

Kraepelinowski podział zaburzeń psychicznych: 2017 update



Janusz Rybakowski

*Katedra Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny
w Poznaniu*





Kontinuum zaburzeń psychicznych przed Kraepelinem

- Joseph Guislain (1797-1860)
nasilenie reakcji psychicznej „phrenalgie”
manie-folie-stupidité-l’épilepsie
-hallucinations-confusion-dementia
 - Ernst Albrecht von Zeller (1804-1877)
melancholia-mania-paranoia-dementia
- 



Kontinuum zaburzeń psychicznych przed Kraepelinem

- **Wilhelm Griesinger (1817-1868)**
„Einheitspsychose”
 - Heinrich Neumann (1814-1888) „Irresein”
Wahnsinn (insanity) – Verwirrtheit (confusion) –
Blödsinn (dementia)
- 

Emil Kraepelin (1856-1926)

Dychotomia zaburzeń psychicznych



**Dementia praecox
(schizofrenia)**

**Manisch-depressives
Irresein
(choroby afektywne)**

1899

Dychotomia zaburzeń psychicznych wg Kraepelina

● Przebieg

- Dementia praecox: przebieg przewlekły
- Manisch-depressives Irresein: przebieg okresowy

● Deterioracja poznawcza

- Dementia praecox: systematyczne pogorszenie funkcjonowania poznawczego
 - Manisch-depressives Irresein: prawidłowe funkcjonowanie poznawcze między epizodami choroby



Psychoza schizoafektywna

- Części chorych
nie da się jednoznacznie zaklasyfikować
(Kraepelin, 1920)

- Psychoza schizoafektywna
(Kasanin, 1935)





Wymiar schizo-afektywny

- Schizo-Bipolar Scale
badanie 762 pacjentów
45% pacjentów pośrodku skali
(Keshavan i wsp., 2011)
 - Inny przebieg psychozy nie-afektywnej i afektywnej,
propozycja rozpoznania schizofrenii
z towarzyszącym (co-morbid)
zaburzeniem afektywnym
(Kotov i wsp., 2013)
- 

Kontinuum zaburzeń psychicznych po Kraepelinie

Klaus Conrad (1905-1961)

*podobne dziedziczenie i objawy
chorób afektywnych i schizofrenii*



Timothy Crow (1938-

**Kontinuum
CHAJ-CHAD-SCHAF-SCH
(wspólny gen?)**



Argumenty przeciwko dychotomicznej koncepcji Kraepelina w badaniach lat 1990-tych

- Farmakologiczne:
normotymiczne działanie atypowych leków
przeciwpsychotycznych
 - Genetyczne:
wspólne geny dla schizofrenii i CHAD
- 



Dychotomiczne koncepcje neuroprzekaźnikowe zaburzeń psychicznych

1. Teoria dopaminergiczna schizofrenii i chorób afektywnych

- **DA** ↑ psychoza, mania
- **DA** ↓ objawy deficytowe, depresja

2. Teoria glutaminergiczna zaburzeń psychicznych

- **NMDA** ↓ schizofrenia
 - **NMDA** ↑ depresja
- 



Objawy schizofrenii a dwubiegunowa koncepcja dopaminowa

- **Objawy wytwórcze** - nadczynność dopaminergiczna
(D2) w układzie limbicznym
działanie lecznicze środków o działaniu
przeciwdopaminergicznym (neuroleptyków)
 - **Objawy deficytowe** - niedoczynność dopaminergiczna
(D1) w korze przedczołowej
działanie lecznicze środków o działaniu
prodopaminergicznym bezpośrednim lub pośrednim
- 



Dopamina a objawy deficytu poznawczego i psychicznego

Rola niedoczynności dopaminergicznej
kory przedczołowej (receptory D1)

w mechanizmie objawów
deficytu poznawczego i objawów negatywnych



Polimorfizm genu DRD1 a wyniki WCST w schizofrenii

Genotyp	A/A (21)	A/G (55)	G/G (41)
WCST-P	14,5+6,6	14,5+8,0	18,9+13,0
WCST-NP	13,0+9,2	12,6+9,0	16,0+11,4
WCST-CC	5,3+1,3	5,1+1,6	4,1+2,3*
WCST%c	67,3+16,1	65,7+18,9	57,3+25,0
WCST 1st	19,0+14,1	22,1+21,9	37,5+37,3*

* Różnica
z pozostałymi
genotypami
znamienna, $p < 0,02$

DOI 10.1007/s00702-005-0292-6
J Neural Transm (2005) 112: 1575–1582

— Journal of —
Neural
Transmission
Printed in Austria

An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia

J. K. Rybakowski¹, A. Borkowska², P. M. Czerski³, P. Kapelski¹,
M. Dmitrzak-Węglarz³, and J. Hauser^{1,3}

¹ Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan,

² Clinical Neuropsychology Unit, Nicolaus Copernicus University Torun,
Collegium Medicum Bydgoszcz, and

³ Laboratory of Psychiatric Genetics, Department of Psychiatry,
Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

Received October 22, 2004; accepted February 5, 2005
Published online March 23, 2005; © Springer-Verlag 2005

Leczenie objawów psychiatrycznych (schizofrenii) a dwubiegunowa koncepcja dopaminowa

- Wszystkie stosowane leki o działaniu przeciwpsychotycznym wywierają wpływ hamujący na układ dopaminergiczny
 - Leki neuroleptyczne klasyczne (np. haloperidol)
 - Leki atypowe II generacji (np. kłozapina, olanzapina, risperidon)
 - Leki atypowe III generacji (np. aripiprazol, kariprazyna)



Pimawanseryna

- **Mechanizm działania:**
odwrotny agonista receptorów 5-HT_{2A}
 - **Preparat:** Nuplazid
 - **Wskazania & skuteczność:**
zaburzenia psychotyczne w chorobie Parkinsona,
obiecujące dane w leczeniu zaburzeń psychotycznych
w chorobie Alzheimerera
 - **Objawy uboczne:**
senność, obrzęki
- 

Leczenie objawów negatywnych schizofrenii a dwubiegunowa koncepcja dopaminowa

- Działanie pro-dopaminergiczne w korze przedczołowej
 - Blokowanie autoreceptorów dopaminergicznych (np. sulpiryd, amisulpryd)
 - Częściowy agonizm receptorów dopaminergicznych (np. aripiprazol)
 - Blokowanie receptora 5-HT₂ w korze przedczołowej (np. kłozapina, olanzapina, risperidon)

REVIEW

The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment

AH Ashok^{1,2,3,4}, TR Marques^{1,2,3,4}, S Jauhar^{1,2,3,4}, MM Nour^{1,2,3}, GM Goodwin⁵, AH Young^{4,6} and OD Howes^{1,2,3,4}

Bipolar affective disorder is a common neuropsychiatric disorder. Although its neurobiological underpinnings are incompletely understood, the dopamine hypothesis has been a key theory of the pathophysiology of both manic and depressive phases of the illness for over four decades. The increased use of antidopaminergics in the treatment of this disorder and new *in vivo* neuroimaging and post-mortem studies makes it timely to review this theory. To do this, we conducted a systematic search for post-mortem, pharmacological, functional magnetic resonance and molecular imaging studies of dopamine function in bipolar disorder. Converging findings from pharmacological and imaging studies support the hypothesis that a state of hyperdopaminergia, specifically elevations in D2/3 receptor availability and a hyperactive reward processing network, underlies mania. In bipolar depression imaging studies show increased dopamine transporter levels, but changes in other aspects of dopaminergic function are inconsistent. Puzzlingly, pharmacological evidence shows that both dopamine agonists and antidopaminergics can improve bipolar depressive symptoms and perhaps actions at other receptors may reconcile these findings. Tentatively, this evidence suggests a model where an elevation in striatal D2/3 receptor availability would lead to increased dopaminergic neurotransmission and mania, whilst increased striatal dopamine transporter (DAT) levels would lead to reduced dopaminergic function and depression. Thus, it can be speculated that a failure of dopamine receptor and transporter homeostasis might underlie the pathophysiology of this disorder. The limitations of this model include its reliance on pharmacological evidence, as these studies could potentially affect other monoamines, and the scarcity of imaging evidence on dopaminergic function. This model, if confirmed, has implications for developing new treatment strategies such as reducing the dopamine synthesis and/or release in mania and DAT blockade in bipolar depression.

Molecular Psychiatry (2017) **22**, 666–679; doi:10.1038/mp.2017.16; published online 14 March 2017

Ashok i wsp., Molecular Psychiatry 2017; 22: 666-679

Dwubiegunowa koncepcja dopaminergiczna chorób afektywnych

- **Mania - nadczynność układu DA (receptory D2/D3)**
 - Wzmożenie nastroju
 - Hiperhedonia
 - Objawy psychotyczne (urojenia wielkościowe – zgodne z nastrojem)
- **Depresja – niedoczynność układu DA (nadczynność transportera dopaminy DAT)**
 - Obniżenie nastroju
 - Anhedonia
 - Objawy psychotyczne (urojenia depresyjne)
 - cechy współistniejącej nadaktywności DA



Leczenie chorób afektywnych a dwubiegunowa koncepcja dopaminowa

● Leczenie manii

- Leki przeciwpsychotyczne: antydopaminegiczne
 - » Atypowe leki przeciwpsychotyczne ze względu na komponentę blokującą receptory 5HT2 mają mniejszy potencjał depresyjny

● Leczenie depresji

- Leki przeciwdepresyjne: stymulacja układu dopaminergicznego
 - » Główny mechanizm: bupropion
 - » Dodatkowy mechanizm: moklobemid, sertralina, tianeptyna
 - Depresja psychotyczna: leki p/psychotyczne, EW
- 

Research

JAMA Psychiatry | Original Investigation

A Test of the Transdiagnostic Dopamine Hypothesis of Psychosis Using Positron Emission Tomographic Imaging in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia

Sameer Jauhar, MRCPsych; Matthew M. Nour, MRCPsych; Mattia Veronese, PhD; Maria Rogdaki, MRCPsych; Ilaria Bonoldi, PhD; Matilda Azis, BA; Federico Turkheimer, PhD; Philip McGuire, FMedSci; Allan H. Young, PhD; Oliver D. Howes, PhD

- Badanie PET (18F DOPA) syntezy dopaminy w prążkowiu
- Schizofrenia (16), CHAD psychotyczna (22), zdrowi (22)
 - Wskaźnik syntezy dopaminy istotnie wyższy w schizofrenii (12,9) i CHAD (13,2), w porównaniu z osobami zdrowymi (12,2)
 - Brak różnic między SCH i CHAD; korelacja z nasileniem objawów psychotycznych

JAMA Psychiatry online Oct 11, 2017

Zapobieganie nawrotom chorób afektywnych: leki normotymiczne (mood-stabilizing)

- Działanie lecznicze jako monoterapia w stanie manii i/lub depresji
- Działanie profilaktyczne jako monoterapia zapobiegające nawrotom manii i/lub depresji wykazane w badaniu trwającym co najmniej rok
 - Nie powodowanie pogorszenia w żadnym z aspektów leczniczych i profilaktycznych wymienionych powyżej

*Rybakowski J.K. Two generations of mood stabilizers
International Journal of Neuropsychopharmacology 2007, 10, 709-11*

Leki normotymiczne

- I generacji
(wprowadzone w latach 1960-80)

- Węglan litu (*Hartigan, 1963*)
 - Walproinianiny (*Lambert i wsp., 1966, 1971*)
 - Karbamazepina (*Takezaki i Hanaoka, 1971*)
-
-
-

Leki normotymiczne

II generacji (od połowy lat 1990-tych)

– Leki neuroleptyczne atypowe

- » Kłozapina
- » Olanzapina
- » Kwetiapina
- » Aripirazol (2007)
- » Risperidon (2010)

– Lek przeciwpadaczkowy

- » Lamotrigina

*Zarate i wsp. Is clozapine a mood stabilizer?
J Clin Psychiatry 1995; 56: 108-112.*





Lit - pierwszy lek normotymiczny

- Działanie przeciwmaniakalne (*Cade, 1949*)
 - Działanie zapobiegające nawrotom manii i depresji
(*Hartigan, 1963*)
 - Działanie przeciwdepresyjne
 - monoterapia
(*Rybakowski i wsp., 1974, Mendels, 1976*)
 - potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych
(*De Montigny i wsp. 1981, Rybakowski i Matkowski, 1987*)



Leki normotymiczne a dychotomiczna koncepcja Kraepelina

- **Lit**

działanie normotymiczne,
brak działania przeciwpsychotycznego

- **Leki przeciwpadaczkowe**

(karbamazepina, walproinian, lamotrygina)
działanie normotymiczne,
brak działania przeciwpsychotycznego

- **Atypowe leki przeciwpsychotyczne**

(klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol, risperidon)

Działanie przeciwpsychotyczne i normotymiczne

Lit a cechy schizotypii

FARMAKOTERAPIA W PSYCHIATRII I NEUROLOGII, 2012, 3-4, 153-158

Praca oryginalna
Original paper

DARIA DEMBIŃSKA-KRAJEWSKA, SEBASTIAN KLIWICKI, MARIA CHŁOPOCKA-WOŹNIAK,
JANUSZ RYBAKOWSKI

Skuteczność profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a cechy schizotypii

The effectiveness of prophylactic use of lithium in bipolar disorder and schizotypal traits

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Założenia. Długotrwałe stosowanie litu jest najlepiej udokumentowanym sposobem farmakologicznej profilaktyki nawrotów w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Korzystny efekt profilaktyki litem jest związany z szeregiem czynników klinicznych i neurobiologicznych. W niniejszej pracy podjęto próbę oceny skuteczności profilaktycznej litu w zależności od cech osobowości schizotypowej.

Metodyka. Badaniem objęto 70 pacjentów z CHAD (49 kobiet i 21 mężczyzn), w wieku 31-82 lata (59 ± 12 lat), którzy przez minimum 5 lat (5-37, średnio 15) przyjmowali węglan litu. U pacjentów oszacowano za pomocą kwestionariusza *Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences* (O-LIFE) poziom schizotypii i jej poszczególne wymiary: niezwykle doznania, dezorganizację poznawczą, introwersję i anhedonię, zachowania impulsywne i niezgodne z regułami. Dokonano korelacji uzyskanych wyników ze skutecznością profilaktycznego stosowania litu, ocenianą w zakresie 0-10 za pomocą tzw. skali Alda.

Wyniki. W całej grupie skuteczność stosowania litu w skali Alda wynosiła $5,9 \pm 2,7$ i była podobna u kobiet ($5,8 \pm 2,8$) i u mężczyzn ($6,1 \pm 2,6$). Średnie wartości poszczególnych wymiarów skali były również podobne u kobiet i u mężczyzn i nie wykazywały korelacji z wiekiem i długością stosowania litu. Wykazano znaczącą negatywną korelację pomiędzy skutecznością profilaktycznego stosowania litu a nasileniem wymiaru dezorganizacji poznawczej ($r = -0,236$, $p = 0,025$), natomiast brak takiej korelacji z pozostałymi wymiarami schizotypii (niezwykle doświadczenia, $r = -0,121$; introwersja i anhedonia, $r = -0,166$; zachowania impulsywne i niezgodne z regułami, $r = -0,032$). Korelacja skuteczności litu z wymiarem zachowania impulsywnego i niezgodnego z regułami była dodatnia u mężczyzn ($r = 0,214$) i ujemna u kobiet ($r = -0,148$), aczkolwiek nieznamienista statystycznie.

Wnioski. Wymiar dezorganizacji poznawczej, mierzony za pomocą skali O-LIFE, jest negatywnym czynnikiem związanym ze skutecznością długotrwałego stosowania litu w CHAD.

Wymiar
dezorganizacji poznawczej
w skali O-LIFE
(związany z psychotyczością)
jest negatywnym czynnikiem
skuteczności długotrwałego
stosowania litu



Hipoteza glutaminergiczna schizofrenii: Deficyt przekazywania glutaminergicznego (NMDA)

- Glutamate receptor dysfunction
and schizophrenia

Olney JW & Farber NB

Archives of General Psychiatry, 1995; 52: 998-1007

- A glutamatergic deficiency
model of schizophrenia

Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML

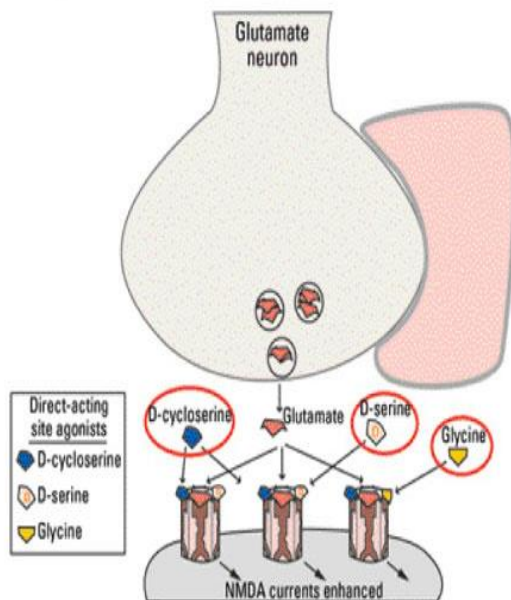
British Journal of Psychiatry, 1999; Suppl 27: 2-6



Układ glutaminergiczny a farmakoterapia schizofrenii

FIGURE 3.

Novel glutamatergic treatments for schizophrenia: direct-acting glycine site agonists³



NMDA=N-methyl-D-aspartate.

Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press. In press. Reproduced with permission. Copyright Neuroscience Education Institute.

Stahl SM. *CNS Spectr*. Vol 12, No 6. 2007.

Działanie na miejsce glicynowe
receptora NMDA
w celu potencjalizacji
leczenia neuroleptycznego

- Agoniści: glicyna, D-seryna, D-cykloseryna, N-acetylocysteina, D-alanina
- Inhibitory transportera glicynowego: sarkozyna



Działanie przeciwpсихotyczne agonisty receptora mGlu2/3?

LY21410023 agonista receptora mGlu2/3

⌘ Efekt przeciwpсихotyczny
podobny do olanzapiny

Patil ST i wsp, Nature Medicine 2007 , 13, 1102

⌘ Brak różnicy z placebo

Kinon BJ i wsp. J Clin Psychopharmacol 2011,31,349



Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych

- Asocjacja polimorfizmu genów układu glutaminergicznego z chorobami afektywnymi (*GRIN1, GRIN2B, GRIA4, GRIK3, GRIK4, GRM3, GRM4*)
- Zmiany aktywności receptora NMDA w chorobach afektywnych (*Scarr et al., 2003; Nudhamud-Thanoi & Reynolds, 2004; Boyce-Rus & Holmes, 2006*)

Psychiatria Polska

2011, tom XLV, numer 6

strony 875–888

Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych

Glutamatergic conception of mood disorders

Agnieszka Permoda-Osip, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

The neurotransmitter theories of the pathogenesis and treatment of mood disorders presented so far focused mainly on serotonergic and catecholaminergic (noradrenergic and dopaminergic) transmission. In recent decades the attention has been also directed towards a role in the pathogenesis of mood disorders of stress axis dysregulation and of neuroplasticity disturbances, which involve the glutamatergic system. In this paper, a role of glutamatergic neurotransmission in the pathogenesis and treatment of unipolar and bipolar affective illness is presented. In the first part, a role of glutamatergic neurotransmission in the central nervous system is presented, with special focus on glutamatergic receptors. The results of molecular-genetic studies pointing to an association between glutamatergic system genes and a predisposition to unipolar and bipolar affective illness are discussed. In the next part, a summary of neurobiological, including neuroimaging findings as to changes in glutamatergic system in mood disorders is done. Following this, a role of glutamatergic system in the mechanism of action of antidepressant and mood-stabilizing drugs as well as therapeutic activity of drugs modifying glutamatergic system is reviewed. Glutamatergic conception of mood disorders allows for a new look on the pathogenesis and treatment of unipolar and bipolar affective illness.

Słowa kluczowe: układ glutaminergiczny, depresja, choroba afektywna dwubiegunowa

Key words: glutamatergic system, depression, bipolar mood disorder

***FYN* Kinase Gene: Another Glutamatergic Gene Associated with Bipolar Disorder?**

Aleksandra Szczepankiewicz^{a,c} Janusz K. Rybakowski^b Maria Skibinska^a
Monika Dmitrzak-Weglarz^a Anna Leszczynska-Rodziewicz^b Monika Wilkosc^d
Joanna Hauser^{a,b}

^aLaboratory of Psychiatric Genetics, Department of Psychiatry, ^bDepartment of Adult Psychiatry and
^cDepartment of Pediatric Pulmonology, Allergy and Clinical Immunology, 3rd Department of Pediatrics,
Poznan University of Medical Sciences, Poznan, and ^dClinical Neuropsychology Unit, Nicolaus Copernicus
University Torun, Collegium Medicum Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

**Kinaza FYN związana
z aktywacją receptora NMDA przez BDNF**

Research Paper

A translational approach for NMDA receptor profiling as a vulnerability biomarker for depression and schizophrenia

Handan Gunduz-Bruce^{1,2,3}, Joshua Kenney^{1,2}, Suravi Changlani^{1,2}, Aldo Peixoto⁴, Ralitzia Gueorguieva⁵, Cheryl Leone⁶ and Nina Stachenfeld^{6,7} 

¹Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

²VA Medical Center, Psychiatry Service 116A, 950 Campbell Avenue, West Haven, CT, USA

³Current affiliation: Sage Therapeutics, Cambridge, MA, USA

⁴Department of Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

⁵Department of Biostatistics, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA

⁶The John B. Pierce Laboratory, New Haven, CT, USA

⁷Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Sciences, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

Edited by: Greti Aguilera

New Findings

- What is the central question of this study?

Can the change in plasma arginine vasopressin concentration ($P_{[AVP]}$) in response to osmotic stimulation (P_{Osm}) serve as a biomarker for NMDA receptor signalling in schizophrenia and depression and thereby distinguish between these mental illnesses?

- What is the main finding and its importance?

In response to hyperosmotic challenge, depressed subjects showed increased $P_{[AVP]}$ response compared with healthy control and schizophrenic subjects. However, schizophrenic subjects were not different from healthy control subjects in this small sample. The ' $P_{[AVP]}$ response to P_{Osm} ' is a suitable biomarker to distinguish depressed *versus* schizophrenic patients when used with psychiatric screening. This is the first objective physiological measure for schizophrenia or depression.

Badanie biomarkera NMDA
(wzrost stężenia wazopresyny
w odpowiedzi na stymulację osmotyczną)

W depresji – wzrost
W schizofrenii - brak zmian

Gunduz-Bruce i wsp.
Exp Physiol 2017; 102: 587-597



Środki wpływające na receptor NMDA w leczeniu chorób afektywnych

- **Ketamina**
 - Riluzol
 - Amantadyna
 - Memantyna
 - D-cykloseryna
- Jony cynku i magnezu



Przeciwdepresyjne działanie ketaminy

- Szybka poprawa depresji
w chorobie afektywnej jednobiegunowej,
w chorobie afektywnej dwubiegunowej
oraz zachowań samobójczych

(Zarate i wsp., 2006; Diazgranados i wsp., 2010, Price i wsp., 2009)

- Działanie terapeutyczne:
 - Wpływ antagonistyczny na receptory NMDA
 - Pobudzenie układu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF)

(Aubry i wsp., 2011, Rybakowski i wsp., 2012)





Przeciwdepresyjne działanie ketaminy - doświadczenia własne

- Pacjenci z depresją w przebiegu CHAD otrzymujący leki normotymiczne I lub/i II generacji (n=53)
 - Brak korzystnego działania leków przeciwdepresyjnych
 - odstawienie na co najmniej 7 dni przed wlewem
 - Wlew ketaminy 0,5 mg/kg przez 40 min.
- Poprawa u 27 pacjentów (51%)
(zmniejszenie depresji w skali Hamiltona po 7 dniach o $\geq 50\%$).
 - Lepsze wyniki u mężczyzn
 - Lepsze wyniki u osób z wyjściowym wyższym stężeniem wit.B12
 - Szybka poprawa funkcji poznawczych
 - Brak korelacji z wiekiem, długością choroby, typem CHAD, obciążeniem rodzinnym, stosowaniem litu, kwetiapiny lub ich kombinacji

Rybakowski i wsp., Int J Psych Clin Pract 2017



Sanjay J. Mathew
Carlos A. Zarate Jr.
Editors

Ketamine for Treatment-Resistant Depression

The First Decade of Progress

Adis

Contents

1 The History of Ketamine Use and Its Clinical Indications	1
Lee C. Chang, Suman Rajagopalan, and Sanjay J. Mathew	
2 The Basic and Clinical Pharmacology of Ketamine	13
Elizabeth Wolf Fourcade and Kyle A.B. Lapidus	
3 Ketamine: Clinical Studies in Treatment-Resistant Depressive Disorders	31
Pierre Blier and Jean Blier	
4 Ketamine and Suicide Risk	43
Elizabeth D. Ballard and Rebecca B. Price	
★ 5 Ketamine: Its Safety, Tolerability, and Impact on Neurocognition	57
Janusz K. Rybakowski, Agnieszka Permoda-Osip, and Alicja Bartkowska-Sniatkowska	
6 Ketamine's Mechanisms of Rapid Antidepressant Activity: Evidence from Preclinical Studies	73
Gretchen Hermes and Gerard Sanacora	
7 Ketamine's Mechanism of Rapid Antidepressant Activity: Evidence Gleaned from Clinical Studies	99
Lynnette A. Averill, James W. Murrough, and Chadi G. Abdallah	
8 Ketamine and Electroconvulsive Therapy	123
Colleen K. Loo and Verónica Gálvez	
9 Emerging Data for Ketamine in Obsessive-Compulsive, Stress-Related, and Substance Use Disorders	137
Carolyn Ines Rodriguez and Elias Dakwar	

xix

Chapter 5 Ketamine: Its Safety, Tolerability, and Impact on Neurocognition

Janusz K. Rybakowski, Agnieszka Permoda-Osip,
and Alicja Bartkowska-Sniatkowska

Abstract Ketamine, a high-affinity, noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonist, has long been used in anesthesiology and also as a drug of recreational abuse. In the last decade, the evidence has shown that a subanesthetic dose of ketamine has rapid and robust antidepressant effects in patients with treatment-resistant major depressive disorder (MDD) and bipolar depression. For the treatment of depression, the most widely used paradigm is a single 0.5 mg/kg intravenous infusion of ketamine. However, serial infusions, as well as oral and intranasal routes, have also been investigated. This chapter will discuss issues related to ketamine's safety, tolerability, and effects on neurocognition. In patients with mood disorders, the safety and high tolerability of ketamine used intravenously at subanesthetic doses, and in low doses by other routes, has been demonstrated in many clinical studies. As a result of studies on healthy volunteers and of a ketamine model of schizophrenia (with ketamine-induced positive and negative symptoms and impaired cognition), ketamine has been perceived as a drug that exerts deleterious effects on neurocognition. However, giving ketamine in low doses to depressed patients has not been connected with a negative effect on cognition, and some studies have even shown an improvement in this respect. Possible mechanisms for this phenomenon—for example, ketamine's ability to modify cognitive-emotional interactions in the brain—have been suggested. This chapter also discusses the issues of ketamine's safety, tolerability, and effects on neurocognition when used as anesthesia for electroconvulsive therapy.

J.K. Rybakowski, MD, PhD (✉) • A. Permoda-Osip
Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences,
ul.Szpitalna 27/33, Poznan 60-572, Poland
e-mail: janusz.rybakowski@gmail.com

A. Bartkowska-Sniatkowska
Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Therapy, Poznan University of
Medical Sciences, Poznan, Poland

© Springer International Publishing Switzerland (outside the USA) 2016
S.J. Mathew, C.A. Zarate Jr. (eds.), *Ketamine for Treatment-Resistant Depression*,
DOI 10.1007/978-3-319-42925-0_5

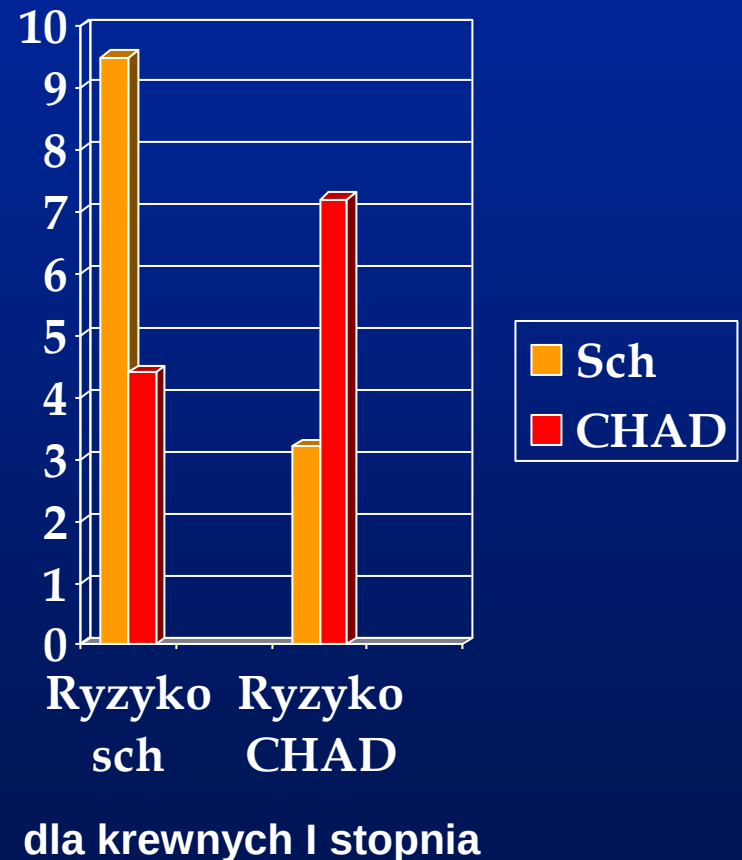
57

Wspólne podłoże genetyczne schizofrenii i CHAD: argument przeciw dychotomicznej koncepcji Kraepelina

- Badanie 2 ml rodzin

- Schizofrenia
(n=35 985)
- Choroba afektywna
dwubiegunowa
(n=40 487)

*Lichtenstein i wsp.
Lancet, 2009*





Nowe geny schizofrenii i CHAD wykryte w badaniach GWAS

- ZNF804A (zinc finger binding protein)
– chromosom 2q32,
początkowo w schizofrenii, następnie w CHAD
- CACNA1C (calcium channel, voltage dependent,
L type, alpha 1 C) – chromosom 12p13,
początkowo w CHAD, następnie w schizofrenii
- CNS (copy number variants) – 22q11 (sch i CHAD)

1q21 i 15q13 tylko w schizofrenii
(związek z autyzmem, niesprawnością intelektualną, padaczką)



Gen katechol-O-metyltransferazy (COMT)

Mikrodelecje chromosomu 22q11 (miejsca genu COMT)

- U 1/3 osób z mikrodelecją: zaburzenia typu schizofrenii lub choroby schizoafektywnej
- Mikrodelecje występują istotnie częściej u chorych na schizofrenię (i choroby afektywne?)

Polimorfizm Val/Met COMT w schizofrenii i CHAD

- Związek z predyspozycją zarówno do schizofrenii, jak i CHAD
 - Związek z inicjacją schizofrenii pod wpływem substancji psychoaktywnych
 - Związek z agresywnością (obie choroby)
 - Związek z zaburzeniem ruchów oczu (obie choroby)
- 

Wspólne geny dla zaburzeń psychicznych

- *Smoller i wsp.*

*Identification of risk loci with shared effects
on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis.
Lancet 2013; 381: 1371-1379.*

- Meta-analiza GWAS
- Schizofrenia, CHAD, depresja, autyzm, ADHD
- 33 332 przypadki, 27 888 osób kontrolnych
- Cztery loci gdzie SNP ma $p < 5 \times 10^{-8}$
 - 3q21
 - 10q24
 - 10p12; CACNB2: calcium voltage-channel subunit beta 2
 - 12p13; CACNA1C: calcium voltage-channel subunit alpha 1C



Wspólne geny dla zaburzeń psychicznych i neurologicznych

- *Antilla i wsp.*

*Analysis of shared heritability in common disorders of the brain.
Science 2017*

- Meta-analiza GWAS
 - Choroby psychiczne F20-59, (9), 106 tys. przyp., 229 tys. kontr.
 - Choroby neurologiczne G20-47 (7), 107tys. przyp., 419 tys. kontr.
 - Wspólne geny zaburzeń psychicznych:
 - Schizofrenia, CHAD, BD, depresja, zaburzenia lękowe, ADHD
 - Brak korelacji genetycznej między zaburzeniami neurologicznymi
 - Choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, padaczka, stwardnienie rozsiane
 - Brak korelacji chorób neurologicznych z zaburzeniami psychicznymi
 - Z wyjątkiem migreny
 - Korelacja choroby niedokrwiennej serca z depresją i udarem mózgu
- 



Polygenic risk score

Dotyczy liczby i znaczenia polimorfizmów genów wykazujących związek z predyspozycją do danej choroby w badaniach GWAS

- PRS dla schizofrenii

- Związek w nieprawidłowościach neuromotorycznymi we wczesnym okresie rozwoju
(*Serdarevic i wsp., 2017*)

- PRS dla CHAD

- Związek z przetwarzaniem przez mózg informacji emocjonalnych, np. „emotional face processing”
(*Tesli i wsp., 2015; Dima i wsp., 2016*)
- 

Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder A Genome-Wide Association Study

International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen)

Supplemental content

IMPORTANCE Lithium is a first-line mood stabilizer for the treatment of bipolar affective disorder (BPAD). However, the efficacy of lithium varies widely, with a nonresponse rate of up to 30%. Biological response markers are lacking. Genetic factors are thought to mediate treatment response to lithium, and there is a previously reported genetic overlap between BPAD and schizophrenia (SCZ).

OBJECTIVES To test whether a polygenic score for SCZ is associated with treatment response to lithium in BPAD and to explore the potential molecular underpinnings of this association.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A total of 2586 patients with BPAD who had undergone lithium treatment were genotyped and assessed for long-term response to treatment between 2008 and 2013. Weighted SCZ polygenic scores were computed at different P value thresholds using summary statistics from an international multicenter genome-wide association study (GWAS) of 36 989 individuals with SCZ and genotype data from patients with BPAD from the Consortium on Lithium Genetics. For functional exploration, a cross-trait meta-GWAS and pathway analysis was performed, combining GWAS summary statistics on SCZ and response to treatment with lithium. Data analysis was performed from September 2016 to February 2017.

MAIN RESULTS AND MEASURES Treatment response to lithium was defined on both the categorical and continuous scales using the Retrospective Criteria of Long-Term Treatment Response in Research Subjects with Bipolar Disorder score. The effect measures include odds ratios and the proportion of variance explained.

RESULTS Of the 2586 patients in the study (mean [SD] age, 47.2 [13.9] years), 1478 were women and 1108 were men. The polygenic score for SCZ was inversely associated with lithium treatment response in the categorical outcome, at a threshold $P < 5 \times 10^{-2}$. Patients with BPAD who had a low polygenic load for SCZ responded better to lithium, with odds ratios for lithium response ranging from 3.46 (95% CI, 1.42-8.41) at the first decile to 2.03 (95% CI, 0.86-4.81) at the ninth decile, compared with the patients in the 10th decile of SCZ risk. In the cross-trait meta-GWAS, 15 genetic loci that may have overlapping effects on lithium treatment response and susceptibility to SCZ were identified. Functional pathway and network analysis of these loci point to the HLA antigen complex and inflammatory cytokines.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE This study provides evidence for a negative association between high genetic loading for SCZ and poor response to lithium in patients with BPAD. These results suggest the potential for translational research aimed at personalized prescribing of lithium.

Group Information: The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) authors and collaborators are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Bernhard T. Baune, PhD, MD, MPH, FRANZCP, Discipline of Psychiatry, School of Medicine, University of Adelaide, 57 N Terrace, Adelaide, South Australia 5000, Australia (bernhard.baune@adelaide.edu.au).

JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3433
Published online November 9, 2017.

© 2017 American Medical Association. All rights reserved.

Negatywny związek
między
PRS dla schizofrenii
a skutecznością litu
(badanie ConLiGen)

JAMA Psychiatry online 9 Nov 2017



Zaburzenia funkcji poznawczych

- Badania wczesnych zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii i CHAD
 - Przedchorobowe deficyty intelektualne w schizofrenii i psychotycznej postaci CHAD
 - Interakcja ponadprzeciętnych funkcji intelektualnych i nasilonych cech osobowościowych w powstaniu CHAD
(Bora, 2015)
- Kontinuum nasilenia dysfunkcji poznawczych: CHAJ – CHAD- SCHAF- SCH
- Większe nasilenie dysfunkcji poznawczych w chorobach afektywnych z objawami psychotycznymi



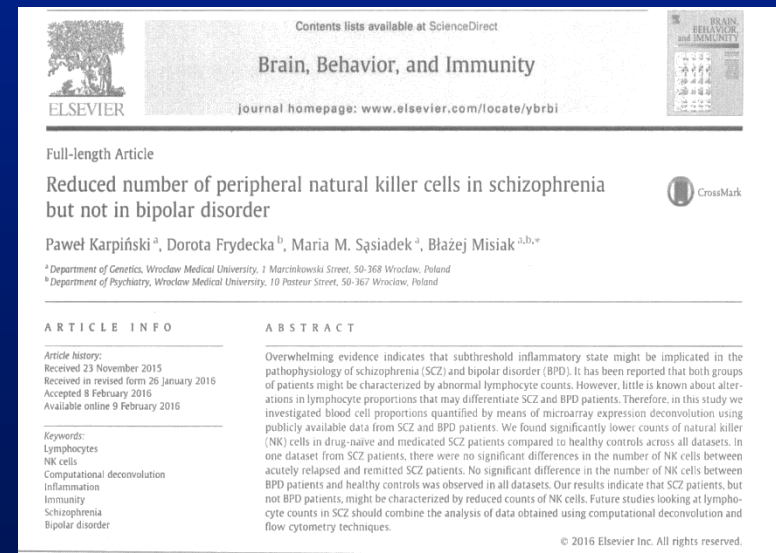
Kontinuum zaburzeń psychicznych a zaburzenia funkcji poznawczych

	Schizophr N=129	Bipolar N=111	Healthy N=160
WCST-P	16 $\pm$ 10	12 $\pm$ 7	8 $\pm$ 3
WCST-NP	13 $\pm$ 10	10 $\pm$ 6	8 $\pm$ 3
WCST-CC	4.8 $\pm$ 1.8	5.7 $\pm$ 1.0	6.0 $\pm$ 0.2
WCST %CONC	64 $\pm$ 21	74 $\pm$ 14	81 $\pm$ 7
WCST 1st CAT	26 $\pm$ 27	19 $\pm$ 16	13 $\pm$ 7

Rybakowski et al., Molecular Psychiatry, 2006

Badania układu odpornościowego

- Infekcja grypowa w ciąży:
 - zwiększone ryzyko powstania schizofrenii i psychotycznej postaci CHAD
 - brak związku z niepsychotyczną postacią CHAD (*Brown, 2015*)
- Komórki Natural Killer (NK)
 - Zmniejszona liczba w schizofrenii
 - Brak zmian w CHAD (*Karpiński i wsp., 2016*)



Severe mental illness (SCH, BD, MDD)

Znaczenie czynników środowiskowych (Uher, 2014)

Table 1 | Environmental risk factors for severe mental illness.

	Exposure	Schizophrenia	Bipolar disorder	Major depressive disorder
Prenatal	Season of birth	+++ (17)	++ (19)	+ (19)
	Inadequate nutrition	++ (20)	++ (21)	+ (21)
	Vitamin D levels	+++ (15)		
	Lead	+ (22)		
	Herpes simplex virus-2	++ (23)		
	Rubella	+ (24)		
	Prenatal stress		+ (25)	+ (25)
Perinatal	Preterm birth	++ (26)	+++ (26)	+ (26)
	Obstetric complications	+ (27)	– (28)	
	Hypoxia			
Childhood	Cytomegalovirus	+ (29)		
	Maltreatment	+++ (16)	+ (30–32)	+++ (33, 34)
	Loss of a parent			++ (35)
	Social disadvantage	+++ (36, 37)	– (36)	+++ (36, 38)
	Bullying	++ (39)		+ (40)
	Urbanicity	+++ (71)		
	Minority status	+++ (41)		++ (42)
Adolescence	Cannabis	+++ (18)	+ (30)	+ (18)
Adulthood	Stressful life events	+ (43)	++ (44)	+++ (45)
	<i>Toxoplasma</i>		+ (46)	

The number of plus signs indicates the strength of evidence for association: +++, consistent evidence from multiple studies or a meta-analysis; ++, evidence from several studies or a strong association in a high-quality study; +, evidence from a single study or multiple low quality studies; –, evidence for no association; blank fields reflect lack of evidence for or against association. The list is limited to environmental factors and excludes risk factors that reflect condition of the individual (e.g., birth weight).

Severe mental illness (SCH, BD, MDD)

Interakcja genów i środowiska (Uher, 2014)

Table 2 | Molecular gene–environment interactions in severe mental illness.

Gene	Exposure	Outcome	Original report	Replication	
				Result	Reference
<i>BDNF</i>	Stressful life events	Depression	Kim et al. (70)	Yes	Brown et al. (71)
<i>CRHR1</i>	Childhood maltreatment	Depression	Bradley et al. (72)	Yes	Polanczyk et al. (73)
<i>HTR2A</i>	Parenting	Depression	Jokela et al. (74)		
<i>MAOA</i>	Childhood adversity	Depression	Cicchetti et al. (75)	Yes	Melas et al. (76)
<i>NR3C1</i>	Childhood adversity	Depression	Bet et al. (77)		
<i>SLC6A4</i>	Childhood maltreatment	Depression	Caspi et al. (78)	Yes	Karg (79)
<i>SLC6A4</i>	Stressful life events	Depression	Caspi et al. (78)	Y/N	Karg et al. (79), Brown et al. (80)
<i>BDNF</i>	Stressful life events	Bipolar depressive episodes	Hosang et al. (81)		
<i>COMT</i>	Cannabis	Schizophrenia/psychosis	Caspi et al. (82)	No	Zammit et al. (83)
<i>COMT</i>	Cannabis + childhood maltreatment	Schizophrenia/psychosis	Aleman et al. (84)	Yes	Vinkers et al. (85)
<i>AKT1</i>	Cannabis	Schizophrenia/psychosis	van Winkel and Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators (86)	Yes	di Forti et al. (87)
<i>BDNF</i>	Childhood maltreatment	Schizophrenia/psychosis	Aleman et al. (88)	No	Ramsay et al. (89)
<i>FKBP5</i>	Childhood maltreatment	Psychotic symptoms	Collip et al. (90)		
<i>SLC6A4</i>	Childhood maltreatment	Cognition in psychosis	Aas et al. (91)		
<i>GRIN2B</i>	Herpes simplex virus-2 <i>in utero</i>	Schizophrenia/psychosis	Demontis et al. (92)		
<i>CTNNA3</i>	Cytomegalovirus <i>in utero</i>	Schizophrenia/psychosis	Borglum et al. (93)		

BDNF, brain-derived neurotrophic factor; *CRHR1*, corticotropine receptor; *HTR2A*, serotonin receptor 2A; *MAOA*, monoamine oxidase A; *NR3C1*, glucocorticoid receptor; *SLC6A4*, serotonin transporter; *COMT*, catechol-O-methyl transferase; *AKT1*, serine/threonine-protein kinase; *FKBP5*, glucocorticoid receptor co-chaperone; *GRIN2B*, glutamate NMDA receptor subunit; *CTNNA3*, catenin, cadherin-associated protein.

Wczesna utrata rodziców lub separacja a ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych

(Agid i wsp., Mol. Psychiatry 1999, 4, 163 -172)

❖ Case-control study

- ✓ depresja okresowa - 79 par
- ✓ choroba afektywna dwubiegunowa - 79 par
- ✓ schizofrenia - 76 par

❖ Depresja

- ✓ 3.8 x większe ryzyko zachorowania w wieku dorosłym
- ✓ większe znaczenie długotrwałej rozłąki niż śmierci rodziców
- ✓ większe znaczenie utraty do 9 roku życia

❖ Choroba afektywna dwubiegunowa

- ✓ 2,6 x większe ryzyko zachorowania

❖ Schizofrenia

- ✓ 3.8 x większe ryzyko zachorowania
 - ✓ większe znaczenie utraty do 9 roku życia
-
-
-

Trauma wczesnodziecięca w chorobie afektywnej dwubiegunowej Childhood trauma in bipolar disorder

Paulina Jaworska-Andryszewska¹, Maria Abramowicz¹, Aleksandra Kosmala²,
Krzysztof Klementowski³, Janusz Rybakowski¹

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Szpital Neuropsychiatryczny w Kościanie

³Oddział Psychiatryczny, Milickie Centrum Medyczne

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2016; 11, 2: 39–46

- **Badanie dobranych pod względem płci i wieku
52 osób z CHAD i 52 osoby zdrowe**

- Osoby z CHAD miały wyższe wskaźniki:
 - **nadużywania fizycznego, emocjonalnego i seksualnego
oraz zaniedbania fizycznego i emocjonalnego w dzieciństwie**
- **częstsze występowanie negatywnych wydarzeń w dzieciństwie:
alkoholizm, choroba psychiczna i samobójstwo w rodzinie,
rozłąka z rodzicami, śmierć rodziców oraz rozwód**



PODSUMOWANIE

Badania kliniczne, neurobiologiczne
i psychofarmakologiczne ostatnich lat
przyniosły wiele argumentów przemawiających
zarówno **za**, jak i **przeciw**
dychotomicznej koncepcji Kaepelina

