össze²⁴. A DRD2 receptorcsalád DRD3²⁵ és DRD4-altípusainak²⁶ megismérése, valamint az atípusos antipszichotikumoknak a klasszikus szerektől eltérő farmakológiai tulajdonságai utalnak e struktúrák terápiás választ befolyásoló hatásaira. Számos antipszi-

2. táblázat A dopamin D3-receptor Ser9Gly genotípusának és allélfrekvenciájának megoszlása atípusos antipszichotikumra reagáló és nem reagáló schizophren betegek, valamint egészséges kontrollok csoportjában.

| | Genotípus | | | Allélfrekvencia | |
|-----------------------|-----------|----------|---------|-----------------|----------|
| | Ser/Ser | Ser/Gly | Gly/Gly | Ser | Gly |
| Reagáló (n=47) | 13 (28%) | 34 (72%) | 0 | 60 (64%) | 34 (36%) |
| Nem reagáló (n=28) | 18 (64%)* | 10 (36%) | 0 | 46 (82%)** | 10 (18%) |
| Kontroll (n=45) | 22 (49%) | 22 (49%) | 1 (2%) | 66 (73%) | 24 (27%) |

* χ^2 -próba (az antipszichotikumra reagáló csoporttal összehasonlítva): df=1, $p=0,0018$.

** χ^2 -próba (az antipszichotikumra reagáló csoportozhoz képest): df=1, $p=0,0172$.

chotikumhoz és különösen az atípusos szerekhez erős affinitást mutat a DRD3. Kódoló génjének első exonján lévő Ser9Gly polimorfizmusa részben módosítja a receptorfchérje membránba illeszkedését²⁷, emellett befolyásolja az affinitását a dopaminhoz és a szelektív DRD3 ligandokhoz⁶, emiatt gyakori célpont farmakogenetikai vizsgálatokban.

Naturalisztikus vizsgálatunkban 75 schizophren beteg vett részt, valamennyien atípusos antipszichotikus kezelésben részesültek. Eredményeink szerint a Ser9 allél és a Ser9Ser genotípus szignifikánsan gyakrabban fordult elő a gyengébb terápiás választ adó betegcsoportban. Ez egybevág két korábbi vizsgálat adataival, amelynek során clozapint szedő betegeknél hasonló összefüggést találtak^{19, 20}.

Eredményeink azonban szorosabb korrelációt mutatnak, aminek lehetséges magyarázata, hogy clozapinon kívül más atípusos szer – olanzapin, quetiapin, risperidon – is beállításra került. Az új antipszichotikumoknak számos közös klinikai, neurolémiával tulajdonsága van: ritkább extrapyramidalis mellékhatás, nagyobb szerotonin/dopamin kötődési arány, a receptor kötőhelyéről történő relatíve gyors disszociáció²⁸. Multireceptorialis támadáspontruk következtében azonban hatékonyságukban²⁹, farmakológiai profiljukban jelentős individuális különbségek is találhatók³⁰. Feltételezhető, hogy a polimorfizmus következtében megváltozott receptorviselkedés hatására manifesztálódik a válaszkészség csökkenése.

IRODALOM

- McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. Lancet, 1995;346:678-82.
- Masellis M, Basile VS, Ozdemir V, Meltzer HY, Macciardi FM, Kennedy JL. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine. Biol Psychiatry 2001;47:252-66.
- Kerwin R, Owen M. Genetics of novel therapeutic targets in schizophrenia. Br J Psychiatry Suppl 1999;38:1-4.
- Ilani T, Ben-Shachar D, Strous RD, Mazor M, Sheinkman A, Kotler M, et al. A peripheral marker for schizophrenia: Increased levels of D3 dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:625-8.
- Buckland PR, O'Donovan MC, McGuffin P. Clozapine and sulpiride up-regulate dopamine D3 receptor mRNA levels. Neuropharmacology 1993;32:901-7.
- Lundstrom K, Turpin MP. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. Biochem Biophys Res Commun 1996;225:1068-72.
- Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A, et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. J Med Genet 1992;29:858-60.
- Shaikh S, Collier DA, Sham PC, Ball D, Aitchison K, Valdada H, et al. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. Hum Genet 1996;97:714-9.
- Ebstein RP, Macciardi F, Heresco-Levi U, Serretti A, Blaine D, Verga M, et al. Evidence for an association between the dopamine D3 receptor gene DRD3 and schizophrenia. Hum Hered 1997;47:6-16.
- Spurlock G, Williams J, McGuffin P, Aschauer HN, Lenzinger E, Fuchs K, et al. European Multicentre Association Study of Schizophrenia: a study of the DRD2 Ser311Cys and DRD3 Ser9Gly polymorphisms. Am J Med Genet 1998;81:24-8.
- Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R, Murphy K, Jones L, et al. A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. Mol Psychiatry 1998;3:141-9.
- Dubertret C, Gorwood P, Ades J, et al. Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia: ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. Am J Med Genet 1998;81:318-22.
- Malhotra AK, Goldman D, Buchanan RW, Rooney W, Clifton A, Kosmidis MH, et al. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. Mol Psychiatry 1998;3:72-5.
- Kremer I, Rietschel M, Dobrusin M, Mujaheed M, Murad I, Blanaru M, et al. No association between the dopamine D3 receptor Bal I polymorphism and schizophrenia in a family-based study of a Palestinian Arab population. Am J Med Genet 2000;96:778-80.
- Virgos C, Martorell L, Valero J, Figuera L, Civeira F, Joven J, et al. Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. Schizophr Res 2001;49:65-71.
- Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P. Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. Brain Res Brain Res Rev 2000;31:277-87.
- Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. Mol Psychiatry 1997;2:139-45.
- Lovlie R, Thara R, Padmavathi R, Steen VM, McCreadie RG. Ser9Gly dopamine D3 receptor polymorphism and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. Mol Psychiatry 2001;6:6-7.
- Shaikh S, Collier DA, Sham PC, Ball D, Aitchison K, Valdada H, et al. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. Hum Genet 1996;97:714-9.
- Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S, et al. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. Eur Neuropsychopharmacol 1999;10:17-20.
- Joober R, Toulouse A, Benkelfat C, Lal S, Bloom D, Labelle A, Lalonde P, et al. DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study. J Psychiatr Res 2000;34:285-91.

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Schizophrenia Research 1879 (2003) 1–4

SCHIZOPHRENIA
RESEARCHwww.elsevier.com/locate/schres

The C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with schizophrenia

György Szekeres^a, Anna Juhász^a, Ágnes Rimanóczy^a,
Szabolcs Kéri^{a,b,c}, Zoltán Janka^{a,*}

^aDepartment of Psychiatry, University of Szeged, Semmelweis u. 6., H-6725, Szeged, Hungary^bDepartment of Physiology, University of Szeged, Szeged, Hungary^cDepartment of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Hospitals, Stockholm, Sweden

Received 29 July 2002; accepted 17 November 2002

Abstract

We investigated a novel polymorphism of single nucleotide substitution (C270T) of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in schizophrenia patients ($n=101$) and in controls ($n=68$). The frequency of the C/T genotype and the T allele were significantly higher in the schizophrenia patients (25.7% and 13.9%, respectively) compared with the controls (5.9% and 2.9%). There were no significant differences in Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) items and Global Assessment of Functioning (GAF) scores between the patients with C/C and C/T genotypes. Further studies are warranted to elucidate the significance of this finding in the pathophysiology of schizophrenia.

© 2003 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Schizophrenia; Brain-derived neurotrophic factor (BDNF); Association study; Polymorphism; Neurodevelopmental hypothesis; Neurotrophic factors

1. Introduction

The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia has two key predictions (Weinberger, 1987; Bassett et al., 2001). First, this hypothesis suggests that abnormal molecular events during brain development lead to altered differentiation, migration and survival of neurons, as well as to changes in synaptic morphology and physiology. The second prediction is related to the genetic background of schizophrenia; it is evident to conceptualize that certain genetic

variations may result in an increased possibility for molecular events that eventually lead to abnormal functioning of neuronal microcircuits. One possible candidate is the group of neurotrophic factors, potentially responsible for alterations in neuron number, cytoarchitecture and white-matter neuron distribution (Arnold and Rioux, 2001). In this respect, a considerable attention has been paid to brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Post mortem studies found altered levels of BDNF in numerous neocortical and limbic regions of schizophrenia patients (Takahashi et al., 2000; Durany et al., 2001). The role of BDNF has been raised in connection with age at onset and substance abuse in schizophrenia (Krebs et al., 2000), antipsychotic medication effects (Angelucci

* Corresponding author. Tel.: +36-62-545-358; fax: +36-62-545-973.

E-mail address: janka@nepsy.szote.u-szeged.hu (Z. Janka).

et al., 2000; Krebs et al., 2000; Lipska et al., 2001), consequences of neonatal hippocampal damage (Lipska et al., 2001; Molteni et al., 2001), vulnerability for stress (Molteni et al., 2001) and changes in brain morphology (Wassink et al., 1999).

Despite this research, there is no evidence that a certain polymorphism of the BDNF gene would be associated with schizophrenia (Hawi et al., 1998; Wassink et al., 1999; Krebs et al., 2000; Virgos et al., 2001). The negative studies concerning this issue were focused on the dinucleotide repeat polymorphism (166–174 bp) of the BDNF gene. Recently, a new polymorphism of single nucleotide substitution (C270T) has been reported in the 5'-noncoding region of the gene, which can be detected by polymerase chain reaction and digestion by the restriction enzyme of *HinfI* (Kunugi et al., 2001). In this study, we investigated whether this new polymorphism of the BDNF gene is associated with schizophrenia. We also compared the clinical and psychosocial characteristics of schizophrenia patients with different genotypes.

2. Methods

2.1. Subjects

A total of 169 Caucasian volunteers participated in the study. About 101 of them (62 men and 39 women) received the DSM-IV diagnosis of schizophrenia (American Psychiatric Association, 1994) (mean age: 39.8 years, S.D.=11.8), and 68 (39 men and 29 women) were healthy controls (mean age: 36.8 years, S.D.=11.1) who were recruited from the hospital staff and general population. Clinical symptoms were evaluated with the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) and the Global Assessment of Functioning (GAF) scale (American Psychiatric Association, 1994). Participants also received the Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (MINI PLUS) (Balázs and Bitter, 2000). A detailed overview of medical documentation (diagnosis, symptom ratings and medication) was carried out by psychiatrists who were blind to the results of genotyping. In addition, each patient was interviewed individually. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and all participants gave their informed consent.

2.2. Genotyping

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes. The PCR reaction (Progene, Techne Cambridge) was carried out with the following primers: 5'-CAGAGGAGCCAGCCCCGGTGCG-3' and 5'-CTCCTGCACCAAGCCCCATTG-3'. A 100-ng sample of genomic DNA was amplified in 25- μ l reaction mixture [1.1 mM MgCl₂ (Boehringer Mannheim), 200 μ M of each dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (Boehringer Mannheim), 1 μ M of each primer (Creative Lab), 1.5 U/25 μ l Taq polymerase (Sigma)]. The PCR protocol included a denaturation of DNA (94 °C for 5 min) and 30 cycles with the following steps: 94 °C for 0.5 min, 60 °C for 0.5 min and 72 °C for 0.5 min. The final extension was 72 °C for 5 min. The PCR product was digested with *HinfI* [5 U/25 μ l (Gibco)]. The electrophoresis was carried out on 8% acrylamide/bis-acrylamide gel (BioRad). The bands were visualized by ethidium bromide (Sigma) under an UV transilluminator.

2.3. Data analysis

The genotype frequencies were investigated with Fisher's Exact Test to test for Hardy–Weinberg equilibrium. Chi-square tests were used to evaluate the differences in genotype and allele frequencies in the schizophrenia patients and controls, and to evaluate gender distributions in the two experimental groups. The normality of data distribution was checked with Kolmogorov–Smirnov test. Student's *t*-test (two-tailed) was used to compare the clinical and demographical parameters. The level of statistical significance was defined as $p < 0.05$.

3. Results and discussion

Table 1 shows the genotype and allele frequencies for patients with schizophrenia and healthy control participants. The genotype distributions for the patient and control groups were not significantly deviated from the Hardy–Weinberg equilibrium. Concerning the genotype frequency, the C/T genotype was overrepresented in the schizophrenia patients (25.7%) compared with the controls (5.9%) ($\chi^2 = 11.17$, $df = 1$, $p = 0.0008$). Similarly, the 270T allele was

Table 1

Genotype and allele frequencies of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) C270T polymorphism in patients with schizophrenia and controls

| | C/C | T/C | T/T | C | T |
|----------------------------|---------------|---------------|-------------|----------------|---------------|
| Schizophrenia (n = 101) | 74 (73.3%) | 26 (25.7%) | 1 (1.0%) | 174 (86.1%) | 28 (13.9%) |
| Controls (n = 68) | 64 (94.1%) | 4 (5.9%) | 0 (0%) | 132 (97.1%) | 4 (2.9%) |

more frequent in the patients (13.9%) than in the controls (2.9%) ($\chi^2 = 11.31$, $df = 1$, $p = 0.0008$).

In the patient group, the mean value for PANSS positive symptoms was 19.4 (S.D. = 8.2), for negative symptoms, 24.1 (S.D. = 8.4), and for global symptoms, 46.5 (S.D. = 13.5). The mean GAF score of the patients was 44.2 (S.D. = 17.9). There was no significant difference in PANSS items and GAF scores between the patients with C/C and C/T genotypes ($p > 0.4$, *t*-test). The patients with schizophrenia and the controls did not differ in age ($p = 0.10$, *t*-test). Similarly, gender distribution was similar in both groups ($p = 0.60$, Chi-square test).

These data, to our knowledge, are the first to demonstrate that the C270T polymorphism of the BDNF gene is associated with susceptibility for schizophrenia. We found that the C/T genotype and the T allele were more frequent in the patients compared with the controls. However, the patients with C/C and C/T genotypes showed similar symptoms and general psychosocial functioning. Our results are consistent with previous post mortem and animal studies, suggesting the role of BDNF in the pathophysiology of schizophrenia (Takahashi et al., 2000; Durany et al., 2001; Lipska et al., 2001; Molteni et al., 2001). Interestingly, a similar, although less pronounced, genetic association was reported by Kunugi et al. (2001) in patients with late-onset Alzheimer's disease. In that study, however, the frequency of the C/T genotype was lower in young controls (3.5%) than in our case (5.9%). This difference is relatively small and may be due to the different ethnicity of the participants or the small sample size.

If replicated, our results may provide new insights into pathophysiology of schizophrenia. In this respect, further studies are warranted to investigate the functional significance of the C270T polymorphism of the

BDNF gene, its relevance to neurodevelopment and its role in the clinical characteristics of schizophrenia.

Acknowledgements

This work was supported by the Hungarian Ministry of Education and Health (ETT 2001/016OM, FKFP 008262001). S. Kéri was supported by the Wenner-Gren Foundation, Stockholm, Sweden.

References

- American Psychiatric Association, 1994. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Angelucci, F., Mathe, A.A., Aloe, L., 2000. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrkB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration. *J. Neurosci. Res.* 60, 783–794.
- Arnold, S., Rioux, L., 2001. Challenges, status, and opportunities for studying developmental neuropathology in adult schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 27, 395–416.
- Balázs, J., Bitter, I., 2000. Study on construct validity of the M.I.N.I. PLUS interview. *Psychiatr. Hung.* 15, 134–144.
- Bassett, A.S., Chow, E.W.C., O'Neill, S., Brzustowicz, L.M., 2001. Genetic insights into the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 27, 417–430.
- Durany, N., Michel, T., Zochling, R., Boissel, K.W., Cruz-Sánchez, F.F., Riederer, P., Thome, J., 2001. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr. Res.* 52, 79–86.
- Hawi, Z., Straub, R.E., O'Neill, A., Kendler, K.S., Walsh, D., Gill, M., 1998. No linkage or linkage disequilibrium between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dinucleotide repeat polymorphism and schizophrenia in Irish families. *Psychiatry Res.* 81, 111–116.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, V.A., 1987. The Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2, 261–276.
- Krebs, M.O., Guillen, O., Bourdell, M.C., Schwartz, J.C., Olie, J.P., Poirier, M.F., Sokoloff, P., 2000. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 5, 558–562.
- Kunugi, H., Ueki, A., Otsuka, M., Isse, K., Hirasawa, H., Kato, N., et al., 2001. A novel polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late-onset Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry* 6, 83–86.
- Lipska, B.K., Khaing, Z.Z., Weickert, C.S., Weinberger, D.R., 2001. BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *Eur. J. Neurosci.* 14, 135–144.
- Molteni, R., Lipska, B.K., Weinberger, D.R., Racagni, G., Riva,

ARTICLE IN PRESS

- M.A., 2001. Developmental and stress-related changes of neurotrophic factor gene expression in an animal model of schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 6, 285–292.
- Takahashi, M., Shirakawa, O., Toyooka, K., Kitamura, N., Hashimoto, T., Maeda, K., et al., 2000. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol. Psychiatry* 5, 293–300.
- Virgos, C., Martorell, L., Valero, J., Figuera, L., Civeira, F., Joven, J., Labad, A., Vilella, E., 2001. Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. *Schizophr. Res.* 49, 65–71.
- Wassink, T.H., Nelson, J.J., Crowe, R.R., Andreasen, N.C., 1999. Heritability of BDNF alleles and their effect on brain morphology in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 88, 724–728.
- Weinberger, D.R., 1987. Implication of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 660–669.

Research Article

Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia

György Szekeres¹, Szabolcs Kéri^{1,2,3*}, Anna Juhász¹, Ágnes Rimanóczy¹, István Szendi¹, Csongor Czimmer¹, Zoltán Janka¹

¹Departments of Psychiatry, University of Szeged, Szeged, Hungary

²Departments of Physiology, University of Szeged, Szeged, Hungary

³Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

email: Szabolcs Kéri (szkeri@phys.szote.u-szeged.hu)

*Correspondence to Szabolcs Kéri, Department of Psychiatry, University of Szeged, Semmelweis u. 6, H-6725, Szeged, Hungary.

Funded by:

Hungarian Ministry of Education and Health; Grant Number: ETT 2001/016OM, FKFP 008262001

Keywords

schizophrenia • dopamine D3 receptor • dopamine transporter • polymorphism • executive functions • verbal memory • Wisconsin Card Sorting Test

Abstract

Molecular components of the dopaminergic system may play an important role in the pathophysiology of schizophrenia. In this study, we investigated the relationship of the Ser9Gly (S/G) polymorphism of the dopamine D3 receptor (DRD3) and the variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism of the dopamine transporter (DAT) with therapeutic response to atypical antipsychotics (clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone) and cognitive functions. No associations were found between the DRD3 and DAT polymorphisms and schizophrenia. The S/S genotype and the S allele were more frequent in the non-responder patients ($n = 28$) than in the group of responders ($n = 47$) (cut-off: >20-point improvement in Global Assessment of Functioning (GAF) scale). The patients with S/S genotype completed fewer categories and had more perseverative errors in the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) compared with the S/G patients. The S/S and S/G patients did not differ in positive and negative symptoms, GAF scores, WCST failure to maintain set, and verbal learning. No differences in symptoms or WCST measures were observed in the patients with different DAT genotypes. These results suggest that the S/S genotype of the DRD3 is associated with worse therapeutic response and more severe executive dysfunctions in patients with schizophrenia. © 2003 Wiley-Liss, Inc.

Received: 14 June 2002; Accepted: 20 March 2003

Digital Object Identifier (DOI)

10.1002/ajmg.b.20045

Introduction

Schizophrenia is considered as a neurodevelopmental disorder with a strong genetic component^{1, 2}. Several lines of evidence suggest that the mode of inheritance is complex with interactive effects of several genes, each accounting for a limited portion of susceptibility to the disorder. In addition, different candidate genes may be related to distinct components of the phenotype of schizophrenia³. The elements of dopaminergic neurotransmission are possible targets for such genetic approaches. The D3 dopamine receptor (DRD3) gained a distinguished attention because of its potential therapeutic importance⁴. The Ser9Gly (S/G) polymorphism of this receptor has been found to be associated with a general susceptibility to schizophrenia^{5, 6}, schizoaffective disorder⁷, tardive dyskinesia and akathisia^{8, 9}, spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenia patients¹⁰, substance abuse in schizophrenia¹¹, eye-movement abnormalities¹², and therapeutic response to clozapine^{13, 14}. While negative studies have been also published concerning the S/G polymorphism¹⁵⁻¹⁷, the majority of data on the variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism of the dopamine transporter (DAT) seem to be fairly consistent suggesting no association with schizophrenia¹⁸⁻²⁰. However, Blum et al.²¹ found a weak association between schizoid/avoidant traits and the VNTR 10/10 DAT allele, whereas Persico and Macciardi²² suggested a modifying role of homozygote DAT genotypes in the pathogenesis of schizophrenia.

Here we present data about the relationship between therapeutic response to atypical antipsychotics (clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone) and the DRD3 S/G and DAT VNTR polymorphisms, as well as the possible connection between these allele variants and executive/explicit memory dysfunctions^{23, 24}.

Methods

Subjects

Altogether 120 Caucasian volunteers participated in the study. Seventy-five of them (34 men and 41 women) received the DSM-IV diagnosis of schizophrenia²⁹ and 45 (17 men and 28 women) were healthy controls who were recruited from the hospital staff and general population. Clinical symptoms were evaluated with the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS)³⁰ and the Global Assessment of Functioning (GAF) scale²⁹. Participants also received the Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (M.I.N.I. PLUS)³¹. From the whole sample, 36 patients (14 men and 22 women) and 20 matched control subjects (8 men and 12 women) were included in the neuropsychological assessment (Table 3). The patients received atypical antipsychotics at least for 12 weeks (clozapine: n=5, olanzapine: n=29, quetiapine: n=16, risperidone: n=25). The treatment was initiated during an acute psychotic episode, which resulted in a substantial drop in community functions and required hospitalization. A detailed overview of medical documentation (diagnosis, symptom ratings, and medication) was carried out by an expert psychiatrist who was blind to the results of genotyping and neuropsychological assessment. In addition, each patient was interviewed individually. A patient was considered responder if there was an improvement of 20 points or more in the GAF scale during the treatment period. All participants gave their informed consent. The study was carried out in accordance with Declaration of Helsinki.

Neuropsychological assessment

For the assessment of executive functions, the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) was used. Mean number of categories completed, number of perseverative errors, and failure to maintain set were the dependent variables²⁶. A simple word-list learning was used for the assessment of explicit verbal memory where the number of recalled words was the dependent measure²⁴.

Genetic analysis

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes. In the case of DRD3, the PCR reaction (Progene, Techne Cambridge) was carried out with the following primers: 5' – GCT CTA TCT CCA ACT CCT ACA – 3' and 5' – AAG TCT ACT CAC CTC CAG GTA – 3'. 100 ng of genomic DNA was amplified in 25 µl reaction mixture (1.5 mM MgCl₂ (Boehringer Mannheim), 100 µM of each dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (Boehringer Mannheim), 5 pM of each primer (Creative Lab), 0.5 mM dithiothreitol (Sigma), 0.01% gelatin (Sigma), 1.5 U Taq polymerase (Sigma)). The PCR protocol included a denaturation of DNA (95°C for 6 min) and 35 cycles with the following steps: 92°C for 1 min, 56°C for 1 min, 72°C for 1 min. The final extension was 72°C for 8 min. The PCR product was digested with 1 U MscI/15 µl (GibcoBRL). The electrophoresis was carried out on 5% acrylamide/bis acrylamide gel (BioRad). In the case of DAT, PCR amplification was carried out with the following primers: DATVNTRF: 5' – TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG AG – 3' and DATVNTRR: 5' – CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG – 3'. 100 ng genomic DNA was used for PCR reaction in 25 µl reaction mixture (1.3 mM MgCl₂, 200 µM dNTP mix, 0.25 µM of each primer, 5% DMSO, 1.5 U Taq polymerase). The PCR program included the following steps: denaturation of DNA (5 min at 94°C), 30 cycles of 30 sec at 94°C, 30 sec at 62°C, and 30 sec at 72°C. This was followed by the final extension for 10 min at 72°C. The electrophoresis was carried out on 8% acrylamide/bis acrylamide gel. In both cases, the bands were visualized by ethidium bromide (Sigma) under an UV transilluminator.

Data analysis

Chi-square tests were used to evaluate the differences in allele and genotype frequencies in the case of schizophrenia patients and controls, responders and non-responders, and patients with different degree of severity of cognitive dysfunctions. Analyses of variance (ANOVAs) were used to compare the neuropsychological performance of the patients with different genotypes. For post hoc comparisons, data were treated with Scheffé's tests. Clinical and demographic data were compared with two-tailed t-tests. The genotype frequencies were investigated with Fisher's Exact Test to test for Hardy-Weinberg equilibrium.

Results

Table 1 shows the genotype and allele frequencies of the DRD3 S/G polymorphism in responder and non-responder patients with schizophrenia and controls. First, neither any specific genotype nor a particular allele was associated with schizophrenia when compared with the controls ($p>0.3$). In contrast, the S/S genotype was more frequent among the non-responders than in the responders ($\chi^2=9.71$, df=1, $p=0.0018$). A similar association was found when the S allele was taken into consideration ($\chi^2=5.68$, df=1, $p=0.0172$).

Table 2 shows the genotype and allele frequencies of the DAT VNTR polymorphism in the responder and non-responder schizophrenia patients and controls. None of the genotypes or alleles were associated with schizophrenia ($p>0.5$), and none of them were more frequent in responder or non-responder patients ($p>0.1$).

Table 3 depicts the clinical, demographic, and neuropsychological results as a function of genotypes. There was no significant difference among the subgroups in age, education, PANNS positive, negative, global symptoms, and GAF scores (t-test, $p>0.1$). An ANOVA comparing the patients with S/S and S/G genotypes (n=36) and the controls (n=20) for the WCST categories completed indicated a significant main effect ($F(2,53)=20.58$, $p<0.0001$). Both schizophrenia subgroups completed fewer categories in comparison with the controls ($p<0.005$). In addition, the patients with S/S genotype completed fewer categories than the

patients with S/G genotype ($p<0.01$). Similar results were obtained for the WCST perseverative errors (main effect of group: $F(2,53)=20.58$, $p<0.0001$; controls vs. schizophrenia: $p<0.005$; S/S vs. S/G: $p<0.01$). In contrast, no group effect was found in the case of WCST failure to maintain set ($p>0.1$). Finally, in the case of verbal recall schizophrenia patients again showed an impaired performance (main effect of group: $F(2,53)=14.76$, $p<0.0001$; post hoc comparison: $p<0.0005$), but the S/S and S/G subgroups did not differ significantly ($p>0.5$). Homologous analyses for the DAT genotypes confirmed that the patients with schizophrenia were impaired irrespective to the VNTR polymorphism ($p<0.005$). We found no significant difference between the subgroups with 10/10 and 9/10 genotypes (Table 3). Overall, there was no significant difference between the performance of male and female participants ($p>0.5$).

To further elucidate the significant difference between the S/S and S/G schizophrenia patients, the participants of these subgroups were divided according to the severity of cognitive dysfunctions. In the case of WCST categories, 20 patients showed severe impairment (2 SD below the control mean) from which 13 had S/S and 7 had S/G genotype. In the moderately impaired group ($n=8$) (1-2 SD below the control mean), 2 patients had SS and 6 patients had SG genotype. Most notably, in the remainder well-performing group ($n=8$) (<1 SD below the control mean) each subject was characterized with S/G alleles. Thus, the S/S genotype was over-represented in the most severely affected group in comparison with the moderately affected group ($\chi^2=3.63$, $df=1$, $p=0.0552$) and with the well-performing schizophrenia patients ($\chi^2=9.31$, $df=1$, $p=0.0013$). Analogous analyses concerning the WCST perseverative errors yielded similar results (severely impaired ($n=18$): 12 SS, 6 SG; moderately impaired ($n=12$): 3 SS, 9 SG; well-performing ($n=6$): 0 SS, 6 SG). Again, the SS genotype was more frequent in the patients with the worst performance compared with the moderately dysfunctional group ($\chi^2=5.00$, $df=1$, $p=0.0254$) and with the well-performing patients ($\chi^2=8.60$, $df=1$, $p=0.0047$). In the case of explicit memory, a similar portion of patients showed severe disturbances as in the WCST ($n=19$), but the distribution of S/S and S/G genotypes was more balanced (8 SS and 11 SG), and did not differ significantly from the moderately impaired ($n=7$; 3 SS, 4 SG) and well-performing ($n=10$; 4 SS, 6 SG) subgroups ($p>0.5$).

Discussion

Our data indicate that the S/S genotype and the S allele were associated with a worse therapeutic response to atypical antipsychotics. This observation is in agreement with previous trials investigating patients on clozapine therapy^{13,14} (but see Malhotra et al.¹⁵). The association was more robust in our sample, which may be due to the inclusion of patients receiving other atypical antipsychotics. It is often emphasized that these drugs are different in their pharmacodynamic and clinical properties²⁵, and therefore it is possible that some of them are particularly associated with a disadvantageous therapeutic response when a particular DRD3 genotype is present. Because of the limited sample size, however, this naturalistic condition did not allow us to reliably investigate the individual contribution of each drug.

The schizophrenia patients with S/S genotype showed poorer WCST performance when compared with patients with S/G genotype. It is of particular interest that this phenomenon was restricted to the executive components of the task. Indeed, the failure to maintain set was not impaired in the patients, which suggests that they successfully stayed on task²⁶. Moreover, the patients with S/S and S/G genotypes showed statistically indistinguishable performances in the explicit memory task. This suggests two important possibilities. First, the S/S patients are not likely to display a markedly impaired WCST performance simply because of a more severe generalized cognitive deficit in comparison with the S/G patients. In this respect it is also notable that these two schizophrenia subgroups

did not differ in demographic parameters and GAF/PANSS-scores, which suggests that poorer therapeutic response and executive dysfunctions are not simple consequences of a more severe psychopathology. Second, the contribution of DRD3 polymorphism to the prefrontal executive system seems to be quite specific contrasting with the hippocampal explicit memory system. The finding that patients with S/S genotype may show poorer prefrontal functions is also supported by the data of Rybakowski et al.¹² who found that fixation and smooth pursuit eye movement disturbances were higher in schizophrenia patients with this genotype, since eye movement dysfunctions are often linked to prefrontal pathology²⁷. Considering another component of the dopaminergic system, Egan et al.²⁸ demonstrated that the high-activity Val allele of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene predicted poorer WCST performance and less efficient prefrontal activation. They also raised that the DAT might play a less important role in prefrontal functions because of its low density therein. This hypothesis was confirmed by the present results, which indicated no significant WCST difference between the patients with distinct DAT genotypes.

This study has two main limitations. First, neuropsychological data were available only from a limited portion of our sample in which general cognitive functions were not assessed. Second, neuropsychological data were not obtained from a larger population of healthy volunteers with known genotypes, which raises the question whether the observed differences are present in the unaffected population. However, despite the relatively small sample size, which makes any study vulnerable to false negative results, we have demonstrated specific associations between a particular genetic predisposition and therapeutic response/executive dysfunctions. Further studies are warranted to extend these findings.

Table 1. Genotype and allele frequencies of the dopamine D3 receptor (DRD3) S/G polymorphism in the responder and non-responder patients with schizophrenia and controls

| | S/S | S/G | G/G | S | G |
|-----------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| Responders (n=47) | 13 (0.28) | 34 (0.72) | 0 | 60 (0.64) | 34 (0.36) |
| Non-responders (n=28) | 18 (0.64) | 10 (0.36) | 0 | 46 (0.82) | 10 (0.18) |
| Controls (n=45) | 22 (0.49) | 22 (0.49) | 1 (0.02) | 66 (0.73) | 24 (0.27) |

Table 2. Genotype and allele frequencies of the dopamine transporter (DAT) VNTR polymorphism in the responder and non-responder patients with schizophrenia and controls

| | 10/10 | 10/9 | 9/9 | 10 | 9 |
|-----------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| Responders (n=47) | 27 (0.58) | 18 (0.38) | 2 (0.04) | 72 (0.77) | 22 (0.23) |
| Non-responders (n=28) | 12 (0.43) | 13 (0.46) | 3 (0.11) | 37 (0.66) | 19 (0.34) |
| Controls (n=45) | 24 (0.53) | 18 (0.40) | 3 (0.07) | 66 (0.73) | 24 (0.27) |

Table 3. Clinical, demographical, and neuropsychological characteristics of the patients of schizophrenia with different genotypes and control subjects

| | CONTROLS | DRD3 S/S | DRD3 S/G | DAT 10/10 | DAT 9/10 |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Age (years) | 36.4 (12.8) | 37.6 (9.7) | 38.1 (11.8) | 34.5 (9.8) | 35.8 (11.6) |
| Education (years) | 10.0 (2.4) | 10.9 (3.5) | 10.9 (2.6) | 11.0 (2.9) | 11.0 (3.2) |
| WCST cat | 5.2 (1.0) | 2.3 (1.1) | 3.8 (1.7) | 3.4 (1.7) | 3.2 (1.6) |
| WCST pers | 9.2 (4.7) | 30.0 (10.6) | 19.7 (12.0) | 21.1 (12.5) | 25.6 (11.7) |
| WCST set | 0.7 (0.3) | 1.0 (0.5) | 0.8 (0.4) | 0.8 (0.5) | 1.0 (0.6) |
| VR | 15.7 (3.7) | 9.6 (3.7) | 9.9 (5.2) | 9.8 (4.5) | 9.3 (5.0) |
| GAF | - | 47.3 (19.4) | 53.2 (16.9) | 51.6 (19.1) | 49.8 (18.0) |
| PANSS P | - | 20.2 (7.8) | 20.6 (8.4) | 21.4 (8.0) | 19.5 (8.3) |
| PANSS N | - | 24.4 (7.9) | 24.1 (6.0) | 24.8 (6.8) | 23.7 (7.3) |
| PANSS G | - | 46.4 (13.6) | 46.2 (15.0) | 48.3 (14.6) | 44.3 (14.4) |

Data are mean (standard deviation). DRD3 – dopamine D3 receptor, DAT – dopamine transporter, WCST – Wisconsin Card Sorting Test, cat – categories completed, pers – number of perseverative errors, set – failure of maintaining a set, VR – verbal recall, GAF – Global Assessment of Functioning, PANSS – Positive and Negative Symptom Scale, P – positive symptoms, N – negative symptoms, G – general symptoms

References

1. Bassett AS, Chow EW, O'Neil S, Brzustowicz LM. Genetic insights into the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2001; 27: 417-30.
2. Bray NJ, Owen MJ. Searching for schizophrenia genes. *Trends Mol Med* 2001; 7: 169-74.
3. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 825-44.
4. Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P. Possible implications of dopamine D3 receptor in schizophrenia and antipsychotic action. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 277-87.
5. Spurlock G, Williams J, McGuffin P et al. European multi-centre association study of schizophrenia: a study of the DRD2 Ser311Cys and DRD3 Ser9Gly polymorphisms. *Am J Med Genet* 1998; 81: 24-8.
6. Williams J, Spurlock G, Holmans P et al. A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the D3 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 141-49.
7. Meszaros K, Lenzinger E, Hornik K et al. Association study of schizophrenia spectrum disorders and dopamine D3 receptor gene: is schizoaffective disorder special? *Psychiatry Res* 2000; 96: 179-83.
8. Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 139-45.
9. Eichhammer P, Albus M, Borrman-Hassenbach M et al. Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *Am J Med Genet* 2000; 96: 187-91.
10. Lovlie R, Thara R, Padmavathi R et al. Ser9Gly dopamine D3 receptor polymorphism and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 6-7.
11. Krebs MO, Sautel F, Bourdel MC et al. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 337-41.
12. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J. Dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphism is associated with the intensity of eye movement disturbances in schizophrenic patients and healthy subjects. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 718-24.
13. Shaikh S, Collier DA, Sham P et al. Allelic association between a Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum Genet* 1996; 97: 714-19.
14. Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K et al. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 10: 17-20.
15. Malhotra AK, Goldman D, Buchanan RW et al. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 72-5.
16. Kremer I, Rietschel M, Dobrusin M et al. No association between the dopamine D3 receptor Val 1 polymorphism and schizophrenia in a family-based study of a Palestinian Arab population. *Am J Med Genet* 2000; 96: 778-80.
17. Virgos C, Martorell L, Valero J et al. Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. *Schizophr Res* 2001; 49: 65-71.
18. Li T, Yang L, Wiese C et al. No association between alleles or genotypes at the dopamine transporter gene and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; 52: 17-23.

19. Maier W, Minges J, Eckstein N et al. Genetic relationship between dopamine transporter gene and schizophrenia: linkage and association. *Schizophr Res* 1996; 20: 175-80.
20. Inada T, Sugita T, Dobashi I et al. Dopamine transporter gene polymorphism and psychiatric symptoms seen in schizophrenic patients at their first episode. *Am J Med Genet* 1996; 67: 406-8.
21. Blum K, Braverman ER, Wu S et al. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2) and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997; 2: 239-46.
22. Persico AM, Macciardi F. Genotypic association between dopamine transporter gene polymorphisms and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997; 74: 53-7.
23. Palmer BW, Heaton RK. Executive dysfunction in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P (eds). *Cognition in Schizophrenia*. Oxford University Press: Oxford, 2000, pp 51-72.
24. Gur RC, Moelter ST, Ragland JD. Learning and memory in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P (eds). *Cognition in Schizophrenia*. Oxford University Press: Oxford, 2000, pp 73-91.
25. Remington G, Kapur S. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacology* 2000; 148: 3-15.
26. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL et al. *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and Expanded*. Psychological Assessment Resources, Inc.: Odessa, FL, 1993.
27. O'Driscoll GA, Benkelfat C, Florencio PS et al. Neural correlates of eye tracking deficits in first-degree relatives of schizophrenic patients: a positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1127-34.
28. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS et al. Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6917-22.
29. American Psychiatric Association. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
30. Balázs J, Bitter I. Study on construct validity of the M.I.N.I. PLUS interview. *Psychiat Hung* 2000; 15: 134-44.
31. Kay SR, Fiszbein A, Opler VA. The Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 2: 261-76.

The prognostic value of dopamine receptor occupancy by [¹²³I]IBZM-SPECT in schizophrenic patients treated with quetiapine

**LÁSZLÓ PÁVICS¹, GYÖRGY SZEKERES², EDIT AMBRUS¹, SZabolcs KÉRI², ZOLTÁN KOVÁCS²,
MIKLÓS ÁRGYELÁN¹, BALÁZS KANYÓ¹, LÁSZLÓ CSERNAY¹, ZOLTÁN JANKA²**

**¹DEPARTMENT OF NUCLEAR MEDICINE, ²DEPARTMENT OF PSYCHIATRY UNIVERSITY OF SZEGED,
SZEGED, HUNGARY**

Corresponding author:

László Pávics

Department of Nuclear Medicine, University of Szeged

H-6720 Szeged, Korányi fasor 8., HUNGARY

E-mail:pavicsl@ss10.numed.szote.u-szeged.hu

Tel.: +36 62 54 53 90, Fax: +36 62 54 45 64

Abstract

Objective: In the present study D2 receptor occupancy was investigated in quetiapine treated schizophrenic patients for the detection of relationship between scintigraphic pattern and clinical signs and symptoms. **Method:** In 10 schizophrenic patients [^{123}I] IBZM SPECTs were performed during introduction of quetiapine therapy (600-800 mg/day) and during a lower maintenance dose (200-400 mg/day). The patients clinical follow-up was continued to 1 year. For the evaluation of SPECT images, visual interpretation were performed and striatum/occipital lobe (S/O) activity ratio was calculated. **Results:** The initial striatum/occipital ratio was significantly higher in patients with relapse compared to the others (1.86 ± 0.17 , 1.53 ± 0.15 , $p < 0.01$). The decreasing striatum/occipital ratio (increasing D2 receptor occupancy) on the 2nd SPECT was a predictive factor for the relapse. **Conclusion:** D2 receptor occupancy and its changes during quetiapine therapy were related to the prognosis of the treatment efficacy.

Key words: schizophrenia, quetiapine, IBZM-SPECT, clinical follow-up

1. Introduction

New atypical antipsychotics are employed for treating schizophrenic disorders. In comparison with other traditional neuroleptic substances, these drugs have a lower or no potential to induce extrapyramidal side effects and have high clinical efficacy (Meltzer, 1997). Several studies have shown that different antipsychotics with different occupancy of several neuroreceptors have clinically similar effect (Pilowsky et al., 1996; Bigliani and Pilowsky, 1999).

The role of dopamine receptors in schizophrenia was widely investigated. By the introduction of SPECT neuroreceptor agents it is possible to employ these investigations not only as research tool but also as clinical diagnostic test. The most commonly available dopamine receptor binding agent is the benzamide derivative [^{123}I] IBZM ([*(S*)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-*N*-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]benzamide]) (Kung et al., 1988, 1990). The [^{123}I]IBZM is a ligand to the postsynaptic receptors of the D2 receptor family. In schizophrenia the involvement of postsynaptic D2 receptors in the disease and the effect of different antipsychotics in relation to the clinical response, prognosis, and extrapyramidal side effects were investigated (Seeman, 1987; Klemm et al., 1995; Laruelle, 1998; Bigliani et al., 2000).

Quetiapine is relatively new atypical antipsychotic compound with a receptor profile differing from classical neuroleptics. Animal *in vitro* studies revealed an even lower affinity of quetiapine for D2 receptors than that of e.g. clozapine. Preclinical tests of quetiapine in animal experiments predicted antipsychotic activity and low extrapyramidal side effects (Arvanitis et al., 1997). In humans the D2 receptor occupancy rate with 600-700 mg/day dose has been shown to be about 24-28 % (Küfferle et al., 1997; Kapur et al., 2000). According to the clinical investigations, an initial higher dose of quetiapine is recommended followed by a lower dose to maintain clinical steady state.

The aim of our study was to investigate the D2 receptor occupancy by [^{123}I] IBZM SPECT in patients treated with high and later with low dose of quetiapine in relation to the long-term clinical response and detectable side effects.

2. Experimental procedures

2.1. Patients

Ten schizophrenic patients (7 women, 3 men, age $\pm\text{SD}$: 34 \pm 7, PANSS: 72 \pm 20) were involved in the study. All subjects received a thorough psychiatric, medical and neurological evaluation, including brain CT to rule out structural lesions. All subjects were diagnosed as schizophrenia according to DSM-IV criteria, and were free of active medical problem or substance abuse during the past 6 months. All subjects were chronically ill. All subjects were under hospital care during the period of SPECT investigation, in order to decrease the alteration of the patients condition due to different hydration and diet. The clinical data of the patients are summarised in Table 1.

Quetiapine monotherapy was introduced in a dose of 600-800 mg/day. After 2 months, the dosage of quetiapine was decreased to 200-400 mg/day. The clinical follow-up of the patients was up(?) to 1 year.

2.2. SPECT data acquisition

In each patient, 3 weeks after introduction of the treatment, [^{123}I] IBZM SPECT investigations were performed, and the SPECT was repeated 3 weeks after the beginning of the lower dose of quetiapine. In all cases the last dose of quetiapine was taken in by the patients 2 hours before the

SPECT investigation. According to previous experimental data, the maximum drug effect(?) is 2-3 hours after intake of quetiapine.

Clinical and neurological data were obtained on all subjects on the day of the IBZM SPECT scan and thereafter monthly until a year. Clinical ratings included the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). The extrapyramidal signs, parkinsonism and dyskinesia were assessed with the Simpson-Angus Scale (SAS), modified Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and by the Barnes Akathisia Scale (BAS). To receive a diagnosis of drug-induced parkinsonism, subjects were required to have an abnormal score on two of the three cardinal signs of the disorder (tremor, rigidity, bradykinesia).

During the SPECT procedure, 60 minutes after oral administration of 450 mg potassium-perchlorate, the patient was given 185 MBq [¹²³I]IBZM (Cygne BV Holland) intravenously. The SPECT data acquisition was started 90 minutes after the IBZM injection. For this a rotating single head gamma camera with low energy high-resolution collimator (Siemens Diacam) connected to a computer system (Siemens Icon) was used. Data were collected for 120 projections (360° rotation) in 128x128 matrix. The acquisition times were 30 seconds per projection. Images were reconstructed by filtered backprojection using a Butterworth filter with a cut-off frequency of 0.5 Nyquist, power factor 10. The reconstructed images were corrected for gamma ray attenuation using the Chang method with an attenuation coefficient of 0.12cm⁻¹.

2.3. SPECT image analysis

The reconstructed slices were visually assessed by three well-trained observers and semi-quantitatively evaluated. The observers were blind to the medication status of the subject. In three consecutive transversal slices with the highest IBZM uptake at the level of striatum, striatum/occipital lobe activity ratios were calculated and averaged separately on the left and right side. The ratios were calculated using ROI method. Elliptical ROI-s were placed on the consecutive transversal slices at the level of basal ganglia with the highest uptake of the striatum. The region size of striatum and the region size of the occipital lobe were 100±20 pixels and 47±6 pixels, respectively. Two independent nuclear medicine specialists tested the reproducibility of the method used for determining the ratio. The ratios calculated by the two evaluators were statistically not different and correlated well ($p=0.053$).

For the evaluation of the experimental data, statistical analysis was performed by two-tailed *t*-test and correlations were calculated by Pearson method. The significance level was set at $p<0.01$.

3. Results

The results are summarised in Table 1-2. The PANSS score changes varied in a wide range (from -21 to + 4) from the time point of the 1st to the 2nd SPECT investigations. The PANSS scores did not differ significantly comparing the results at the 1st with the ones at the 2nd SPECT (76±20 vs. 73±23). The SAS, AIMS, BAS scores remained actually unchanged. There were also no clinical signs or symptoms of parkinsonism. Within the 1-year clinical follow-up, a relapse of the symptoms were observed in 5 patients, but the other 5 patients remained symptom-free. The PANSS score changes were in the range of -21- +4.

The postsynaptic dopamine receptor activity was found to be suppressed at the 1st IBZM SPECT investigation in 3 patients (patients N°:1,4,9) and normal in 7 patients by the visual evaluation. In the 2nd investigation, contrary of decreasing the dose of quetiapine, the receptor occupancy increased in 4 (pts N°: 3, 5-7), was unchanged in 3 (pts N°: 2,8,10) and decreased in 3 patients visually. The quantitative evaluation resulted individually different striatum/occipital ratios at the 1st and also at the 2nd investigation. The changes of the striatal IBZM uptake ranged from -

27 to +35 %. The average uptake values of IBZM statistically did not differ between the 1st SPECT and the 2nd one (1.70 ± 0.23 vs. 1.68 ± 0.12). In 5 subjects the values of striatum/occipital ratio increased and in 5 persons decreased during lowering the dose of quetiapine. From the 5 patients with increased D2 receptor occupancy, each patient showed a relapse of acute schizophrenic episode which was not seen in patients with decreased receptor occupancy. The initial striatum/occipital ratio was significantly higher in patients with relapse compared to the others (1.86 ± 0.17 , 1.53 ± 0.15 , $p < 0.01$). The D2 receptor occupancy changes correlated with the time interval until the relapse ($p < 0.01$), but not with the PANSS changes or with initial IBZM uptake ratios.

4. Discussion

The investigation of dopamine receptors by SPECT is widely available. Experiences have been obtained predominantly with the D2 receptor group visualisation by ^{123}I -IBZM SPECT. One of the most intensively studied disorders investigated with the method was the Parkinson's disease. Recently, several groups used the investigations for demonstrating and clarifying the status of D2 receptors in different psychiatric illnesses. In schizophrenic patients several groups have shown the abnormality of D2 receptors (Seeman, 1987; Laruelle, 1998; Soares et al., 1999). The dopaminergic activity was related to the clinical signs and symptoms (Bigliani and Pilowsky, 1999). Dopamine receptors are common targets of traditional and atypical antipsychotics for therapeutic action (Brücke et al., 1992; Scherer et al., 1994; Pilowsky et al., 1996; Küfferle et al., 1997; Bigliani and Pilowsky, 1999; Bigliani et al., 2000). Recent developments in molecular biology and neuroimaging have helped test the mechanism of drug effect through *in vivo* receptor imaging techniques. Because of the high dopamine receptor density and so advantageous visualisation by neuroimaging, striatal D2 receptor occupancy is the most commonly investigated effect of the antipsychotics. However, the relationship of therapeutic response and striatal receptor occupancy is not evident. The findings of several studies using different atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia were similar to ours regarding relation of D2 receptor occupancy measured by ^{123}I -IBZM SPECT and clinical effect (Küfferle et al., 1997; Bigliani and Pilowsky, 1999). In conclusion, the same clinical response can be observed with different striatal D2 receptor activities. Contrary to the antipsychotic effect, the striatal dopamine receptor occupancy is closely related to the extrapyramidal side effects of these substances (Farde et al., 1992; Kapur et al., 1999). Clozapine is one of the first atypical antipsychotic compound exhibiting less occupancy for D2 receptors and low propensity to induce extrapyramidal signs compared to the traditional neuroleptics (Meltzer, 1997). However, clozapine bears a heightened risk of potentially fatal agranulocytosis, therefore novel antipsychotics were developed with the same clinical characteristics but lower side effects. Quetiapine is a relatively new agent with a different receptor profile compared to the classical neuroleptics. *In vitro* studies revealed a low affinity to D2 receptors (even lower than clozapine), higher affinity for 5-HT2A and no affinity for D1 receptors (Goldstein et al., 1995). We did not have an own control group in our investigations but the data were compared to the normal distribution from the literature (Tatsch et al., 1991). In the majority of the cases, after the introduction of quetiapine treatment, the first ^{123}I -IBZM – SPECT investigations showed low striatal D2 receptor occupancy. During the observation period, in concordance with the low D2 receptor occupancy rates, none in the patients were EPS observed. Quetiapine has a relatively short plasma elimination half-life influencing the results of *in vivo* receptor measurements depending on the administration of the last dose of the respective drug (Küfferle et al., 1997). In our study the patients took the drug 2 hours before the radiopharmaceutical administration and were investigated in the same order at the second SPECT as at the first one. Gefvert et al. (1996) reported the maximum D2 receptor occupancy at 2 hours after quetiapine administration similar to the timing of our investigations. The patients studied were under quetiapine monotherapy and

did not receive earlier any typical or atypical neuroleptic agents with a possible influence on the dopaminerg status measured.

Nevertheless, we have not found data in the literature in relation to the prognostic value of D2 receptor occupancy changes using different doses of antipsychotics. The different levels of D2 receptor occupancy and receptor occupancy changes might be dependent on the individual dopaminerg status of the patients. In schizophrenia the dysregulation of dopamine system includes the lower level of tonic DA release and an exaggerated DA response to different stimuli, like stress and psychoactive substances (Weinberger et al., 1987; Grace, 1991). These subcortical anomalies show a relationship with structural and functional impairments of the dorsolateral prefrontal cortex (Bertolino et al., 2000). This complex disturbance of regulation is specific to active phases of the illness, including prodromal phase, psychotic states and subsequent relapses, which could last several months (Laruelle et al., 1999). The patient with actually stable state of illness does not show this neurochemical feature. In the active phase, stimuli can elicit increased dopamine release in the striatum, leading to a decrease in the S/O ratio during [¹²³I]-IBZM SPECT investigation (Laruelle, 2000). At the time of the 2nd investigation, all of our patients were in a clinically stable state. In patients showing symptoms of relapse during the follow-up phase, the persistent hyperresponsive state of the striatal dopaminergic system can explain the increase in receptor occupancy in spite of the decreased dose of antipsychotic medication, delineating a group of patients with a higher risk for relapse. Recently, several groups mention the importance of extrastriatal actions of atypical antipsychotics (Bigliani et al., 2000; Suhara et al., 2002). However, we measured only the striatal D2 receptor occupancy in our work. According to our results, the initial blockade of striatal D2 dopamine receptor activity and its changes might play a role in the efficacy of quetiapine treatment in schizophrenia. The prognostic value of the effects of these drugs on other receptors has to be further elucidated with new radiopharmaceuticals having selective affinity for these functions.

References

- Arvanitis LA, Miller BG and the Seroquel Trial 13 Study Group, 1997. Multiple fixed doses of "Seroquel"(quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry*; 42:233-246
- Bertolino A, Breier A, Callicott JH, Adler C, Mattay VS, Shapiro M, Frank JA, Pickar D, Weinberger DR, 2000. The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*; 22:125-132
- Bigliani V, Pilowsky LS, 1999. In vivo neuropharmacology of schizophrenia. *Brit J Psychiatry*; 174 (suppl. 38): 23-33
- Bigliani V, Mulligan RS, Acton PD, Ohlsen RI, Pike VW, Ell PJ, Gacinovic S, Kerwin RW, Pilowsky LS, 2000. Striatal and temporal cortical D2/D3 receptor occupancy by olanzapine and sertindole *in vivo*: a (123I)epidepride single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology*; 150:132-140
- Brücke T, Roth J, Podreka I, 1992. Striatal dopamine D2 receptor blockade by typical and atypical neuroleptics (Letter). *Lancet*; 339:497
- Farde L, Nordström A-L, Wiesel F-A, Pauli S, Halldin C, Sedvall G, 1992. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*; 49:538-544.
- Gefvert O, Lindstrom LH, Langstrom B, Bergstrom M, Lundberg T, Yates RA, 1996. Time course for dopamine and serotonin receptor occupancy in the brain of schizophrenic patients following dosing with 150 mg Seroquel TID. *Eur Neuropsychopharmacol*; 6(suppl 3): 74
- Goldstein J, Arvanitis L, 1995. ICI 204, 636 (Seroquel): a dibenzothiazepine atypical antipsychotic. Review of preclinical pharmacology and highlights of phase II clinical trials. *CNS Drug Reviews*; 1:50-73
- Grace AA, 1991. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsiveness: A hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*; 41:1-24
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G., 1999. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 156:286-293
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P, 2000. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia—a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*; 57:553-559.
- Klemm E , Grünwald F, Kasper S, Menzel C, Broich K, et al., 1995. (123I) IBZM SPECT for imaging of striatal D2 receptors in 56 schizophrenic patients taking various neuroleptics. *Am J Psychiatry* 153:2;183-190
- Kung HF, Billings JJ, Guo YZ, 1988. Preparation and biodistribution of (123-I) IBZM: A potential CNS D-2dopamine receptor imaging agent. *J Nucl Med*; 15:195-201
- Kung HF, Alavi A, Chang W, Kung MP, Keyes JW, Velchik MG, Billings J, Pan S, Noto R, 1990. In vivo SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: initial studies with iodine-123-IBZM in humans. *J Nucl Med*; 31:573-579
- Küfferle B, Tauscher J, Asenbaum S, Vesely C, Podreka I, Brücke T, Kasper S, 1997. IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptors in psychotic patients treated with the novel antipsychotic substance quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology*; 133:323-328
- Laruelle M, 1998. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*; 42: 211-221

- Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R, 1999. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry*; 46:56-72
- Laruelle M, 2000. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Brain Res Rev*;31:371-384
- Meltzer HY, 1997. Treatment resistant schizophrenia: the role of clozapine. *Curr Med Res Opin*; 14:1-20
- Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa DC, Sharma T, Sigmundsson T, 1996. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine - an ^{123}I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology* 1996;124:148-153.
- Scherer J, Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Konjarczyk M, Albus M, 1994. D2-dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand*; 90:266-268.
- Seeman P, 1987. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*; 1:133-152
- Soares JC, Innis RB, 1999. Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 46: 600-615
- Suhara T, Okubo Y, Yasuno Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Nakashima Y, Nakayama K, Tanada S, Suzuki K, Halldin C, Farde L, 2002. Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 59:25-30
- Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Kirsch CM, 1991. SPECT imaging of dopamine D2 receptors with ^{123}I -IBZM: initial experience in controls and patients with Parkinson's syndrome and Wilson's disease. *Nucl Med Commun*; 12(8):699-707
- Weinberger DR, 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 44:660-669

Table 1. Demographical and clinical data of schizophrenia patients

| Patient | | | PANSS ¹ | | | | Interval to relapse (weeks) | Quetiapine dose (mg/day) | | SAS ² | | AIMS ³ | |
|---------|--------|-----|--------------------|-----------------|---------|---------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Number | Gender | Age | 1 st | 2 nd | changes | relapse | | 1 st | 2 nd | 1 st | 2 nd | 1 st | 2 nd |
| 1. | F | 45 | 74 | 74 | 0 | - | - | 400 | 200 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| 2. | F | 39 | 93 | 96 | 3 | - | - | 800 | 400 | 16 | 16 | 11 | 12 |
| 3. | F | 30 | 52 | 56 | 4 | 110 | 5 | 400 | 200 | 10 | 10 | 1 | 1 |
| 4. | M | 27 | 98 | 86 | 12 | - | - | 600 | 300 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| 5. | M | 30 | 114 | 108 | -6 | 111 | 14 | 800 | 400 | 14 | 13 | 0 | 0 |
| 6. | F | 34 | 53 | 55 | 2 | 88 | 35 | 400 | 200 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| 7. | F | 38 | 67 | 46 | -21 | 98 | 11 | 600 | 300 | 10 | 10 | 4 | 3 |
| 8. | F | 35 | 65 | 65 | 0 | 128 | 20 | 600 | 300 | 13 | 11 | 0 | 0 |
| 9. | F | 43 | 82 | 76 | -6 | - | - | 600 | 300 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| 10. | M | 23 | 64 | 55 | -9 | - | - | 600 | 300 | 10 | 10 | 0 | 0 |

¹Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, ²Simpson-Angus Scale, ³Abnormal Involuntary Movement Scale

Table 2. Results of the ¹²³I-IBZM SPECT investigations in schizophrenic patients treated with quetiapine

| Patient No. | Visual evaluation of DRD2 occupancy | | | Semiquantitative evaluation (striatal/occipital ratio) | | | | | |
|----------------|--|---------------------|---------------------|---|---------------------|------|--------------|--|--|
| | 1 st day | 2 nd day | 1 st day | | 2 nd day | | Changes % | | |
| | | | R | L | R | L | | | |
| 1. | decreased | decreasing | 1.44 | 1.33 | 1.69 | 1.48 | 29 | | |
| 2. | normal | unchanged | 1.74 | 1.66 | 1.67 | 1.71 | 1 | | |
| 3.* | normal | increasing | 2.20 | 2.10 | 1.81 | 1.86 | -29 | | |
| 4. | decreased | decreasing | 1.48 | 1.56 | 1.79 | 1.78 | 35 | | |
| 5.* | normal | increasing | 1.81 | 1.62 | 1.59 | 1.52 | -19 | | |
| 6.* | normal | increasing | 1.87 | 1.81 | 1.78 | 1.61 | -15 | | |
| 7.* | normal | increasing | 1.81 | 1.81 | 1.58 | 1.55 | -27 | | |
| 8.* | normal | unchanged | 1.85 | 1.76 | 1.87 | 1.58 | -9 | | |
| 9. | decreased | decreasing | 1.38 | 1.37 | 1.53 | 1.61 | 29 | | |
| 10. | normal | unchanged | 1.61 | 1.72 | 1.69 | 1.81 | 5 | | |

* patients showing symptoms of relapse during follow-up