

Schizofrenie jako porucha zpracování informací

Cyril Höschl

www.hoschl.cz



National Institute of Mental Health, Klecany
& Charles University, 3rd Medical Faculty, Prague, Czech Republic



ACADEMIA
MEDICA
PRAGENSIS



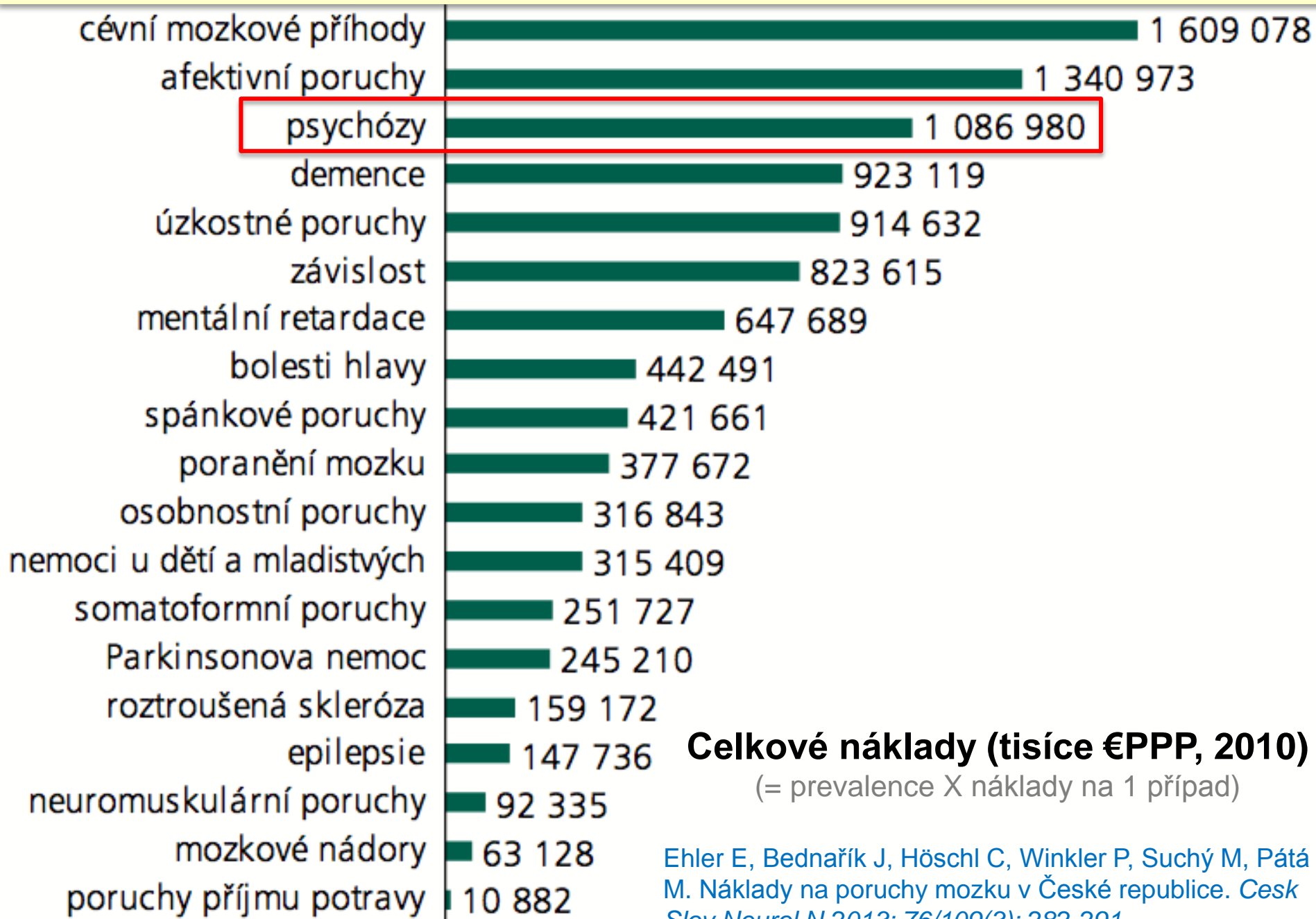
NIMH

Schizofrenie

- Katastrofální onemocnění
- Má sklón k chronifikaci
- ~~10%~~ 5% sebevražednost*
- Časté -> 0.5-1% populace
- “Rakovina mezi duševními poruchami”
- Sociální břemeno

*Hor K, Taylor M. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(11); S4: 81–90

Náklady na onemocnění mozku v České republice

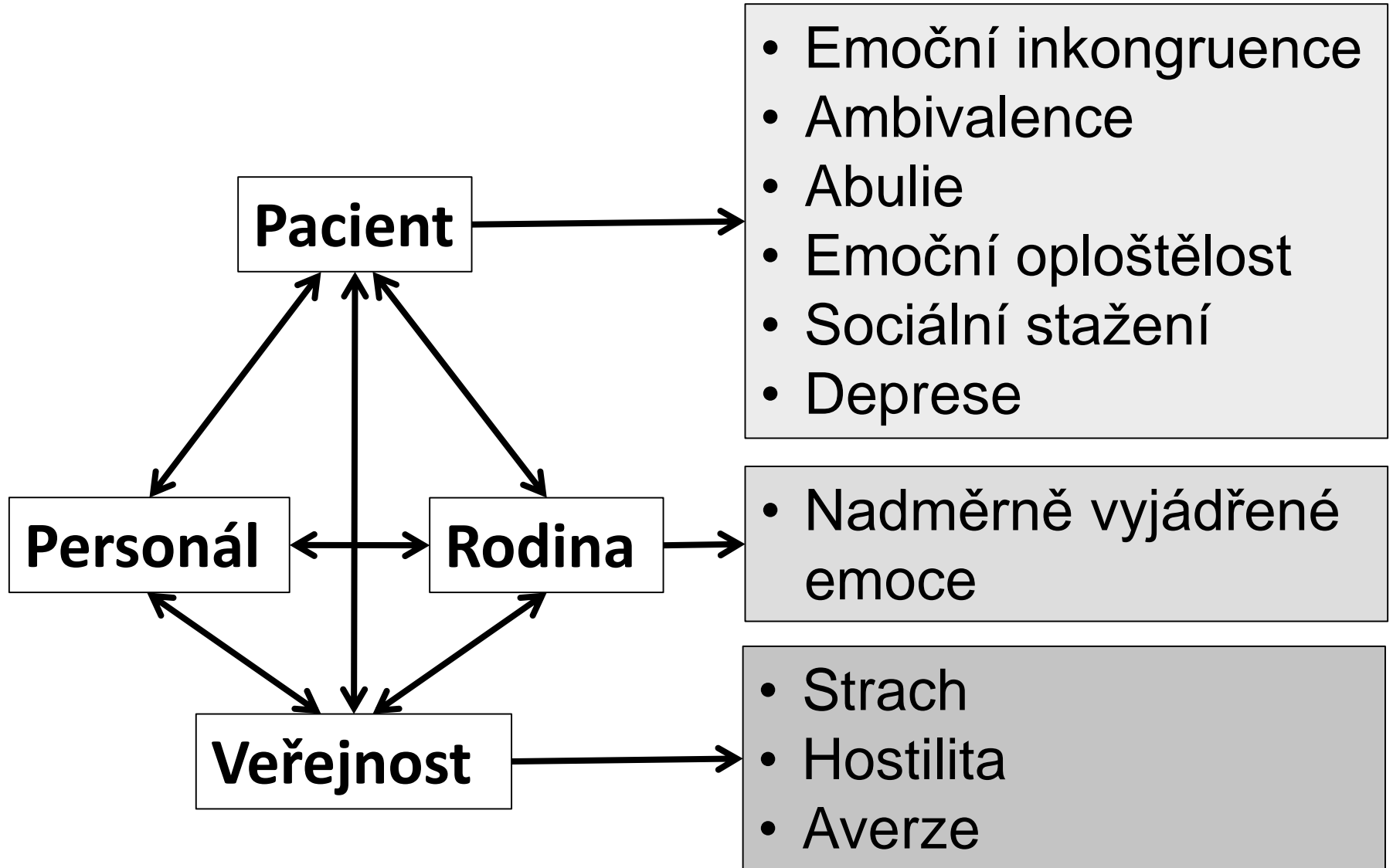


Celkové náklady (tisíce €PPP, 2010)

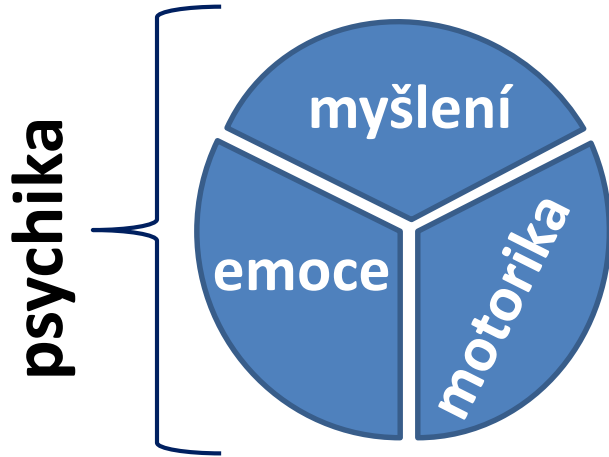
(= prevalence X náklady na 1 případ)

Ehler E, Bednařík J, Höschl C, Winkler P, Suchý M, Pátá M. Náklady na poruchy mozku v České republice. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(3): 282-291

Emoce u schizofrenie



Starořecky „schizein“ (σχίζειν) = štípu



Katatonie

**Emoční
inkongruence**

Starořecky „schizein“ (σχίζειν) = štípu

- **Hypodopaminergní stav v PFC**
→ abulie, emoční oploštění
- **Hyperdopaminergní stav v mezolimbické dráze**
→ větší atribuce nevýznamným podnětům →
bludy, narušená subjektivní pravděpodobnost

Emoce a relaps

Nadměrně
vyjádřené
emoce

- **hostilní**
- **kritické**
- **emočně overinklusivní**
- **mají výraznou nonverbální složku**
- **vyjadřují nadměrná očekávání**

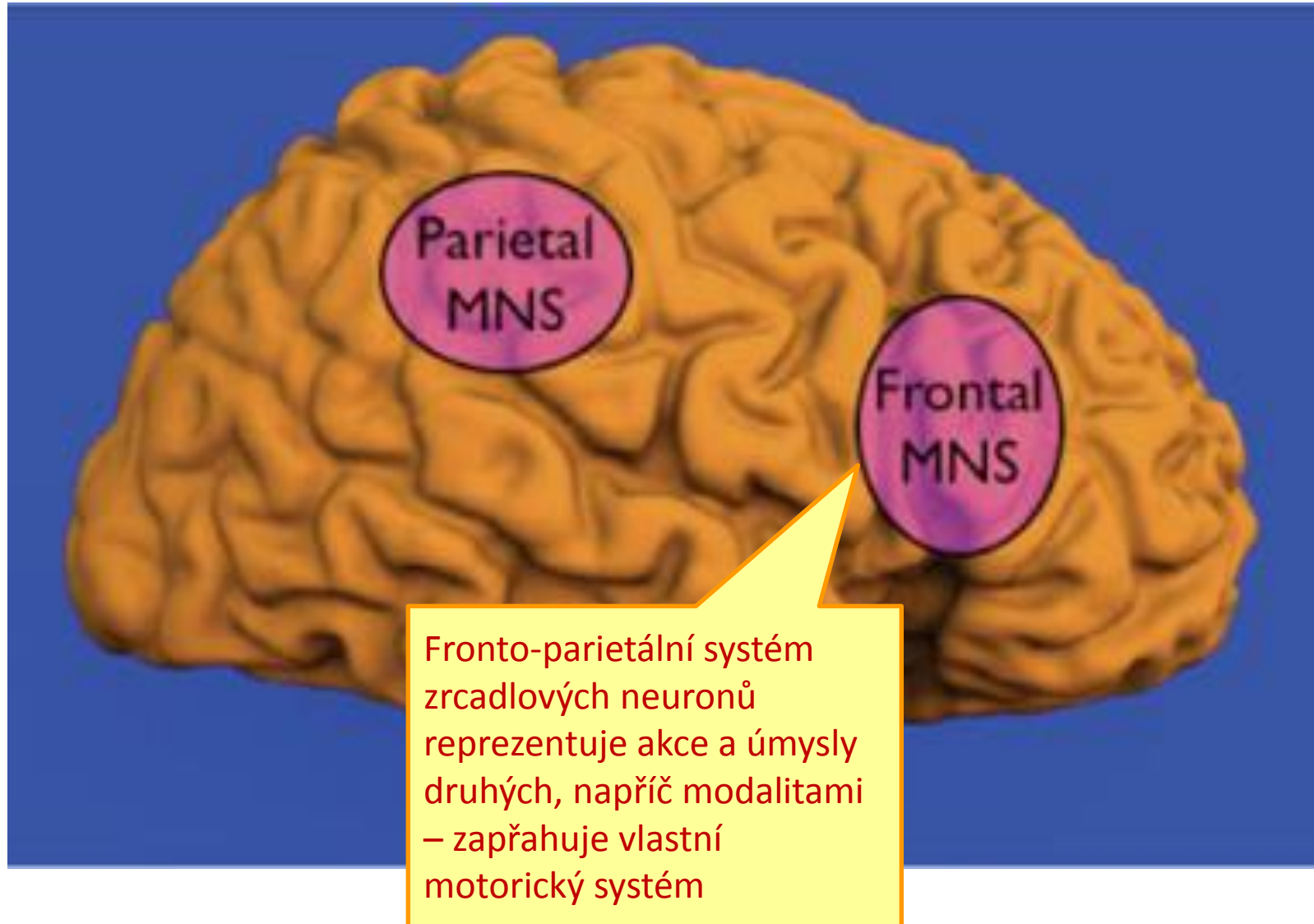
Rodinní příslušníci:

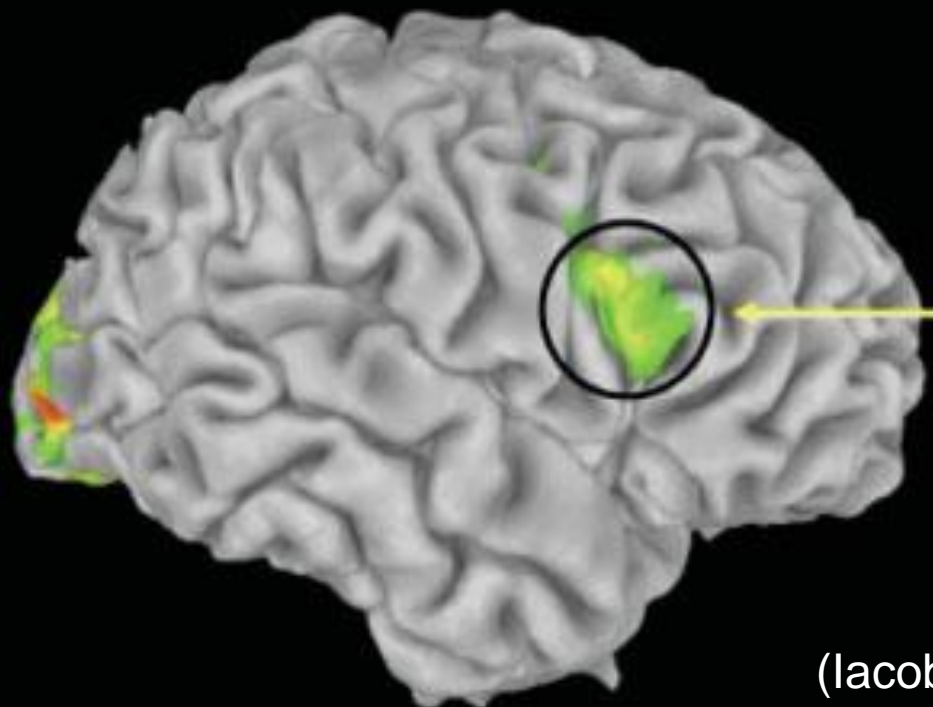
Nevhodná a overinklusivní snaha o nápravu koreluje s pocity viny za onemocnění člena rodiny.

Personál:

Direktivní snaha o nápravu

System zrcadlových neuronů u člověka





Frontal MNS
(BA 44)

(Iacoboni et al., 2005)

EMPATIE

Carr et al., 2003;
Gallese, 2003b;
Dapretto et al., 2006

**„THEORY OF MIND“
(SOCIÁLNÍ KOGNICE)**

Williams et al., 2001, 2006

**SYSTEM
ZRCADLOVÝCH
NEURONŮ**

**Narušeno
u
SCHIZOFRENIE**

...zi percepcí a akcí, který
...matickou a nevědomou
...onálních struktur, jež
...chápou“) akce druhých.

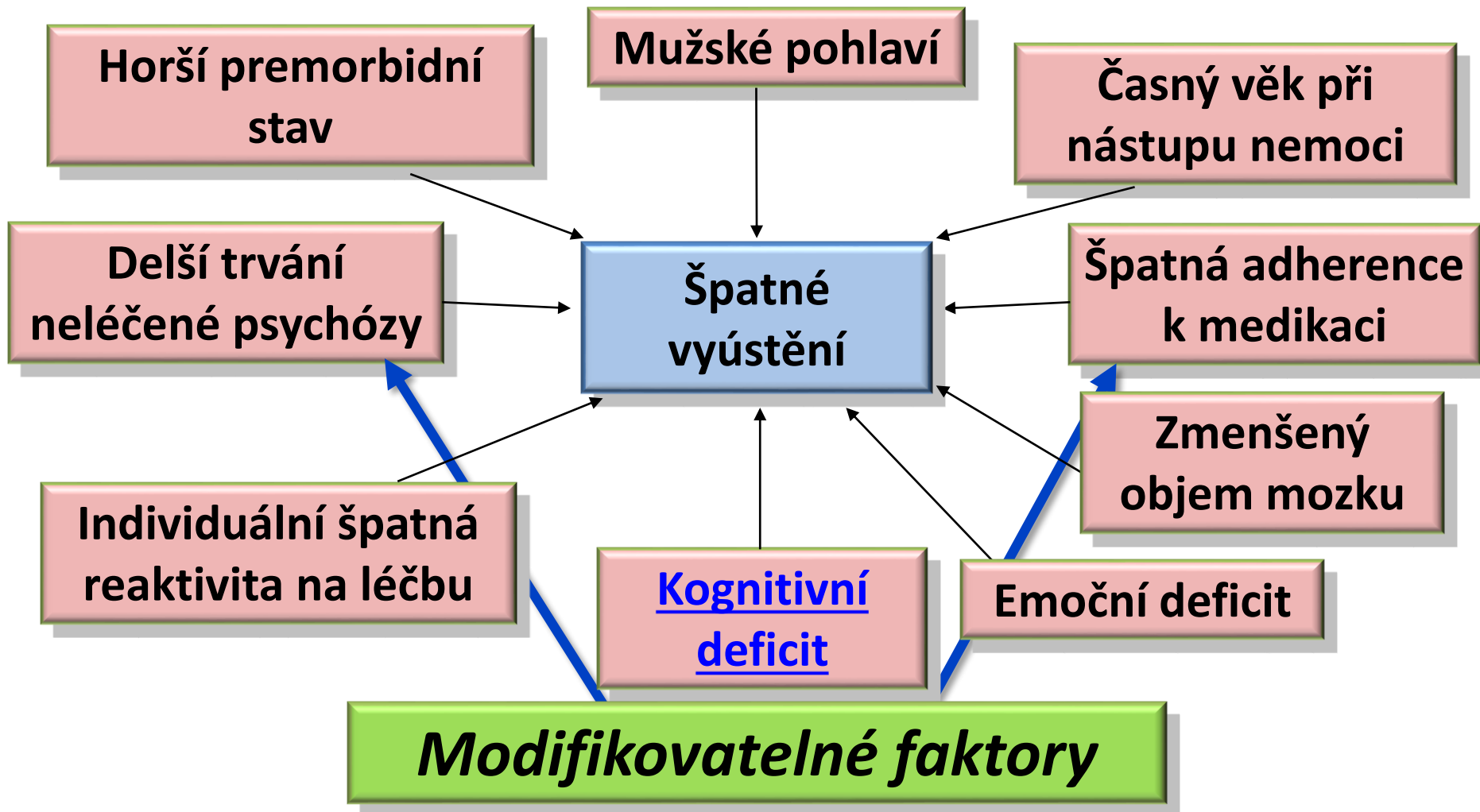
**ODLIŠENÍ
Já-ne Já**

Uddin et al., 2005, 2006

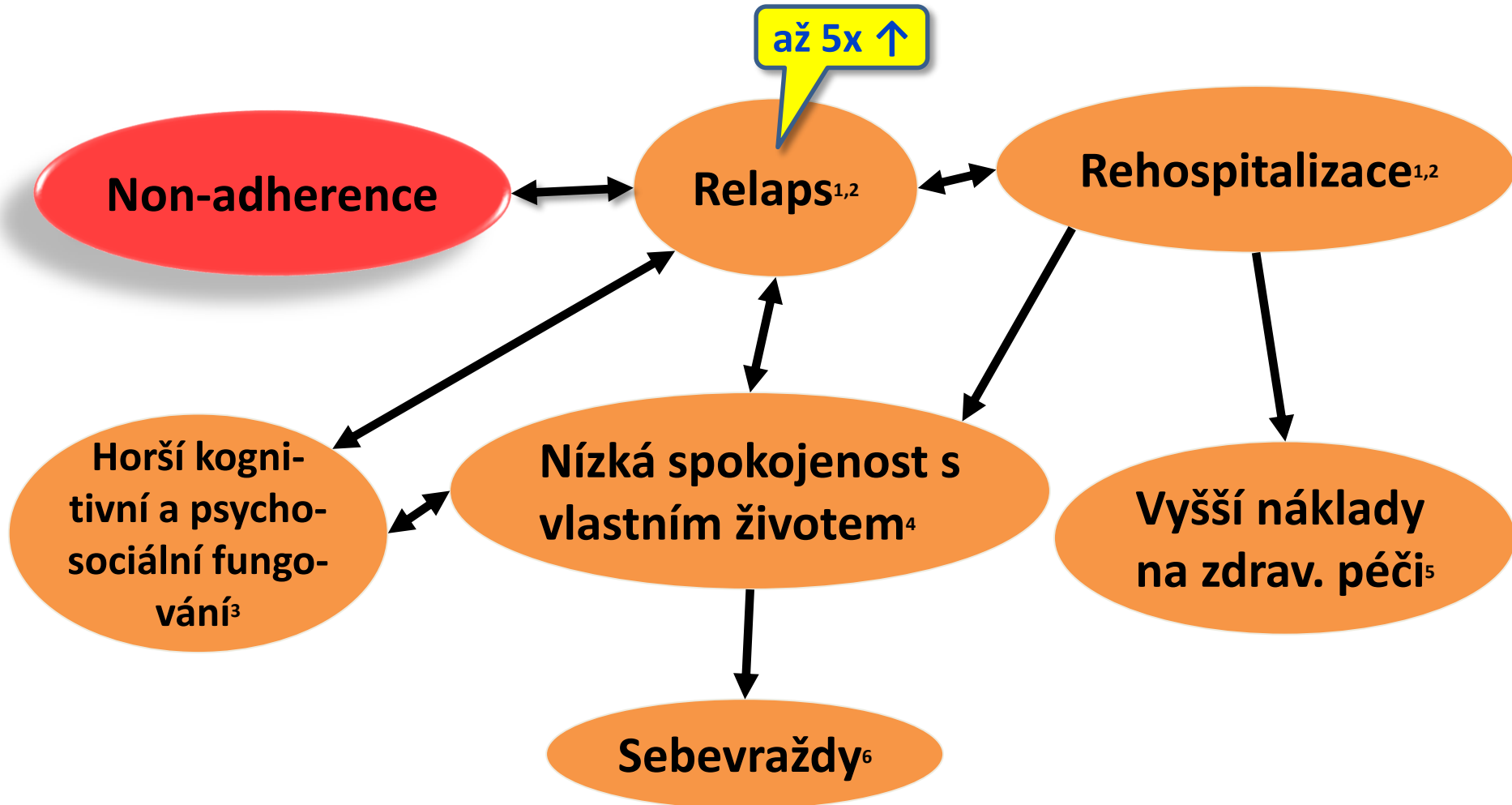
JAZYK

Studdert-Kennedy et al., 1970; Liberman and
Mattingly, 1985; Liberman and Whalen, 2000

Prediktory výsledků léčby



Potenciální důsledky non-adherence



1. Hassan & Lage. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:358–365;

2. Lage & Hassan. *Ann Gen Psychiatry* 2009;8:7;

3. Martinez-Aran et al. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1017–1023;

4. Darling et al. *Arch Psychiatr Nurs* 2008;22 :113–126;

5. Gianfrancesco et al. *Clin Ther* 2008;30:1358–1374;

6. Muller-Oerlinghausen. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 2003;253:126–131

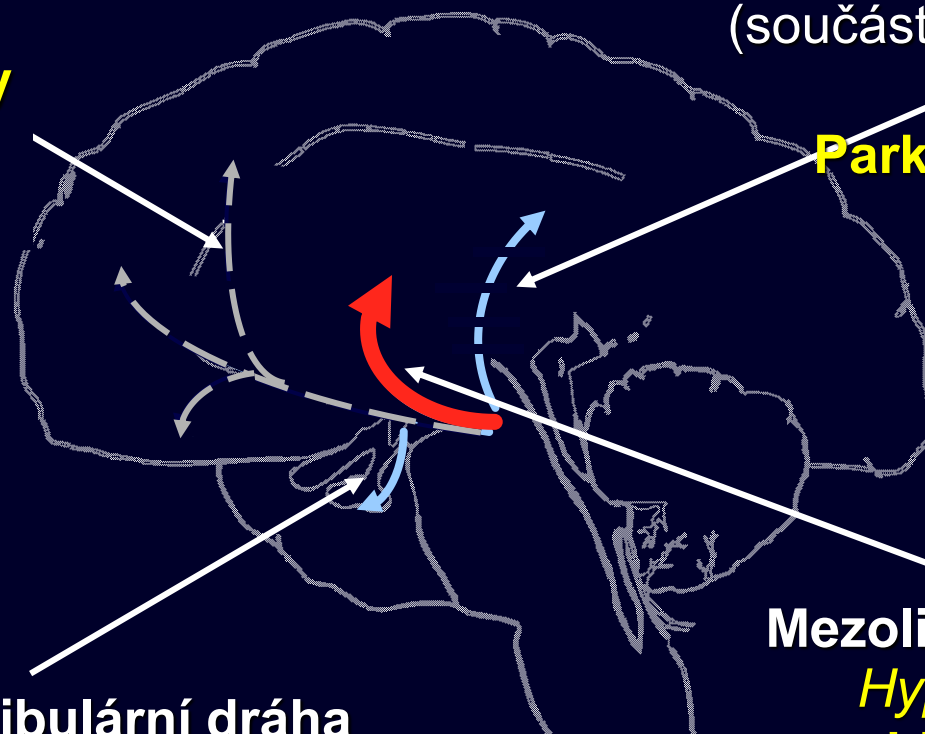
Dopaminová hypotéza schizofrenie

Mezokortikální dráha

Hypoaktivita:
negativní příznaky
abulie
kognitivní deficit

Nigrostriatální dráha
(součást EP systému)

Inhibice:
Parkinsonský sy



D₂

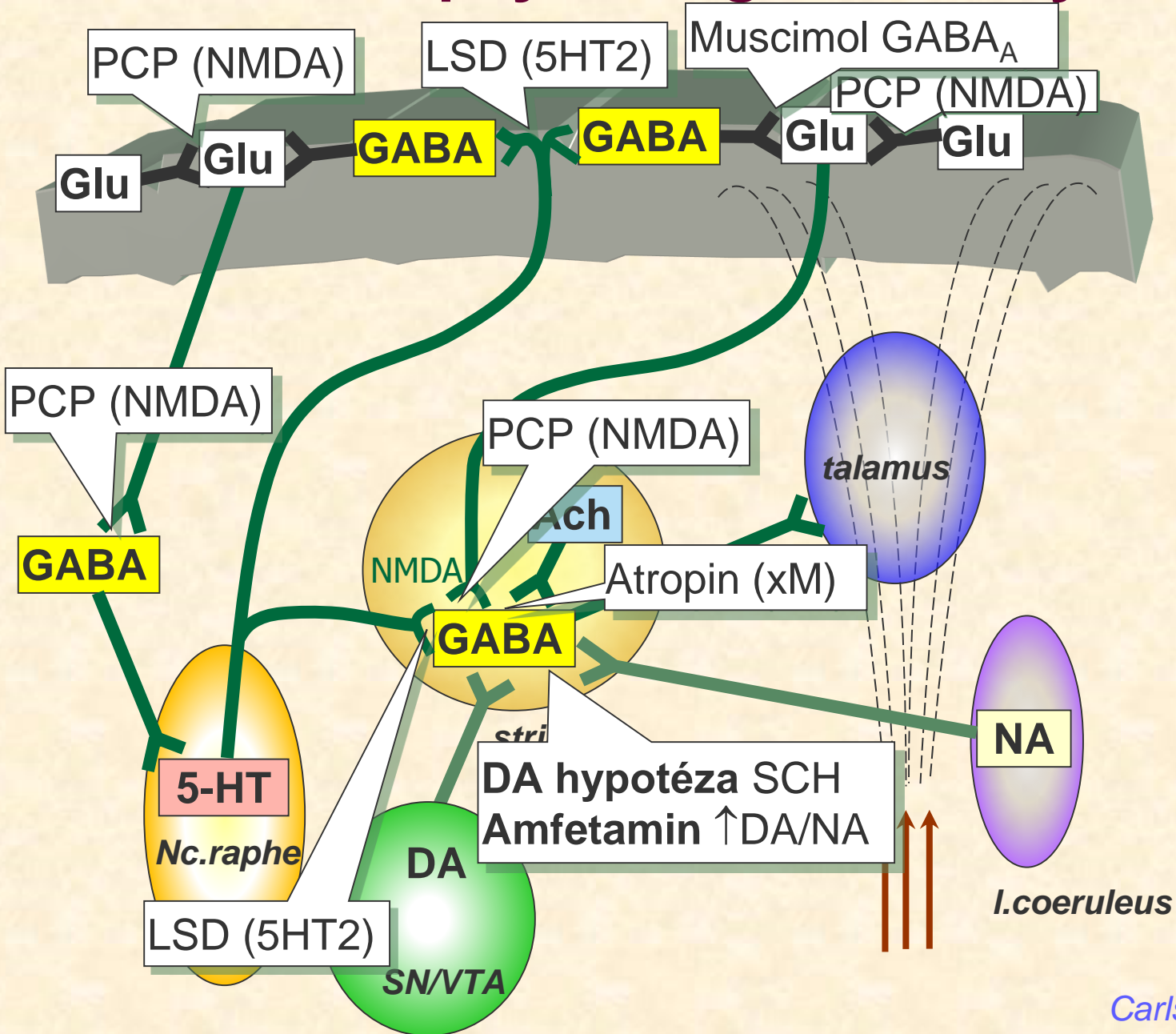
Tuberoinfundibulární dráha
(inhibuje sekreci prolaktinu)

Mezolimická dráha
Hyperaktivita:
pozitivní příznaky

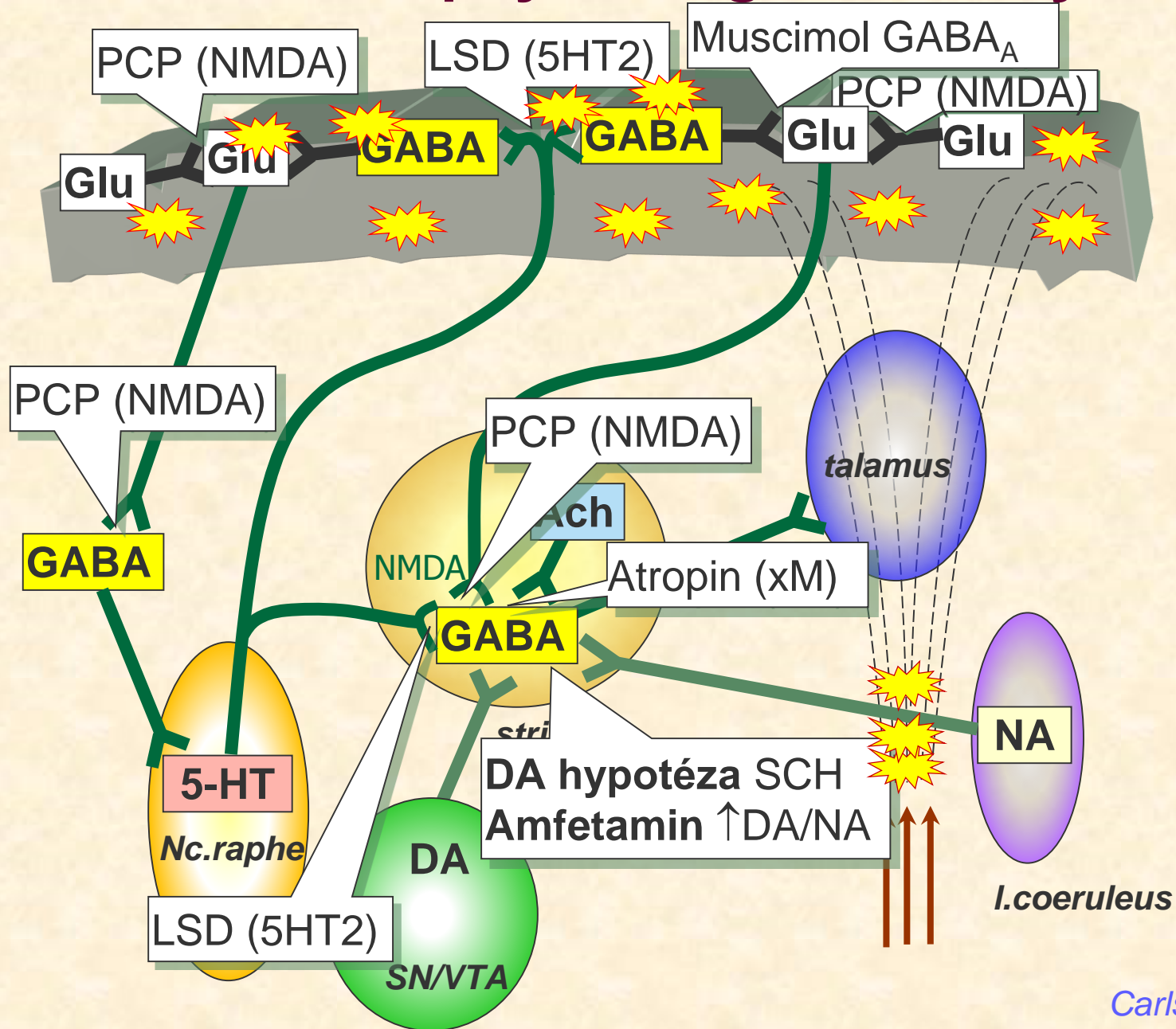


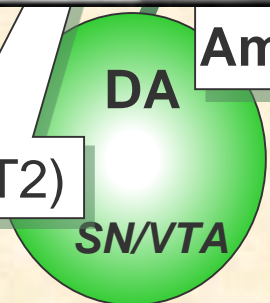
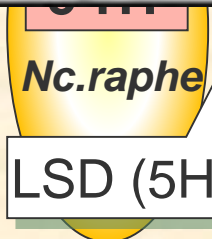
Arvid Carlsson

Potenciální psychotogenní dráhy



Potenciální psychotogenní dráhy



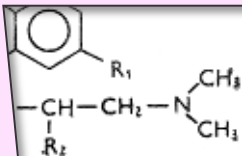


Amfetamin ↑DA/NA



antipsychotické

DOPA



M

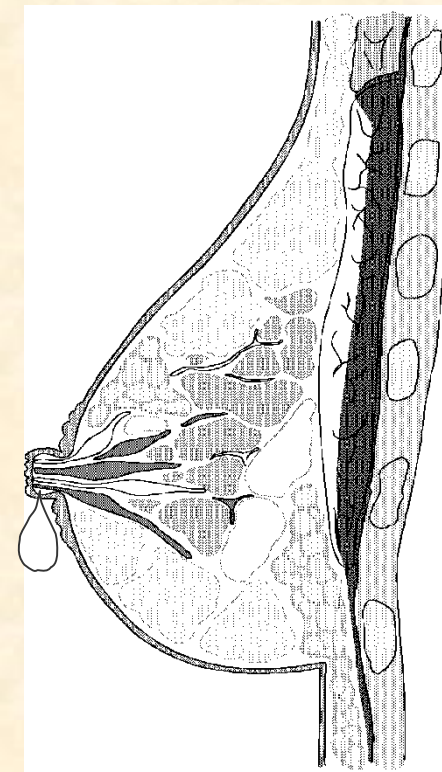
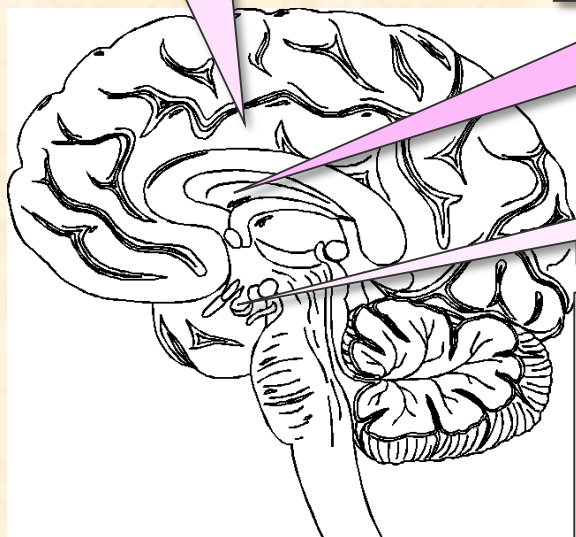
Parkinsonské

D-receptor

↑PRL

anticholinergní:

- sucho v puse
- ↓akomodace
- Retence moči
- GIT





První generace
antipsychotik

X

Druhá generace
antipsychotik



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

European Journal of Pharmacology 502 (2004) 109–116

ejp

www.elsevier.com/locate/ejphar

The effect of tryptophan depletion on the action of haloperidol in
MK-801-treated rats

Věra Bubeniková^{a,*}, Jiří Horáček^{a,b}, Jiří Kožený^{a,b}, Veronika Platilová^a, Lucie Závěšická^a,
Tomáš Páleníček^{a,b}, Cyril Höschl^{a,b}

^aPrague Psychiatric Center and Center of Neuropsychiatric Studies, 181 03-Prague 8, Czech Republic

^b3rd Faculty of Medicine, Charles' University, 100 00-Prague 10, Czech Republic

Received 10 May 2004; received in revised form 13 August 2004; accepted 20 August 2004
Available online 19 September 2004

Abstract

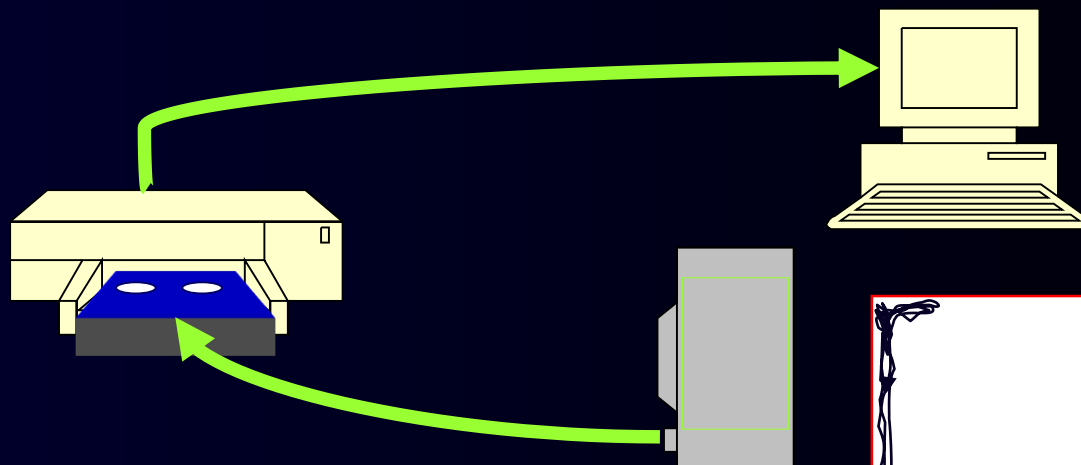
We investigated the effect of tryptophan depletion (tryptophan-free mixture) on locomotor activity in an animal model of schizophrenia, induced by acute administration of 5R,10S-(+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]-cyclohepten-5,10-imine hydrogen maleate (MK-801), and the influence of the tryptophan-free mixture on the action of the typical antipsychotic haloperidol. Male rats were pre-treated with haloperidol 60 min after receiving the tryptophan-free mixture (or water). We measured total distance travelled in an open field during a 90-

Aripiprazol

Třetí generace
antipsychotik?

▶ D₂, D₃, 5HT_{1A}; X 5HT_{2A}

Metodika



Lokomoční aktivita

EthoVision (Noldus)

box (68 cm x 68 cm x 30 cm).

Pozorování 90 min.

0min

60 min

120 min

215 min



video tracking (90 min)

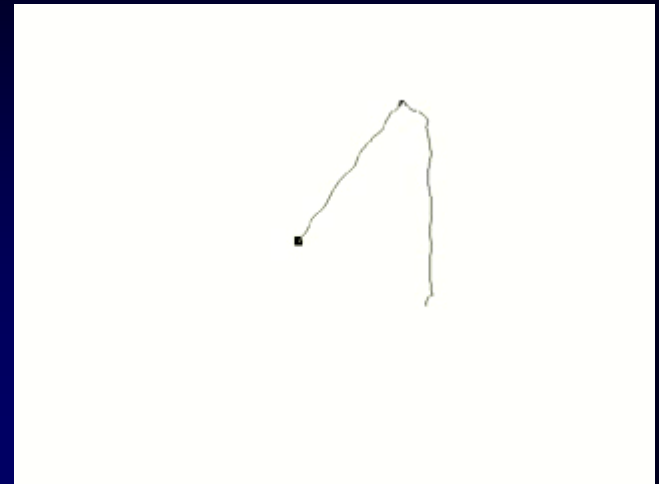
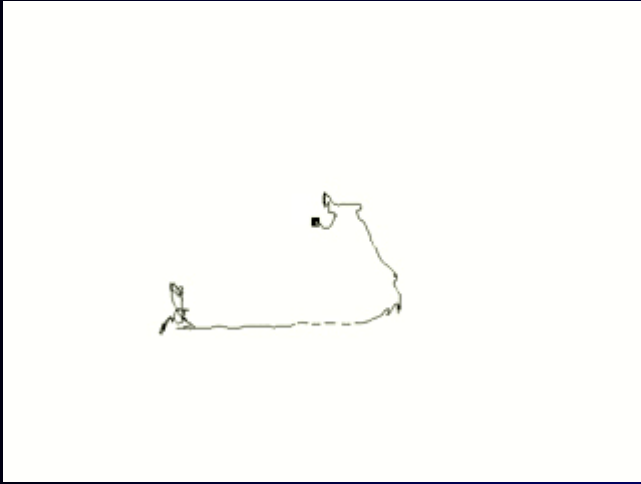
groups	p.o.	s.c.	i.p
Voda/sol.NaCl	Voda	-	sol.NaCl
Trp-/sol.NaCl	Trp-	-	sol.NaCl
Voda/MK-801	Voda	-	MK-801
Trp-/MK-801	Trp-	-	MK-801
Voda/hal/MK-801	Voda	Haloperidol	MK-801
Trp-/hal/MK-801	Trp-	Haloperidol	MK-801

Shapiro-Wilkov test
t-test

Voda/sol.NaCl

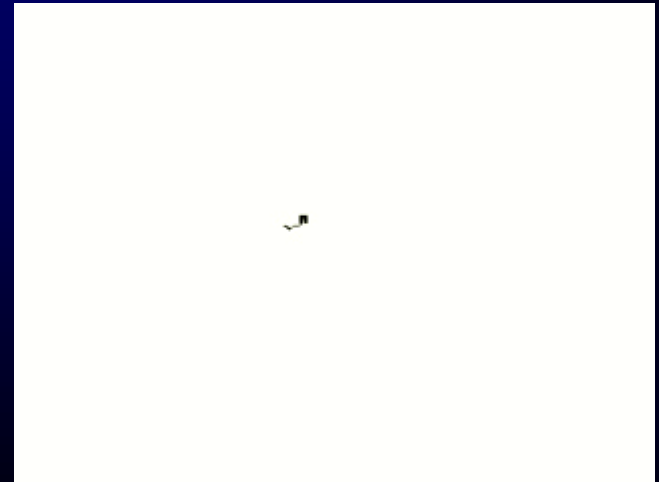
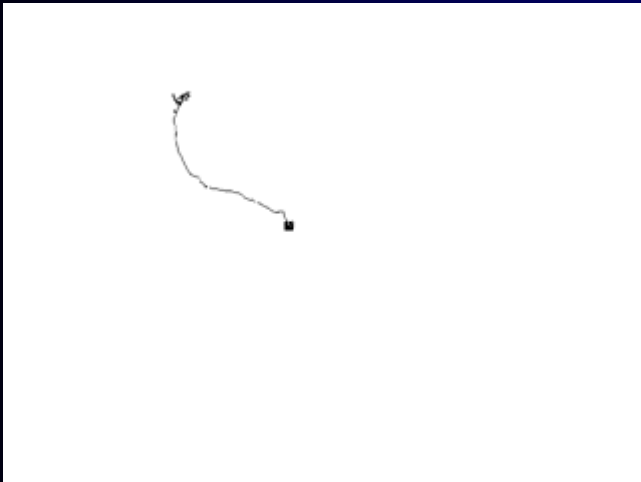
Výsledky

Voda/MK-801

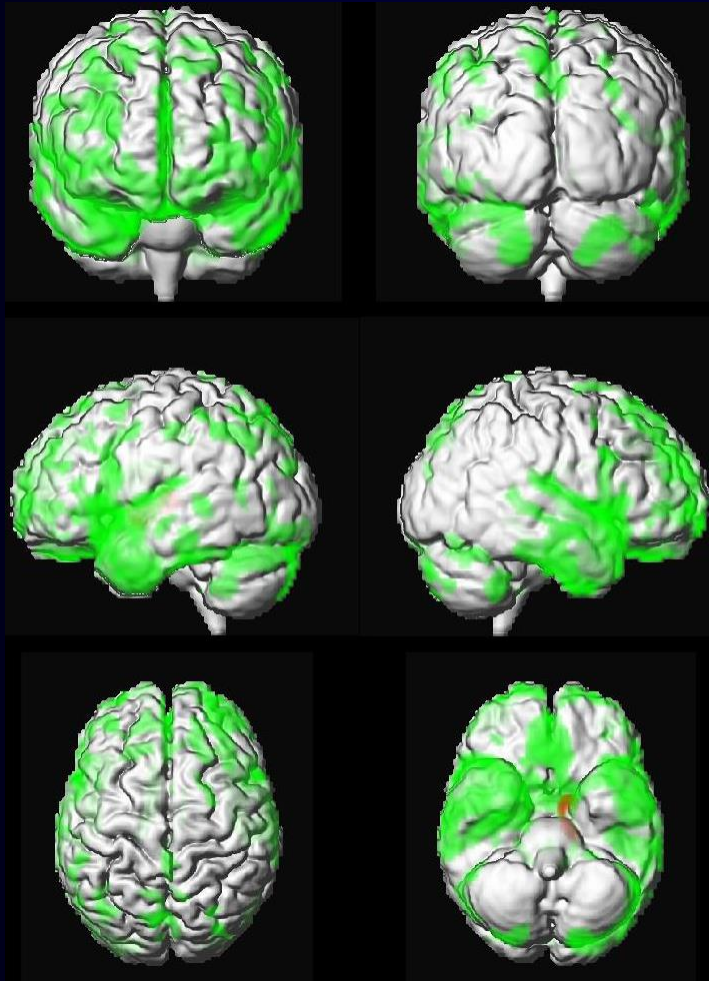


TRP- /hal/MK-801

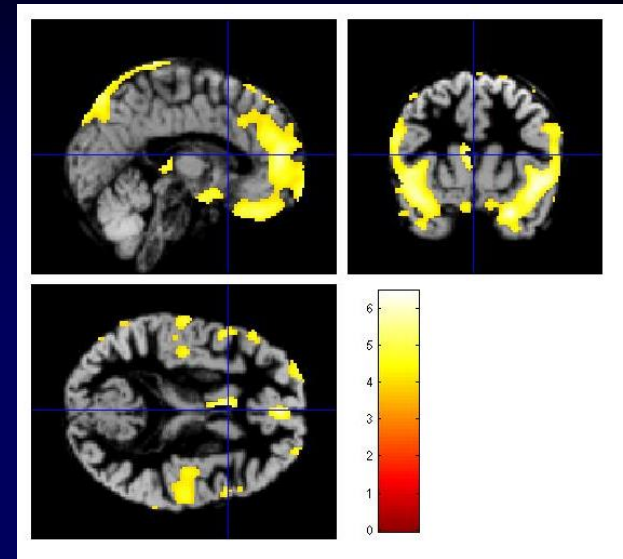
Voda/hal/MK-801



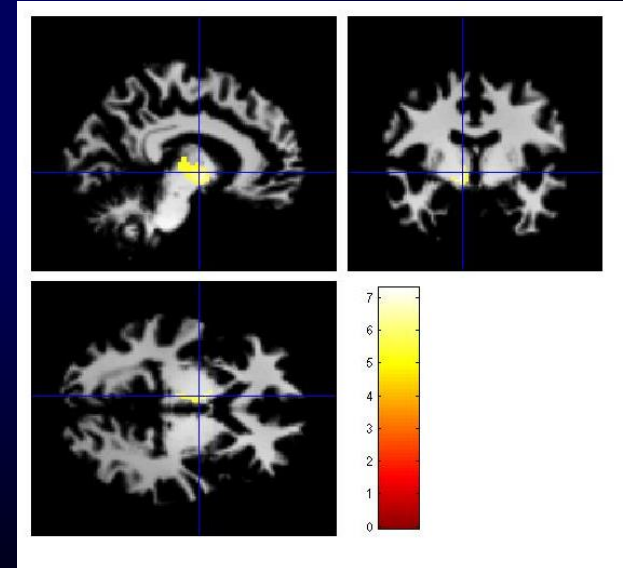
VBM (voxel-based morphometry)



Snížení
GM u SCH



Zvýšení
GM u SCH



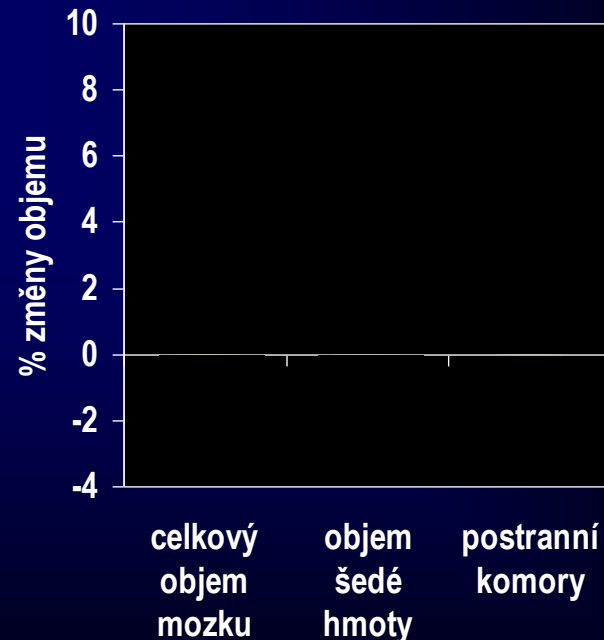
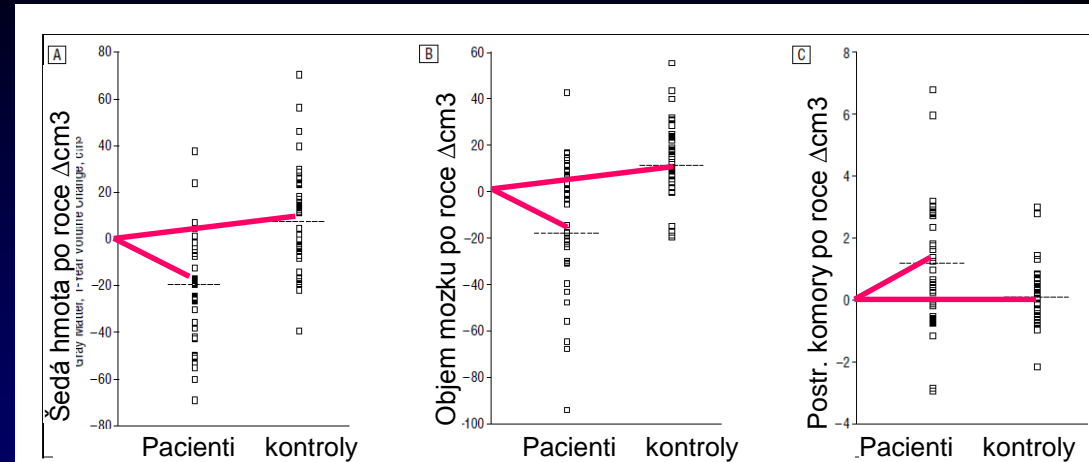
52 = SCH, 44 = Kontroly:

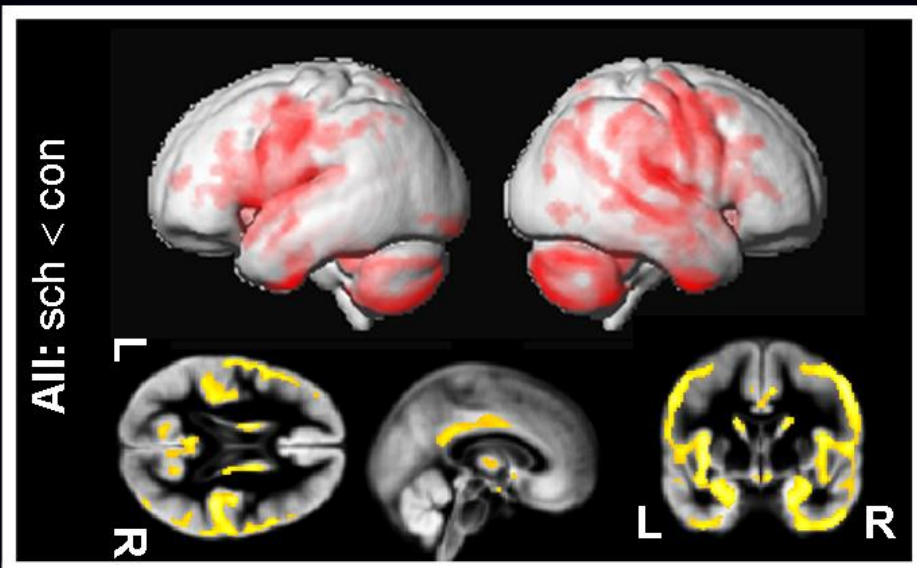
Optimalizovaný VBM: 1.5 3T Siemens, MP-RAGE, 1 mm isovoxely, SPM5, modulovaný, normalizovaný 10 mm, $p < 0.001$ FDR (korekce falešně pozitivních nálezů)

Horáček J and Španiel F, Prague Psychiatric Center 2007.

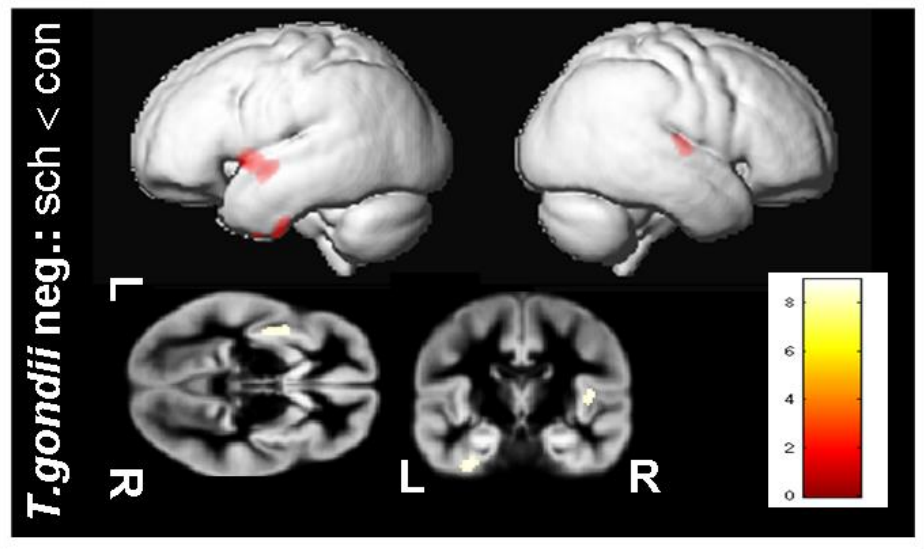
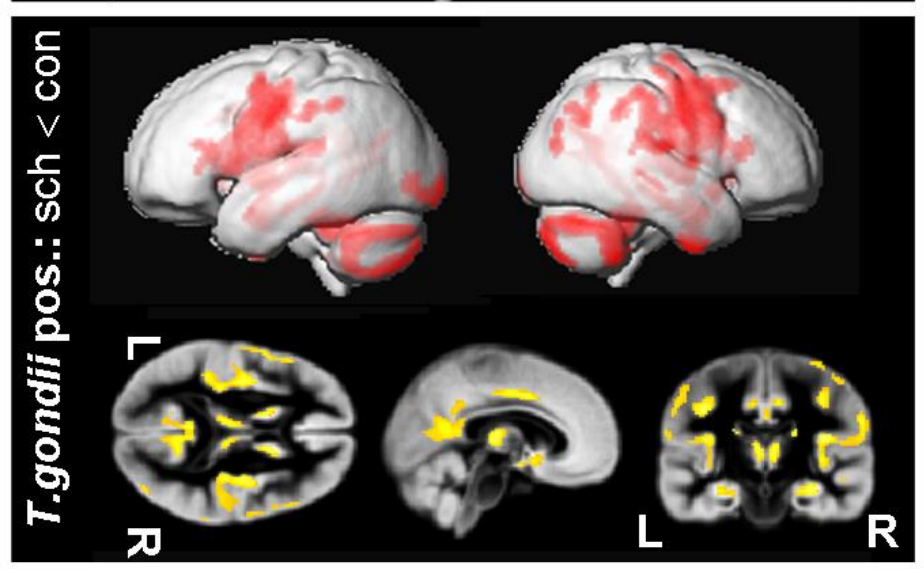
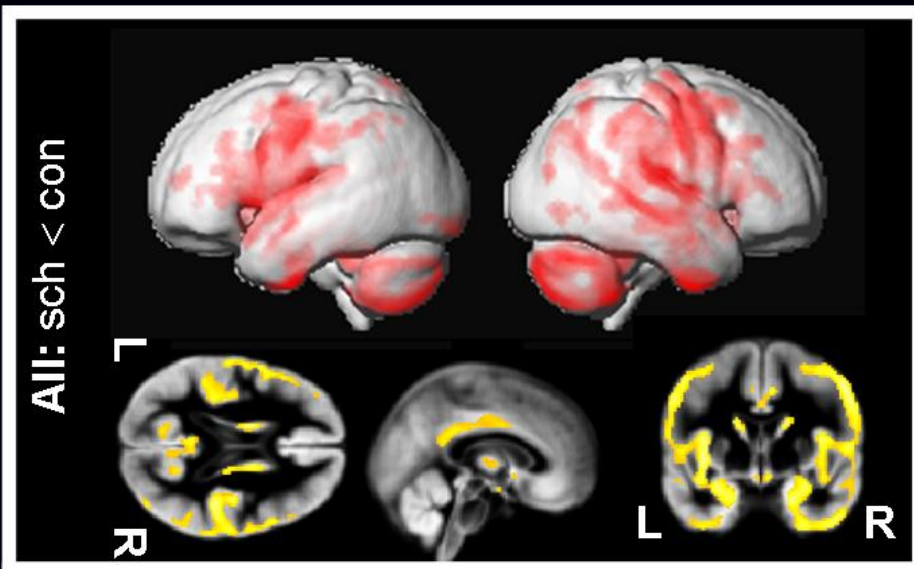
Změny objemu mozku u první epizody po ročním sledování

- První epizoda schizofrenie (n=34) a odpovídající zdravé kontroly (n=36)
- MRI měření na počátku a po 1 roce
- Oproti kontrolám u pacientů došlo k **signifikantní redukci šedé hmoty a rozšíření postranních komor**
- Redukce celkového objemu šedé hmoty významně korelovala s výsledným stavem a nezávisle také s vyšší kumulativní dávkou antipsychotik





Regionální redukce objemu šedé hmoty u schizofrenie u celého souboru, *T. gondii* (TG) pozitivní a *T. gondii* negativní subjekty. Signifikantní nálezy ($p \leq 0.05$, FWE, cluster ≥ 50 voxelů) jsou zobrazeny na ad hoc specifickém 3D templátu a zprůměrovaných řezech. **Legenda:** L či R, levá či pravá hemisféra; *sch* či *con*, schizofrenie či kontrolní subjekty.

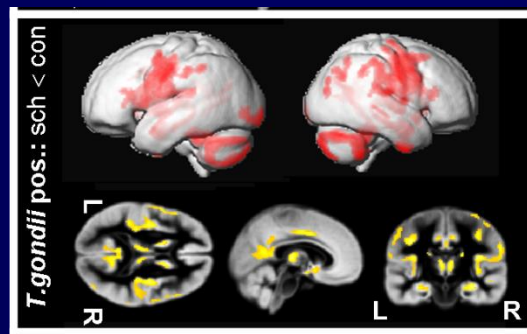
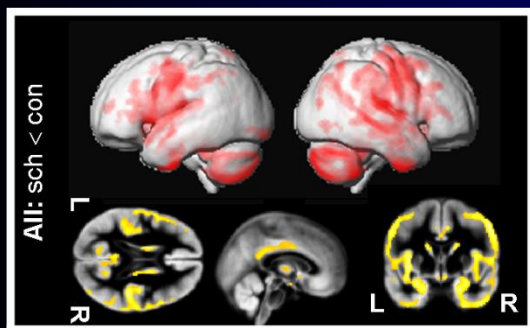


SCH soubor:
 GM $TG+ < TG-$: bilat. nc caudatus, stř. cingulum, thalamus, okcipitální kůra a levé cerebellum.
 GM $TG+ > TG-$: 0
Kontroly:
 GM $TG+ < TG-$: 0
 GM $TG+ > TG-$: 0

Regionální redukce objemu šedé hmoty u schizofrenie u celého souboru, *T. gondii* (TG) pozitivní a *T. gondii* negativní subjekty. Signifikantní nálezy ($p \leq 0.05$, FWE, cluster ≥ 50 voxelů) jsou zobrazeny na ad hoc specifickém 3D templátu a zprůměrovaných řezech. **Legenda:** L či R, levá či pravá hemisféra; sch či con, schizofrenie či kontrolní subjekty, sloupec v pravém dolním rohu jsou T hodnoty pro řezy.

Souhrn: latentní toxoplazmóza →
redukce šedé hmoty u SCH, ale
nikoli u kontrol

Lokální maxima redukce šedé hmoty
odpovídají předchozím studiím
u schizofrenie (Fornito et al. 2009; Glahn et al. 2008)



T. gondii může být na pozadí některých
(ne-li všech) rozdílů v morfometrii šedé
hmoty u SCH

ORIGINAL INVESTIGATION

Latent toxoplasmosis reduces g
but not in controls: Voxel-based

JIRI HORACEK^{1,2}, JAROSLAV FLEGR³, JA
FILIP SPANIEL^{1,2}, TOMAS NOVAK¹, MA
VERA BUBENIKOVA-VALESOVA¹, DAVID
CYRIL HÖSCHL^{1,2}

¹Prague Psychiatric Centre, ²3rd Medical Faculty and ³1
Czech Republic, and ⁴Institute for Clinical and Experim

Abstract

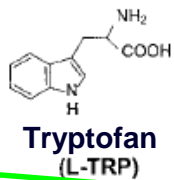
Objectives. To address the role of latent *T. gondii* infectio
on brain morphology. **Methods.** An optimized voxel-b
analysis of variance with diagnosis and seropositivity
controls (13 *T. gondii* positive). **Results.** Grey matter (G
controls in the cortical regions, hippocampus and in th
tion of GM volume in *T. gondii* positive comparing w
gulate, thalamus and occipital cortex and in the left ce
differ in any cluster. Among participants seropositive
located in the same regions when comparing the entir
The differences between *T. gondii*-negative patients and
Our study is the first to document that latent toxopla

Keywords: Schizophrenia, *Toxoplasma gondii*, latent
(VBM)

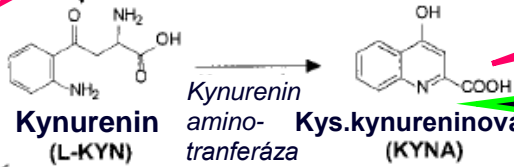
TOXO → IFN-γ →
↑ IDO

SCH → ↑ TDO

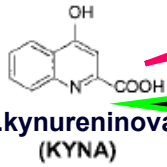
TOXO → IFN-γ → ↑
kyn-3-hydroxyláza
(KMO)



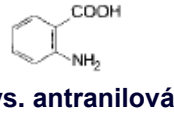
Tryptofan/indolamin 2,3,-dioxygenáza
Formamidáza



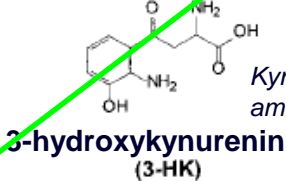
Kynurenin amino-
tranferáza



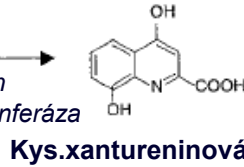
Kynurenináza



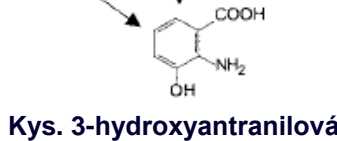
Kynurenin 3-
hydroxyláza **KMO**



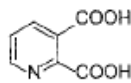
Kynurenin amino-
tranferáza



Kynurenináza



Oxygenáza
kys. 3-hydroxyantranilové



Fosforibosyltransferáza
kys. chinolinové

NAD⁺

Antagonista NMDA
+ α2 N rec.

TOXO: 7x KYNA u
myši (Schwarcz, 2007)

Agonista NMDA +
neurotoxická

(Wilke et al. 1996, Suzuki et al. 2005, Fernandes et al. 2010, Nagineni et al. 1996; Silva et al. 2002)

SCH

T.gondii

Terapeutické implikace

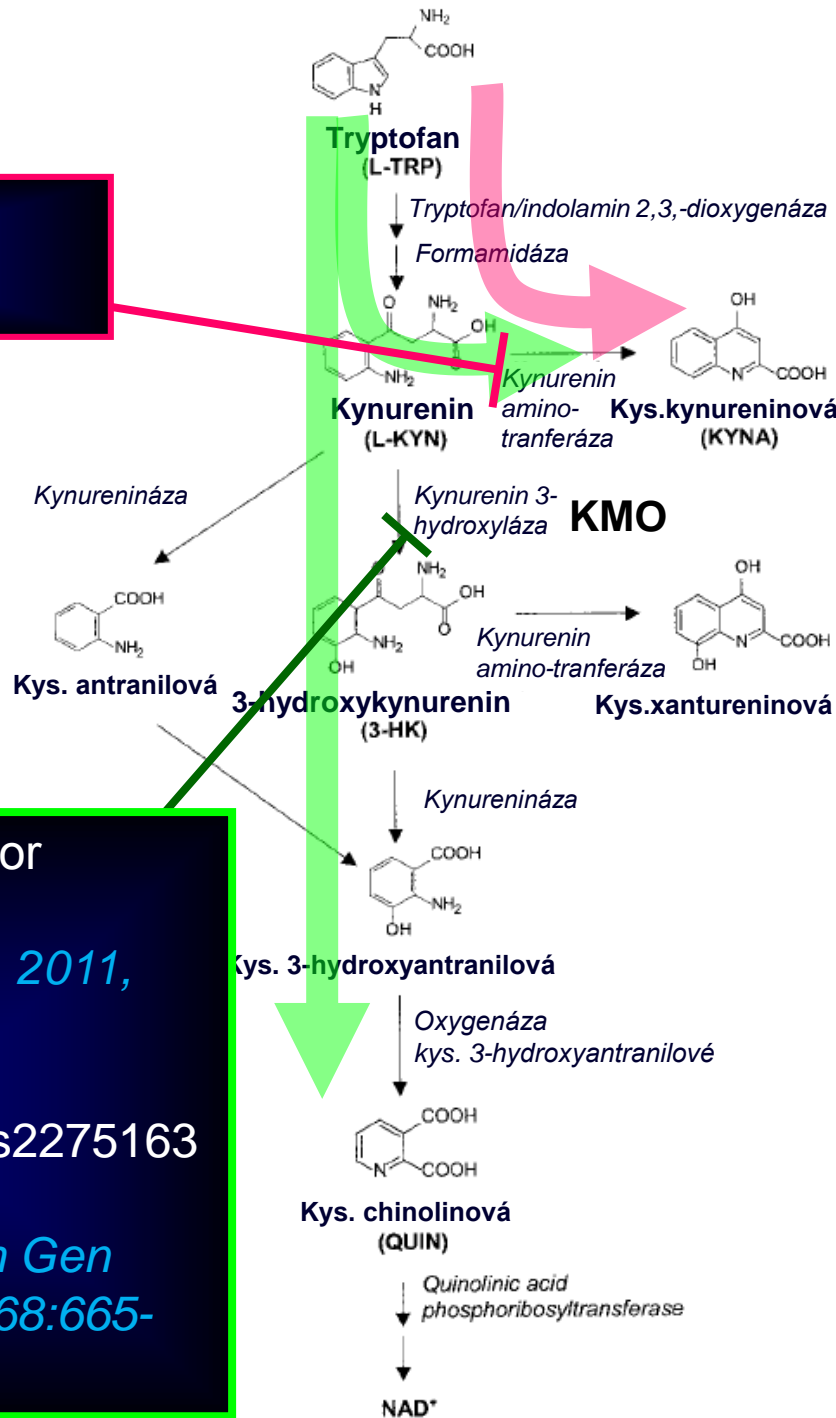
KAT II inhibitory
(Pellicciari, 2006).

„JM6“ KMO inhibitor

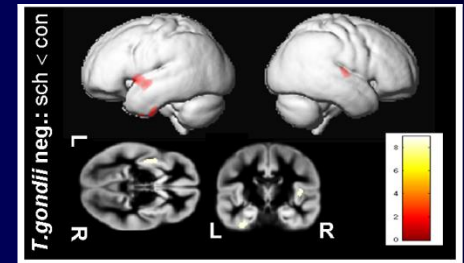
Zwilling et al. *Cell*. 2011,
145:863-74.

mRNA and SNP rs2275163

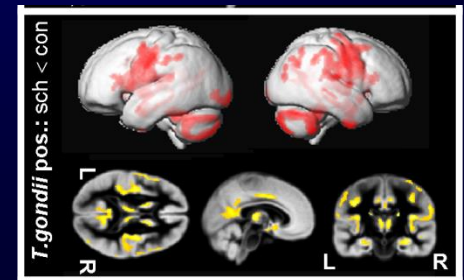
Wonodi et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2011, 68:665-674.



T.gondii seronegat. SCH
→ „čistě“ psychotická



T.gondii seroposit. SCH
→ morfol. deficit



QUIN je v **CSF** a v mozku zvýšen u:

Trauma	+++	N
Ischémie	++	N
Jaterní selhání	+	
Meningitis	+++	N
LE	++	N
AIDS demence	++++	++
RS	++	N
SCH	(+)	+

Přehled viz Šťastný et al. 2005

- Pre-/po
- Kys. ch
- QUIN je
- dioxige
- QUIN je
- QUIN je

velice zvýšen při mozkové infekci

faktor SCH

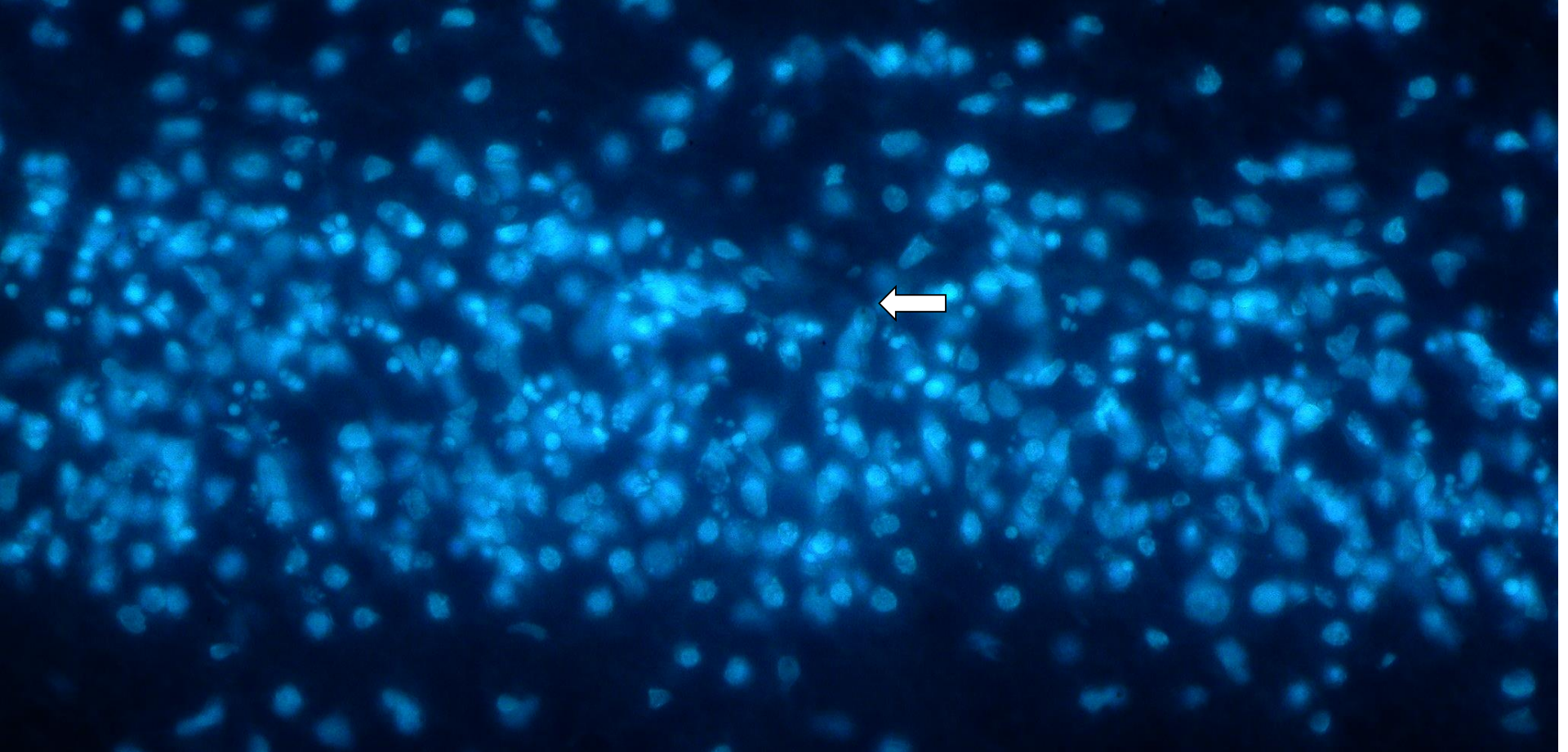
imunitní odezvy

n 2,1-

(notka)

Díky IFN- γ v aktivovaných astrocytech

Skuba et al. 2004



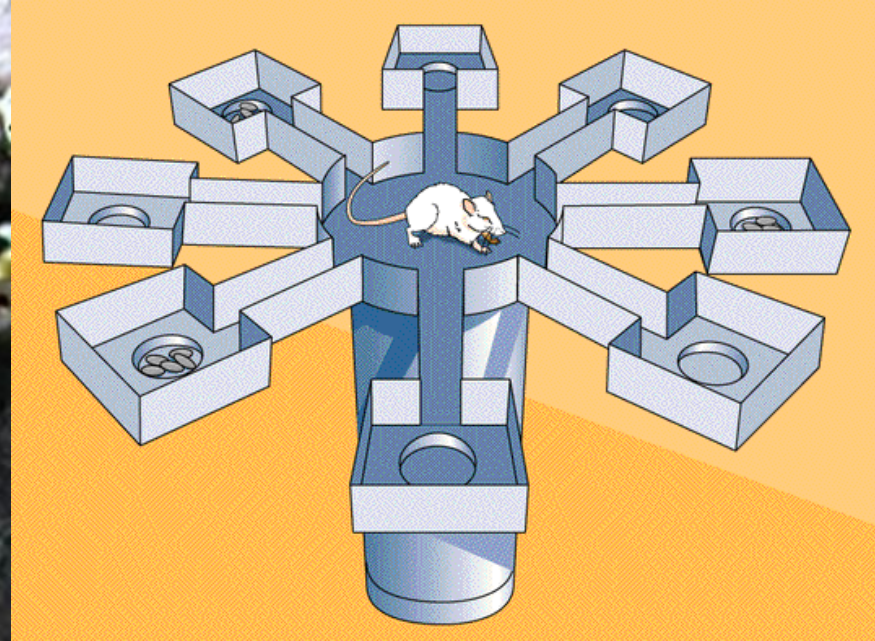
Gyrus dentatus 24h po podání kyseliny chinolinové (250 nmol, i.c.v.). Jádra nervových buněk jsou heterochromatická, některá v časně fázi extinkce. Barveno DAPI, která označuje DNA.



For disconnection and executive function
click here

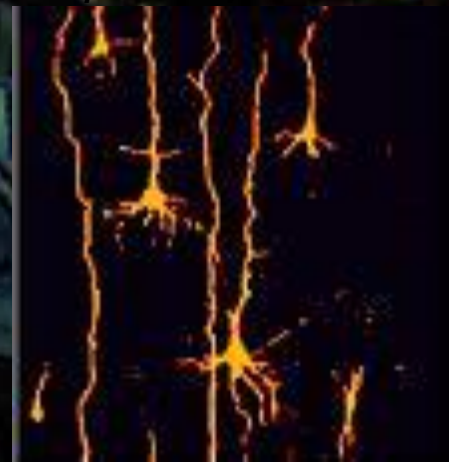
Gyrus dentatus 24h po aplikaci NaCl. Jádra nervových buněk vykazují rovnoměrně distribuovaný chromatin

Bubeníková, Prague Psychiatric Centre, 2004



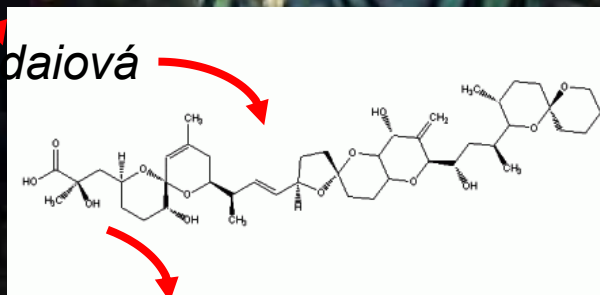
Selhávání v radiálním bludišti

Úbytek CA1-bb
hipokampus



Halichondria okadaei

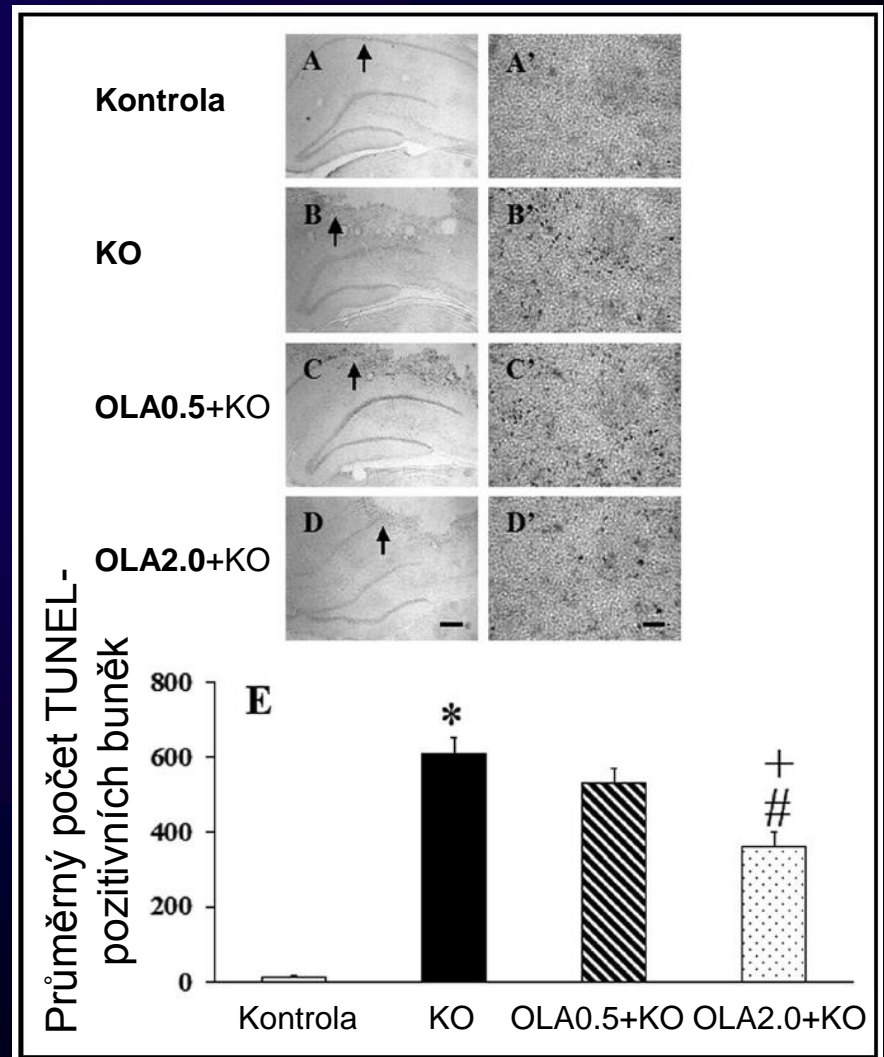
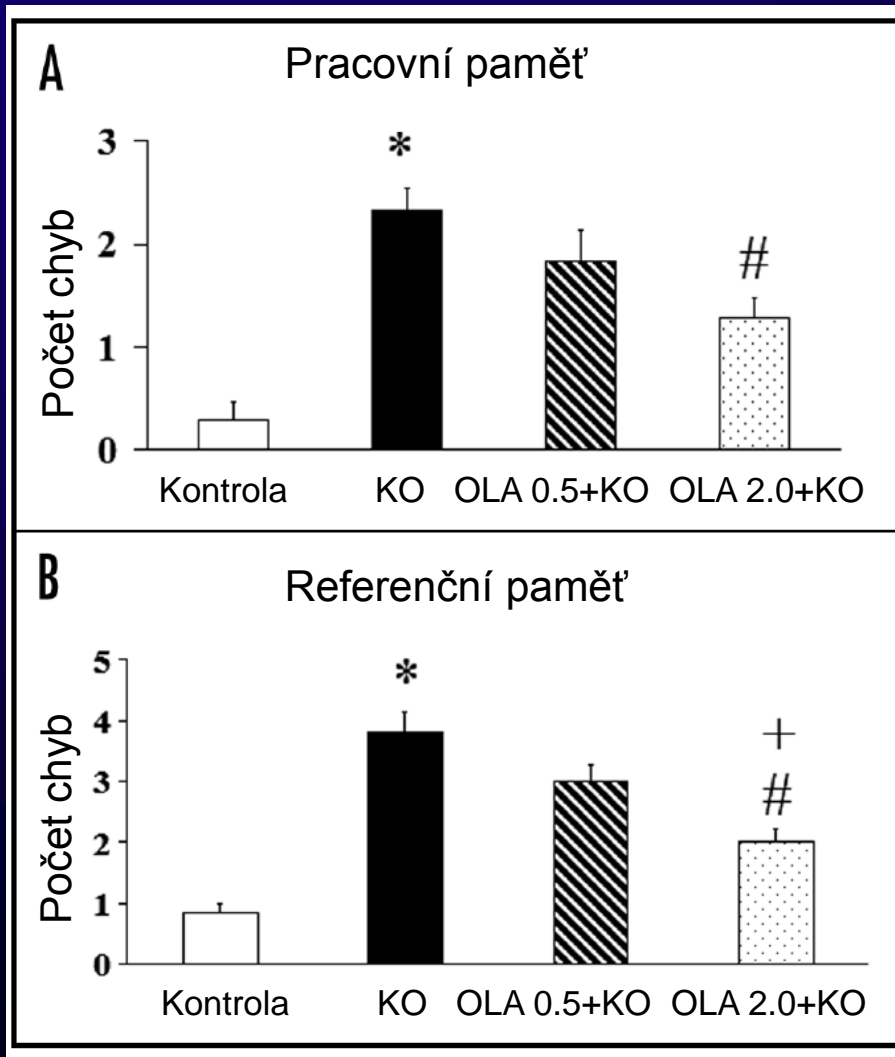
Kys. okadaiová



Otravy ústřicemi

= inhibitor proteinfosfatáz (PP1 a 2), tumorigen, neurotoxická

Blokáda neurotoxicity (vyvolané kys. okadaiovou) olanzapinem a jeho účinek na paměť



Oblasti neurokognitivního narušení u schizofrenie

- **Rychlost zpracování informací**
- **Pozornost a bdělost**
- **Pracovní paměť**
- **Slovní učení a paměť**
- **Zrakové učení a paměť**
- **Uvažování a řešení problémů (exekutivní funkce)**
- **Sociální kognice**

SOUHRN

1. **Schizofrenie** je neurovývojový **diskonekční syndrom** (porucha zpracování informací), provázený **ztrátou objemu šedé hmoty**
2. Morfologické změny u sch jsou výsledkem **genetické vulnerability** a **faktorů prostředí** (infekce)
3. Morfologické změny **se zvětšují s časem**
4. Tato **progrese může být zmírněna některými antipsychotiky**, zvláště druhé (třetí?) generace (AP2G)
5. Pre-/post natální **infekce** (imunostimulace) může **narušit glutamátergní** systém, což částečně vysvětluje její patoplastický vliv na schizofrenii.
6. Různé **terapeutické modality** cílí na **kognici**
7. Společným cílem různých potenciálních léků na kognici u schizofrenie je **glutamátergní** systém (cestou nikotinových, muskarinových, dopaminových D1, glutamátových AMPA a NMDA receptorů atd.)

Schizofrenie jako porucha zpracování informací

Cyril Höschl

www.hoschl.cz



National Institute of Mental Health, Klecany
& Charles University, 3rd Medical Faculty, Prague, Czech Republic



ACADEMIA
MEDICA
PRAGENSIS



NIMH