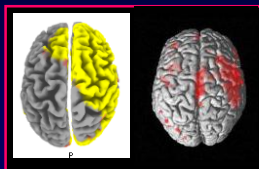
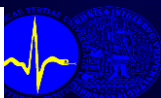


Neurobiologické poklady psychopatologie: od spekulace k modelu a jeho testování



J. Horáček

Národní ústav duševního zdraví a 3. LF UK



Validita modelů duševních poruch

- 1) **Konstrukční validita** - reprodukce faktorů (etiologie), které vedou k nemoci
- 2) **Fenomenologická validita** – modelování příznaků nemoci
- 3) **Predikční validita** – predikce odpovědi na již dostupnou terapii

(Wilner 1991)

1) ANIMÁLNÍ MODELY

2) LIDSKÉ MODELY

Mechanismy animálních modelů schizofrenie

- 1. Farmakologické modely** (D - agonisté, NMDA antagonisté, 5-HT_{2A} agonisté.....)
- 2. Neurovývojové modely** (léze ventrálního hipokampu)
- 3. Genetické modely** (transgenní potkani)

1) ANIMÁLNÍ MODELY

„....nezáleží na tom, kolikrát se potkana zeptáte, stejně vám neřekne, že se proti němu ostatní potkani nebo lidé spiklí“.

Kornetsky, 1977



Animální modely schizofrenie

Klin. příznaky schizofrenie

Pozitivní příznaky

Stereotypie

Vulnerabilita na stres

Deficit inf.processingu

Kognitivní deficit

Sociální stažení

Animální behaviorální proměnné

Indukovaná hyperlokomoce

Stereotypie

Stresová hyperlokomoce a freezing

Senzorimotor. gating (PPI, P50)

Porucha v testech orientace a paměti

Deficit v sociální interakci

Stereotypie

Člověk s SCH:

Motorické stereotypie (Bleuler, 1911)

Perseverace v kognitivních testech (Frith a Done, 1983)

Potkan

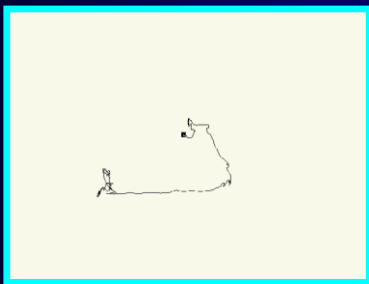
Motorické stereotypie po D-agonistech a NMDA antagonistech (Randup, 1967)

Perseverace v testech 2 volby (Ridley, 1988)



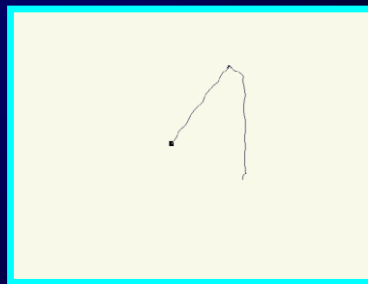
Horáček, 2010

Hyperlokomoce v otevřeném poli



Voda+NaCl

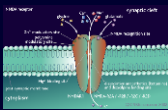
90 min.



Voda+MK-801 (0.3 mg/kg)

90 min.

Horáček, 2010



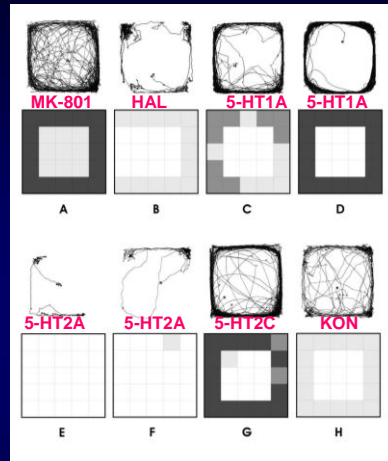
NMDA models: face and predictive validity

REVIEW ARTICLE

Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs and the Neurobiology of Schizophrenia

Jiri Horacek,^{1,2,3} Vera Bubnikova-Valesova,¹ Milan Kepceck,^{1,2} Tomas Palenicek,^{1,2,3} Calvina Dvorský,^{1*} Pavol Mator,^{2*} and Cyril Höschl^{1,2*}

1 Prague Psychiatric Centre, Prague, Czech Republic
 2 Centre of Neuropsychiatric Studies, Prague, Czech Republic
 3 3rd Medical Faculty of Charles University, Prague, Czech Republic



HORACEK, Jiri et al.: CNS Drugs 2006, vol. 20, no. 5, p. 389-409.

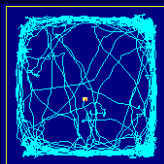
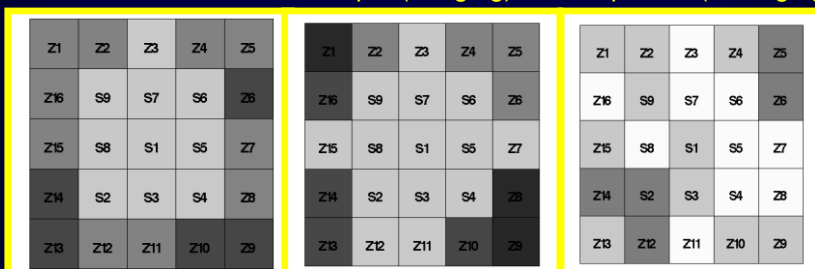
VALESOVA, VOTAVA, PALENICEK, HORÁČEK: Neuropharmacology 2007, vol. 52, no. 4., p 1071-1078.

BUBENIKOVÁ, HORÁČEK et al. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2005, vol. 80, no. 4, p. 591-596

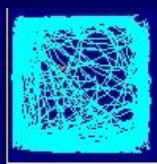
Kontrola

Clozapin (5 mg/kg)

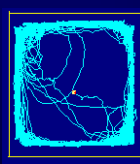
Haloperidol (0,1 mg/kg)



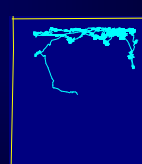
Kontrola



MK-801

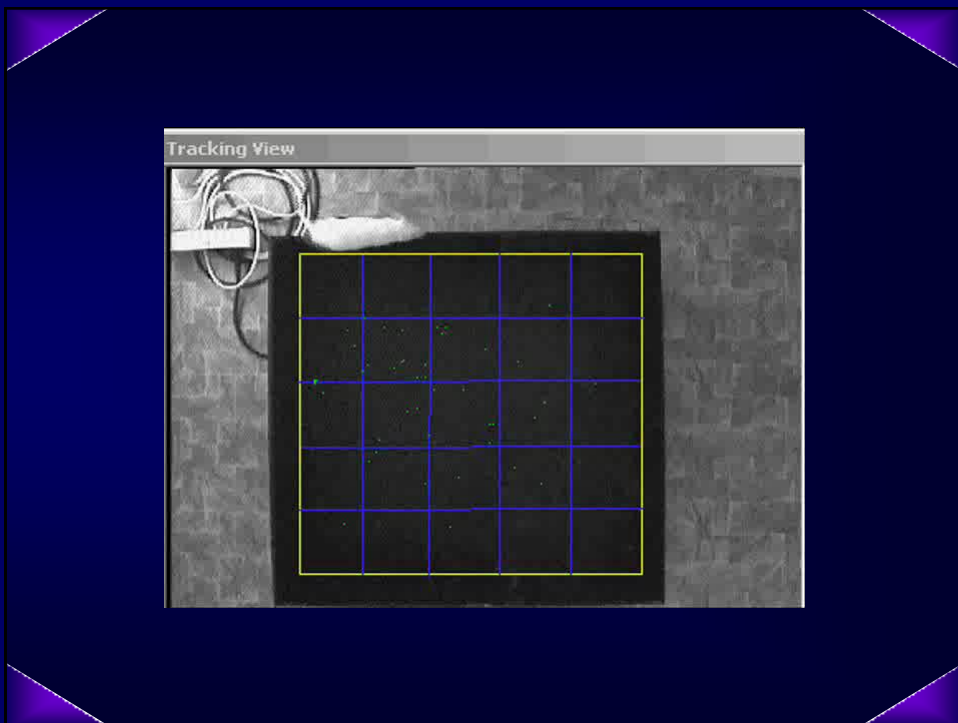


Clozapin



Haloperidol

Bubniková, Palenicek, Horacek, 2008



Schizofrenie jako porucha filtrace informací (gating)

Schizofrenie - porucha pozornosti *(Bleuler, 1911)*

Neschopnost správně filtrovat irelevantní stimuly z okolí - gating

Zaplavení informacemi *(McKiney, 1988)*

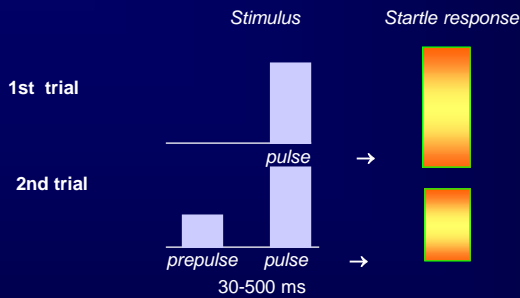
Kognitivní fragmentace *(Kornetsky, 1977)*

→ **Prepulse inhibition** *(Swerdlov, 1994)*

→ **Latent inhibition** *(Feldon, 1992)*

Horáček, 2002

Prepulzní inhibice úlekové reakce-PPI



Úleková reakce

je inhibována předchází-li silnému (úlekovému) stimulu slabý prestimulus

Human testing of accustic startle response (Swerdlow et al. 2001)

background white noise 70 dB

prepulse	interval	pulse	startle response	registration
86 dB	100 ms	118 dB	eye blinck	EMG
20ms		40 ms		<i>m. orbicularis oculi</i>

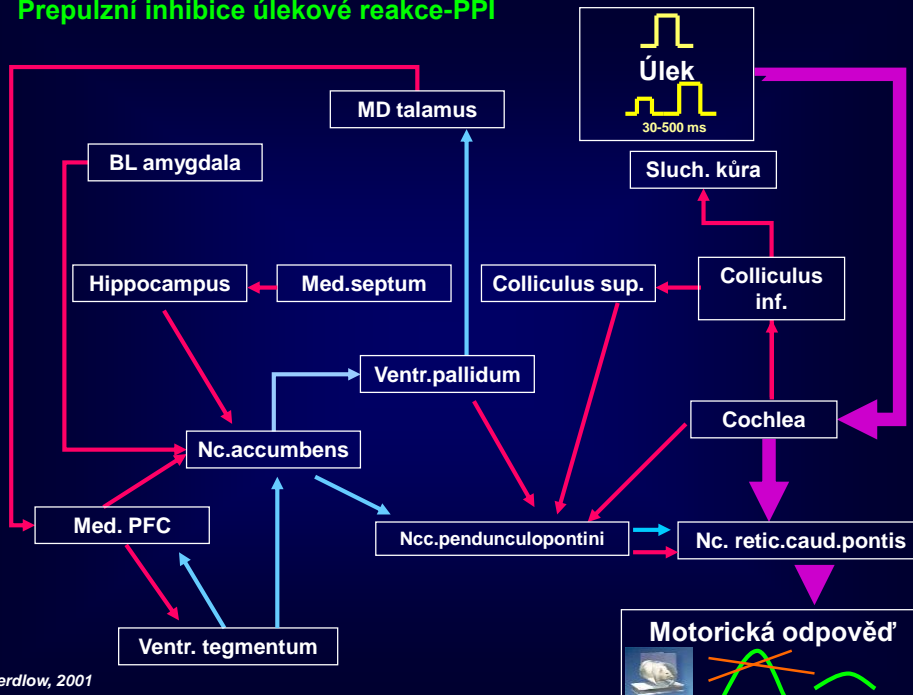
Animal testing of accustic startle response

background white noise 70 dB

prepulse	interval	pulse	startle response	registration
75-80 dB	20-100 ms	120 dB	body flinch	piezoelectric accelerometer
20 ms		30 ms		



Prepulzní inhibice úlekové reakce-PPI



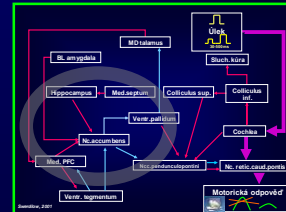
Prepulzní inhibice úlekové reakce-PPI

PPI je vlastní všem savcům včetně lidí

(Swerdlov, 1994)

Snížení PPI:

- nemocní se schizofrenií
(Braff et al., 1978; Braff et al., 1992; Grillon et al., 1992)
- laboratorní zvířata po D agonistech, a NMDA antagonistech
- mateřská deprivace, sociální izolace
- léze kortiko-striato-talamických okruhů
(Bubeníková, 2006)



Vliv antipsychotik na PPI

Indukce ↓PPI	D-agonisté	5-HT2 agonisté	NMDA-antagonisté	Sociální izolace	Schizofrenie
Terapie					
Klasická NL	ANO	Spiše NE	Některá	ANO	ANO
Atypická antipsychotika	ANO	Některá	ANO	ANO	ANO
Selektivní D2 antagonisté	ANO	NE	NE	ANO	ANO
Další testované látky bez AP efektu	NE	ANO	ANO?	ANO?	NE

(Geyer, 2001)

Mechanismy animálních modelů schizofrenie

1. **Farmakologické modely** (D - agonisté, NMDA antagonisté, 5-HT_{2A} agonisté.....)
2. **Neurovývojové modely** (léze ventrálního hipokampu)
3. **Genetické modely** (transgenní potkani)

Horáček, 2010

Farmakologické modely schizofrenie

Látka	Symptomy		Neurobiologie	Animální model
	pozitivní	negativní		
Atropin Skopolamin	+++ delirantní stav s halucinacemi amnézie	+ -	antagonismus Ach receptorů	potkani - testy učení a paměti
Amfetamin	++ psychomotorický neklid poruchy myšlení	+ sociální izolace	nepřímý agonismus DA receptorů	potkani – stereotypie perseverace agregace myší- ↓ LD50
LSD	+++ Halucinatorní stav bez poruchy vědomí	+ stažení do sebe	agonismus 5-HT₂ receptorů	potkani stereotypie (třes hlavy)
PCP, MK-801, Ketamin	+++ delirantní stav s halucinacemi poruchy paměti	++ autismus Emoční oploštění nebo indiference	antagonismus NMDA receptorů	potkani - stereotypie testy učení a paměti

(upraveno podle Benešové 2001)

Neurovývojové modely schizofrenie

Intrauterinní malnutrice (prenatální proteinová deprivace)

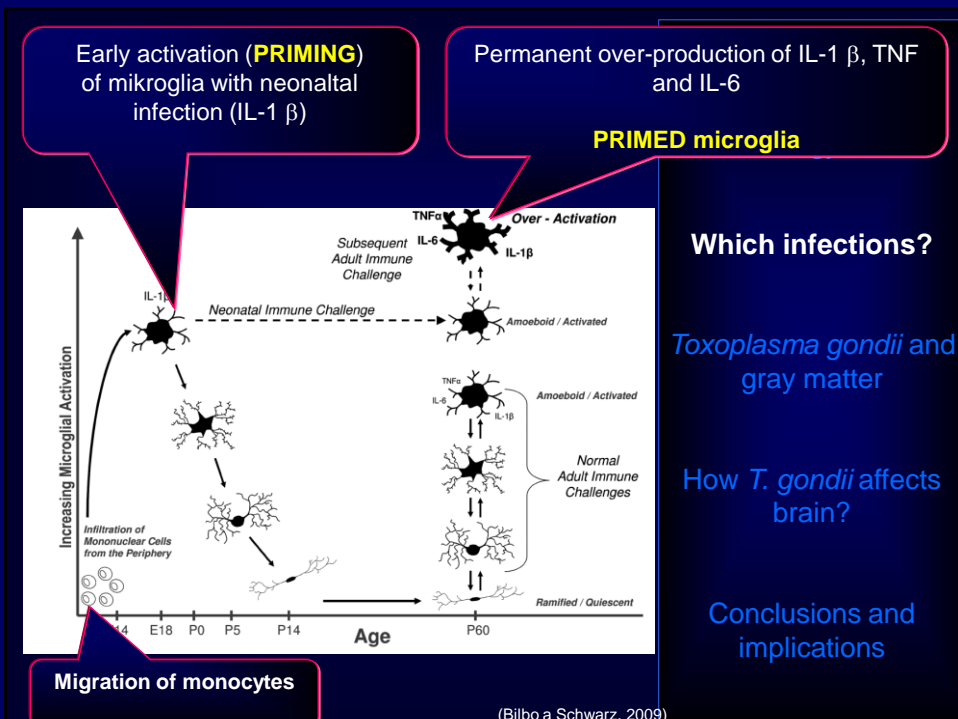
(Brown, 1996, Tonkiss a Galler, 1990)

Prenatální infekce chřipková, Borna virus, LCMV

(Cotter, 1995, Fatemi, 1999)

**Kortikální dysgeneze indukovaná RTG (Rakoicz, 1996),
mitotickým toxinem-MAM (Talamini, 1998), NOS inhibitory**

(Black, 1999).



Neurovývojové modely schizofrenie

Intrauterinní malnutrice (prenatální proteinová deprivace)

(Brown, 1996, Tonkiss a Galler, 1990)

Prenatální infekce chřipková, Borna virus, LCMV

(Cotter, 1995, Fatemi, 1999)

**Kortikální dysgeneze indukovaná RTG (Rakoicz, 1996),
mitotickým toxinem-MAM (Talamini, 1998), NOS inhibitory**

(Black, 1999).

Časný stres

Maternální separace - do 21 dne (před odstavením) *(Liu, 1997)*

Sociální izolace (Harlow, 1950) - od 21 dne (po odstavení)

(Wilkinson, 1994)

Neurovývojové modely schizofrenie II.

Časný stres

Maternální separace - do 21 dne (před odstavením)

(Liu, 1997)

Sociální izolace (Harlow, 1950) - od 21 dne (po odstavení)

(Wilkinson, 1994)

Model sociální izolace

Izolovaní potkani

Pacienti se schizofrenií

↑D obratu v Nc. accumbens

Zvýšená senzitivita na amfetaminy

↑senzitivity na amfetamain

5-HT₂ stimulace (mCPP) – pozitivní příznaky

Perseverace

Perseverace v testech 2 volby

Snížení PPI

Snížení PPI

(Higgins, 1998)

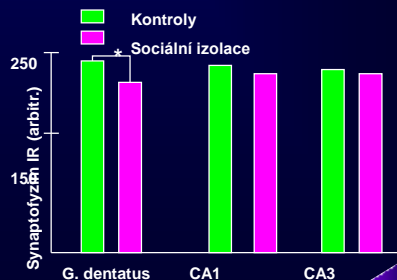
Behaviorální změny

hyperaktivita, stereotypie, ↓PPI, ↓ výkonu v tesetech orientace a paměti

Morfologické změny hipokampu

↓synaptofyzínu v GD

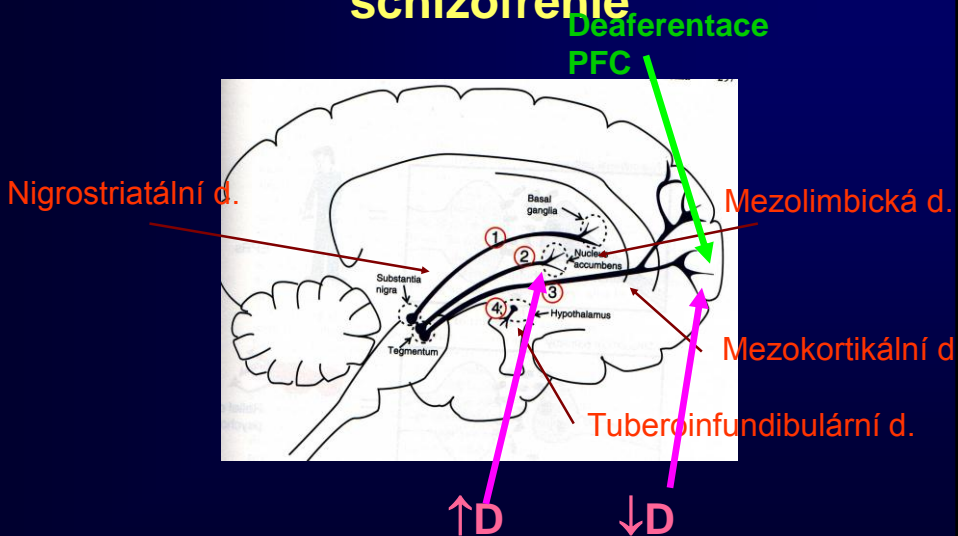
(Varty a Higgins, 1996, Robbins, 1992 Eastwood, 1996-u lidí)



Horáček, 2002

(Varty a Higgins, 1996)

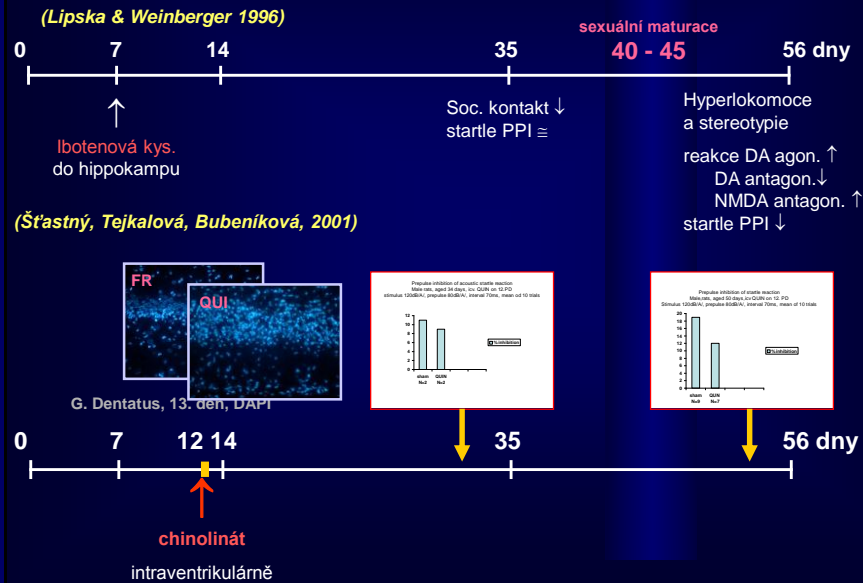
Neurovývojová (dyskonekční) hypotéza schizofrenie



(Pycoc a kol., 1980)

Neurovývojové modely schizofrenie

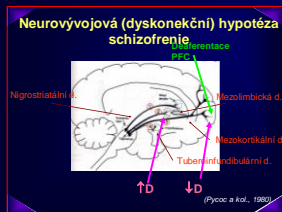
Léze ventrálního hipokampu



Neurovývojové modely schizofrenie III.

Léze ventrálního hipokampu

Dyskonekční hypotéza
Hipokampus x PFC



Senzitizace na dopamin

Rozvoj maladaptivního chování v adolescenci a dospělosti spojený s ↑dopaminu

(Lieberman, 1997, Duncan, 1999)

Antipsychotika a AMPA agonisté upravují chování po lézi V-HPC

(Lipska Weinberger, 1994, Sams-Dodd, 1997)

Horáček, 2002

Genetické modely schizofrenie

Transgenní modely: knock-out nebo knockdown myši

Dopamin:

DA transporter (DAT-KO): hyperlokomoce, stereotypie, PPI, LI, paměť

D2 a D4 knock-out: hypoaktivita

D3 + D1: hyperaktivita *(Gainetdinov a Caron, 2001)*

Glu NMDA receptory:

Knockdown **NR1** podjednotky (**NR1-KD**) *(Mohn, 1999)*

Knock-out **NR2A** podjednotky *(Miyamoto, 201)*

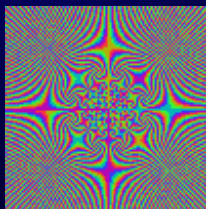
Další modely KO nebo KD:

AMPA, metabotropní Glu rec., 5-HT, DVL1, NCAM-180,

Horáček, 2002

1) ANIMÁLNÍ MODELY

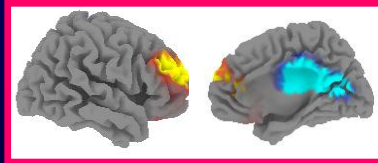
2) LIDSKÉ MODELY



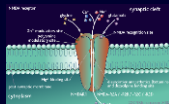
Potkan

Nemocný
člověk

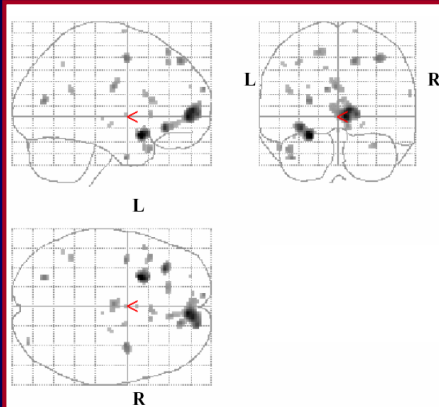
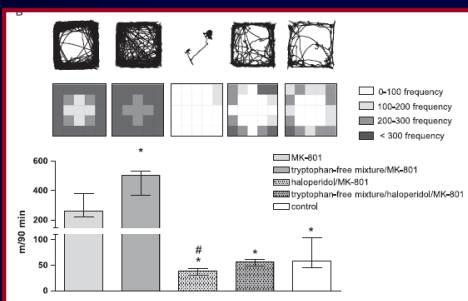
Dobrovolník



Glutamatergní teorie schizofrenie v animálním a humánním modelu
diskonekce testovaná porovnáním s populací nemocných schizofrenií
NR/8792 – 3
2006-2008



The effect of tryptophan depletion on SCH model and
brain activation measured during the Stroop test



BUBENIKOVÁ, HORACEK et al. European
Journal of Pharmacology 2004, vol. 502, no.
1-2, p. 109-116.

HORACEK, ZAVESICKA et al. Physiological
Research 2005, vol. 54, 235-244.

Fig. 1. The areas with higher BOLD fMR signal associated with the Stroop test activation in the condition of tryptophan depletion compared with control condition and with tryptophan level as the covariate (height threshold $T=3.54$, extent threshold $k \geq 5$, $p \leq 0.001$ uncorrected). R - right hemisphere; L - left hemisphere.

FARMAKOLOGICKY NAVOZENÉ PSYCHOTICKÉ STAVY

Látka	Symptomy		Neurobiologie	Animální model
	pozitivní	negativní		
Atropin Skopolamin	+++ delirantní stav s halucinacemi amnézie	+ -	antagonismus Ach receptorů	potkani - testy učení a paměti
Amfetamin	++ psychomotorický neklid poruchy myšlení	+ sociální izolace	nepřímý agonismus DA receptorů	potkani - stereotypie perseverace agregace myší- ↓ LD50
LSD	+++ Halucinatorní stav bez poruchy vědomí	+ stažení do sebe	agonismus 5-HT₂ receptorů	potkani stereotypie (třes hlavy)
PCP, MK-801, Ketamin	+++ delirantní stav s halucinacemi poruchy paměti	++ autismus Emoční oploštění nebo indiference	antagonismus NMDA receptorů	potkani - stereotypie testy učení a paměti

(upraveno podle Benešové 2001)

NMDA

AMPA

Kainát

Glutamát: ionotropní receptory ...schizofrenie

Schizofrenie: Snížení AMPA (GluR1 a GluR2) a kainátových R (Glu6 a KA2) v hipokampu schizofrenních nemocných (Gao, 2000, Eastwood, 1995, Porter, 1997)

NMDA jsou zvýšené v kortexu a putamen (Meador-Woodruff, 2000), ale mají alterované podjednotky (Akbarian, 1996),

NR3A-inhibiční podjednotka NMDA zvýšená v kortexu a talamu (Sucher, 1995)

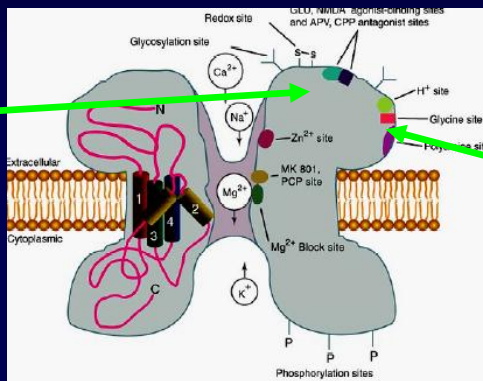


↑ NMDA v důsledku zhoršené funkce

↓ AMPA a kainátových R v důsledku zvýšení extracelulárního glutamátu (Konradi, 2003)

Glutamát: ionotropní receptory

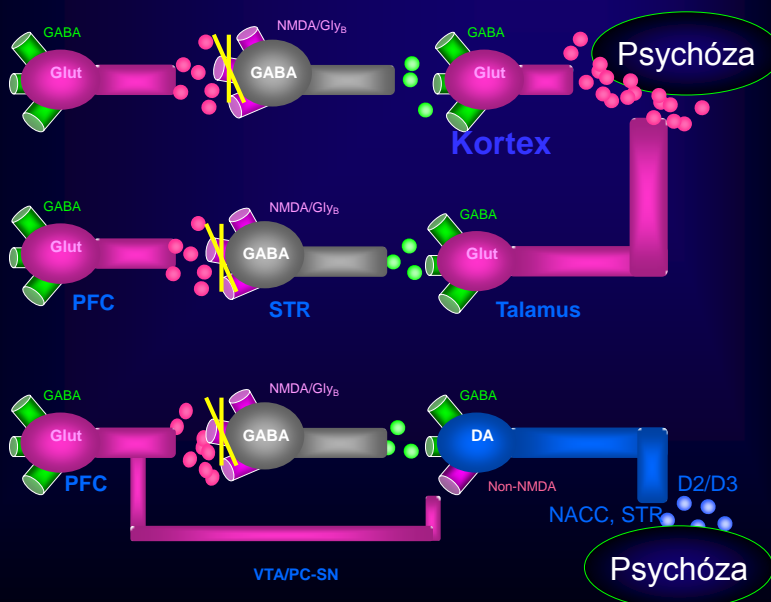
2x NR2 A-D
Váže Glu



2x NR1
Váže glycin

Celkem 8 variant
2 x Glu a 2x glycin

Hypo-hyperglutamatergní teorie schizofrenie



(Millan, 2005, Konradi 2003 a další)

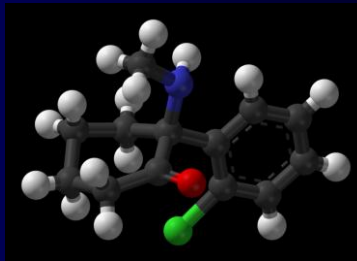
Ketamin charakteristika

Syntéza v roce 1962

Uveden na trh 1970

Derivát PCP

Blokáda NMDA kanálu



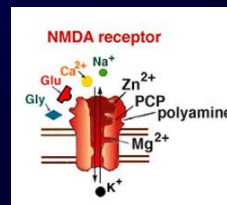
Výrazně vyšší afinita k NMDA nežli u memantinu

R- a S- enatiomery

Slabý antagonist DAT (zvyšuje D) a mírná afinita k opiatovým rec. (Eide et al 1997)

Bezpečnost a velmi nízký potenciál dependence (Pal, 2002, Jansen, 2001)

Neuroprotektivní potenciál v klinických dávkách (Proescholdt, 2001, Fitzal, 1997, Pfenninger, 1997)



© Model
NRB-1042; No of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

Neuroscience and Biobehavioral Reviews xxx (2008) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev

Review

Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors

Věra Bubeníková-Valešová^{a,b,c}, Jiří Horáček^{a,b,c}, Monika Vrajová^{a,b}, Cyril Höschl^{a,b,c}

^aPrague Psychiatric Center, Prague, Czech Republic
^bCentre of Neuropsychiatry, Prague, Czech Republic
^c3rd Medical Faculty of Charles University, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:
Received 21 November 2007
Received in revised form 18 March 2008
Accepted 28 March 2008

Keywords:
Schizophrenia
NMDA
Animal model
Ketamine
Mg²⁺
PCP

ABSTRACT

The research of the glutamatergic system in schizophrenia has advanced with the use of non-competitive antagonists of glutamate NMDA receptors (phencyclidine, ketamine, and dextropropionolamine), which change both human and animal behaviour and induce schizophrenia-like manifestations. Models based on both acute and chronic administration of these substances in humans and rats show phenomenological validity and are suitable for searching for new substances with antipsychotic effects. Nevertheless, pathophysiology of schizophrenia remains unexplained. In the light of the neurodevelopmental model of schizophrenia based on early administration of NMDA receptor antagonists it seems that increased cellular destruction by apoptosis or changes in function of glutamatergic NMDA receptors in the early development of central nervous system are decisive for subsequent development of psychosis, which often does not manifest itself until adulthood. Chronic administration of antagonists initiates a number of adaptation mechanisms, which correlate with findings obtained in patients with schizophrenia; therefore, this model is also suitable for research into pathophysiology of this disease.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction—N-methyl-D-aspartate receptor in schizophrenia	000
2. Neurodevelopmental model of schizophrenia	000
3. Genetic model of schizophrenia based on inhibition of NMDA receptor	000
4. Pharmacological model of schizophrenia: hyperfunction of NMDA receptors in adults	000
4.1. Acute administration of NMDA receptor antagonists	000
4.2. Long-term administration of NMDA receptor antagonists	000
4.3. Studies with ketamine in healthy volunteers	000
4.4. Studies with ketamine in schizophrenic patients	000
5. Conclusions	000
Acknowledgements	000
References	000

1. Introduction—N-methyl-D-aspartate receptor in schizophrenia

An important role of the glutamatergic neurotransmitter system in the etiology of schizophrenia has been supported by findings on various levels: from molecular interactions up to the structural layout of neuronal network in the human brain (Coff and Coyle, 2001; Owen et al., 2004). Glutamate acts through several types of both ionotropic and metabotropic

* Corresponding author at: Department of Biochemistry and Brain Pathophysiology, Prague Psychiatric Center, Slavkov 99, CZ-110 01 Prague, Czech Republic.
Tel.: +420 2 86003172; fax: +420 2 86003160.
E-mail address: bubenikova@psi.jcu.cz (V. Bubeníková-Valešová).

Ketamin-NMDA antagonismus v modelování schizofrenie – humánní studie

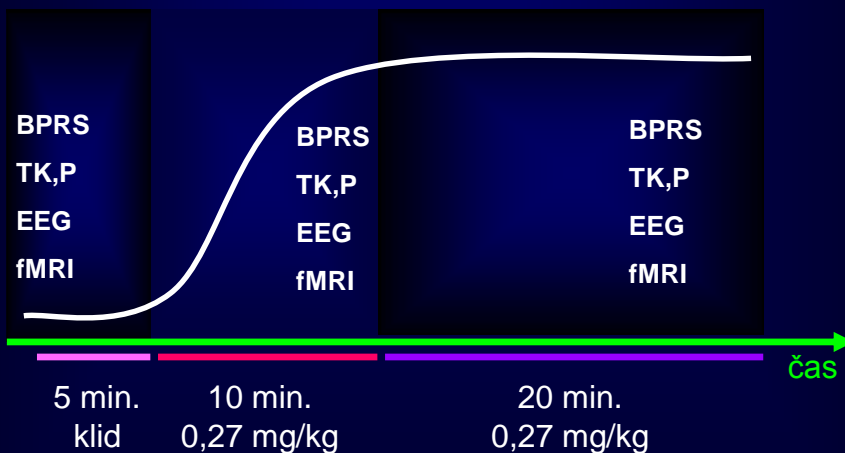
sub-anestetické dávky v k testování glutamatergní teorie schizofrenie u lidí

(NIMH, Bethesda, Yale University School of Medicine, Maryland Psychiatric Research Center, New York University School of Medicine, Psychiatric University Hospital Zurich, University of Turku, Finland)

indukce pozitivní, negativní symptomatiky a kognitivního deficitu (Adler et al., 1999; Krystal et al., 1993; Krystal et al., 1994; Krystal et al., 1999).

Metodika-EEG, fMRI

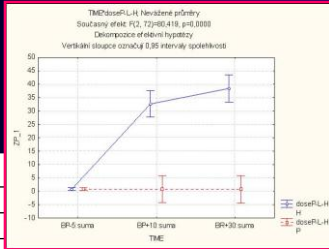
dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie



ketamin: i.v. 0,27 mg/kg po 10 minut → udržovací dávka 0,27 mg/kg po 20 min. (celkem 0,54 mg/kg během 30 min.)

placebo: FR po dobu 30 min.

Výsledky

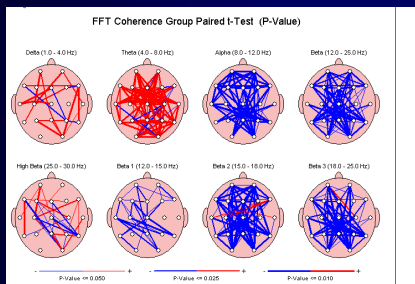


	Controls						schizophrenia
	20 (13/7)						
Age	29.90 (5.69)						27.13 (5.52)
BPRS scores	Placebo			Ketamin			
	baseline	10 min.	30 min.	baseline	10 min.	30 min.	
Total	0.65 (0.98)	0.70 (1.30)	0.65 (1.26)	0.90 (1.16)	32.17 (14.46)*.+	38.35 (14.82)*.+	24.87 (11.50)
Anxiety -depression (s.d.)	0.40 (0.68)	0.40 (0.82)	0.35 (0.67)	0.22 (0.41)	3.7 (2.36)*.+	4.50 (2.30)*.+	4.67(3.22)
Withdrawal-retardation (s.d.)	0.00 (0.00)	0.15 (0.48)	0.20 (0.52)	0.10 (0.44)	10.98 (6.02)*.+	13.00 (6.69)*.+	4.13 (4.02)
Thought disturb. and hallucinations (s.d.)	0.05 (0.22)	0.10 (0.44)	0.10 (0.30)	0.05 (0.22)	9.85 (5.39)*.+	11.65 (4.00)*.+	8.33(3.94)
Tension-excitement (s.d.)	0.25 (0.44)	0.05 (0.22)	0.00 (0.00)	0.63 (0.83)	5.26 (3.63)*.+	6.20 (3.94)*.+	4.6 (3.54)
Hostile Suspiciousness (s.d.)	0.00 (0.00)	0.00(0.00)	0.00 (0.00)	0.05 (0.22)	2.55 (2.56)*.+	3.00 (2.77)*.+	3.13 (2.95)

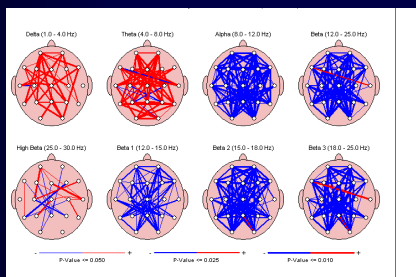
The psychopathology measured by the BPRS scale and its composite factors in placebo and ketamine infusion, and in drug naive schizophrenia patients. In healthy volunteers (N=20) two way ANOVA confirmed the significant effect of dose (F=108.20, p<0.000000), time (F=80.14, p<0.000000) in total BPRS after ketamine infusion. Significant influence of dose and time was detected also in composite scores for anxiety-depression (F=41.56, F=29.0), thought disturbances including hallucinations (F=113.63, F=85.08), withdrawal-retardation used as the measure for negative symptoms (F=66.9, F=50.7), hostile suspiciousness (F=20.0, F=14.64) tension-excitement score which includes also catatonic symptoms (F=43.46, F=23.59, p<0.00001 for all analyses). The results of pos hoc test are marked by * for p<0.001 in comparison with baseline and by "+." for p<0.001 in comparison with corresponding time in placebo condition. In drug naive schizophrenia patients we found the lower expression in withdrawal-retardation score (in bold) in comparison with ketamine in min. 10 and 30 (p< 0.05, T test with Bonferroni corr.).

Změna konektivity (qEEG koherence)

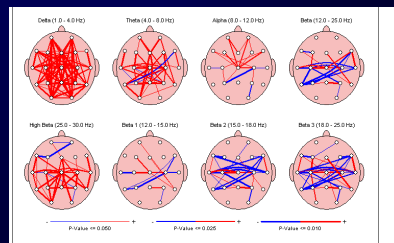
Ketamin 10 min.



Ketamin 30 min.



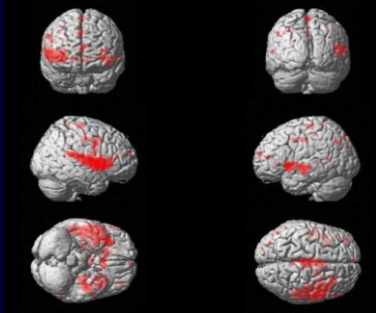
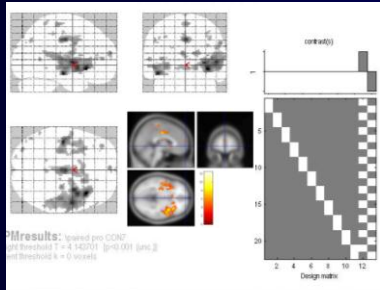
Schizofrenie vs.kontroly



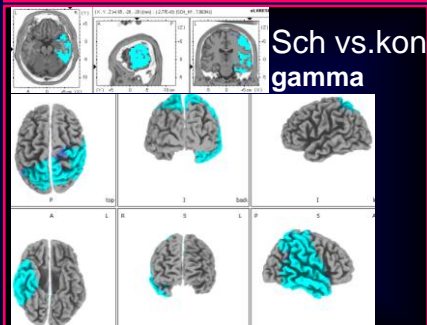
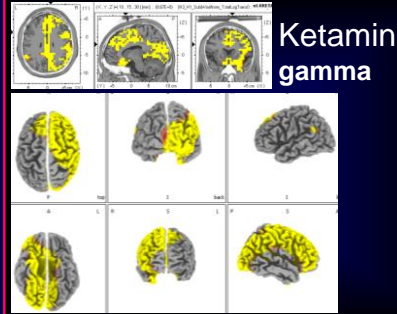
Ketamin 10 a 30 min.: párový t-test

Schizofrenie vs kontroly: Indep. T-test

Farmako-magnetická rezonance (phMRI)



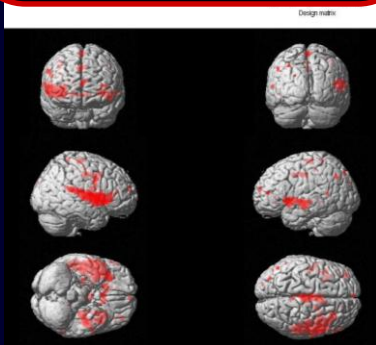
(N=11, $p=0.05$, corr.)



Negativní zpětnovazební okruh:
Gamma oscilace

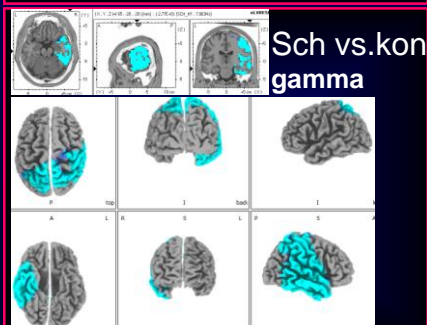
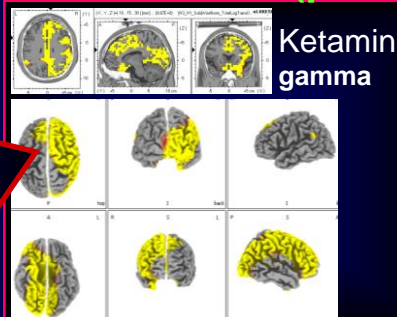
- závisí na inhibici pyram. bb. cestou FS interneuronů
- snížení gamma u SCH
- gamma by měla být snížena i po ketaminu (Lisman, 2008)

Není tomu tak!

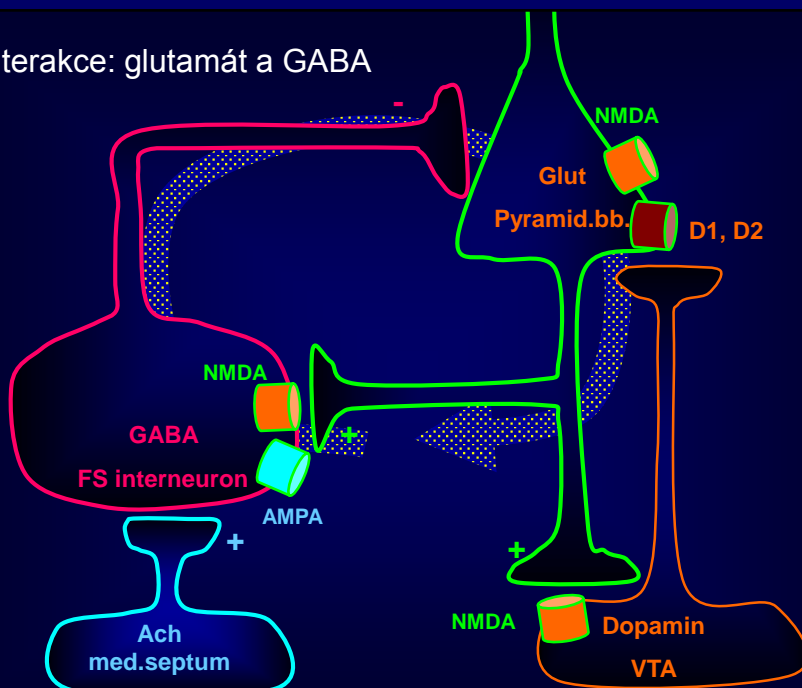


(N=11, $p=0.05$, corr.)

Farmako-magnetická rezonance (phMRI)

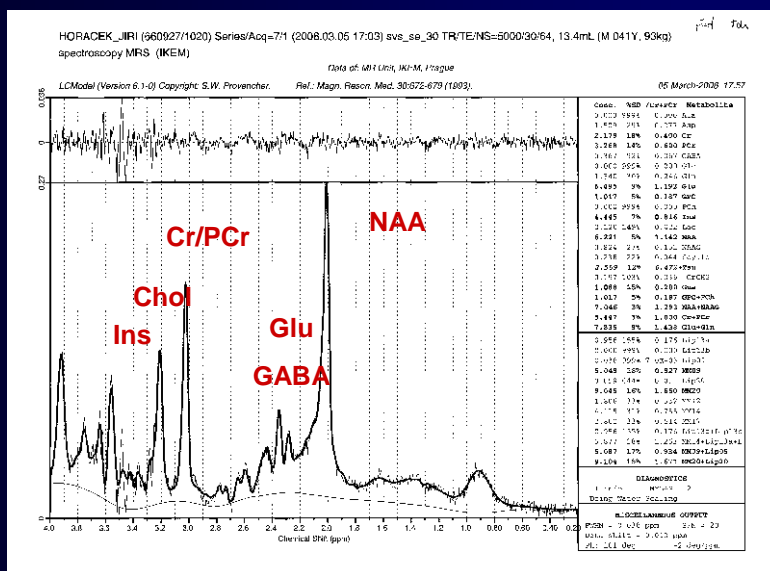


Interakce: glutamát a GABA

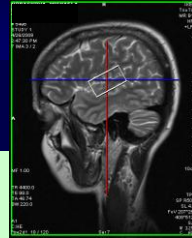
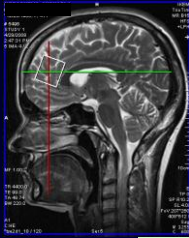


Podle Lisman et al. 2008

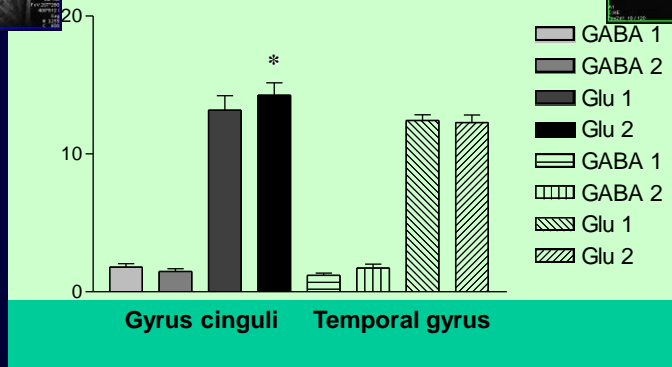
H1-magnetic rezonance spektroskopie (MRS)



Výsledky



Data Table-1

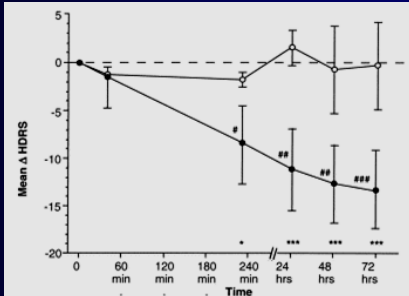


mean, SEM
Wilcoxon signed-rank test,
*p=0.0137

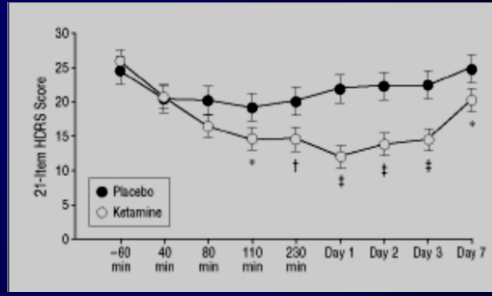
Low neurotransmitters sensitivity
Std Glu ~ 8%
Std GABA ~ 48%

Nečekaná
serendipity

Why ketamine and depression?



Berman, R. M., et al.: 2000, Antidepressant effects of ketamine in depressed patients: *Biol.Psychiatry*, v. 47, no. 4, p. 351-354.

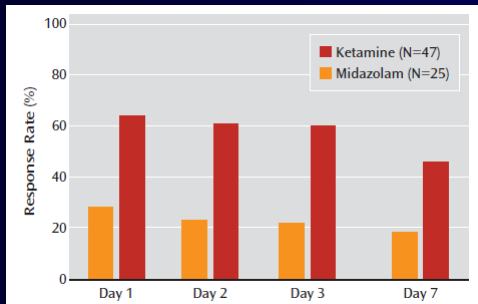


Zarate, C. A., Jr., et al. 2006, A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry* 63, 856-864..

Ketamine 0,5 mg/kg: 30 min. infusion

Onset of antidepressive effect: within hrs.

Response: 71% (vs 0 on placebo) patients (Zarate, 2006)

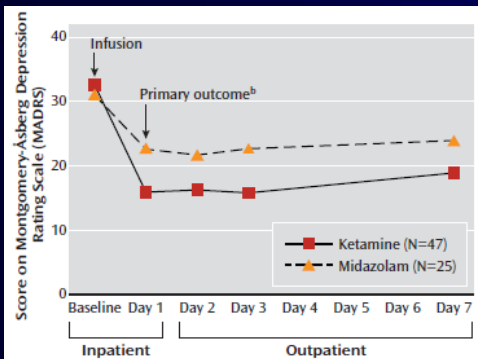


Response Rates Over Time in Patients With Treatment-Resistant Major Depression Given a Single Infusion of Ketamine or Midazolam

the MADRS score was lower in the ketamine group than in the midazolam group by 7.95 points

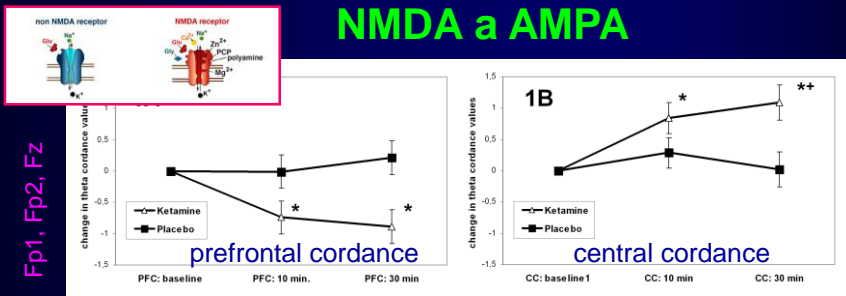
odds ratio: 2.18

response rates of 64% and 28%, respectively



Murrough et al., *Am J Psychiatry* 2013 Aug 28 doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392.

NMDA a AMPA



Fp1, Fp2, Fz

C3, C4, Cz

Horáček, 2010. Psychological Medicine.

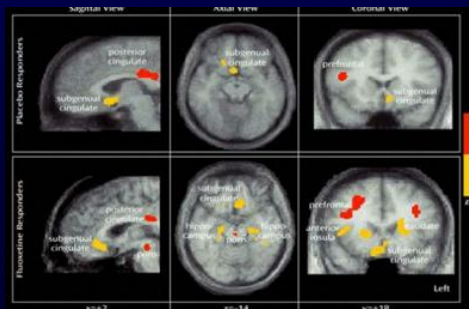
PET studies:

Antidepressants:

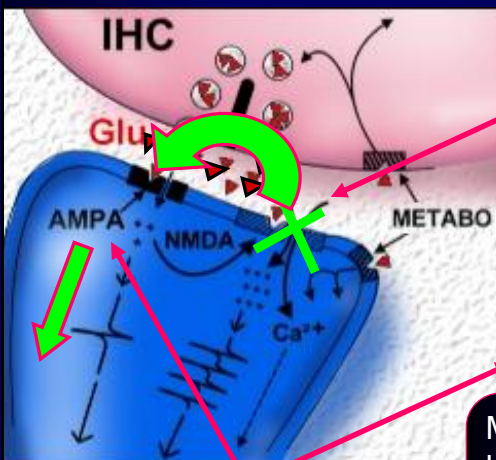
↓ SGC (Cg25)

↑ PC (Cg31)

(Kennedy et al. 2007,
 Mayberg et al. 1999, Ressler,
 Mayberg, 2007)



NMDA a AMPA



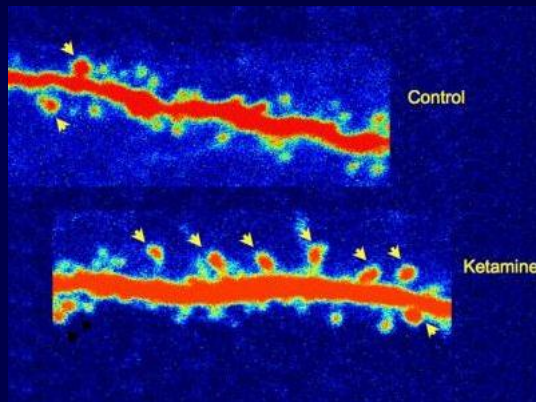
Ketamine infusion

- 1) blocking of NMDA r.
- 2) ↑ Glu extrecell. release
- 3) AMPA activation and AMPA terminal phosphorylation (GluR1)
- 4) A activity and e on

MRS: increase of glu in ketamine in the ACC (Rowland et al. 2005)
 ↓ PF theta-cordance (Horáček et al. 2010)

sub-chronic treatment T (Szabo et al. 2009).

Synaptic Plasticity



ketamine rapidly activated the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, leading to increased synaptic signaling proteins and increased number and function of new spine synapses in the prefrontal cortex of rats

[Li, 2010]

Soubor depresivních nemocných léčených ketaminem v PCP

	Responders (n=11) median (IQR)	Non-responders (n=16) median (IQR)	Statistical significance level*
Age (years)	43 (30–56)	44 (32–56)	NS ^a
Gender (M : F)	7 : 4	9 : 7	NS ^b
Duration of depressive disorder (years)	7 (1–13)	13 (4–22)	NS ^c
Duration of current episode (months)	15 (2–28)	9 (0–18)	NS ^c
Number of previous psychiatric hospitalizations	3 (1–5)	3 (1–5)	NS ^c
Baseline MADRS	23 (18–28)	23 (18–28)	NS ^c

IQR – interquartile range; ^aStudent's t-test; ^bFisher Exact Test; ^cMann–Whitney U Test

Šoš et al., 2013

Ketamin u MDD v PCP: výsledky

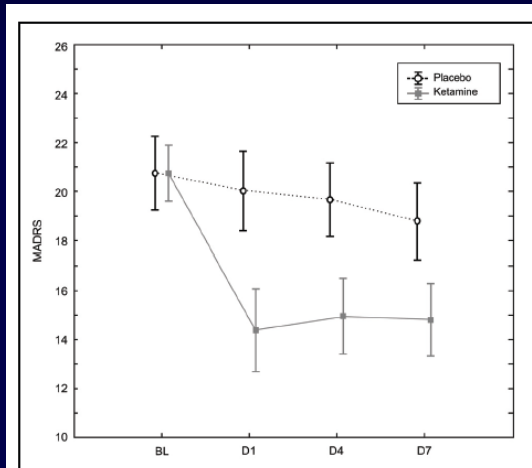


Fig. 2. Superiority of ketamine over placebo at all post-infusion visits was found (day 1: $p < 0.001$ day 4: $p = 0.002$; day 7: $p = 0.02$).

Šoš et al., 2013

Ketamin u MDD v PCP: výsledky

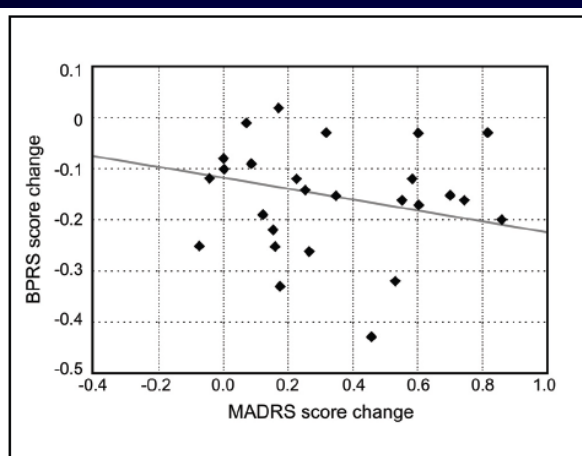


Fig. 3. Association between BPRS score change during acute administration of ketamine and MADRS score change at day seven, analysed by Pearson's correlation coefficient ($r = -0.40$, $p = 0.04$).

Šoš et al., 2013

**Association:
BPRS total and MADRS**

at day 7 ($r = -0.40$,
 $p = 0.04$)

at day 1 ($r = -0.37$, $p = 0.06$)

and day 4 ($r = -0.36$,
 $p < 0.07$)

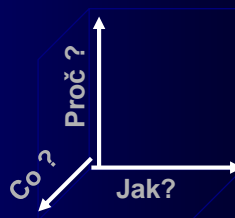
No significant correlations
with BPRS subscales.

Závěr

Farmakologické modely

Neurovývojové modely

Genetické modely



Můžeme modelovat:

Pozitivní příznaky

Negativní a kognitivní příznaky

Deficit informačního processingu

Můžeme testovat:

Etiologii schizofrenie

Efekt antipsychotik

Role metabolitů:

quetiapin → norquetiapin

AP → AD (+ AP?)

NET, 5-HT_{1A}

Horáček, 2010