

PATOFIZIOLOŠKE OSNOVE NEVROLEPTIČNEGA ZDRAVLJENJA

Dušan Sket

1. UVOD

Glede etiopatogeneze shizofrenije ima danes največ teže teorija o genetsko motenem razvoju možganov. Konec druge ali v tretji dekadi življenja se razvojni defekt manifestira s simptomi psihoze pa tudi z mehкими nevrološkimi znaki. Zaradi defektne zgradbe nevrnske mreže je moteno usklajeno delovanje nevrnskih sklopov oziroma vrste soodvisnih nevrotransmiterskih sistemov. Idealni cilj farmakoterapije je z modulacijo delovanja specifičnih receptorjev zopet vzpostaviti funkcionalno ravnotežje nevrotransmiterskih sistemov. Ker pa se nevroleptiki vežejo tudi na receptorje nevronov, ki z izražanjem simptomov nimajo zveze (vzporedni učinki), tega idealnega cilja farmakoterapije ni mogoče v celoti doseči. Skušali bomo pokazati na tiste z nevrotransmitterji uravnavane funkcije, ki bi lahko osvetlile naravo motenj v delovanju nevrnske mreže in s tem podprli biološka izhodišča za uporabo nevroleptikov.

2. IZHODIŠČA ZA DOPAMINSKO HIPOTEZO

Dopaminska hipoteza shizofrenije, ki je podlaga uporabe nevroleptikov, je ob svojem nastanku temeljila na domnevi, da je pri shizofreniji osnovna motnja hiperaktivnost dopaminskih nevronov v možganih. Hipoteza je nastala sočasno s prvo razlago delovanja nevroleptikov. Carlsson in Lindquist (1) sta leta 1963 ugotovila, da nevroleptiki zvečajo koncentracijo presnovkov dopamina in noradrenalina v možganih poskusne živali. Sklepala sta, da nevroleptiki blokirajo

prof. dr. DUŠAN SKET, dr. med.
Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko
fiziologijo
Zaloška 4, 61000 Ljubljana

postsinaptične receptorje in po mehanizmu negativne povratne zveze izzovejo zvečano sproščanje dopamina in noradrenalina. Od ideje o bloku receptorjev za dopamin z nevroleptiki do dopaminske hipoteze je bil samo še korak. Šele leta 1976 pa so ugotovili visoko korelacijo med klinično potenco (dnevna doza) in afiniteto nevroleptikov do receptorjev D_2 (2,3). Blok receptorjev D_2 je tako postal prvi temelj terapije. Sodobni trendi pa kot potencialne nevroleptike obravnavajo tudi selektivne antagonist receptorjev D_1 (4), D_3 in D_4 (5) ter delne agoniste na presinaptičnih dopaminskih avtoreceptorjih, ki zavirajo sintezo in sproščanje dopamina ter proženje akcijskih potencialov dopaminskih nevronov (6).

Antipod nevroleptikom je amfetamin z modelom amfetaminske psihoze, ki je podobna paranoidni shizofreniji (7,8). Dajanje amfetamina povzroči pri zdravem človeku nekatere simptome bolezni in egzacerbira simptome pri bolniku, ki je v remisiji. Podobne učinke imajo lahko tudi visoke doze L-DOPA in metilfenidata (9), v zadnjem času pa se več ve tudi o kokainski psihozi (10). Skupno vsem navedenim spojinam je, da zvečujejo priliv dopamina v sinaptično režo. Iz poskusov na živalih pa je znano, da pri intermitentnem dajanju amfetamina pride do senzitivizacije na amfetamin in da tudi po prekinitvi dajanja amfetamina dopaminski nevroni sproščajo več dopamina (11).

Poskusi z amfetaminom so pokazali, da je izhodiščno stanje, to je faza v razvoju psihoze, pomembna determinanta reakcije bolnika na amfetamin. Nekateri rezultati kliničnih poskusov kažejo na možnost, da bi amfetamin spodbujal simptome tipa I (pozitivne simptome) in zaviral simptome tipa II (negativne simptome) po Crowu (12). Tako bi lahko spekulirali, da so simptomi tipa I izraz hiperaktivnosti, simptomi tipa II pa hipoaktivnosti dopaminskih sistemov. Takšno gledanje podpirajo rezultati kliničnega poskusa, v katerem so dajali amfetamin bolnikom, ki so izražali negativne simptome. Bolnikom se je po amfetaminu zmanjšalo izražanje negativnih simptomov (13,14).

3. ISKANJE BIOKEMIČNE PODLAGE DOPAMINSKE HIPOTEZE

Z leti se je dopaminska hipoteza prilagajala razvoju spoznanj o dopaminskem sistemu in drugih neurotransmiterskih sistemih, razvoju bazičnih in kliničnih metod ter razvoju novih t.im. atipičnih nevroleptikov (antipsihotikov; 15-20).

Da bi podprli dopaminsko hipotezo, so skušali že v prvih letih po postavitvi hipoteze ugotoviti, ali je pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, mogoče najti znake zvečane aktivnosti dopaminskih nevronskega sklopov. V možganih so preučevali delovanje naslednjih dopaminskih sistemov: nigrostriatni, mezolimbicni, mezokortikalni in tuberoinfundibularni sistem. Nigrostriatni sistem je pomemben v uravnavanju delovanja kortiko-striato-talamo-kortikalne zanke, mezolimbicni je vpleten v afektivne funkcije, mezokortikalni v kognitivne funkcije, tuberoinfundibularni pa zavira sekrecijo prolaktina v hipofizi (21).

Nekateri avtorji so našli v možganih umrlih bolnikov zvišano koncentracijo dopamina v terminalnih področjih mezolimbicnega sistema in tudi v bazalnih ganglijah (22). Vendar spremembe v koncentraciji dopamina še niso dokaz zvečanega obračanja tega nevrottransmitterja. Kazalec zvečanega sproščanja dopamina bi bila lahko zvišana koncentracija dopaminovega presnovka homovanilinske kisline (HVA), ki so jo merili v cerebrospinalni tekočini, plazmi ali urinu (23). Pri tem so naleteli na številne tehnične ovire, kot n.pr., da koncentracija HVA v lumbalnem likvorju slabše odseva koncentracijo v možganih, da je frakcija HVA v plazmi, ki izvira iz možganov, razmeroma majhna, da je koncentracija HVA v telesnih tekočinah odvisna od predhodne fizične in emocionalne aktivnosti, da je trajanje opazovanja prekratko, saj bolniki v floridni fazi bolezni dobijo nevroleptično terapijo, ki vpliva na obračanje dopamina (23). Pri še nezdravljenih bolnikih niso uspeli prepričljivo dokazati sprememb v obračanju dopamina, spremembe pri zdravljenih (porast koncentracije HVA) pa so prej dokaz delovanja zdravila na dopaminske sisteme kot pa mehanizma bolezni (24). Do povečanja koncentracije plazemske HVA pride v 48 urah, kar je znak bloka receptorjev za dopamin, v 2-3 tednih se koncentracija metabolitov normalizira (25-27), kar je znak depolarizacijskega bloka dopaminskih nevronov (18,28). Takrat se pojavijo tudi klinični antipsihotični učinki, zato je mogoče domnevati, da nevroleptiki izzovejo postopne spremembe v delovanju bodisi dopaminskih bodisi dopaminoceptivnih nevronov in blok receptorjev sam po sebi simptomov bolezni ne omili (25,26).

Poseben problem so avtopsijski vzorci možganov bolnikov. V raziskavah na tkivu *post mortem* so izsledki odvisni od natančnosti diagnoze (vplivajo tudi diagnostični kriteriji), stadija bolezni, predhodne farmakoterapije, drugih bolezni, časa do avtopsije, temperature okolja do avtopsije (23). V avtopsijskih vzorcih možganov bolnikov raziskujejo koncentracijo HVA in drugih presnovkov, ki so lokalni kazalci sproščanja dopamina, ter koncentracijo dopaminskih receptorjev. Pri primerjavi

rezultatov različnih laboratorijev po svetu lahko ugotovimo, da si rezultati večkrat nasprotujejo.

4. ISKANJE SPREMEMB NA RAVNI DOPAMINSKIH RECEPTORJEV

Pomembna bi bila ugotovitev, ali je tudi pri nezdravljenih shizofrenikih povečana koncentracija dopaminskih receptorjev v prizadetih področjih možganov. Spremembe v koncentraciji dopaminskih receptorjev so iskali v avtopsijskih vzorcih, vendar niso mogli z gotovostjo potrditi, da povečana koncentracija receptorjev D_2 v striatumu in v limbičnem sistemu ni posledica predhodne terapije z nevroleptiki, čeprav je med prenehanjem terapije in avtopsijo minilo več mesecev (24,29).

Sodobne molekularno biološke metode, ki so odkrile nove podtipe dopaminskih receptorjev, bodo omogočile nove raziskave na avtopsijskih vzorcih. Molekularno biološke metode so omogočile kloniranje cDNA in genov za receptorje za dopamin. Prvotna D_1/D_2 klasifikacija se je razširila na nove podtipe receptorjev. Sedaj govorimo o družini receptorjev D_1 (D_1 in D_5) ter družini D_2 ($D_{2kratki}$, D_{2dolgi} , D_3 in D_4) (30-32). Z uporabo oligonukleotidnih komplementarnih sond DNA so lahko z metodo hibridizacije *in situ* ugotovili, da se geni za posamezne podtipe receptorjev iz obeh družin izražajo tudi v področjih možganov, za katere se domneva, da so vpletena v bolezenski proces pri shizofreniji (frontalni korteks - D_1 , D_4 , D_5 ; hipokampus - D_5 ; caudatus-putamen D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; substantia nigra - D_2 ; nucl. accumbens - D_2 , D_3 , D_5 ; amigadaloidni kompleks - D_4) (21,31). Klasični nevroleptiki imajo afiniteto do družine D_2 , atipični pa tudi do D_1 . V okviru družine D_2 receptorjev raziskujejo vlogo receptorja D_4 , do katerega ima veliko afiniteto atipični nevroleptik klozapin (33,34). V putamnu bolnikov s shizofrenijo (*post mortem*) so našli šestkrat večjo koncentracijo receptorjev D_4 , v primerjavi s kontrolnimi vzorci (35). Zvečano koncentracijo receptorjev D_4 so dobili pri bolnikih, ki so dobivali nevroleptike, pa tudi pri bolnikih brez zdravljenja.

Hipoteza, da gre pri nekaterih bolnikih s shizofrenijo oziroma pri nekaterih družinah, v katerih se pojavlja shizofrenija, za polimorfizem genov za posamezne podtipe dopaminskih receptorjev, se preverja z metodami molekularne biologije (36), zanesljivih rezultatov še ni. Genetični polimorfizem naj bi bil tudi osnova za različne odgovore na antipsihotična zdravila (37). Vsekakor pa se zdi, da so genetski faktorji za

bolezen odločilni, ni pa nujno, da je v etiopatogenezo vpleten defekt gena za dopaminski receptor (38).

Velike možnosti odpira pozitronska emisijska tomografija (PET), vendar se raziskave, ki skušajo kvantitativno oceniti koncentracijo dopaminskih in serotoninskih receptorjev in vezavo antipsihotičnih učinkovin nanje, omejujejo na striatum, zaradi velike koncentracije receptorjev, kar ustreza ločljivosti metode (39). Dosedanje študije s PET niso dale prepričljivih rezultatov. Pri nezdravljenih in pri zdravljenih bolnikih so sicer nekateri raziskovalci ugotovili zvečano gostoto receptorjev D_2 v striatumu in v limbičnem sistemu (nucl. accumbens) (15,40), vendar drugi rezultatov niso potrdili. Domnevajo, da gre za heterogene, slabo primerljive skupine.

Danes skušajo raziskovalci ugotoviti, kakšna je povezanost med

5. DELOVANJE DOPAMINSKIH SISTEMOV V RAZMERAH SPREMNJENE MORFOLOGIJE MOŽGANOV PRI SHIZOFRENIJI

morfološkimi spremembami, ki jih najdejo v možganih bolnikov, in delovanjem dopaminskih nevronskega sistema. Patomorfološke raziskave so pokazale tako atrofijo kot tudi nenormalno citoarhitektoniko v naslednjih predelih možganov: temporalni režnj (hipokampus, entorinalni korteks, parahipokampalna vijuga, amigdala), dorzalni prefrontalni korteks in nekatera subkortikalna jedra, kar kaže na motnjo migracije neuroblastov v embrionalnem razvoju (41-43). Zabrana je normalna strukturna asimetrija temporalnih režnjev (44). Predlagajo tudi moteno plastičnost oziroma moteno sposobnost reparacije v postnatalnem življenju in med potekom manifestne bolezni (45). Bolezen se manifestira ob zaključku razvoja možganov, ki se pri človeku zavleče v tretje desetletje življenja (eliminacija redundantnih sinaps, mielinizacija v prefrontalnem korteksu; 41,46). Pomembno vprašanje je, ali je mogoča plastična prilagoditev nevronskega sistema, ki vodi v ozdravljenje.

Poseben pomen pripisujejo okvari hipokampusa in prefrontalnega korteksa. Zaradi tega razvijajo tudi živalske modele in raziskujejo, kako je po okvari hipokampusa ali po okvari prefrontalnega korteksa spremenjeno delovanje dopaminskega sistema, kako se tako prizadete živali odzivajo na dopaminske agoniste in na nevroleptike, kakšno je sproščanje dopamina v izbranih regijah, kakšna je tam koncentracija njegovih presnovkov, kakšna je v poskusnih razmerah električna aktivnost nevronov v

mezencefaličnih jedrih nigrostriatnega, mezolimbičnega in mezokortikalnega sistema. Anatomske raziskave pri glodalcih (47,48) in pri primatih (49) so odkrile ekscitatorne (glutamatne) projekcije iz hipokampusa v prefrontalni korteks, okvara teh projekcij povzroči pri poskusni živali v prefrontalnem korteksu zmanjšano sproščanje dopamina (50).

Obetavno je odkritje pomanjkanja polisialiliranega NCAM (neural cell adhesion molecule) v hilusu dentatne vijuge hipokampusa bolnikov s shizofrenijo (51). Ta molekula je pomemben regulator razvoja centralnega živčevja in sinaptogeneze v obdobju fetalnega razvoja do zgodnjega postnatalnega obdobja (52), regulira migracijo in zorenje dopaminskih nevronov v embrionalnem obdobju (53), pri odraslem človeku pa se izraža v tistih področjih, kjer je trajno sinaptično preoblikovanje; takšno področje je hipokampus (54).

Pri poskusnih živalih se vedenjske posledice perinatalne okvare hipokampusa manifestirajo po puberteti, nastale spremembe vedenja zavira haloperidol (55), kar kaže na zanimivo vzporednico s shizofrenijo. Raziskovalci so seveda dovolj kritični do živalskih modelov in ne raziskujejo živalske duševnosti, temveč kako dopaminski nevroni regulirajo tiste, pri živali preprostejše vedenjske funkcije, ki so odvisne od specifičnih struktur kot hipokampus, prefrontalni korteks, limbični sistem. Na podlagi poskusov na živalih, katerim so selektivno okvarili končiče dopaminskih nevronov mezokortikalnega sistema, ki projicirajo v prefrontalno skorjo, in za tem ugotovili zvečano sproščanje dopamina v mezolimbičnem sistemu ter zvečano postsinaptično občutljivost za dopamin (56,57), je Weinberger (41) razvil hipotezo o hipoaktivnem mezokortikalnem in hiperaktivnem mezolimbičnem sistemu. Ta hipoteza ponuja razlago vpletenosti dopaminskega sistema v t.im. pozitivne in negativne simptome bolezni (12). Na nevroleptike bolje odgovarjajo pozitivni simptomi, ki naj bi bili odraz dopaminske hiperaktivnosti, negativni simptomi pa naj bi bili bodisi odraz dopaminske hipoaktivnosti bodisi defekta drugih nevronskega sklopov. Vzporednica hipoaktivnosti mezokortikalnega sistema in/ali hipoaktivnosti temporofrontalnih povezav naj bi bila t.im. hipofrontalnost, zmanjšana energijska presnova v frontalnem režnju, poleg tega pa je zmanjšana tudi presnova v temporalnem režnju in bazalnih ganglijah (46,58). Ali je zmanjšano sproščanje dopamina v prefrontalnem korteksu vzrok ali posledica hipofrontalnosti, pa je še odprto vprašanje.

6. DOPAMINSKO - SEROTONINSKA HIPOTEZA

Dopaminsko-serotoninska hipoteza je postala aktualna z uporabo atipičnih nevroleptikov (59). Atipični nevroleptiki, ki so sicer blokatorji receptorjev družine D_2 , vendar imajo še večjo afiniteto do receptorjev $5-HT_2$ in tudi D_1 , kažejo, da so v regulacijo delovanja dopamina na receptorje družine D_2 vpleteni tudi receptorji $5-HT_2$. Dopaminsko-serotoninska hipoteza je predpostavila vpliv zvečane funkcije serotoninskega sistema na sproščanje dopamina. Vendar prepričljivih biokemičnih dokazov sprememb v koncentraciji metabolitov serotonina v osrednjem živčevju in v cerebrospinalnem likvorju ni (60). Bolj verjetno je, da se prek zaviranja serotoninskih receptorjev da vplivati na aktivnost dopaminskih nevronov. Blok receptorjev $5-HT_2$ ni pogoj za antipsihotični učinek nevroleptika, je pa potreben, kadar se bolnik ne odziva na klasične nevroleptike. Poskusi na živalih so pokazali, da blok receptorjev $5-HT_2$ s selektivnim antagonistom *spojino 100-907* zavre pri kroničnem dajanju aktivnost mezolimbicnih nevronov, ne pa nigrostriatnih (61). Podoben učinek kot *spojina 100-907* ima v poskusu na živalih tudi klopazin, ne pa tipični nevroleptiki (61). Kronični blok serotoninskih receptorjev naj bi torej v limbicnem sistemu zavrl aktivnost dopaminskih nevronov, v nigrostriatnem pa ne. S tem bi lahko razložili, kako ob razmeroma nizki zasedenosti receptorjev D_2 in visoki zasedenosti receptorjev $5-HT_2$ atipični antipsihotiki ne povzročajo ekstrapiramidnih motenj (62-64).

Receptorji $5-HT_2$ se nahajajo v predelih možganov, pomembnih za shizofrenijo. Visoka koncentracija receptorjev $5-HT_2$ je v možganski skorji, od tega največ v frontalnem režnju, manjša pa je v striatumu in nucleus accumbens (65). Večja koncentracija receptorjev $5-HT_2$ je tudi na holinergičnih nevronih pedunkulopontinega jedra in laterodorzalnega tegmentalnega jedra (66), ki aktivirata nigrostriatni sistem prek substance nigre ter mezolimbicni sistem oziroma meзокortikalni sistem prek ventralnega tegmentalnega področja (67). Serotonin facilitira sproščanje dopamina tudi prek receptorjev $5-HT_3$, ki so verjetno presinaptični heteroreceptorji na končičih mezolimbicnih in meзокortikalnih dopaminskih nevronov (68).

Nekatere psihedelične droge (LSD in podobno delujoče spojine) delujejo kot delni agonisti na $5-HT_2$ receptorjih in zavirajo aktivnost serotoninskih nevronov, ki izvirajo iz dorzalnih in centralnih jeder rafe (69-71). Vsaj del aktivnosti teh spojin je tudi posledica stimulacije postsinaptičnih serotoninskih receptorjev (72).

7. GLUTAMATNA HIPOTEZA

Glutamatno hipotezo je prvi formuliral Kim s sodelavci (73), ki so našli znižano koncentracijo glutamata v cerebrospinalni tekočini pri bolnikih s shizofrenijo. Ta hipoteza je pridobila veljavo zaradi fenciklidinskega modela psihoze. Fenciklidin (PCP, 'angel dust') je t.im. disociativni anestetik, ki lahko povzroči v večjih dozah psihozo s pozitivnimi in negativnimi simptomi in znamenji (74). Dajanje PCP bolnikom s shizofrenijo povzroči eksacerbacijo bolezenskih simptomov (75).

Na molekularni ravni deluje PCP tako, da se veže v ionski kanalček za Ca^{2+} , ki je del kompleksa receptorja za N-metil-D-aspartat (NMDA), podtip glutamatnega receptorja (76). Ena od hipotez, ki jo razvijajo na temelju delovanja PCP na receptorje NMDA, predpostavlja motnjo v delovanju kortiko-striato-talamo-kortikalne zanke, ki po mehanizmu negativne povratne zveze regulira priliv informacij prek talamusa v skorjo (16). Zanka naj bi se začela z glutamatnimi kortikostriatnimi nevroni frontalnega režnja, ki naj bi spodbujali GABA-ergične inhibitorne nevrone v striatumu. Le-ti projicirajo iz striatuma v talamus in urejajo senzorični priliv prek talamusa v skorjo (koncept talamičnega filtra; 77,78). Če bi glutamatni kortikofugalni nevroni degenerirali (glej atrofija skorje) ali pa bili manj aktivni (glej hipofrontalnost), bi manj vzdraženi inhibitorni GABA-ergični nevroni manj zavirali talamični filter, ki bi bil odprt, in v skorjo bi se močno zvečal priliv senzoričnih informacij, kar bi vodilo v preveliko vznburjenje skorje, senzorično preobremenitev, moteno percepcijo in psihozo (hipoteza disfunkcije talamičnega filtra; 77,78).

GABA-ergični inhibitorni sistem zavirajo mezencefalični dopaminski nevroni iz substance nigre in ventralnega področja tegmentuma mezencefalona (79). Aktivacija dopaminskega sistema bi torej prek zaviranja GABA-ergičnih nevronov striatuma odpirala talamični filter in zvečala senzorični priliv v skorjo, blok receptorjev D_2 na GABA-ergičnih nevronih pa bi ta filter posredno zapiral (77,78).

Zmanjšano aktivnost GABA-ergičnih nevronov je opisal že Roberts (80). Ker je med GABA-ergičnimi nevroni in dopaminskimi nevroni recipročna inhibicija, bi vodila zmanjšana aktivnost GABA-ergičnih nevronov v hiperaktivnost dopaminskih. Funkcionalni antagonizem med glutamatnim in dopaminskim sistemom, ki se odvija na ravni povezave

skorja-striatum in skorja-nucl. accumbens, naj bi pri zmanjšani aktivnosti glutamatnega sistema vodil v relativno dopaminergično hiperaktivnost (81), ki bi se zmanjšala z nevroleptično terapijo.

Da je pri shizofreniji disfunkcija glutamatnega sistema, kaže zvečana gostota glutamatnih aferenc v zgornje sloje možganske skorje v cingularnem režnju (82), povečanje koncentracije glutamatnih receptorjev v prefrontalnem in orbitalnem frontalnem korteksu, vključno z Brodmannovim poljem 10, ki nadzoruje očesne gibe (83,84), zmanjšanje koncentracije glutamatnih receptorjev v levem temporalnem režnju (84) in v hipokampusu (85) ter zmanjšano izražanje gena za glutamatni receptor (GluR-K1) v hipokampusu (86). Kronično dajanje haloperidola pri poskusni živali v parietalnem korteksu zveča vezavo na NMDA tip glutamatnih receptorjev (87). V vzorcih tkiva iz možganov bolnikov *post mortem* so našli v striatumu zmanjšano sproščanje glutamata in GABA iz sinaptosomov (88) ter zmanjšan privzem glutamata in GABA v sinaptosome (89), kar nakazuje abnormne glutamatergične in GABA-ergične mehanizme. Vendar navedeni fragmenti sprememb v glutamatnem sistemu še ne omogočajo zanesljive predstave o spremembah zgradbe in funkcije glutamatnega sistema pri shizofreniji.

8. VLOGA RECEPTORJEV SIGMA

Pri večjih odmerkih se fenciklidin veže tudi na t.im. receptorje sigma. Funkcija teh receptorjev še ni znana, niti njihovi endogeni ligandi. V osrednjem živčevju so v neokorteksu, hipokampusu, substanci nigri in še drugih predelih (90), vežejo pa haloperidol, pimozid, fenotiazine in nekatere atipične antipsihotike (59,91-93). Pri shizofreniji se gostota vezavnih mest sigma v možganski skorji po nekaterih avtorjih zmanjša (94), po drugih pa ne (95). Receptorji sigma posredujejo psihozomimetične učinke nekaterih opioidov in jih nalokson ne blokira (96). Opioidni ligand receptorjev sigma (+)-pentazocin zveča obračanje dopamina v striatumu in olfaktornem tuberklu, ki je del limbičnega sistema (97).

9. NORADRENERGIČNI SISTEM

Čeprav so mnogi nevroleptiki blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa (α_1 in/ali α_2) in čeprav amfetamin zvečuje tudi sinaptično koncentracijo noradrenalina, je bilo raziskovanje morebitne noradrenergične disfunkcije zapostavljeno in noradrenergična hipoteza nima veliko pristašev (98-100).

10. HOLINERGIČNA HIPOTEZA

Holinergična hipoteza predpostavlja, da je holinergični sistem vpleten v bolezenski proces pri shizofreniji (101). Podlaga za takšno domnevo leži v delovanju različnih holinergičnih nevro- oziroma psihoaktivnih učinkovin pri bolnikih in na živalskih modelih. Akutna zastrupitev z antimuskarinskimi učinkovinami (atropin, skopolamin) se kaže s simptomi akutne psihoze (102,103). Muskarinski antagonisti zavirajo antipsihotične in ekstrapiramidne učinke klasičnih nevroleptikov, holinomimetiki pa zavirajo izbruh psihotičnih simptomov, sproženih z amfetaminom (104). Inhibitor holinesteraze fizostigmin zavira egzacerbacijo psihotičnih simptomov, izzvano z metilfenidatom (105) in fenciklidinom (106). Antiholinergična zdravila zavirajo izražanje negativnih simptomov (107), v poskusu na živalih pa zavirajo razvoj zmanjšane odzivnosti za amfetamin (108). Kajenje naj bi zaviralno vplivalo na izražanje negativnih simptomov (109,110).

Nekateri nevroleptiki (npr. klozapin in tioridazin) imajo razmeroma veliko afiniteto do muskarinskih receptorjev (111).

Anatomska podlaga holinergično-dopaminergične interakcije še ni povsem pojasnjena. Domnevajo, da je središče interakcije v mezencefalonu. Blok muskarinskih avtoreceptorjev na holinergičnih nevronih pedunkulopontinega in laterodorzalnega jedra tegmentuma dezinhibira te nevrone, da stimulirajo nigrostriatni in mezolimbčni dopaminski sistem (112). Nikotin pa prek nikotinskih receptorjev neposredno zveča aktivnost dopaminskih mezolimbčnih nevronov (113,114).

11. HISTAMINSKI NEVRONI

Novejše raziskave so pokazale možno vpletenost histaminskega sistema. V skorji frontalnega režnja bolnikov s kronično shizofrenijo so našli močno znižano koncentracijo histaminskih receptorjev H_1 (115). Znižana koncentracija histaminskih receptorjev bi lahko bila posledica zvečane aktivnosti histaminskih nevronov, kar se kaže kot zvečana koncentracija histaminovega presnovka *tele*-metilhistamina v cerebrospinalni tekočini, tudi pri bolnikih, ki dalj časa niso dobivali nevroleptikov (116). Nekateri atipični nevroleptiki imajo med drugimi tudi afiniteto do receptorjev H_1 (npr. klozapin - 117).

12. VPLETENOST NEUROPEPTIDOV

Nevropeptidi so mediatorji in komediatorji v osrednjem živčevju. Vrsta neuropeptidov je privlačila pozornost raziskovalcev v zvezi s shizofrenijo, najbolj holecistokinin (CCK), ki je komediator v dopaminskih nevronih (118), in nevrotenzin (119). Zmanjšana koncentracija nevrotenzina v cerebrospinalni tekočini nekaterih bolnikov se je po dajanju antipsihotikov normalizirala (120). Vezava nevroleptikov na dopaminske receptorje D_2 sproži prepisovanje gena za pronevrotenzin, kar se kaže kot izražanje mRNA za pronevrotenzin (119). Zaradi farmakoloških učinkov, podobnih nevroleptikom, so nevrotenzin imenovali tudi "endogeni nevroleptik" (121).

13. SKLEP

V zadnjih letih se je težišče raziskav premaknilo od klasične dopaminske hipoteze na raziskovanje glutamatergičnih, serotoninergičnih, holinergičnih, GABAergičnih, histaminergičnih in peptidergičnih nevronskega sistemov. Prevladuje mnenje, ki ga zagovarja tudi Arvid Carlsson (77), prvi avtor dopaminske hipoteze, da defekt v glutamatergični neurotransmisiji

postaja ključen za razumevanje hipoaktivnosti v frontalnih in drugih področjih možganske skorje. Hipoaktivnost glutamatnih kortikalnih nevronov naj bi bila podlaga negativne simptomatike. Izzvala naj bi epizodične faze hiperaktivnosti subkortikalnih dopaminskih jeder, z relapsi pozitivnih simptomov bolezni (122,123).

14. LITERATURA

1. Carlsson A, Lindquist 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 antischizophrenic drugs. *Science* 1976;192:481-3.
3. Seeman P, Lee T, Chau Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976;261:717-9.
4. Waddington JL, Daly SA. The status of "second generation" selective D₁ dopamine receptor antagonists as putative atypical antipsychotic agents. In: Meltzer H ed. *Novel antipsychotic drugs*. New York: Raven Press, 1992:109-15.
5. Ohmori J, Maeno K, Hidaka K et al. Selective dopamine D₃ and D₄ receptor antagonists: structure-activity relationships of YM-4361, (S)-N-(1-benzyl-3-pyrrolidiny)-5-chloro-4-cyclopropyl-carbonylamino-2-methoxybenzamide, and related compounds. *Book of abstracts*. Tokyo: AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 1995:52.
6. Benkert O, Gründer G, Wetzel H. Dopamine autoreceptor agonists in the treatment of schizophrenia and major depression. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:254-60.
7. Bell DS. Comparison of amphetamine psychosis and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1965;111:701-7.
8. Angrist B, Sathananthan G, Wilk S, Gershon S. Amphetamine psychosis: behavioral and biochemical aspects. *J Psychiat Res* 1974;11:13-23.
9. Angrist B, van Kammen DP. CNS stimulants as tools in the study of schizophrenia. *Trends Neurosci* 1984;7:388-90.
10. Manschreck TC, Laughery JA, Weisstein CC et al. Characteristics of

- freebase cocaine psychosis. *Yale J Biol Med* 1988;61:115-22.
11. Robinson TE, Jurson PA, Bennett JA, Bengten KM. Persistent sensitization of dopamine neurotransmission in ventral striatum (nucleus accumbens) produced by prior experience with (+)-amphetamine: a microdialysis study in freely moving rats. *Brain Res* 1988;462:211-22.
 12. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 1980;137:383-6.
 13. Angrist B, Peselow E, Rubinstein M, Corwin J, Rotrosen J. Partial improvement in negative schizophrenic symptoms after amphetamine. *Psychopharmacology (Berlin)* 1982;78:128-30.
 14. Van Kammen DP, Boronow JJ. Dextro-amphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. *Intern Clin Psychopharmacol* 1988;3:111-21.
 15. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1987;1:133-52.
 16. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988;1:179-86.
 17. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.
 18. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991;41:1-24.
 19. Goldstein M, Deutch AY. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J* 1992;6:2413-21.
 20. Kane JM, Freeman HL. Towards more effective antipsychotic treatment. *Br J Psychiatry* 1994;165:22-31.
 21. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: The biochemical basis of neuropharmacology. New York-Oxford: Oxford University Press, 1991:285-337.
 22. Bird ED. Schizophrenia. In: Riederer P, Kopp N, Pearson J eds. An introduction to neurotransmission in health and disease. Oxford: Oxford University Press, 1990:264-77.
 23. Barchas JD, Faull KF, Quinn B, Elliott GR. Biochemical aspects of the psychotic disorders. In: Siegel GJ et al. Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects. 5th edition. New York: Raven Press, 1994:959-77.
 24. Losonczy MF, Davidson M, Davis KL. The dopamine hypothesis of schizophrenia. In: Meltzer H ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987:715-26.

25. Pickar D, Labarca R, Linnoila M et al. Neuroleptic-induced decrease in plasma homovanilic acid and antipsychotic activity in schizophrenic patients. *Science* 1984;225:954-7.
26. Pickar D, Labarca R, Doran AR et al. Longitudinal measurement of plasma homovanilic acid levels in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:669-76.
27. Davila R, Manero E, Zumarraga M, Andia I, Schweitzer JW, Friedhoff AJ. Plasma homovanilic acid as a predictor of response to neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 1978;44:564-7.
28. Bunney BS, Grace AA. Acute and chronic haloperidol treatment: comparison of effects on nigral dopaminergic cell activity. *Life Sci* 1978;23:1717-28.
29. Kornhuber J, Riederer P, Reynolds GP, Beckmann H, Jellinger K, Gabriel E. ³H-spiperone binding sites in post mortem brains from schizophrenic patients. Relationship to neuroleptic drug treatment, abnormal movements and positive symptoms. *J Neural Transm* 1989;75:1-10.
30. Schwartz J-C, Giros B, Martres M-P, Sokoloff P. The dopamine receptor family: molecular biology and pharmacology. *Semin Neurosci* 1992;4:99-108.
31. Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK. Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993;32:281-307.
32. Strange PG. New insights into dopamine receptors in the central nervous system. *Neurochem Int* 1993;22:223-36.
33. Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan H-C et al. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991;350:610-4.
34. Lahti RA, Ewans DL, Stratman NC, Figur LM. Dopamine D₄ versus D₂ receptor selectivity of dopamine receptor antagonists: possible therapeutic implications. *Eur J Pharmacol* 1993;236:483-6.
35. Seeman P, Guan HC, Van Tol HHM. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature* 1993;365:441-5.
36. Van Tol HHM, Wu CM, Guan H-C et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 1992;358:149-52.
37. Shaikh S, Collier D, Kerwin RW et al. Dopamine D₄ receptor subtypes and response to clozapine. *Lancet* 1993;341:116.
38. Nanko S, Fukuda R, Hattori M et al. Further evidence of no linkage between schizophrenia and the dopamine D₃ receptor gene locus. *Am J Med Genet* 1994;54:264-7.
39. Sedvall G. PET imaging of dopamine receptors in human basal

- ganglia: relevance to mental illness. *Trends Neurosci* 1990;13:302-8.
40. Tune LE, Wong DF, Pearlson G et al. Dopamine D₂ receptor density estimated in schizophrenia - a positron emission tomography study with C-11 B-methylspiperone. *Psychiatry Res* 1993;49:219-37.
 41. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
 42. Roberts GW. Schizophrenia: the cellular biology of functional psychosis. *Trends Neurosci* 1990;13:207-11.
 43. Bogerts B. Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1993;19:431-45.
 44. Crow TJ. Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of psychosis. *Schizophrenia Bull* 1990;16:433-43.
 45. Stevens JR. Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia: a hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:238-43.
 46. Waddington JL. Neurodynamics of abnormalities in cerebral metabolism and structure in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1993;19:55-69.
 47. Ferino F, Thierry AM, Glowinski J. Anatomical and neurophysiological evidence for a direct projection from Ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat. *Exp Brain Res* 1987;65:421-6.
 48. Jay T, Witter MP. Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 1991;313:574-86.
 49. Goldman-Rakic PS, Selemon LD, Schwartz ML. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience* 1984; 12:719-43.
 50. Lipska BK, Jaskiw GE, Chrapusta S, Karoum F, Weinberger DR. Ibotenic acid lesion of the ventral hippocampus differentially affects dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in the rat. *Brain Res* 1992;585:1-6.
 51. Barbeau D, Liang JJ, Robitaille Y, Quirion R, Srivastava LK. Decreased expression of the embryonic form of the neural cell adhesion molecule in the schizophrenic brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2785-9.
 52. Edelman GM, Crossin KL. Cell adhesion molecules: implications for a molecular histology. *Annu Rev Biochem* 1991;60:155-90.
 53. Shults CW, Kimber TA. Mesencephalic dopaminergic cells exhibit

- increased density of neural cell-adhesion molecule and polysialic acid during development. *Devel Brain Res* 1992;65:161-72.
54. Miller PD, Chung WW, Lagenaur CF, DeKosky ST. Regional distribution of neural cell adhesion molecule (N-CAM) and C1 in human and rodent hippocampus. *J Comp Neurol* 1993;327:341-9.
 55. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993;9:67-75.
 56. Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine in rats. *Nature* 1980;286:74-7.
 57. 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.
 58. Buchsbaum MS. The frontal lobes, basal ganglia, and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1990;16:377-87.
 59. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bull* 1991;17:263-87.
 60. Van Kammen DP, Gelernter J. Biochemical instability in schizophrenia II: the serotonin and gamma-aminobutyric acid systems. In: Meltzer H ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987:753-8.
 61. Palfreyman MG, Schmidt CJ, Sorensen SM et al. Electrophysiological, biochemical and behavioral evidence for 5-HT₂ and 5-HT₃ mediated control of dopaminergic function. *Psychopharmacology* 1993;112:S60-S67.
 62. Farde L, A-L Nordström, Wiesel F-A, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-44.
 63. Nyberg S, Farde L, Eriksson L, Halldin C, Eriksson B: 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. *Psychopharmacology* 1993;110:265-72.
 64. Nordström A-L, Farde L, Hallin C. High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET. *Psychopharmacology* 1993;110:365-7.
 65. Aghajanian GK, Sprouse JS, Rasmussen K. Physiology of the midbrain serotonin system. In: Meltzer H ed. *Psychopharmacology:*

the third generation of progress. New York: Raven Press, 1987:141-9.

66. Morilak DA, Cianarello RD. 5-HT₂ receptor immunoreactivity on cholinergic neurons of the pontomesencephalic tegmentum shown by double immunofluorescence. *Brain Res* 1993;627:49-54.
67. Yeomans JS. Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995;12:3-16.
68. Hagan RM, Kilpatrick GJ, Tyers MB. Interactions between 5-HT₃ receptors and cerebral dopamine function - implications for the treatment of schizophrenia and psychoactive substance-abuse. *Psychopharmacology* 1993;112:S68-S75.
69. Trulson ME, Preussler DW, Trulson VM. Differential effects of hallucinogenic drugs on the activity of serotonin-containing neurons in the nucleus centralis superior and nucleus raphe pallidus in freely moving cats. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;228:94-102.
70. McCall RB. Effects of hallucinogenic drugs on serotonergic neuronal systems. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;24:359-63.
71. Glennon RA. Do classical hallucinogens act as 5-HT₂ agonists or antagonists. *Neuropsychopharmacology* 1990;3:509-17.
72. Heym J, Rasmussen K, Jacobs BL. Some behavioral effects of hallucinogens are mediated by a postsynaptic serotonergic action: evidence from single unit studies in freely moving cats. *Eur J Pharmacol* 1984;101:57-68.
73. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980;20:397-82.
74. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-8.
75. Itil T, Keskiner A, Kiremitci N, Holden JMC. Effects of phencyclidine in chronic schizophrenics. *Can Psychiat Assoc J* 1967;33:1425-8.
76. Johnson Jr KM. Neurochemistry and neurophysiology of phencyclidine. In: Meltzer H ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987:1581-8.
77. Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1990;13:272-6.
78. Wachtel H, Turski L. Glutamate: a new target in schizophrenia? *Trends Neurosci* 1990;11:219-20.

79. Freund TF, Powell JF, Smith ADT. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendrite spines. *Neuroscience* 1984;13:1189-1215.
80. Roberts E. An hypothesis suggesting there is a defect in the GABA system in schizophrenia. *Neurosci Res Progr Bull* 1972;10:468-82.
81. Riederer P, Lange KW, Kornhuber J, Danielczyk W. Glutamatergic-dopaminergic balance in the brain. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1992;42:265-8.
82. Benes FM, Sorensen I, Vincent SL, Bird ED, Sathi M. Increased density of glutamate-immunoreactive vertical processes in superficial laminae in cingulate cortex of schizophrenic brain. *Cerebral Cortex* 1992;2:503-12.
83. Nishikawa T, Takashima M, Toru M. Increased ^3H -kainic acid binding in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Neurosci Lett* 1983;40:245-50.
84. Deakin JFW, Slater P, Simpson MD et al. Frontal cortical and temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *J Neurochem* 1989;52:1781-6.
85. Kerwin RW, Patel S, Meldrum BS. Quantitative autoradiographic analysis of glutamate binding sites in the hippocampal formation in normal and schizophrenic brain post mortem. *Neuroscience* 1990;39:25-32.
86. Harrison PJ, McLaughlin D, Kerwin RW. Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia. *Lancet* 1991;337:450-2.
87. Ulas J, Nguyen L, Cotman CW. Chronic haloperidol treatment enhances binding to NMDA receptors in rat cortex. *Neuroreport* 1993;4:1049-51.
88. Sherman AD, Davidson AT, Baruah S, Hegwood TS, Waziri R. Evidence of glutamatergic deficiency in schizophrenia. *Neurosci Lett* 1991;121:77-80.
89. Simpson MD, Slater P, Royston MC, Deakin JF. Regionally selective deficits in uptake sites for glutamate and gamma-aminobutyric acid in the basal ganglia in schizophrenia. *Psychiat Res* 1992;42:273-82.
90. Walker JM, Bowen WD, Walker FO, Matsumoto RR, De Costa BR, Rice KC. Sigma receptors: biology and function. *Pharmacol Rev* 1990;42:355-402.
91. Sonders MS, Keana JFW, Weber E. Phencyclidine and

- psychotomimetic sigma opiates: recent insights into their biochemical and physiological sites of action. *Trends Neurosci* 1988;11:37-40.
92. Snyder SH, Largent BL. Receptor mechanisms in antipsychotic action: focus on sigma receptors. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1989;1:7-15.
 93. Junien J-L, Leonard BE. Drugs acting on sigma and phencyclidine receptors: a review of their nature, function, and possible therapeutic importance. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:353-74.
 94. Weissman AD, Casanova MF, Kleinman JE, London ED, DeSouza EB. Selective loss of cerebral cortical sigma, but not PCP binding sites in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991;29:41-54.
 95. Shibuya H, Mori H, Toru M. Sigma receptors in schizophrenic cerebral cortices. *Neurochem Res* 1992;17:983-90.
 96. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. Eight edition. New York: Pergamon Press, 1990:458-521.
 97. Iyengar S, Dilworth VM, Mick SJ et al. Sigma receptors modulate both A9 and A10 dopaminergic neurons in the rat brain: functional interaction with NMDA receptors. *Brain Res* 1990;524:322-6.
 98. Hornykiewicz O. Brain catecholamines in schizophrenia - a good case for noradrenaline. *Nature* 1982;299:484-6.
 99. Iversen LL, Reynolds GP, Snyder SH. Pathophysiology of schizophrenia - causal role for dopamine or noradrenaline? *Nature* 1983;305:577-8.
 100. Yamamoto KI, Ozawa N, Shinba T, Hoshino T, Yoshii M. Possible noradrenergic dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Bull* 1994;35:529-43.
 101. Tandon R, Greden JF. Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:745-53.
 102. Coremans P, Lambrecht G, Schepens P, Vanwelden J, Verhaegen H. Anticholinergic intoxication with commercially available thorn apple tea. *J Toxicol - Clin Toxicol* 1994;32:589-92.
 103. Ziegler B, Tonjes W. Intoxikationen als Ursache akuter paranoid-halluzinatorischer Psychosen. *Psychiat Praxis* 1991;18:21-4.
 104. Lloyd KG. Observations concerning neurotransmitter interaction in schizophrenia. In: Butcher LL ed. *Cholinergic-monoaminergic interactions in the brain*. New York: Academic Press, 1978:362-92.
 105. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. Antagonistic

- effects of physostigmine and methylphenidate in man. *Am J Psychiatry* 1973;130:1370-6.
106. Castellani S, Giannini J, Adams PM. Physostigmine and haloperidol treatment of acute phencyclidine intoxication. *Am J Psychiatry* 1982;139:508-10.
107. Tandon R, Greden J, Silk KR. Treatment of negative schizophrenic symptoms with trihexiphenidyl. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:212-5.
108. Macedoni-Lukšič M, Sket D. Scopolamine modulates the effects of continuous amphetamine in rats (v tisku).
109. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993;150:546-53.
110. Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1856-61.
111. Miller RJ, Hiley CR. Anti-muscarinic properties of neuroleptics and drug-induced Parkinsonism. *Nature* 1974;248:596-7.
112. Yeomans JS. Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995;12:3-16.
113. Yoshida M, Yokoo H, Tanaka T et al. Facilitatory modulation of mesolimbic dopamine neuronal activity by a mu-opioid agonist and nicotine as examined with in vivo microdialysis. *Brain Research* 1993;624:277-80.
114. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse* 1994;16:36-44.
115. Nakai T, Kitamura N, Hashimoto T et al. Decreased histamine H1 receptors in the frontal cortex of brains from patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991;30:349-56.
116. Prell GD, Green JP, Kaufmann CA et al. Histamine metabolites in cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia: their relationships to levels of other aminergic transmitters and ratings of symptoms. *Schizophrenia Res* 1995;14:93-104.
117. Schotte A, Janssen PF, Megens AA, Leysen JE. Occupancy of central neurotransmitter receptors by risperidone, clozapine and haloperidol, measured ex vivo by quantitative autoradiography. *Brain Res* 1993;631:191-202.
118. Sciantarelli P. Therapeutic potential of cholecystokinin receptor

- antagonists in CNS disorders. *Pharmacol Res* 1993;28:1-9.
119. Stowe ZN, Nemeroff CB. Nondopaminergic mechanisms relevant to antipsychotic activity. In: Langer SZ, Mendlewicz J, Racagni G eds. *New generation of antipsychotic drugs: novel mechanisms of action*. Basel: Karger, 1993:15-26.
 120. Widerlöv E, Lindstrom LH, Besev G et al. Subnormal CSF levels of neurotensin in a subgroup of schizophrenic patients. Normalization after neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry* 1982;139:1122-6.
 121. Nemeroff CB. Neurotensin: Perchance an endogenous neuroleptic? *Biol Psychiatry* 1980;15:283-302.
 122. Freed WJ. Glutamatergic mechanisms mediating stimulant and antipsychotic drug effects. *Neurosci Biobehav Revs* 1994;18:111-20.
 123. Kornhuber J, Weller M. Aktueller Stand der biochemischen Hypothesen zu Pathogenese der Schizophrenien. *Nervenarzt* 1994;65:741-54.