

# **A szkizofrénia dopamin elmélete**

## **Az antipszichotikumok kutatása**

**Gyertyán István**

**Richter Gedeon NyRt.**

Preklinikai és klinikai neuropszichofarmakológia és pszichofarmakogenetika.  
Dr. Bagdy György

# Skizofrénia

## *Pozitív tünetek*

- téveszmék
- hallucinációk
- a formális gondolkodás (és beszéd) zavara
- bizarr magatartás
- személyiség elvesztése
- bizalmatlanság, ellenségesség

## *Negatív tünetek*

- mozgásszegénység
- indítékszegénység (avolition)
- beszédzegénység (alogia)
- érzelmi elsivárosodás
- anhedonia
- szociális visszahúzódás
- figyelmi zavarok

# Skizofrénia

## *Kognitív defektusok*

- munkamemória (working memory)
- elvonatkoztatás
- probléma megoldás
- irányítatlan asszociatív memória
- végrehajtó memória (executive memory)
  - tervezés
  - döntés

*Wisconsin*

*kártyaválogató teszt*

# Skizofrénia

## *Jellegzetességek*

- ~1 % prevalencia a népességben világszerte
- férfiakban gyakoribb
- korai felnőttkorban lép fel (pubertás után)
- családi halmozódást mutat
- erős genetikai meghatározottság
- szezonális (télen – kora tavasszal több születik)

# Skizofrénia

## *Idegrendszeri fejlődési betegség*

- **korai, prenatális:**

agykéreg kialakulásnak időszakában abnormális neuronális migráció és citoarchitektúra kialakulás

terhesség alatti hipoxia/iszkémia vagy vírusfertőzés (influenza a 2. trimeszter alatt)

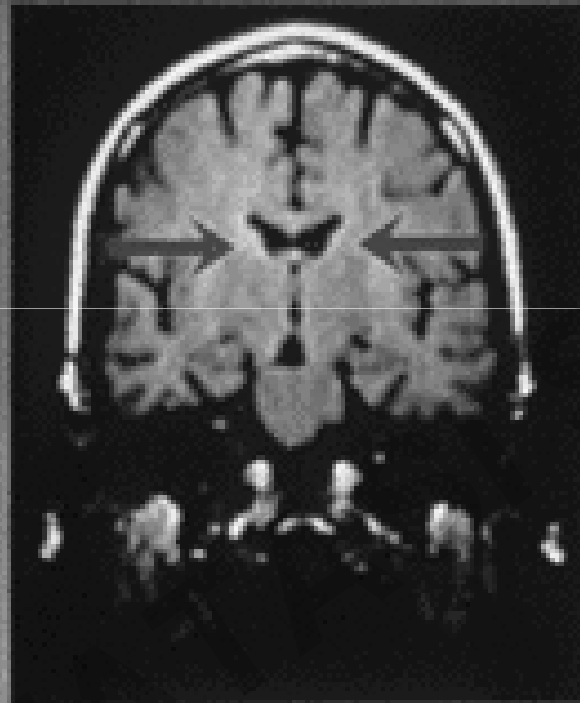
- **késői, pubertás alatti:**

kérgi szinapszisok ritkítása (pruning) hibás

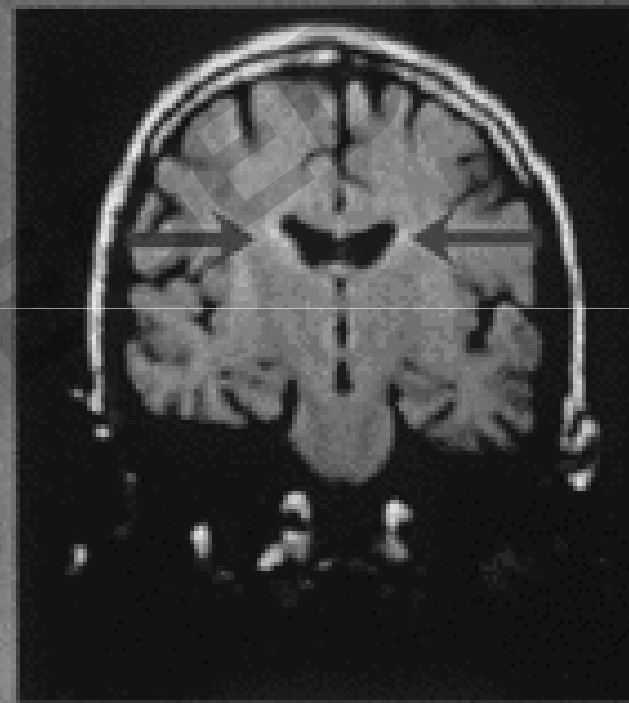
stresszt jelentő életesemény lobbantja be az aktív fázist (a skizofrének különösen stresszérzékenyek)

# SCHIZOPHRENIA IN MONOZYGOTIC TWINS

Pair no. 2: 44 year old males

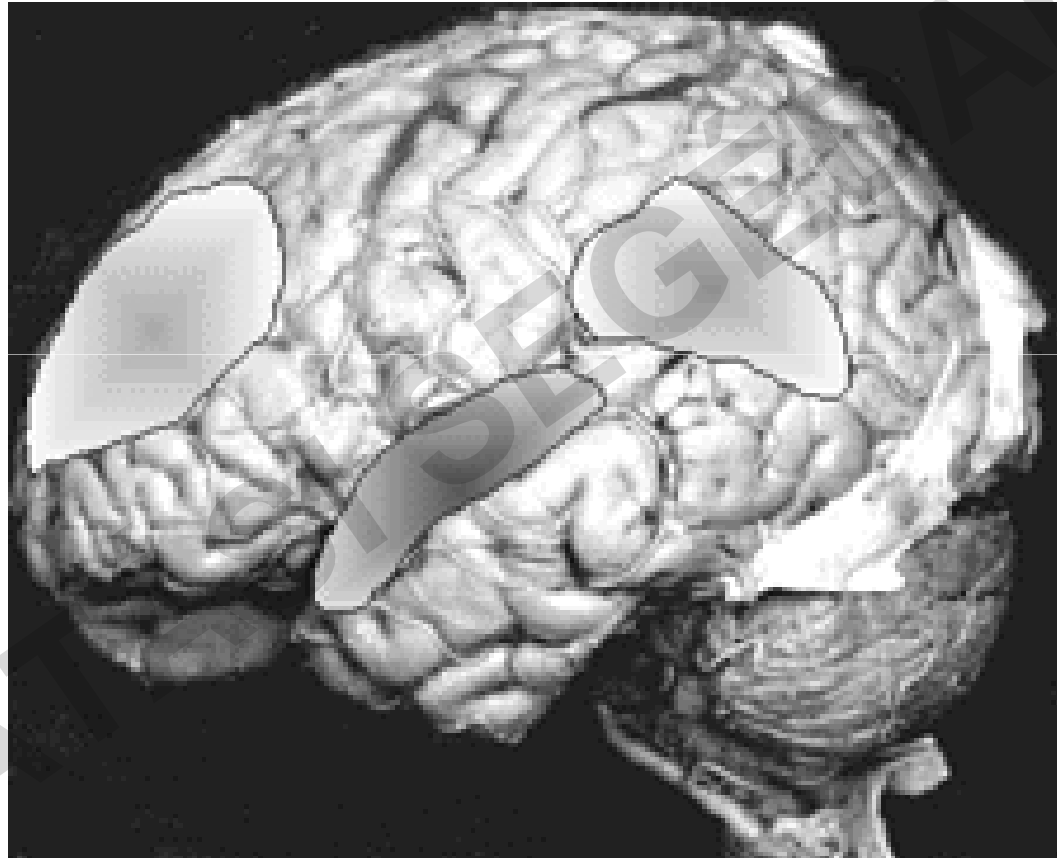


UNAFFECTED



AFFECTED

Csökkent (kék) illetve megnőtt (piros) anyagcsere aktivitású területek egy skizofrén beteg agyában (PET+MRI)



# *A skizofrénia gyógyszeres kezelése - antipszichotikumok*

klórpromazin – az első pszichofarmakon (véletlen volt)

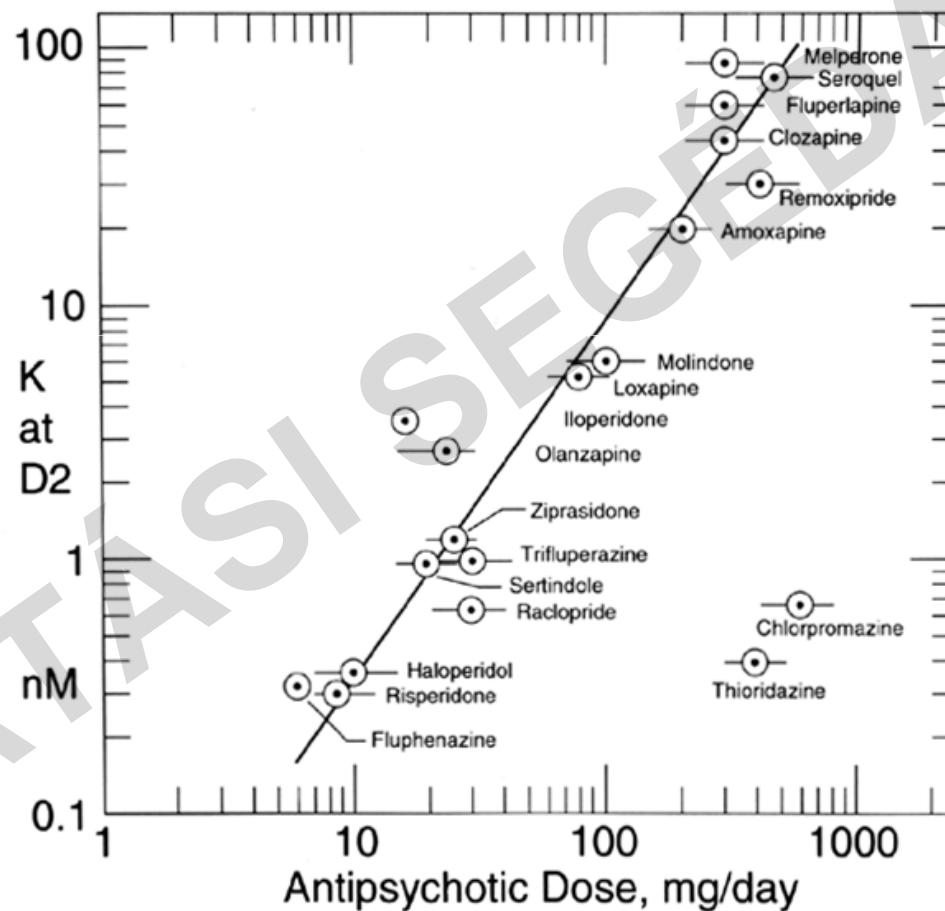
**minden létező antipszichotikum dopamin D<sub>2</sub> receptor  
antagonista**

⇒ a skizofrénia dopamin elmélete:

hiperaktivitás a felszálló dopaminerg rendszerben  
(lásd még amfetamin pszichózis)

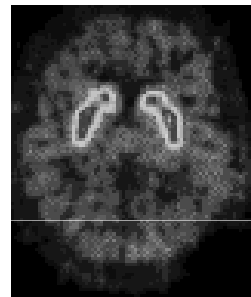


# *Antipszichotikumok klinikai hatékonysága és D<sub>2</sub> affinitása*

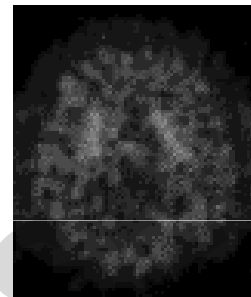


# D2 receptor fedettség

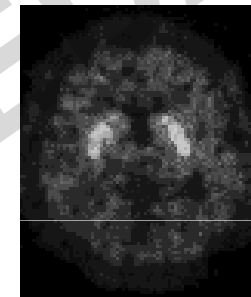
100 MBq [<sup>11</sup>C]raclopride



Healthy  
volunteer  
Baseline



Patient  
Haloperidol  
2 x 2 mg/day



Patient  
Clozapine  
2 x 250 mg/day

# *Antipszichotikumok*

## **Típusosak**

- fenotiazinok: klórpromazin, thioridazin, trifluoperazin
- butirofenonok: haloperidol
- thioxantének: flupenthixol
- difenilpiperidinek: pimozid

csak a pozitív tünetekre hatnak

## **Mellékhatások:**

extrapiramidális tünetek (EPS)

disztónia, akatízia (motoros nyugtalanság), parkinsonizmus, tardív diszkinézia

prolaktin szint emelkedés

vegetatív mellékhatások: adrenerg, hisztaminerg, muszkarinerg hatások (ortosztatikus hipotenzió, szedáció, szájszárazság, obstipáció, stb.)

# *Antipszichotikumok*

## **Atípusosak**

*clozapine*

*risperidone*

*olanzapine*

*ziprasidone*

*quetiapine*

*aripiprazole*

*amisulpride*

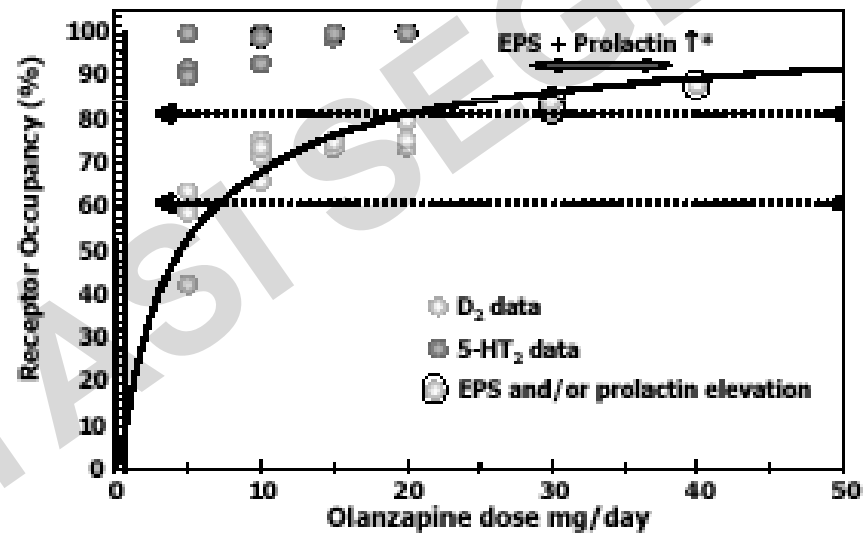
***D<sub>2</sub> – 5-HT<sub>2</sub>***  
***antagonisták***

*parciális agonista*

*D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> antagonistista*

nincs vagy csekély EPS, negatív tünetekre is hatnak

### Olanzapine 5-HT<sub>2</sub> & D<sub>2</sub> Occupancy



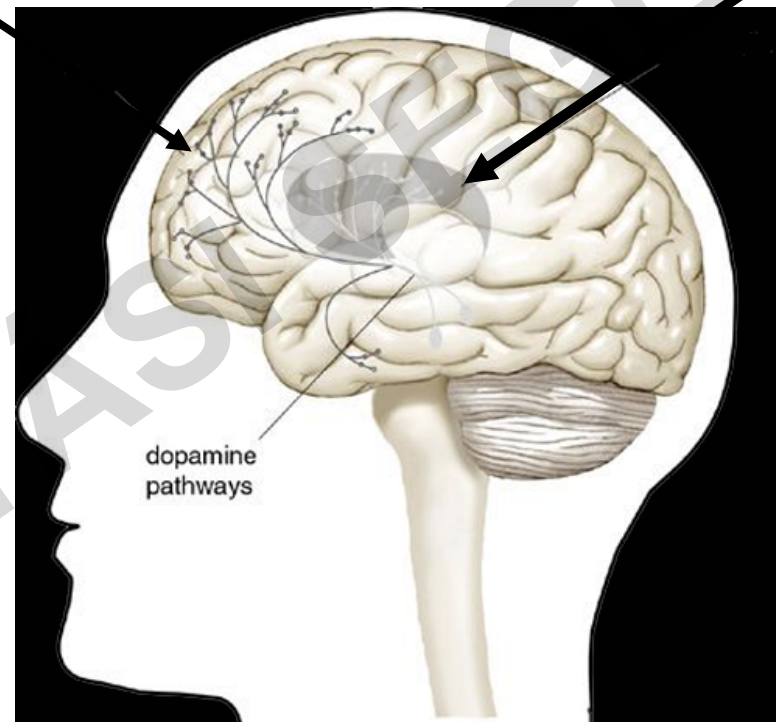
Prefrontális DA  
hiány



D1 receptorok  
hipostimulációja



Negatív tünetek  
& kognitív  
romlás



Szubkortikális  
DA túlsúly



D2 receptorok  
hiperstimulációja



Pozitív  
tünetek

## *Az antipszichotikumok hatásainak állatkísérletes vizsgálatai*

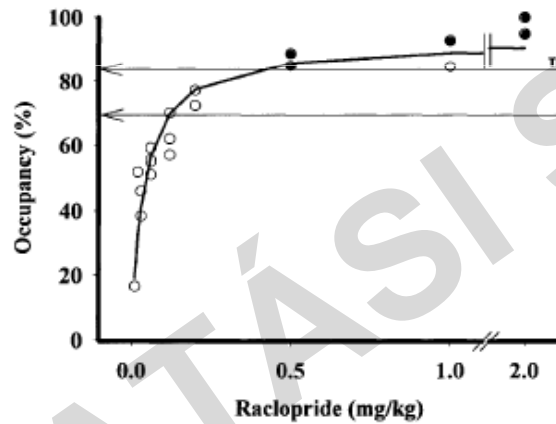
- **apomorfinnal kiváltott sztereotíp viselkedés**
- **amfetamin indukált hiperlokomoció**
- **kondicionált elkerülés gátlása**
- **katalepszia**
- **amfetamin (/fenciklidin) indukált pre-pulzus inhibíció gátlása**
- **fenciklidinnel kiváltott társas érdektelenség (social withdrawal)**

ORIGINAL INVESTIGATION

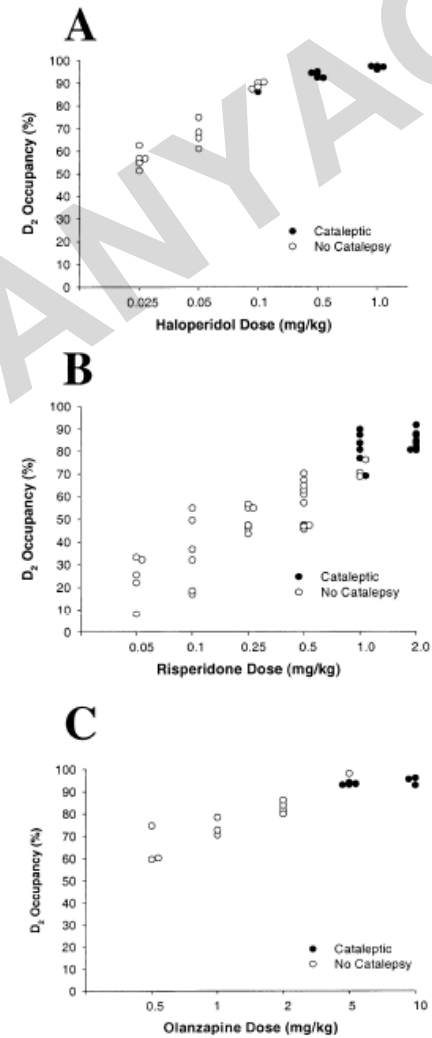
Marie-Louise G. Wadenberg · Shitij Kapur  
Alexandra Soliman · Corey Jones · Franco Vaccarino

## Dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy predicts catalepsy and the suppression of conditioned avoidance response behavior in rats

Received: 29 November 1999 / Accepted: 30 March 2000 / Published online: 30 May 2000  
© Springer-Verlag 2000



**Fig. 1** Dose-effect relationship between percent D<sub>2</sub> receptor occupancy and catalepsy following raclopride administration in rats. Non-cataleptic animals are presented as *open circles* and cataleptic animals as *filled circles*, each circle representing one animal (total  $n=23$ ). There was a statistically significant ( $r=0.80$ ;  $P<0.05$ ) positive correlation between catalepsy and percent D<sub>2</sub> receptor occupancy. Only animals with a D<sub>2</sub> receptor occupancy  $>80\%$  were scored as cataleptic



**Figure 1.** Relationship between dose, D<sub>2</sub> occupancy and catalepsy for haloperidol (A), risperidone (B) and olanzapine (C). All catalepsy measurements were made at 110 minutes; all occupancy measurements were obtained at 120 minutes. Each non-cataleptic animal is represented by an open circle while each filled circle represents a cataleptic animal. If data from one animal was obscured by a similar point from another, it was staggered to the left or right for visualization on the graph.

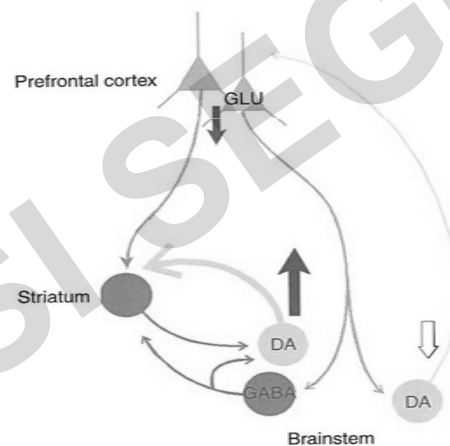


## *A skizofrénia glutaminsav elmélete*

- fenciklidin (PCP), egy potens nem kompetitív NMDA receptor antagonistá emberben pszichózt okoz, pozitív és negatív tüneteket egyaránt
- ismételt adagolása után kortikális dopamin hiány lépett fel majmokban a negatív tünetek megjelenésével együtt
- állatokban a PCP tünetei egyaránt modellezik a skizofrénia pozitív (hiperlokomóció) és negatív tüneteit (társas érdektelenség)
- egyszeri dózisú PCP dopamin felszabadulást idéz elő a mezolimbikus – mezokortikális dopaminerg pályákon

# Glutamaterg-dopaminerg kölcsönhatások a prefrontális kéregben és a bazális ganglionokban

140 Dopamine in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia



**Figure 7.4** Inverse relationship between prefrontal function and striatal dopaminergic activity. The diagram illustrates the neural circuitry underlying the dynamics. For a complete description, see text. GLU, glutamic acid; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; DA, dopamine.

# *A skizofrénia glutaminsav elmélete*

- a PCP nem a dopaminerg pályák eredési helyén hat, hanem valószínűleg a kéregben
- **glutamáterg deficit a kéregben az elsődleges esemény, amely dopaminerg hipoaktivitáshoz vezet a mezokortikális rendszerben és hiperaktivitáshoz a mezolimbikus rendszerben**
- új trend: glicin agonisták fejlesztése (D-cikloszerin adjuváns terápiaként hatékony volt a negatív tünetekre)
- új trend vagy fordulat? A dopamine korszak vége?

LY2140023, egy metabotróp glutaminsav receptor 2/3 agonista hatékony volt a skizofrénia pozitív és negatív tüneteire is az első klinikai vizsgálatban.

# *Szintézis*

- fejlődési zavar (migráció majd pruning) ⇒ abnormális cortex (temporális, frontális)
  - ⇒ kognitív zavarok, premorbid tünetek a személyiségben
  - ⇒ nem elég glutamaterg output a bazális ganglionoknak
    - ⇒ hipodopaminerg állapot a mezokrtikális rendszerben
    - ⇒ hiperdopaminerg állapot a ventrális striátumban
  - ⇒ pozitív tünetek belobbannak pubertás után
- gyógyszeres kezelés ⇒ pozitív tünetek enyhülnek, de EPS léphet fel
- reziduális fázis, de a háttérben a negatív tünetegyüttes erősödik (ezt az atípusos szerek némileg elnyomhatják) és a krónikus szakaszba lép a betegség

Unmet need: a negatív és a kognitív tünetekre ható gyógyszer