

Sanna Huhtaniska, Matti Isohanni, Jouko Miettunen, Hannu Koponen ja Erika Jääskeläinen

## Pitkäaikaisen psykoosilääkityksen vaikutukset skitsofreniapotilaan aivojen rakenteeseen

Psykoosilääkityksen hyödyt ja haitat ensimmäisten hoitovuosien aikana tunnetaan, mutta tutkimusnäyttö lääkitymisen pitkäaikaishyödyistä ja -haitoista on rajallista. Suurempien psykoosilääkeannosten käytön on havaittu liittyvän skitsofreniapotilaiden aivojen rakenteellisiin muutoksiin, mutta syy-yhteys on osin avoin. Pitkäaikaisseurantoihin keskittyvän systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin perusteella suurempi psykoosilääkeannos liittyi päälakilohkon tilavuuden pienenemiseen ja tyvitumakkeiden koon suurentumiseen. On osin epäselvää, miten aivojen rakenteelliset muutokset liittyvät psyykkiseen vointiin, kognitioon tai toimintakykyyn ja mikä on löydösten kliininen merkitys.

**P**sykoosien hoito perustuu psykoosilääkkeisiin, jotka salpaavat ensisijaisesti D2-dopamiinireseptoreita aivoissa ja näin vähentävät psykoottisia oireita. Psykoosilääkkeet jaetaan ensimmäisen (esimerkiksi klooripromatsiini ja haloperidoli) ja toisen polven psykoosilääkkeisiin (esimerkiksi klotsapiini ja olantsapiini), joskaan jako ei ole yksiselitteinen ja perustuu muun muassa jälkimmäisten pienempään riskiin aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita.

Psykoosilääkityksen haittavaikutuksia ovat muun muassa liikehäiriöitä aiheuttavat ekstrapyramidaalioireet (vaikeimpana tardiivi dyskinesia), väsymys, antikolinergiset haitat, seksuaalitoimintojen häiriöt sekä painon lisääntyminen ja diabetesriskin suureneminen. Psykoosilääkehoitoon liittyy myös osittain dopamiinireseptorivälitteisten sekundaaristen negatiivisten oireiden (esimerkiksi tunteiden latistuminen, anhedonia) ja mielialaoireiden (esimerkiksi dysforia, masennus) riski, ja näiden oireiden myötä potilaan toimintakyky voi heikentyä merkittävästi (1).

Psykoosilääkityksen hyödyt eli psykoosioireiden väheneminen ja relapsien ehkäisy ovat lyhytaikaisessa käytössä kiistattomat, mutta pitkäaikaiskäytössä hyötyjen ja haittojen ta-

sapaino ei ole yhtä selkeä (2,3). Psykoosilääkityksen teho ja haittavaikutukset tunnetaan kliinisten kokeiden perusteella lähinnä kahden ensimmäisen vuoden ajalta (4). Tieto myöhäisemmistä vaikutuksista perustuu havainnointiin tutkimuksiin ja kliiniseen kokemukseen. Psykoosilääkitystä käytetään kuitenkin usein vuosia ja joskus koko loppuelämän, joten pitkäaikaiskäytön etujen ja haittojen selvittäminen on oleellista pitkäaikaisten psykoosisairauksien kuten skitsofrenian hoidon kannalta. Akuutin psykoosijakson jälkeisen ylläpito-hoidon kestosta ei ole yhteneviä kansainvälisiä suosituksia. Suomessa skitsofrenian Käypä hoito -suositus suosittelee jatkamaan lääkehoitoa ensipsykoosin jälkeen 2–5 vuotta, ja useampien psykoosijaksojen jälkeen lääkitystä yleensä jatketaan pysyvästi (5).

Skitsofrenia on psykoosisairauksista yleisin ja vaikein. Sen ajatellaan olevan aivojen kehityksellinen sairaus, jonka puhkeamiseen vaikuttavat myös ympäristöön liittyvät tekijät ja stressi. Skitsofrenian oletetaan johtuvan hermosolujen välisten yhteyksien häiriöistä etenkin dopamiinivälitteisissä radoissa. Skitsofreniaan liittyy laaja-alaisia aivojen rakenteellisia muutoksia, jotka koskevat pääasiallisesti harmaan aineen ti-



lohkojen tilavuuden pienenemisen sekä aivo-selkäydinnesteen ja aivokammioiden tilavuuden suurenemisen osalta, mutta nämä yhteydet eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (12).

Kyseisen katsauksen ja meta-analyysin julkaisemisen jälkeen on julkaistu seitsemän uutta katsauksen mukaanottokriteerit täyttävää tutkimusta. Niiden löydökset ovat myös ristiriitaisia, kuten aiempienkin tutkimusten. Viidessä tutkimuksessa ei löydetty tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä psykoosilääkeannoksen ja tilavuuksien välillä. Yhden tutkimuksen mukaan suurempi psykoosilääkeannos liittyi tilavuuden suurenemiseen tyvitumakealueella ja toisen mukaan taas tilavuuden pienenemiseen tyvitumakealueella (13,14).

## Tutkimusten virhelähteitä

Pitkittäisiin aivokuvantamistutkimuksiin liittyy useita haasteita. Kuvausolosuhteiden tulisi olla mahdollisimman samankaltaisia eri aikapisteissä niin kuvantamislaitteiston kuin muidenkin tekijöiden osalta: muun muassa vuorokaudenajan, ruokavalion ja nesteytyksen tulisi olla suunnilleen samanlaisia joka kerta, jotta tutkimusten välisten todellisten erojen mittaaminen olisi luotettavaa. Tutkimuksissa tulisi ottaa huomioon sekoittavia tekijöitä, esimerkiksi sukupuoli, ikä, taudin vakavuuteen liittyvät tekijät, tupakointi ja päihteiden käyttö, joiden on aiemmin todettu liittyvän aivojen tilavuuteen. Myös muiden psyykenlääkkeiden käyttö, sähköhoito ja muut psykiatriset hoidot olisi hyvä huomioida, mitä ei ole aikaisemmin juuri tehty. Ideaalitulanteessa aihetta tulisi tutkia satunnaistetun asetelman avulla, mutta käytännössä se olisi erittäin vaativaa ja jopa epäeettistä psykoosilääkeannosten yksilöllisen tarpeen vuoksi.

Ongelmallisia ovat myös pienet otoskoot, joiden perusteella ei voida tehdä suurempia potilasjoukkoja ja alaryhmiä koskevia laajempia yleistyksiä. Otokseltaan pienet tutkimukset jäävät myös helpommin julkaisematta ja negatiivisten tutkimustulosten julkaisu on haastavampaa, mikä aiheuttaa julkaisemisharhaa.

Edellä esitetyssä katsauksessa julkaisemisharha pyrittiin ottamaan huomioon, eikä julkaisemisharhaan selkeästi viittaavaa tullutkaan

**TAULUKKO.** Tiivistelmä pitkäaikaisen (yli kahden vuoden) psykoosilääkityksen ja aivomuutosten välisestä yhteydestä (12). Tummennetulla merkityissä viitteissä on huomioitu sairauden vakavuus sekoittavana tekijänä.

Aivoalue	Tilastollisesti merkitsevät löydökset (viite)	Ei merkitseviä löydöksiä
Koko aivot	--- (31)	7 tutkimusta
Isoaivot	--- (32) - (33)	2 tutkimusta
Otsalohko	--- (34) -- (33,35) - (24,33) ++ (35) + (36)	7 tutkimusta
Ohimolohko	--- (34,37-39) -- (31,33) - (24,33)	6 tutkimusta
Päälakilohko	-- (31) - (33) + (33)	5 tutkimusta
Takaraivolohko	Ei löydöksiä	5 tutkimusta
Pikkuaivot	Ei löydöksiä	7 tutkimusta
Aivo-selkäydinneste ja aivokammiot	+++ (31) + (24) - (33) <sup>1</sup>	8 tutkimusta
Limbinen järjestelmä	--- (40) - (33) +++ (40) ++ (33)	4 tutkimusta
Tyvitumakkeet	--- (41) - (33) +++ (33,41) ++ (33,42) + (33,36)	4 tutkimusta
Muut alueet	Ei löydöksiä	5 tutkimusta

+ = positiivinen korrelaatio, - = negatiivinen korrelaatio, ++ +/- --- = suuri korrelaatio ( $r \geq 0,5$ ), + +/- --- = keski-suuri korrelaatio ( $0,3 \leq r < 0,5$ ), +/- = pieni korrelaatio ( $0,1 < r < 0,3$ )

<sup>1</sup> Korrelaatio pienempi kuin 0,1.

esille (12). Katsauksen mukaan otettujen alkuperäistutkimusten potilasaineistot olivat kuitenkin pääasiassa pieniä ja tutkimusmenetelmät kirjavia, ja eri tutkimukset keskittyivät useille eri aivoalueille, mikä vaikeutti meta-analyysin suorittamista. Usein psykoosilääkealtistuksen yhteyttä aivojen rakenteeseen oli tutkittu vain

## Ydinasiat

- ▶ Viime vuosikymmenten aikana on julkaistu useita tutkimuksia skitsofreniapotilaiden pitkäaikaisen psykoosilääkityksen ja aivomuutosten välisestä yhteydestä.
- ▶ Suurempi kumulatiivinen psykoosilääkeannos liittyy pitkäaikaisseurannoissa skitsofreniapotilaiden joidenkin aivoalueiden rakennemuutoksiin, mutta tutkimuksiin liittyy virhelähteitä ja sekoittavia tekijöitä.
- ▶ Vaikka löydösten merkitys on aivojen toiminnan kannalta vielä avoin, tavoitellaan psykoosilääkehoidossa pienintä tehokasta annosta ja huolellista hoidon seuranta.

lisäjuonteena varsinaisen tutkimuskysymyksen lisäksi.

Vain kuudessa tutkimuksessa (neljästä eri aineistosta) seuranta-aika oli yli viisi vuotta, ja vain 11 artikkelissa otettiin huomioon joitakin sekoittavia tekijöitä, kuten ikä tai sukupuoli. Sairauden vakavuuteen liittyviä tekijöitä, kuten oireita tai sairauden kestoa, oli huomioitu vain neljässä tutkimuksessa. Silti kaikissa näissä tutkimuksissa saatiin psykoosilääkitykseen liittyvä löydös, ja löydökset olivat samansuuntaisia kuin muissakin tutkimuksissa: suurempi psykoosilääkeannos liittyy aivorakenteissa havaittuihin muutoksiin (**TAULUKKO**).

## Löydösten merkitys

Pitkäaikaisen psykoosilääkityksen ja aivomuutosten välillä näyttäisi olevan yhteys skitsofreniaa sairastavilla. Tämä ei kuitenkaan välttämättä merkitse syy-yhteyttä. On mahdollista, että jokin muu tekijä liittyy sekä suurempaan psykoosilääkeannokseen että aivomuutoksiin ja saa aikaan tämän yhteyden. Esimerkiksi taudin vakavuus ja kesto ovat tekijöitä, jotka mahdollisesti liittyvät molempiin: hyvin sairastavat potilaat käyttävät pitkään suuria lääkeannoksia. Laadukkaissa tutkimuksissa nämä tekijät on kuitenkin yritetty huomioida sekoittavina tekijöinä.

Mekanismija psykoosilääkkeiden mahdol-

lisesti aiheuttamien aivomuutosten taustalla ei juuri tunneta. Eläinkokeissa psykoosilääkkeiden on todettu pienentävän aivojen tilavuutta ja muokkaavan aivorakenteita. Nämä muutokset ovat liittyneet sekä solukatoon että neuroglian vähenemiseen (15,16).

Yksi jo pitkään tunnettu psykoosilääkkeiden aiheuttama vakava ja yleensä pysyvä aivojen pitkäaikaiseen toiminnanhäiriöön liittyvä haittavaikutus on tardiivi dyskinesia. Se aiheuttaa hyperkinesiaa eli lihastoiminnan liikkavilkkautta ja epänormaaleja, tahdosta riippumattomia liikkeitä eri puolella kehoa, yleisimmin suun ja kasvojen alueella. Ensimmäisen polven psykoosilääkkeiden käyttäjistä tardiivi dyskinesia kehittyy noin 4–5 %:lle vuosittain ainakin viiden ensimmäisen vuoden aikana (17). Sen syntymekanismi on epäselvä, mutta sen on epäilty liittyvän dopamiinireseptoreiden yliherkistymiseen. Toisen polven psykoosilääkkeisiin liittyvä riski on pienempi. Toisaalta skitsofreniaan liittyy joskus myös spontaani dyskinesia, joten kaikki dyskinesiat eivät välttämättä liity lääkitykseen.

Psykoosilääkkeiden pitkäaikaiskäyttöön voi liittyä myös kardiometabolisia haittoja ja metabolisen oireyhtymän kehittyminen, jotka voivat heikentää potilaiden elämänlaatua ja päivittäistä toimintakykyä sekä lyhentää elinaikaa (18). Toisaalta keskeytyksetön psykoosilääkehoito vähentää uusien sairaalajaksojen määrää ja kuolleisuutta (19).

Suuremman elinaikaisen psykoosilääkeannoksen on havaittu liittyvän myös heikompaan kognitiiviseen suoriutumiskykyyn (20,21). Toisaalta lääkitykseen liittyvä harmaan aineen väheneminen on yhdistetty myös parempaan kognitioon (22). Tilavuuden suureneminen tyvitumakealueilla taas on liitetty lisääntyneisiin ekstrapyramidaalioireisiin (23). Siksi ei voida suoraan päätellä, että tilavuuden suureneminen merkitsisi positiivista ja pieneneminen taas negatiivista vaikutusta aivojen toimintaan.

Psykoosilääkityksen lisäksi muidenkin tekijöiden, kuten psykoosin keston, päihteen käytön tai painon lisääntymisen on havaittu liittyvän aivojen rakenteellisiin muutoksiin. Myös huonompi sosiaalinen toimintakyky ja psykoosirelapsien määrä on liitetty aivomuutoksiin, joskin eri alueilla kuin lääkityksen aiheuttamat

muutokset (24,25). Lääkityksen yhteys vaikuttaa kuitenkin vähäisemmältä kuin esimerkiksi psykoosirelapsien keston vaikutus (24). Norjalaisessa aineistossa vuoden seurannan aikainen painoindeksin suureneminen liittyi myös aivoalueiden tilavuuksien pienenemiseen, ja nämä löydökset olivat itsenäisiä psykoosilääkitykseen liittyviin muutoksiin verrattuna (26).

Laajasta tutkimuksesta huolimatta skitsofreniaan liittyvien aivomuutosten tieteellinen ja kliininen merkitys on paljolti tuntematon, samoin kuin psykoosilääkityksen yhteys näihin muutoksiin. Aivojen rakenteen ja toiminnan välistä yhteyttä lääkitykseen liittyviin muutoksiin ei ole tutkittu paljoa, mutta aiheeseen liittyvän katsauksen mukaan aivojen rakenteen muutokset liittyvät hyvin läheisesti aivojen toiminnan muutoksiin (27).

## Mitä seuraavaksi?

Skitsofreniapotilaiden pitkäaikaisseurannassa on parannettavaa. Pohjois-Suomen syntymäkohortti 1966 -aineistossa skitsofreniadiagnosin elinaikanaan saaneista psykoosilääkkeitä käyttävistä henkilöistä kolmanneksella ei ollut hoitokontaktia erikoissairaanhoidon tai perusterveydenhuoltoon 43 vuoden iässä (28). Lääkehoidon seuranta onkin usein puutteellista, ja siihen tulee kiinnittää lisää huomiota (29). Pitkäaikaisessa psykoosilääkehoidossa tulisi hoitavan tahon pyrkiä seuraamaan potilaita ja säätämään lääkitystä mahdollisuuksien mukaan pienimpään tehokkaaseen annokseen. Koska psykososiaaliset hoidot voivat parantaa toimintakykyä ja jopa lieventää psykoosioireita, myös niiden roolia tulisi korostaa entistä enemmän ja saatavuutta parantaa etenkin pitkään sairastaneiden potilaiden hoidossa (30).

Nykytiedon valossa näyttää siltä, että psykoosilääkkeet voivat osaltaan vaikuttaa aivojen rakenteellisiin muutoksiin. Koska psykoosilääkitys on tehokas tapa vähentää psykoosioireita, olisi tärkeää ymmärtää paremmin niiden toimintamekanismeja, jotka eivät edelleenkään – yli 60 vuotta lääkkeiden markkinoille tulemisen jälkeen – ole täysin selvillä. Tarkkojen vaikutusmekanismien myötä myös haitallisten vaikutusten mekanismeja voisi olla helpompi ymmärtää

sekä yksilöllistä niin lääkkeen valintaa kuin annostustakin. Psykiatristen tutkimusmenetelmien kehittyessä tämä on tulevaisuudessa ehkä mahdollista. Nykyisten tutkimusmenetelmien puitteissa olisi tulevaisuudessa tärkeää tutkia tarkemmin, miten aivorakenteiden muutokset liittyvät aivotoiminnan muutoksiin, kognitioon ja toimintakykyyn.

## Lopuksi

Vaikka suurempi kumulatiivinen psykoosilääkeannos liittyy joihinkin aivojen rakenteellisiin muutoksiin pitkäaikaisseurannoissa, ei psykoosilääkkeiden suositusten mukaista käyttöä tule välttää psykoosisairauksia hoidettaessa (2). Muutosten taustalla oleva syy-yhteys on vielä epäselvä, ja aihetta koskeviin tutkimuksiin liittyy myös useita mahdollisia virhelähteitä ja sekoitavia tekijöitä. Pitkäaikaisen psykoosilääkityksen annosta ja tarvetta tulee kuitenkin harkita tarkasti, mikäli potilas ei kärsi vakavista mielen-terveysongelmista tai toipuu niistä. Lääkevalinnassa ja hoidon toteuttamisessa painottuvat pitkäaikaishaittojen minimointi ja pienimmän tehokkaan annoksen käyttö, jolloin hoito on usein helpompaa toisen polven psykoosilääkkeillä. ■

### SANNA HUHTANISKA, LT, erikoistuva lääkäri

Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto ja Vaasan keskussairaala, Röntgen, VSHP

### MATTI ISOHANNI, LKT, psykiatrian emeritusprofessori

Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

### JOUKO MIETTUNEN, FT, kliinisen epidemiologian professori

Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto ja Medical Research Center Oulu, OYS ja Oulun yliopisto

### HANNU KOPONEN, psykiatrian professori, ylilääkäri

Helsingin yliopisto  
HYKS, psykiatria

### ERIKA JÄÄSKELÄINEN, LT, dosentti

Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto ja OYS, psykiatrian klinikka

### SIDONNAISUUDET

**Sanna Huhtaniska:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orionin tutkimussäätiö)

**Matti Isohanni ja Jouko Miettunen:** Ei sidonnaisuuksia

**Hannu Koponen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Oy H. Lundbeck Ab, Servier, Medi uutiset, Professio)

**Erika Jääskeläinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Servier, Orion, Lundbeck, Tervemedi a, Lääkärin työkalut)

### VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

**KIRJALLISUUTTA**

1. Voruganti LP, Awad AG. Is neuroleptic dysphoria a variant of drug-induced extrapyramidal side effects? *Can J Psychiatry* 2004;49:285–9.
2. Leinonen E, Koponen H, Isohanni M. Psykoosien käypä lääkehoito. *Suom Lääkäril* 2015;70:891–5.
3. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;17:149–60.
4. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med* 2009;39:1591–602.
5. Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkärisseura Duodecim 2015 [päivitetty 22.01.2015]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
6. Chung Y, Cannon TD. Brain imaging during the transition from psychosis prodrome to schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2015;203:336–41.
7. Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, ym. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:1342–56.
8. Torres US, Portela-Oliveira E, Borgwardt S, ym. Structural brain changes associated with antipsychotic treatment in schizophrenia as revealed by voxel-based morphometric MRI: an activation likelihood estimation meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2013;13:342.
9. Vita A, De Peri L, Deste G, ym. The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in schizophrenia: does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 2015;78:403–12.
10. Roiz-Santiañez R, Suarez-Pinilla P, Crespo-Facorro B. Brain structural effects of antipsychotic treatment in schizophrenia: a systematic review. *Curr Neuropharmacol* 2015;13:422–34.
11. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, ym. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1680–91.
12. Huhtaniska S, Jääskeläinen E, Hirvonen N, ym. Long-term antipsychotic use and brain changes in schizophrenia – a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2017;32. DOI: 10.1002/hup.2574.
13. van Haren NEM, Schnack HG, Koevoets MGJ, ym. Trajectories of subcortical volume change in schizophrenia: a 5-year follow-up. *Schizophr Res* 2016;173:140–5.
14. Huhtaniska S, Jääskeläinen E, Heikka T, ym. Long-term antipsychotic and benzodiazepine use and brain volume changes in schizophrenia: the Northern Finland Birth Cohort 1966 study. *Psychiatry Res* 2017;266:73–82.
15. Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Sweet RA, ym. Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2008;63:759–65.
16. Vernon AC, Crum WR, Lerch JP, ym. Reduced cortical volume and elevated astrocyte density in rats chronically treated with antipsychotic drugs-linking magnetic resonance imaging findings to cellular pathology. *Biol Psychiatry* 2014;75:982–90.
17. Jeste DV, Caligiuri MP. Tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 1993;19:303–15.
18. Saari K, Lindeman S, Viilo K, ym. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:559–63.
19. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-Year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2018;175:765–73.
20. Torniainen M, Suvisaari J, Partonen T, ym. Cognitive impairments in schizophrenia and schizoaffective disorder: relationship with clinical characteristics. *J Nerv Ment Dis* 2012;200:316–22.
21. Husa AP, Rannikko I, Moilanen J, ym. Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia – an observational 9-year follow-up study. *Schizophr Res* 2014;158:134–41.
22. Lesh TA, Tanase C, Geib BR, ym. A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:226–34.
23. Tost H, Braus DF, Hakimi S, ym. Acute D2 receptor blockade induces rapid, reversible remodeling in human cortical-striatal circuits. *Nat Neurosci* 2010;13:920–2.
24. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, ym. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: A prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013;170:609–15.
25. van Haren NE, Cahn W, Hulshoff Pol HE, ym. Confounders of excessive brain volume loss in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2418–23.
26. Jørgensen KN, Nesvåg R, Nerland S, ym. Brain volume change in first-episode psychosis: an effect of antipsychotic medication independent of BMI change. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:117–26.
27. Radau J, Borgwardt S, Crescini A, ym. Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2325–33.
28. Nykänen S, Puska V, Tolonen JP, ym. Use of psychiatric medications in schizophrenia and other psychoses in a general population sample. *Psychiatry Res* 2016;235:160–8.
29. Isohanni M, Miettunen, Jääskeläinen E, ym. Under-utilized opportunities to optimize medication management in long-term treatment of schizophrenia. *World Psychiatry* 2018;17:172–3.
30. Burns AMN, Erickson DH, Brenner CA. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatr Serv* 2014;65:874–80.
31. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, ym. Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PLoS One* 2014;9:e101689.
32. Brans RG, van Haren NE, van Baal GC, ym. Longitudinal MRI study in schizophrenia patients and their healthy siblings. *Br J Psychiatry* 2008;193:422–3.
33. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, ym. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:128–37.
34. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, ym. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:145–52.
35. van Haren NE, Schnack HG, Cahn W, ym. Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:871–80.
36. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, ym. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2057–66.
37. Nesvåg R, Bergmann Ø, Rimol LM, ym. A 5-year follow-up study of brain cortical and subcortical abnormalities in a schizophrenia cohort. *Schizophr Res* 2012;142:209–16.
38. Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, ym. A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;119:65–74.
39. Takahashi T, Zhou SY, Nakamura K, ym. A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1957–64.
40. Ho BC, Andreasen NC, Dawson JD, Wassink TH. Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1890–9.
41. Westmoreland Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, ym. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: Typical versus atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1999;156:1200–4.
42. McCormick L, Decker L, Nopoulos P, ym. Effects of atypical and typical neuroleptics on anterior cingulate volume in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;80:73–84.

**SUMMARY**

**The effects of long-term antipsychotic medication on brain structure in schizophrenia**

The benefits and adverse effects of antipsychotics during the first years of treatment are known, but there is not sufficient evidence regarding long-term effects. Larger doses of antipsychotic medication have been associated with structural brain changes in schizophrenia. In a systematic review and meta-analysis higher long-term antipsychotic exposure was associated with a decrease of parietal lobe and increase of basal ganglia volumes. It is not clear how these changes relate to psychopathology, cognition or functioning, and what is their clinical relevance.