

MUNI
MED

Patofyziologie schizofrenie

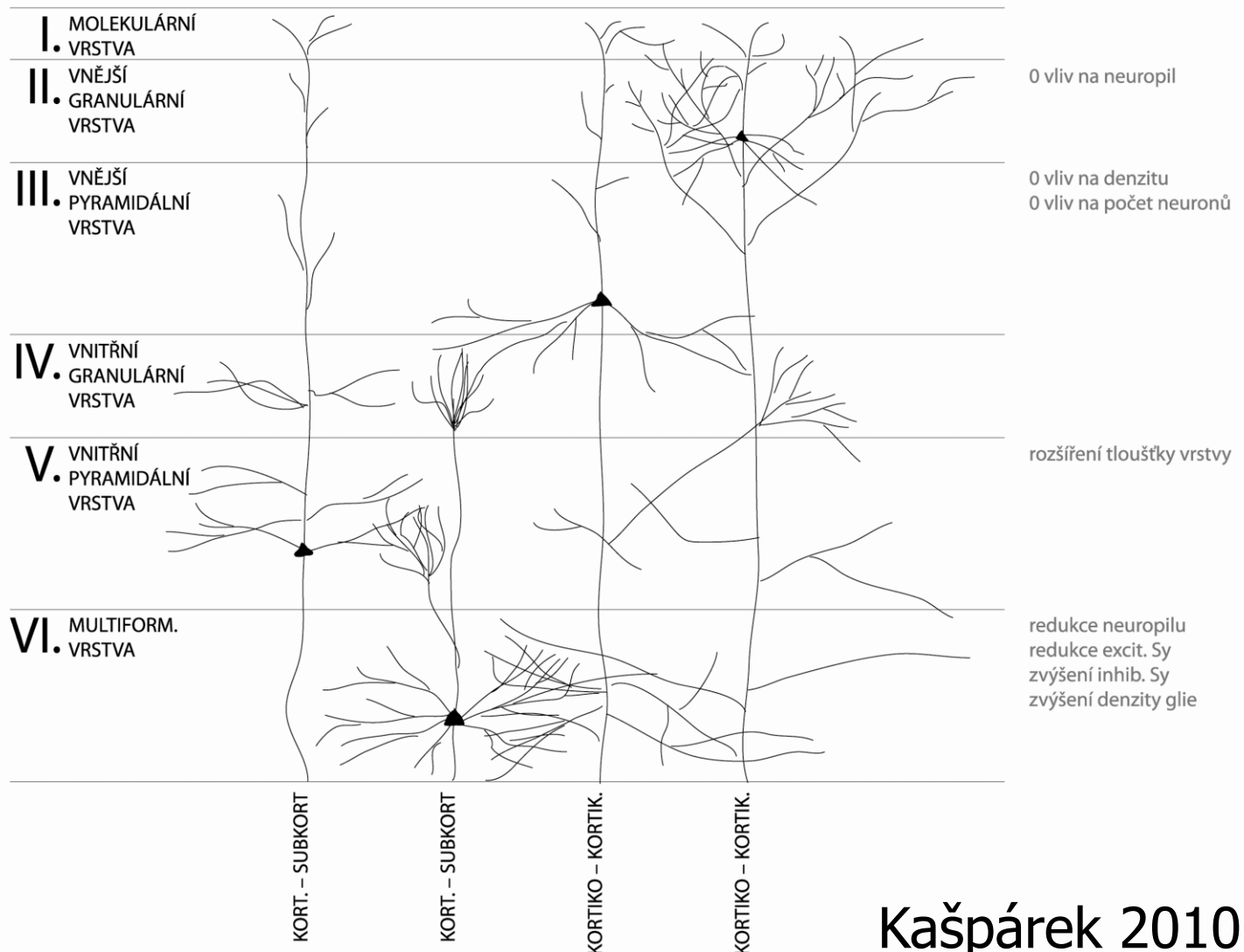
Tomáš Kašpárek

Neuropatologie schizofrenie

schizofrenie

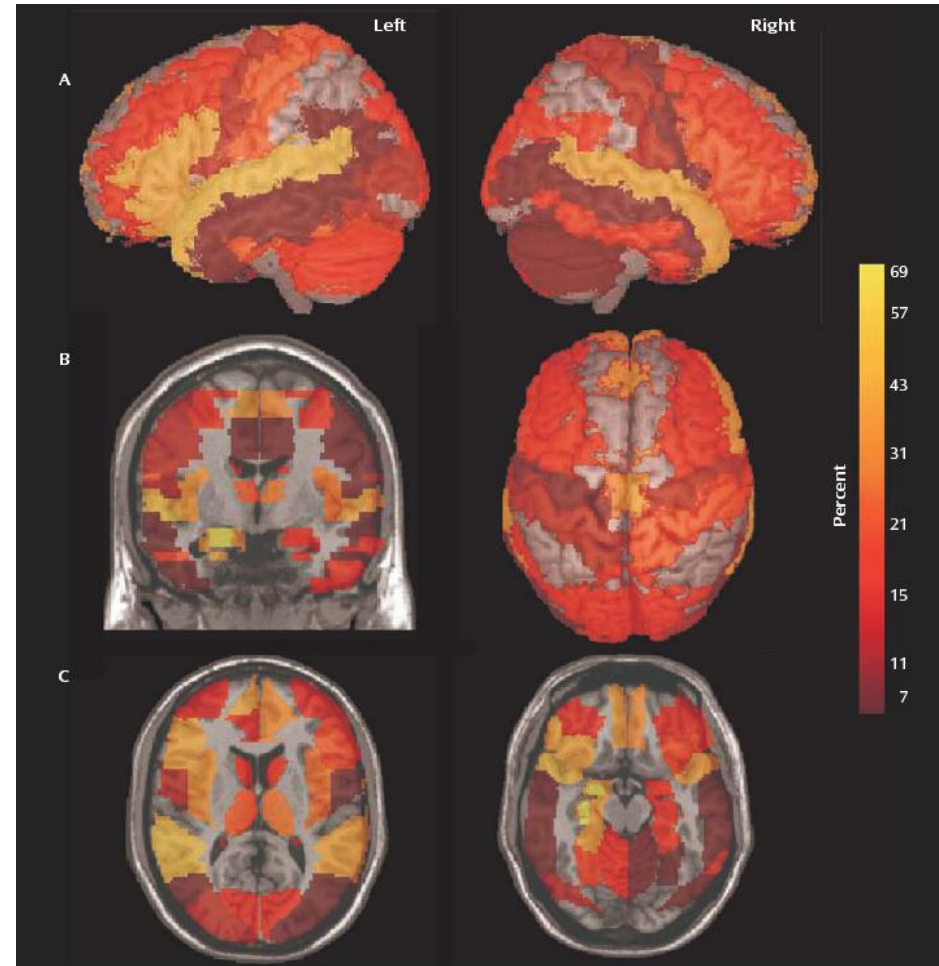
kortex

antipsychotika



Redukce kortikální šedé hmoty

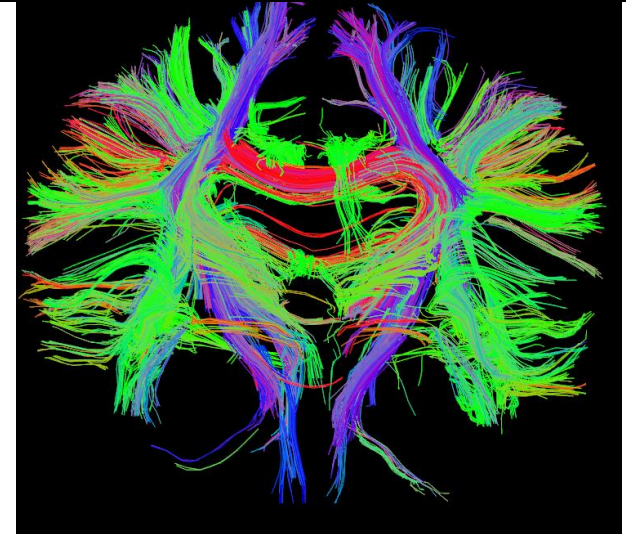
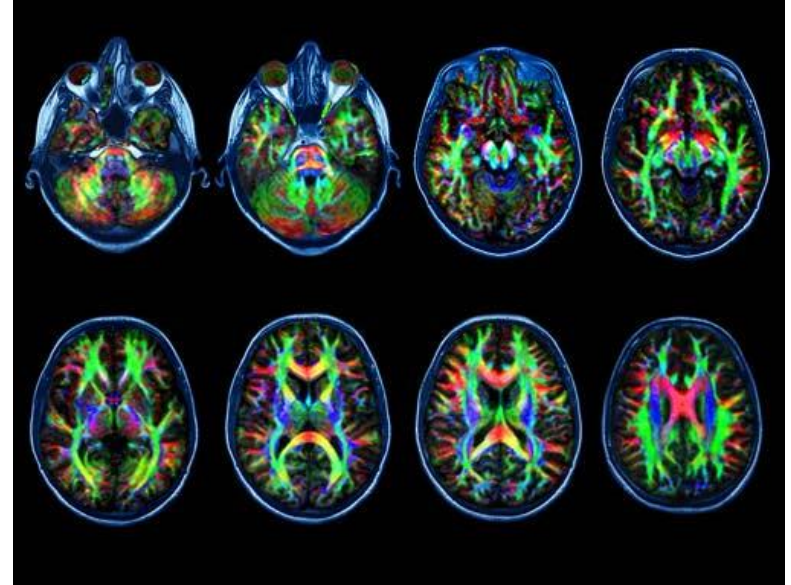
- Variabilní obraz
- Nejkonzistentněji
 - PF kortex
 - STG
 - Hipokampus
- Jednotlivé studie však nalézají změny v celém mozku



Honea et al., 2005

Integrita traktů WM

- Narušení integrity traktů bílé hmoty
 - Hemisferální spoje:
 - corpus callosum
 - Kortiko-kortikální spoje
 - fornix
 - cingulum
 - f. uncinatus
 - f. arcuatus
 - f. longit. sup., inf.
 - f. O-F inf.
 - Kortiko-subkortikální spoje
 - přední raménko capsula interna,
 - radiatio thalamic anterior



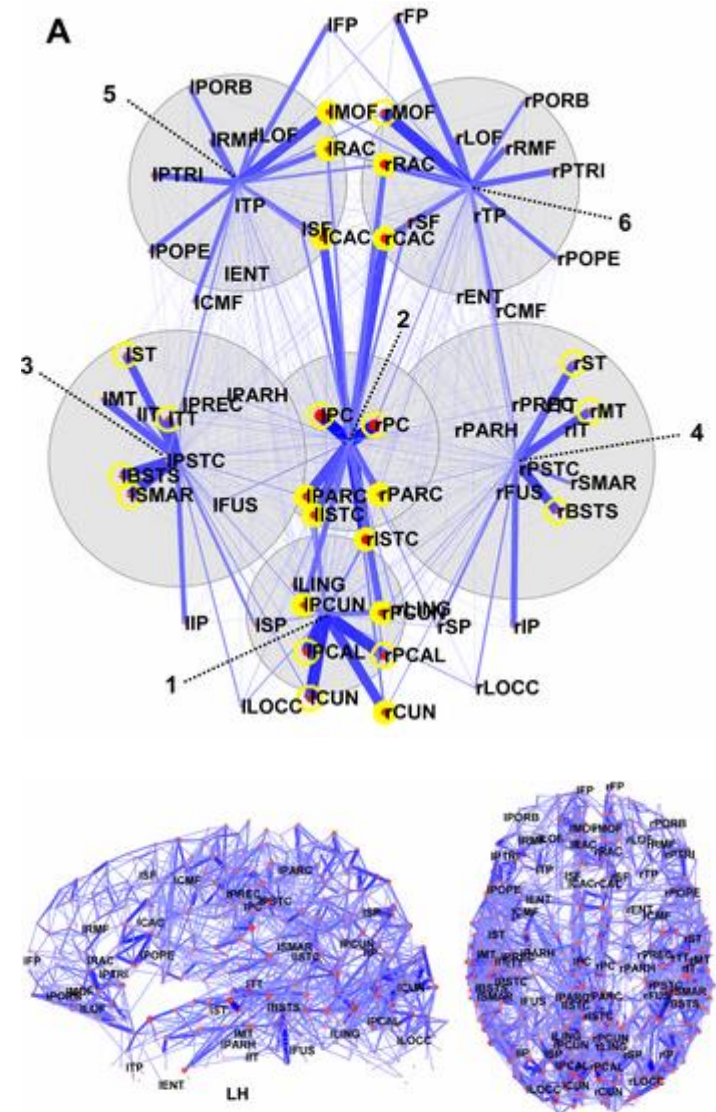
Globální organizace - konektom

- Zachovány rysy „small-world“, tj. fyziologické organizace mozku
- Méně četné propojení jednotlivých uzlů sítě CNS
 - zejm. medF, P, O, L-T
- až 20% redukce efektivity sítě (inverze délky cesty)

Zalesky et al., 2011

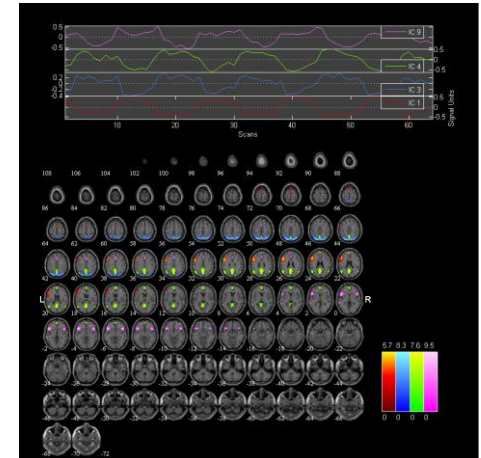
- Rozvolnění vztahu (prostorová korelace sítě) mezi anatomickou a funkční organizací

Skudlarski et al., Biol Psychiatry in press

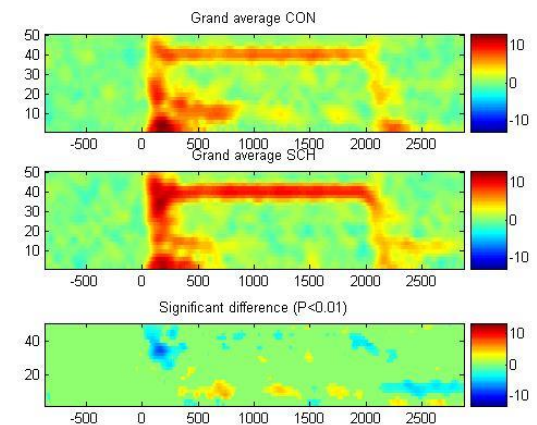


Abnormální integrace

- funkční a efektivní konektivita
 - podobnost signálu v různých oblastech = spolupráce
- narušení u schizofrenie – nedostatečná spolupráce funkčních sítí CNS
 - F-T: dyskonekce (Friston and Frith 1995)
 - C-T-CRBL-C: kognitivní dysmetrie (Andreasen et al., 1998)
- gama pásmo EEG
 - rychlé oscilace EEG (30-80 Hz)
 - integrace segregovaných reprezentací celku: gestalt
 - abnormality u schizofrenie
 - zvýšení v akutní psychóze
 - redukce u negativních sy (review Kašpárek a Riečanský 2009)



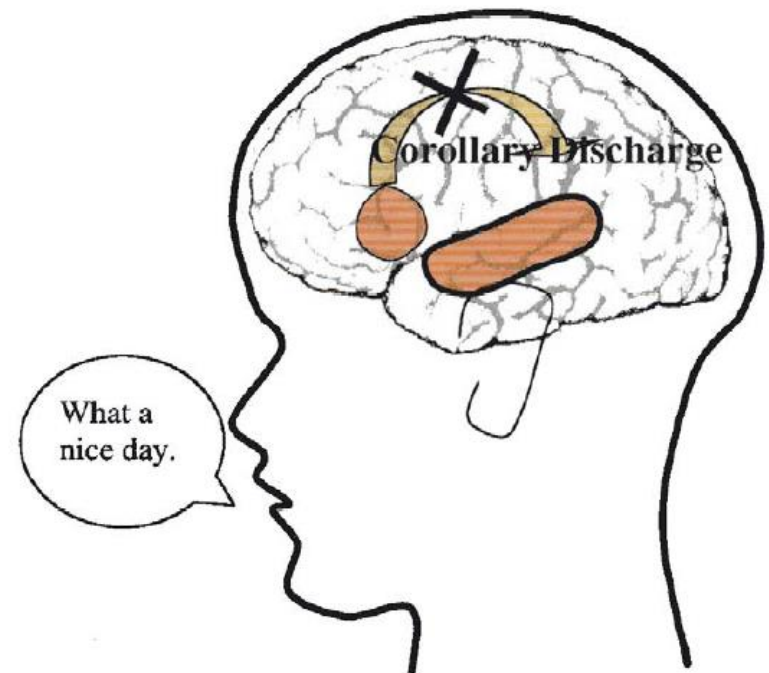
Kaspárek et al., HBM 2011



Riečanský et al., SHRES 2010

Abnormální koordinace

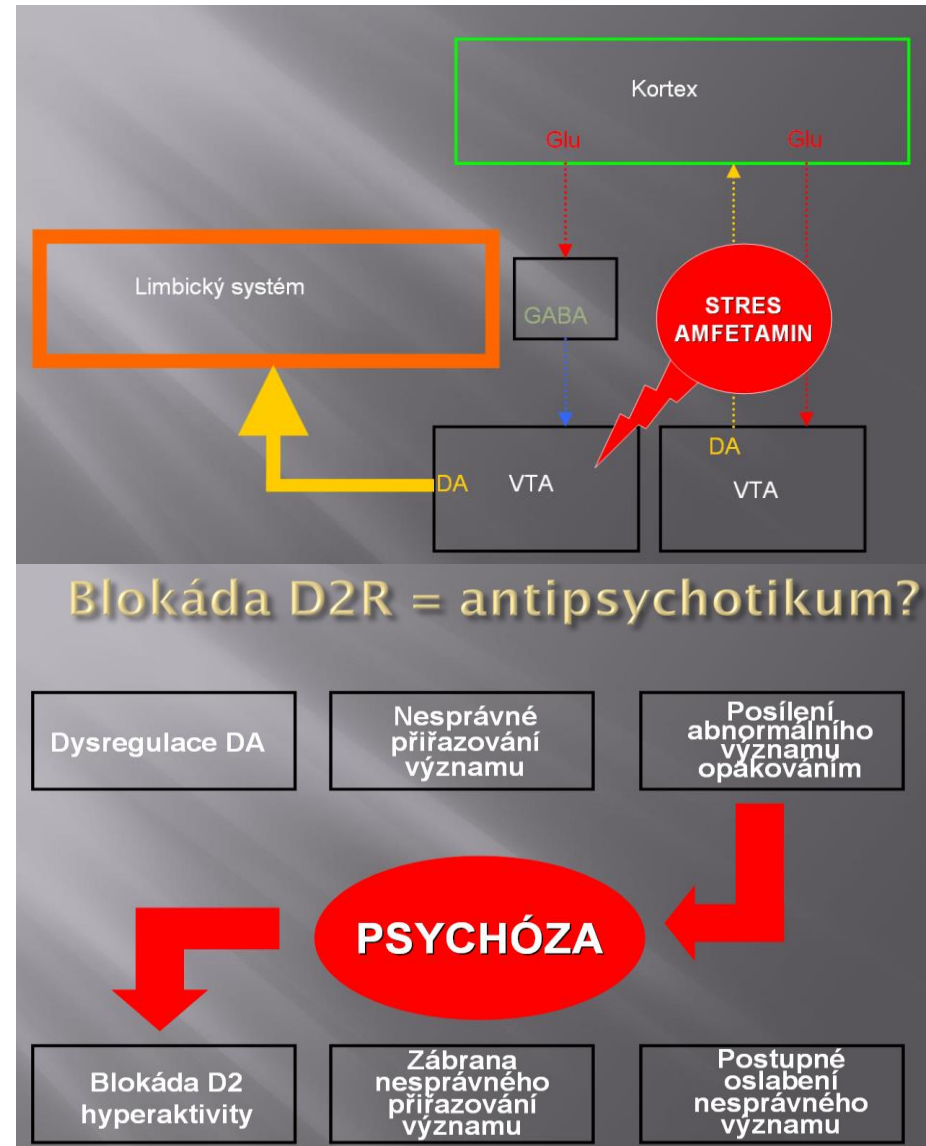
- Corollary discharge: motorický plán, který bude proveden, je v kopii posílán do sensorického kortexu („efference copy“), aby byl následný percepční vzorec rozpoznán jako vzniklý vlastní akcí
 - sami sebe polechtat nedokážeme – očekáváme sensorické vstupy...
- Nepřítomnost „efference copy“ v sensorickém kortexu = percepce exogenního původu
- Schizofrenie: narušení
 - vnitřní hlas = halucinace
 - Bludné přesvědčení o ovládnutí motoriky, myšlení, řeči etc. někým zvenčí



Abnormální regulace dopaminového systému

- Dysregulace mezolimbického DA systému a psychóza:
 - Mezulimbický DA systém signalizuje význam stimulu, tj. které vjemy, myšlenky... jsou významné a které ne; kterým věnovat pozornost („attribution of salience“)
 - Dysregulace u SCH – nepřiměřené přiřazení významu neutrálním stimulům
- Bludy = vysvětlení abnormálního významu
- Halucinace = abnormální význam vnitřních reprezentací, tj. záměna za externí vjemy

upraveno podle Kapur 2003



Dopamin u schizofrenie

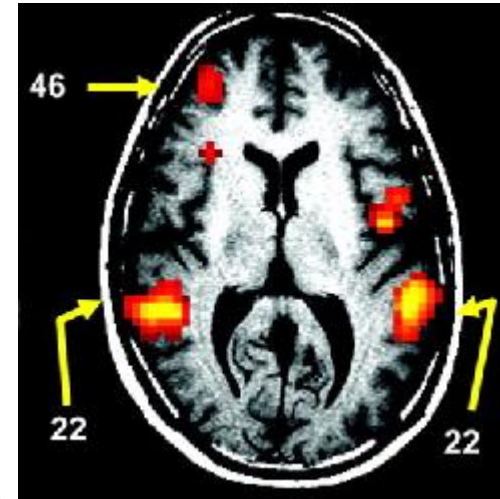
- Od 60. let dominantní dopaminová teorie schizofrenie
- Blokáda D2R je hlavní mech. účinku AP
 - Klíčová práce – chlorpromazin zvyšuje obrat katecholaminů (DA, NA): Carlsson 1963
 - Existuje vztah mezi vazbou na DA-R a klinicky užívanou dávkou různých AP: Seeman 1976
- DA-mimetika zhoršují/vyvolávají psychózu
- Předpoklad DA hyperfunkce u SCH
 - Velmi dlouho chybí přímé důkazy!

DA systém v obraze PET - striátum

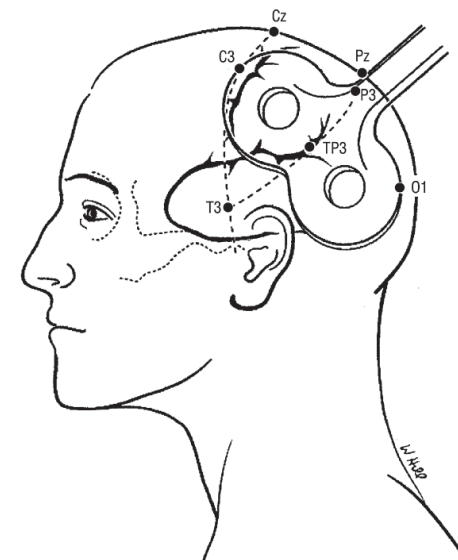
- **Presynaptické charakteristiky**
 - **Zvýšená akumulace DOPA – zvýš. synt. DA (2-3x vůči normě!)**
 - Nejsou změny DAT, tj. množství presynaptických zakončení
= **Změny DA transmise dány funkční poruchou, ne vyšším počtem DA vstupů**
- **Postsynaptické charakteristiky**
 - **Zvýšení D2R denzity (12%), tj. zvýš. D2R**
 - Nejsou změny D1R denzity
- **Zvýšení DA aktivity**
 - **Vyšší dostupnost D2R po depleci DA, tj. vyšší počet D2R obsazen dopaminem, vyšší množství DA v synapsi**
- **Zvýšení DA odpovědi na amfetamin**

Abnormální autonomie

- Sluchové halucinace spojeny s aktivací T-P a F kortexu
 - hyperexcitace při nedostatečných regulačních mechanismech?
 - aktivace při vnitřní řeči a dysfunkční corollary discharge?
- Cíl rTMS



Hoffman et al., 2007



Hoffman et al., 2003

Patogenetické mechanismy

– Neurovývojová porucha

- two-hit hypotéza
- narušení pozdních neurovývojových procesů
plasticita, synaptic pruning

– Neurodegenerace

- progresse morfologických změn u části pacientů
- efekt antipsychotik – pozitivní/negativní?

Souhrn

- Kortikální neuropatologie v klíčových oblastech vede ke
 - změnám objemu šedé hmoty
 - narušení propojení jednotlivých oblastí trakty bílé hmoty
 - změnám globální organizace CNS
- To vede k funkčním změnám, které lze charakterizovat jako
 - abnormální integraci
 - abnormální koordinaci a top-down i bottom-up komunikaci
 - Dysregulaci dopaminového systému
 - abnormální autonomii resp. dysregulaci jednotlivých oblastí
- Funkční změny jsou podkladem symptomů SCH

MUNI
MED

Děkuji za pozornost!