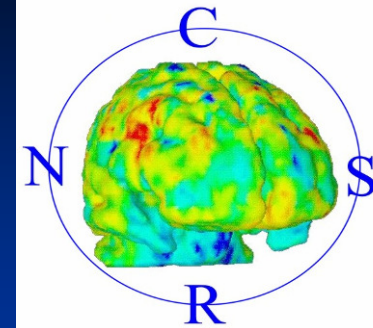


Center for
Neuropsychiatric
Schizophrenia
Research



**Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning:
Hvorfor er det vigtigt**

Birte Glenthøj

***Professor i psykiatri, psykofarmakologi
og neuropsykiatri, overlæge, dr.med.***

Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning

Københavns Universitet

Psykiatrisk Center Glostrup

Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research

University Hospital Copenhagen, Psychiatric Center Glostrup

Director of Research:

- **Birte Y. Glenthøj**

Key collaborators:

- Danish Research Center for MRI Research, Hvidovre Hospital (William Baare, Olaf Paulson)
- MRI dept. Glostrup Hospital (Henrik Larsson)
- Panum Institute (Elisabeth Bock, Vladimir Berezin)
- Neurobiological Research Unit, Rigshospitalet (Gitte Moos Knudsen, Claus Svarer, Charlotte Videbæk, Lars Pinborg)
- Dept. for nuclear medicine, Bispebjerg Hospital (Lars Friberg)
- Bispebjerg Hospital, dept. E and F (Merete Nordentoft, Birgitte Fagerlund, Katrine Pagsberg)
- Center for basic psychiatric research, Aarhus (Ole Mors)
- Neuropsychiatric research laboratory, Rigshospitalet (David Woldbye)
- Psychiatric Centre Gentofte (Jakob Ulrichsen)
- Sct. Hans Research laboratory (Thomas Werge)
- Institute of Psychology, KU (Anders Gade)
- University of Pennsylvania (Ruben Gur)
- Mt. Sinai School of Medicine (Monte Buchsbaum)
- University Medical Center Utrecht (René Kahn, Wiepke Cahn, Neeltje van Haren, Hilleke Hulshoff-Pol, Iris Sommer ect.)
- Institute of Psychiatry, London (Paola Dazzan ect.)

Secretary:

- Lisbeth Jensen

Senior researchers/research leaders:

- Henrik Lublin
- Bob Oranje

Ph.D. students/junior researchers

Clinical studies:

- Hans Rasmussen, MA
- Bodil Aggernæs, MD
- Bjørn H Ebdrup, MD
- Trine Bjørk Hammer, MD
- Lone Baandrup, MD
- Rune Andersen, MA
- Anna Madsen, MA
- Lene Østerballe, MS
- Gitte Saltoft Andersen (nurse)

Preclinical studies:

- Thomas Secher, MSc
- Brian B. Svendsen, MSc

Hvorfor er neuropsykiatrisk skizofreniforskning vigtig?

- Samfundets udgifter relateret til skizofreni overstiger udgifterne til kardio-vaskulære sygdomme
- De nuværende behandlingsmetoder er utilstrækkelige
- *Udvikling af nye, bedre behandlingsmetoder kræver bedre viden om årsagsforholdene ved udvikling af de psykiske sygdomme, dvs. forskning*

Hvad er skizofreni?

- En *kompleks* hjernesygdom med meget forskelligartede symptomer
- Sygdommen er farligere for patienterne end HIV smitte (2 – 4 gange øget mortalitet)
- Ætiologi: Ufuldstændigt belyst, men stærk evidens for en række kandidatgener og loci, der interagerer med hinanden og med miljøet

Diagnostiske kriterier for skizofreni: ICD-10 F20

I	<p>1. ≥ 1 første rangs symptom</p> <p>2. Vedvarende "bizarre" vrangforestillinger</p> <p>3. ≥ 2 af følgende:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vedvarende hallucinationer med vrangforestillinger uden affektivt indhold• Sproglige tankeforstyrrelser• Kataton adfærd• Negative symptomer
II	Varighed ≥ 1 måned
III	Udelukkes: 1. Primær affektiv sindslidelse 2. Organisk ætiologi

Diagnostic Criteria

- The diagnostic criteria of schizophrenia according to either ICD-10 or DSM-IV can be considered as an ***”arbitrary consensus on definitions aimed at reliable communication”***

(Nancy Andreasen)

Hvad er skizofreni?

- Det afhænger af definitionen
- Spørgsmålet kan ikke besvares før vi har genetisk betingede, objektive, målbare markører for de forskellige skizofreni sygdomme
- Sådanne markører kaldes endofænotyper – eller sårbarhedsindikatorer

Sårbarhedsindikatorer

Psykotiske symptomer



Medfødt disposition til skizofreni



Informationsbearbejdning



Aktivitet / fysiologi



Gener

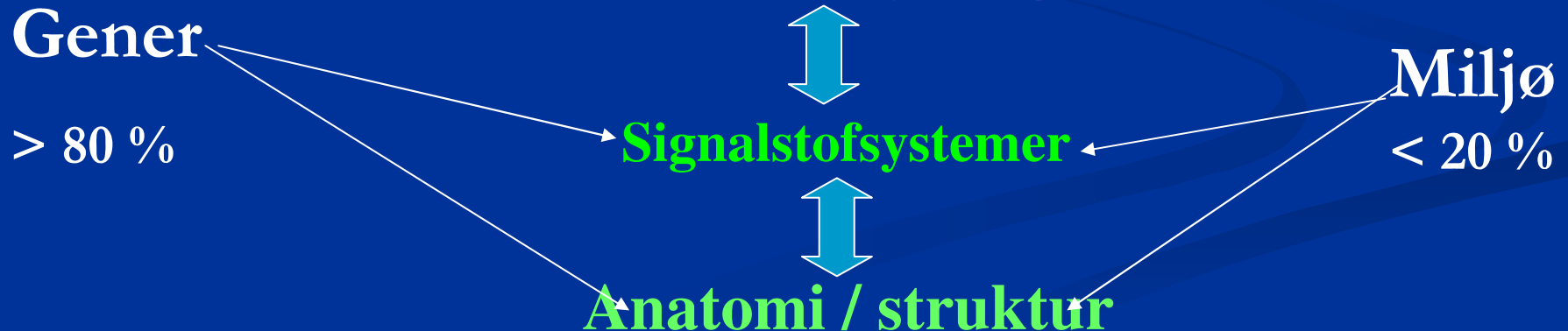
> 80 %

Signalstoffer

Miljø

< 20 %

Anatomi / struktur



Examples of psychophysiological candidate endophenotypes:

Effect size differences computed by using the means and standard deviations for the normal comparison subjects and the means of the patients groups

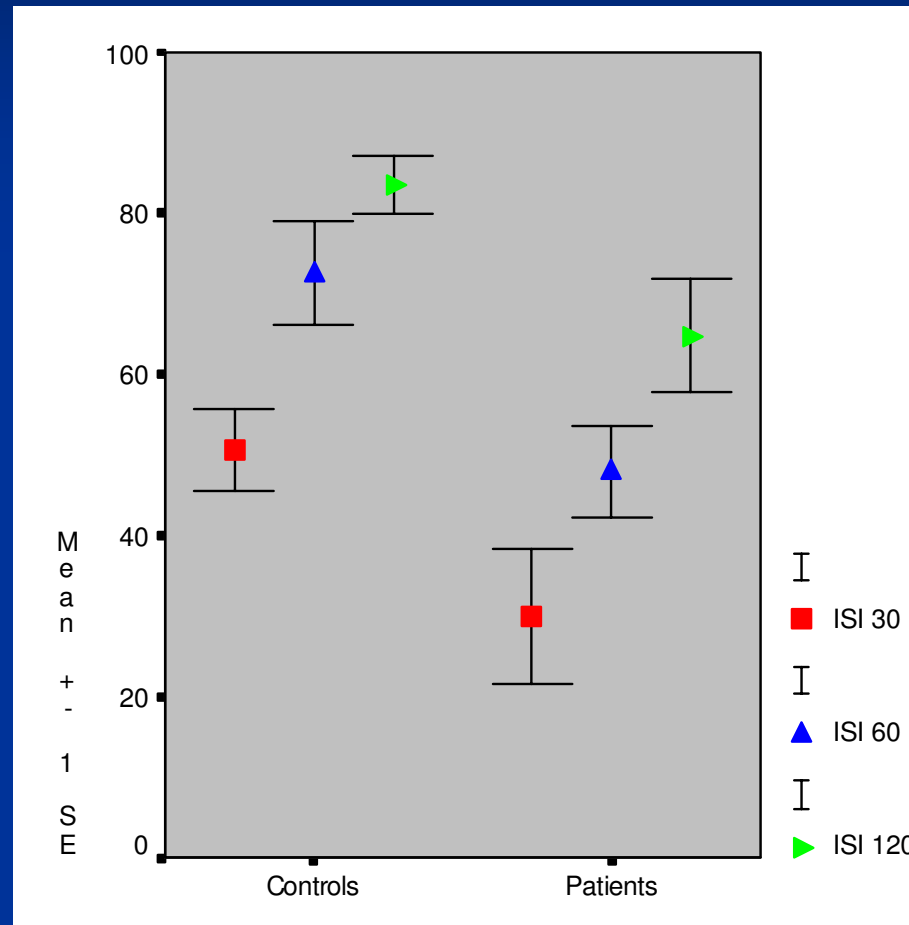
From: Braff & Freedman 2002

Phenotypes	Schizophrenia patients	Unaffected relatives	Schizotypal patients
PPI	0.51-0.85	1.0	1.45
P50 GATING*	0.92-1.29	0.79	0.79
P300 ERP	0.45-1.05	0.17	0.36

*Linkage to a marker close to the gene for the alpha7 nicotine receptor

PPI deficits hos debuterende skizofrene pt.

Mackeprang, Kristiansen & Glenthøj. Biological Psychiatry 2002



Gating funktionen og miljøet

Forstyrres fx af:

- Dopamin stimulerende stoffer
- Forskellige andre farmaka, bl.a. antikolinerge stoffer (bruges mod visse af antipsykotikas bivirkninger)
- Uro (psykotiske pt. Har behov for skærmning)

Faciliteres/behandles af:

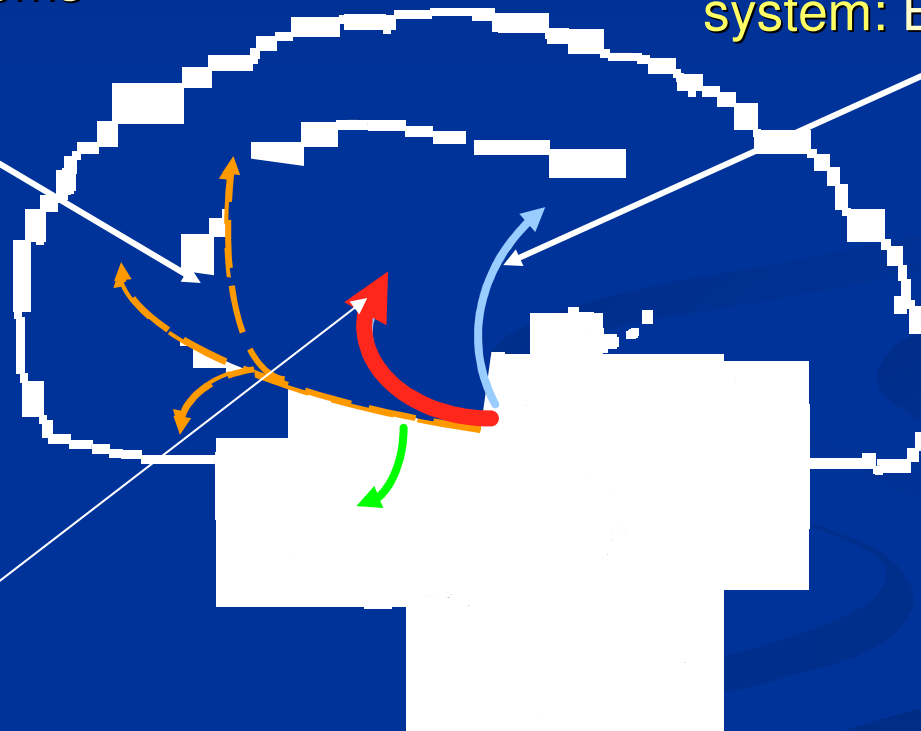
- Visse antipsykotika?
- Balanceret kortikal og subkortikal dopamin aktivitet
- Balanceret glutamaterg, serotonerg, kolinerg aktivitet mm.

The Dopamine Hypothesis for Schizophrenia

PFC D2: Positive symptoms

PFC D1: Negative symptoms

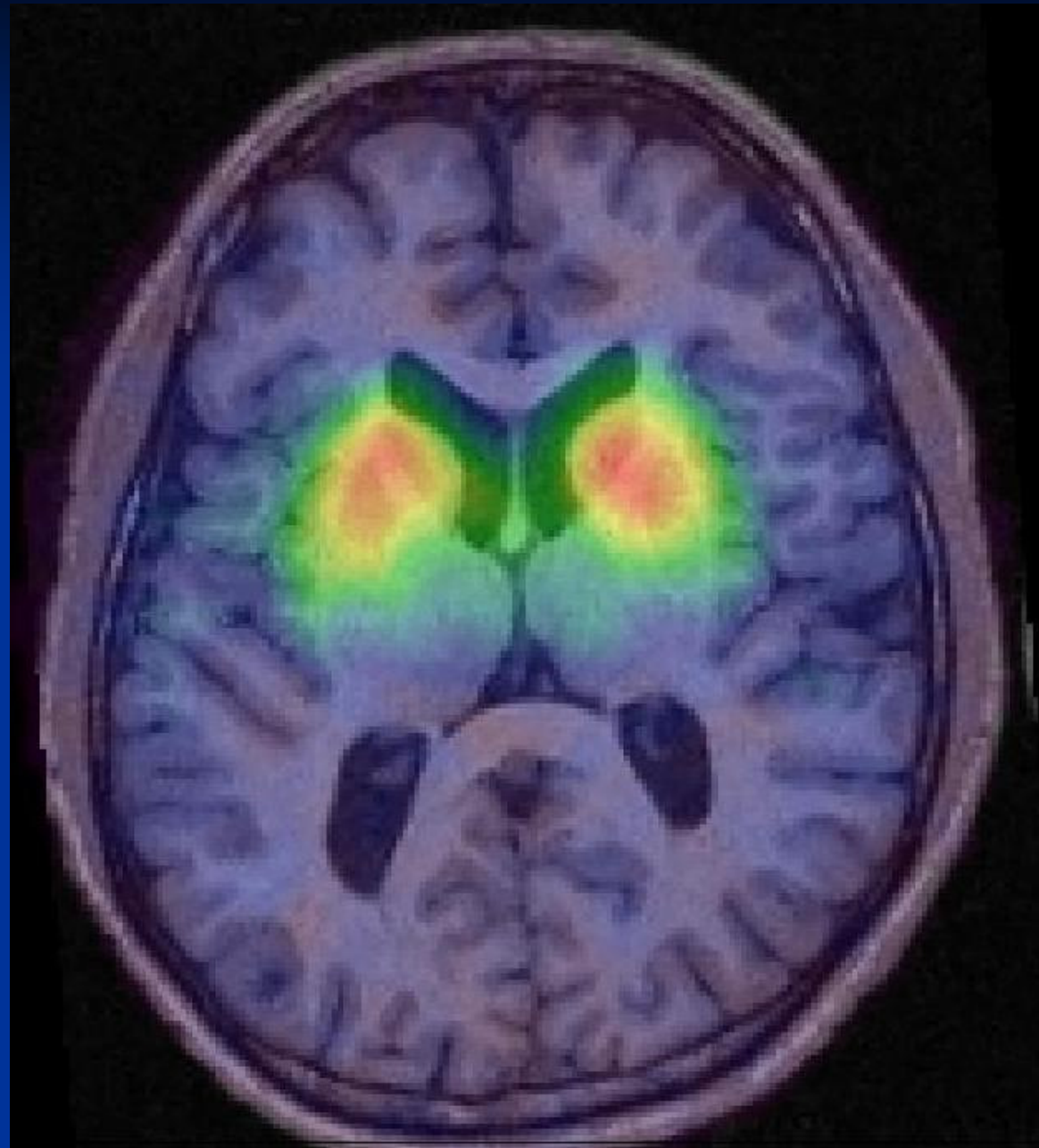
Nigrostriatal DA
system: EPS



**Positive symptoms: Increased D2 activity in the associative striatum
(caudate and precommissural putamen)**

Den kortikale dopaminhypotese

- Forskningen har vist en reciprok sammenhæng mellem dopaminaktiviteten i hjernebarken (kortex) og i de dybere dele af hjernen (basalganglierne).
Undersøgelserne peger på, at den kortikale dopaminaktivitet har afgørende indflydelse på aktiviteten i basalganglierne
- *Winterer & Weinberger 2004*: “The crucial role for abnormal dopamine signalling in the pathophysiology of schizophrenia involves cortical, and not striatal, microcircuits - and that antipsychotics primarily exerts their therapeutic actions via D2 blockade in cortex”



Study		FC (left)	FC (right)	TC (left)	TC (right)	Th. (left)	Th. (right)
Suhara et al 2002^a: [¹¹ C]FLB 457	<i>Patients</i> N = 11	0.95	0.95	1.79	1.79	3.31	3.31
	<i>Controls</i> N = 18	1.04	1.04	1.95	1.95	3.58	3.58
Talvik et al 2003 [¹¹ C]FLB 457	<i>Patients</i> N = 9	0.64	0.70	1.08	1.26	3.63 M 2.94 L	3.13 M* 2.78 L
	<i>Controls</i> N = 8	0.67	0.67	1.13	1.07	3.49 M 2.40 L	4.06 M 2.96 L
Tuppurainen et al. 2003 [¹²³ I]epidepride	<i>Patients</i> N = 7	-	-	0.76*	0.78*	-	-
	<i>Controls</i> N = 7	-	-	1.07	1.10	-	-
Glenthoj et al 2006	<i>Patients</i> N = 25	0.55	0.54	1.13	1.10	2.35	2.57
	<i>Controls</i> N = 20	0.55	0.54	1.18	1.11	2.24	2.29

aAnterior cingulated:
Patients < Controls

Methods: SPECT

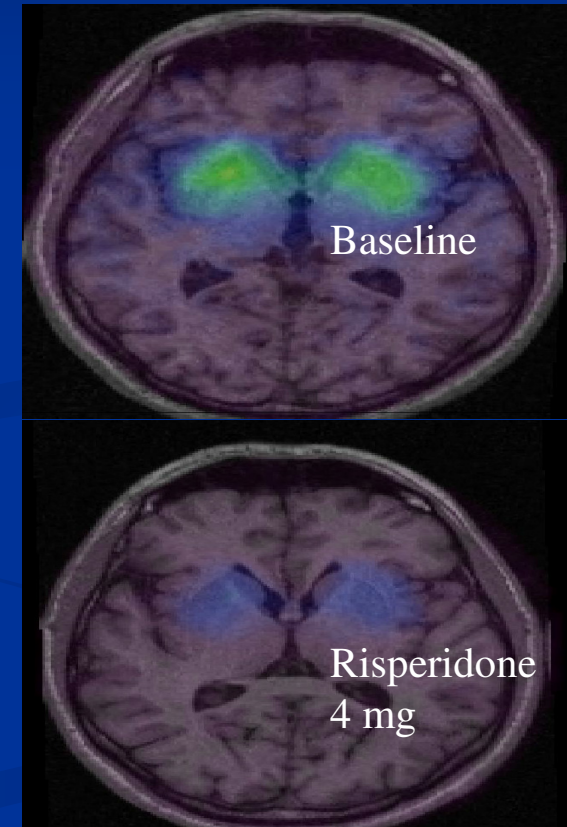
- Subjects were examined a Tomomatic 232 scanner and the D_{2/3}-receptor ligand [¹²³I]-epidepride
- Steady-state was achieved in extrastriatal areas with an initial bolus and subsequent venous infusion for 7 h

(Dept. for clinical physiology and nuclear medicine, Bispebjerg Hospital)

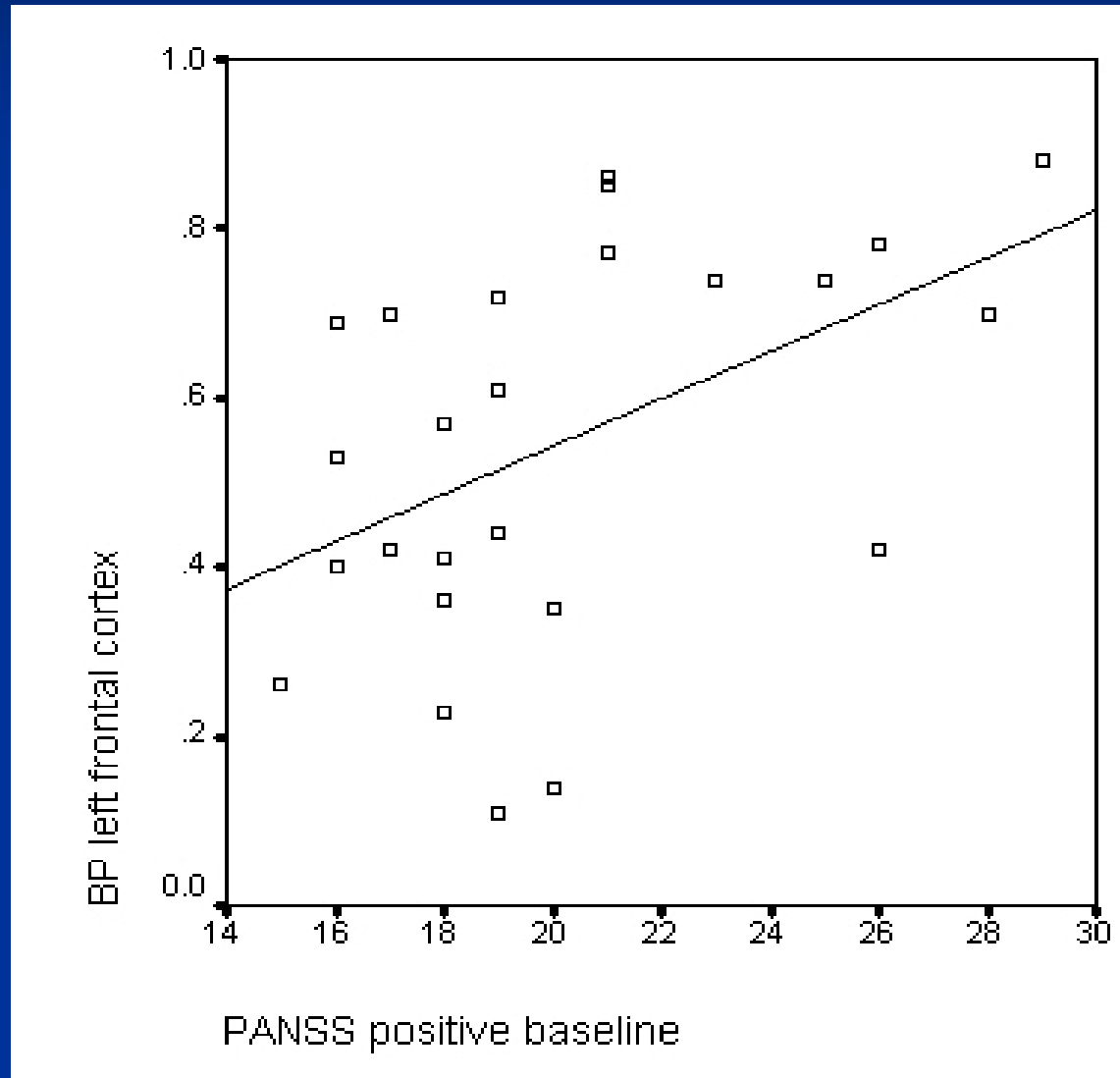
- Co-registration with MRI

(Danish Research Center for MRI Research, Hvidovre Hospital)

- *Bindings potentials (BP)* reflect receptor density before treatment on the assumption of equal K_d



Correlation between dopamine D2 BP and positive psychotic symptoms as assessed with PANSS in the left frontal cortex in 25 drug-naïve schizophrenic patients using Spearman rank-correlation coefficient ($r=0.54$, $p=0.006$)

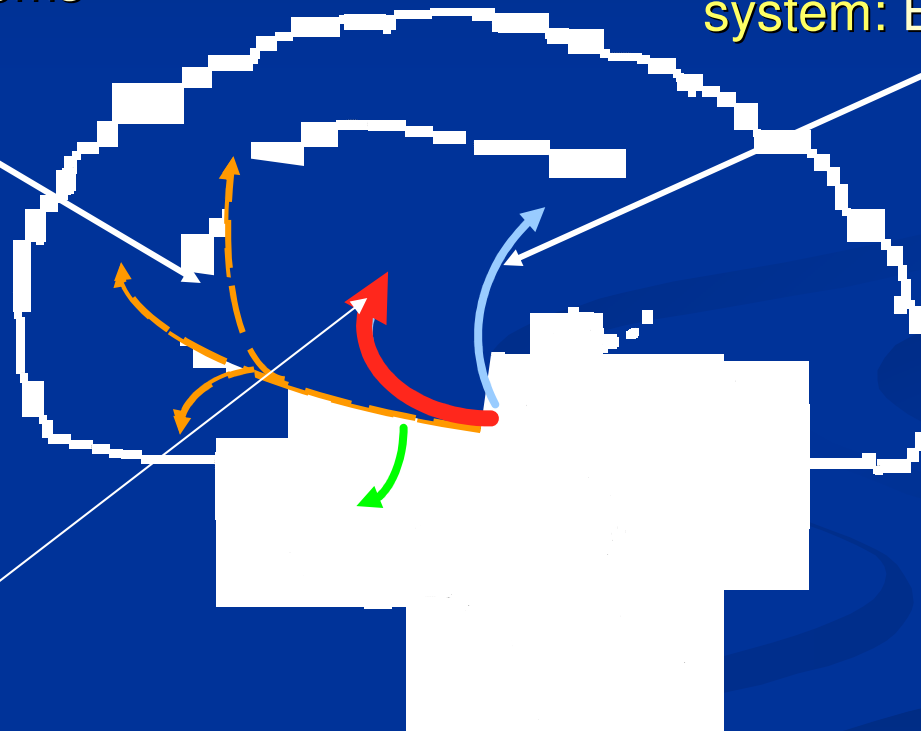


Dopamine Hypothesis for Schizophrenia

PFC D2: Positive symptoms

PFC D1: Negative symptoms

Nigrostriatal DA
system: EPS



**Positive symptoms: Increased D2 activity in the associative striatum
(caudate and precommissural putamen)**

Hvilken forskning?

- **Klinisk basalforskning** mhp. belysning af samspillet mellem gener, neurobiologi og miljøfaktorer ved udvikling af skizofreni og andre psykiske sygdomme
- Forskning, der undersøger effekten af forskellige interventioner i videnskabeligt valide forsøgsdesign
- Forskning, der følger patienterne over tid for at få en bedre forståelse for betydningen af behandlingsmæssige og miljømæssige forhold for sygdommens udvikling

Krav til psykiatrisk forskning på internationalt niveau

- Nærhed til klinikken, til laboratorier og til andre lægevidenskabelige specialer
- Økonomiske ressourcer
- Viden/åbne elitemiljøer
- Samling, samarbejde og datadeling regionalt, nationalt og internationalt

Kontakt

Birte Glenthøj, Dr.med.

Professor i Klinisk Psykofarmakologi og Neuropsykiatri

Københavns Universitetshospital

Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning/CNSR

Psykiatrisk Center Glostrup

Ndr. Ringvej

2600 Glostrup

Danmark

Telefon: 4323 3431

E-mail: birgle01@glo.regionh.dk