

L'istituzionalizzazione della schizofrenia



Trailer da «Code di Lucertola» Regia: Valentina Giovanardi

Schizophrenia Symptoms

POSITIVE SYMPTOMS

Hallucinations

Auditory/olfactory

Delusions

Persecution/grandeur/control

Thought disorders

Disorganized, irrational

COGNITIVE SYMPTOMS

Attention

Low psychomotor speed

Deficits in learning and memory

Poor abstract thinking

Poor problem solving

NEGATIVE SYMPTOMS

Anhedonia

Flat affect

Motor Deficits

Little Speech (poverty of speech)

Social withdrawal

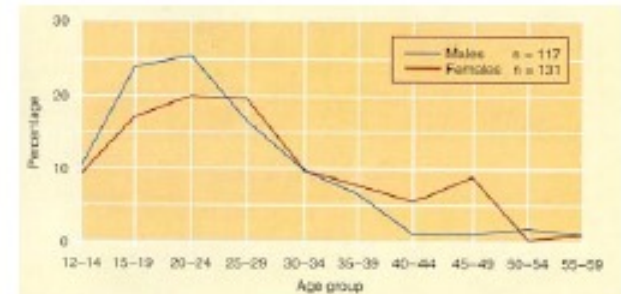
- Negative and Cognitive symptoms are closely related, may involve dysfunction in similar brain areas
- Negative and Cognitive symptoms are not specific to schizophrenia

DEMOGRAPHICS

- 1:100 or 1% of the world's population has schizophrenia
- Affects 2.5 billion people in the U.S.
- Costs 100 billion dollars annually due to hospitalization, lost wages, disability benefits
- High risk for physical illness and suicide: 15% of people with the disorder commit suicide.
- Prevalence same for men and women; onset age 16-25
- In men begins earlier and may be more severe; women more favorable outcomes



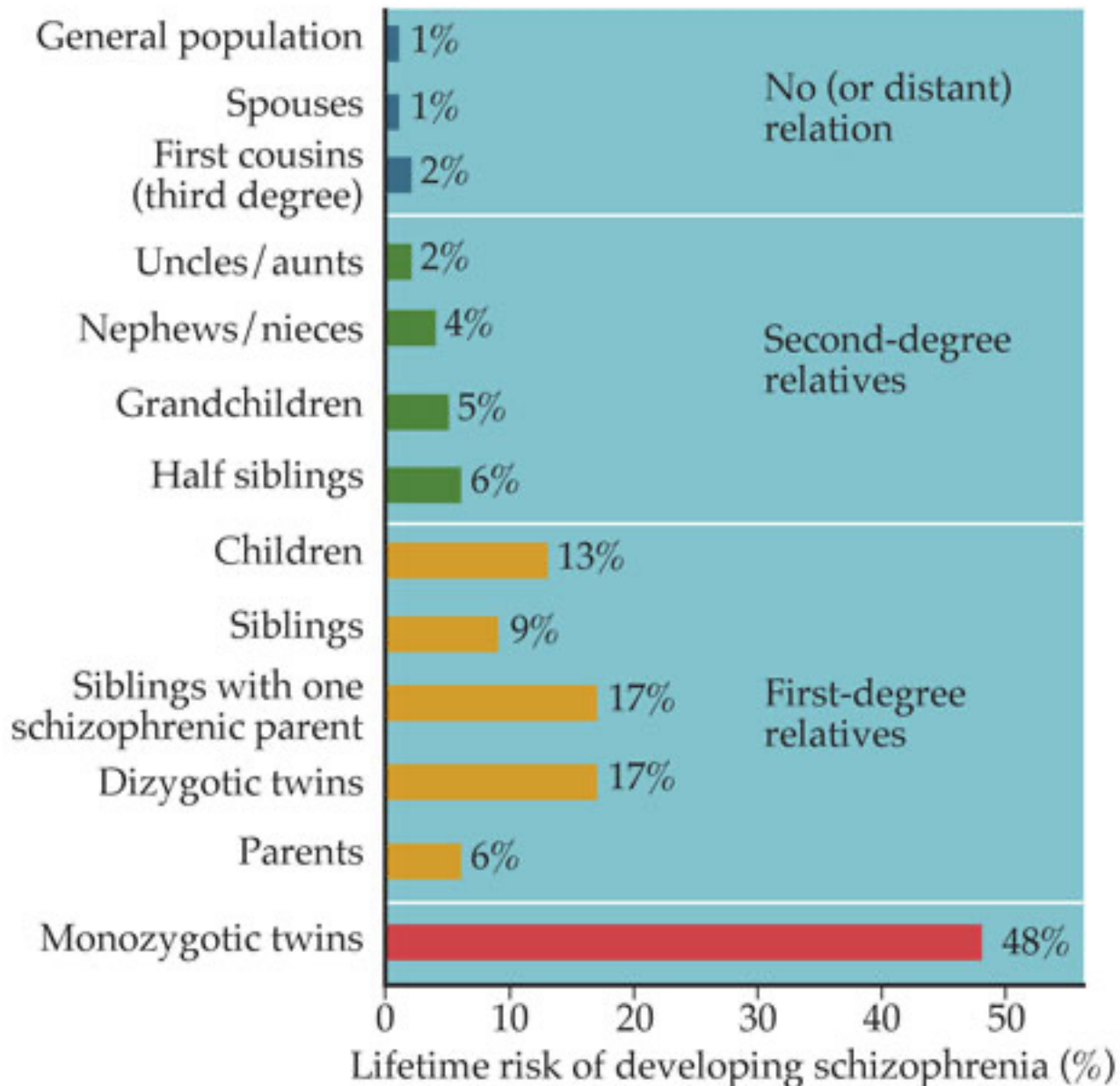
Sz age of onset distribution

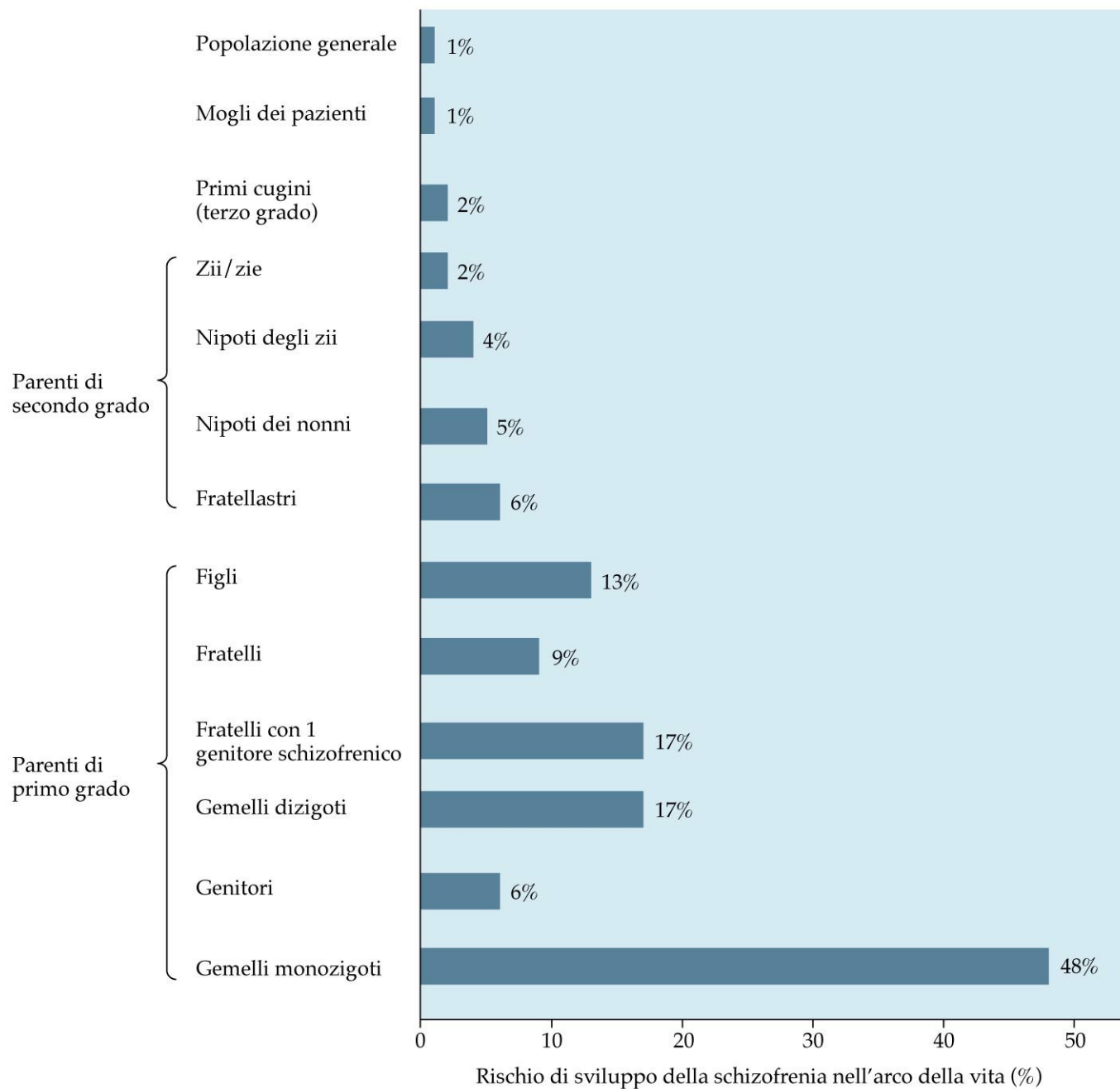


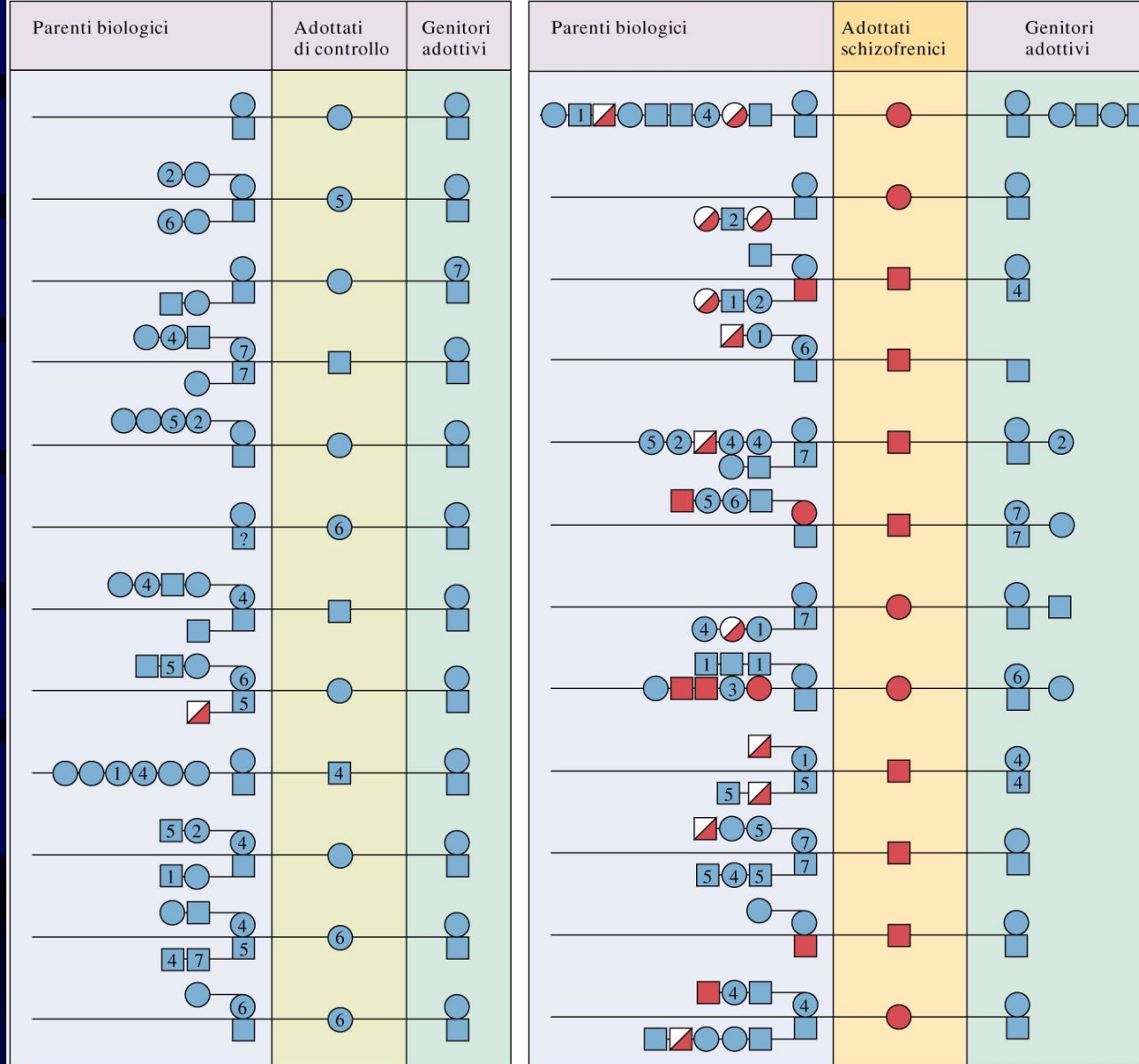


<https://www.youtube.com/watch?v=Ib9ENevM3IY>







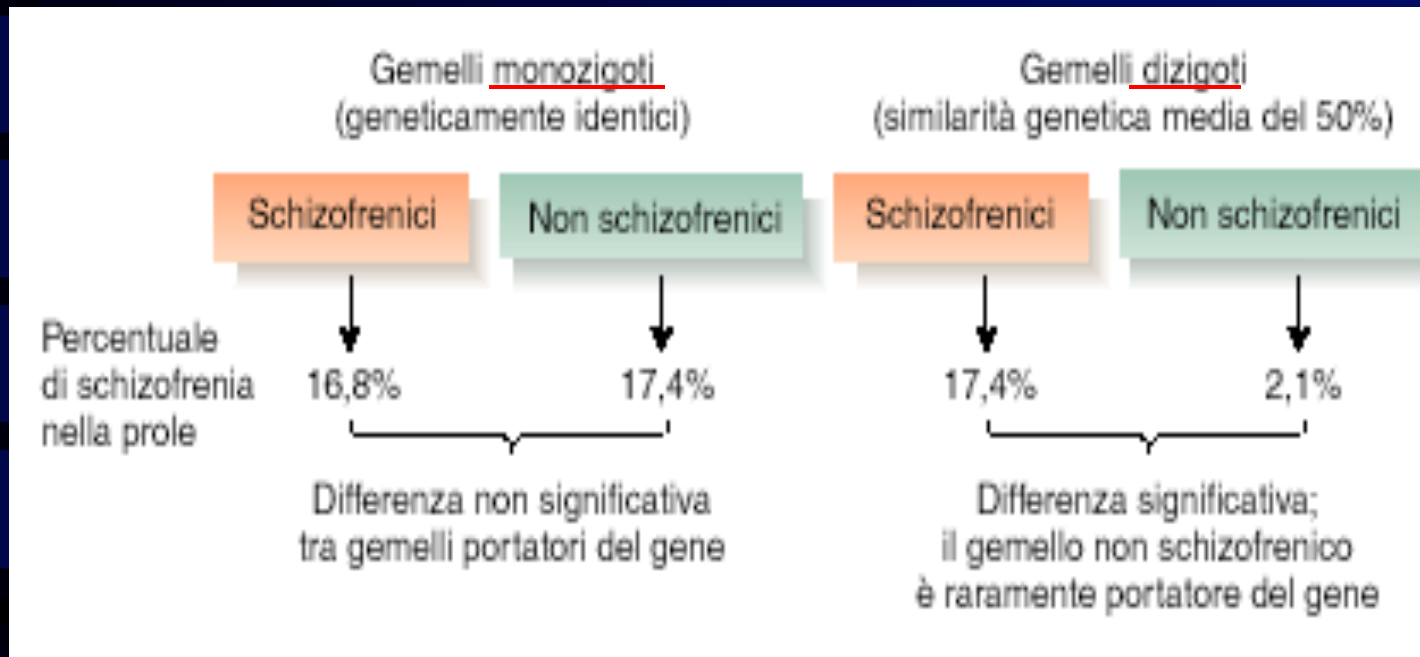


Legenda	
Femmine	Maschi
	Schizofrenia cronica
	Schizofrenia latente
	Nessuna diagnosi
	Altri codici diagnostici

Codici di diagnosi non cronica/latente
1. Schizoide
2. Depressione maggiore
3. Disturbo bipolare
4. Depressione minore
5. Disturbo di personalità
6. Disturbo ansioso
7. Altro

Legenda degli alberi genealogici		
Parenti biologici	Figlio adottato	Genitori adottivi
Madre		Madre
Padre		Padre
Fratelli		Fratelli
		Fratellastri

Evidenza empirica dell'esistenza di uno (o più) geni che trasmettono una "susceptibilità" a sviluppare la schizofrenia



Aumento del rilascio di dopamina

Incremento degli impulsi eccitatori ai neuroni dopaminergici

Riduzione degli impulsi inibitori ai neuroni dopaminergici

Autorecettori difettosi o più scarsi sui neuroni dopaminergici

Aumento della risposta postsinaptica al rilascio di dopamina

Incremento dei recettori dopaminergici postsinaptici

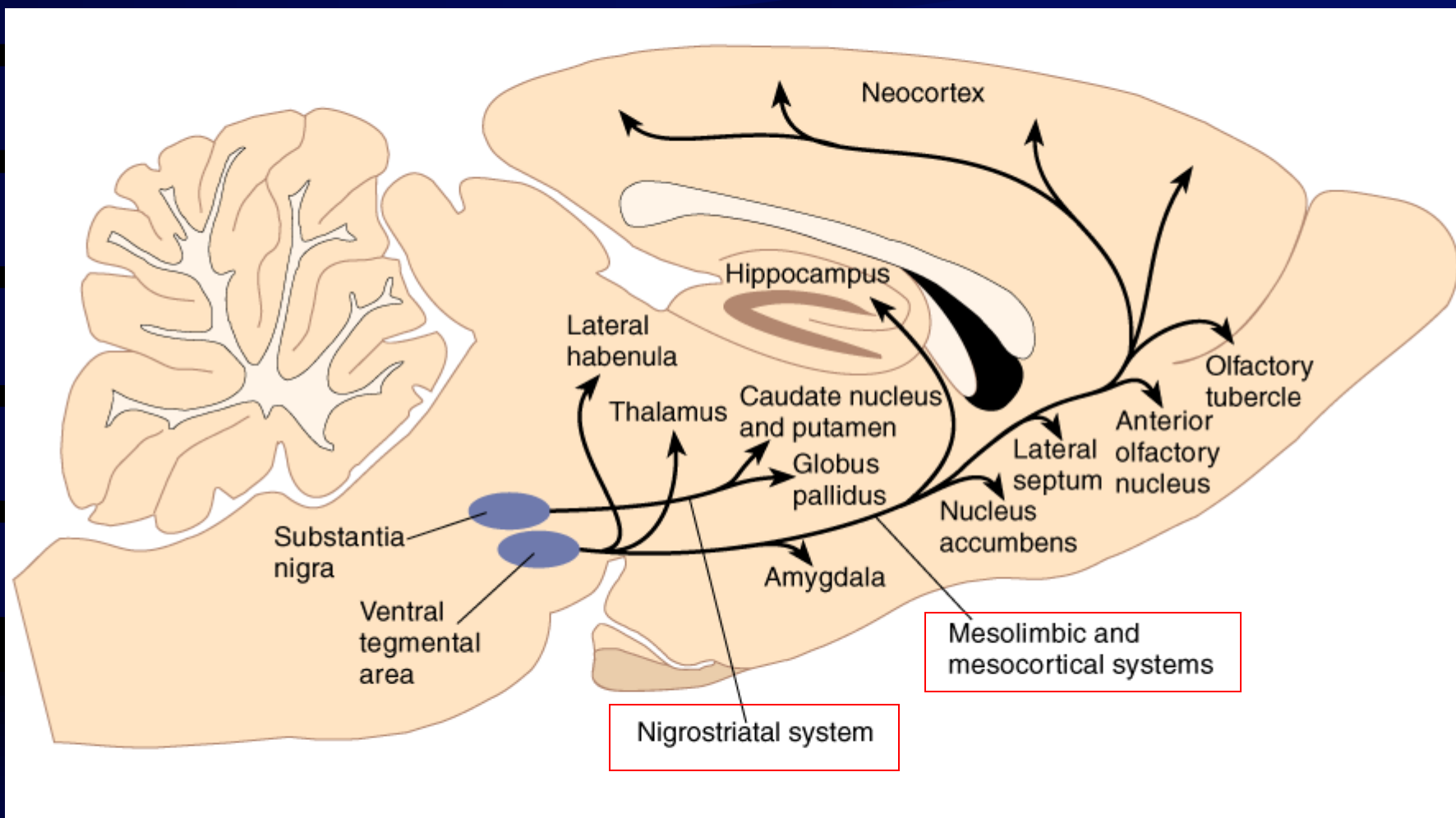
Risposta maggiore del neurone postsinaptico
all'attivazione dei recettori dopaminergici

Attivazione prolungata dei recettori dopaminergici

Riduzione della ricaptazione di dopamina da parte del
bottone terminale dopaminergico

Clorpromazina: il primo antipsicotico

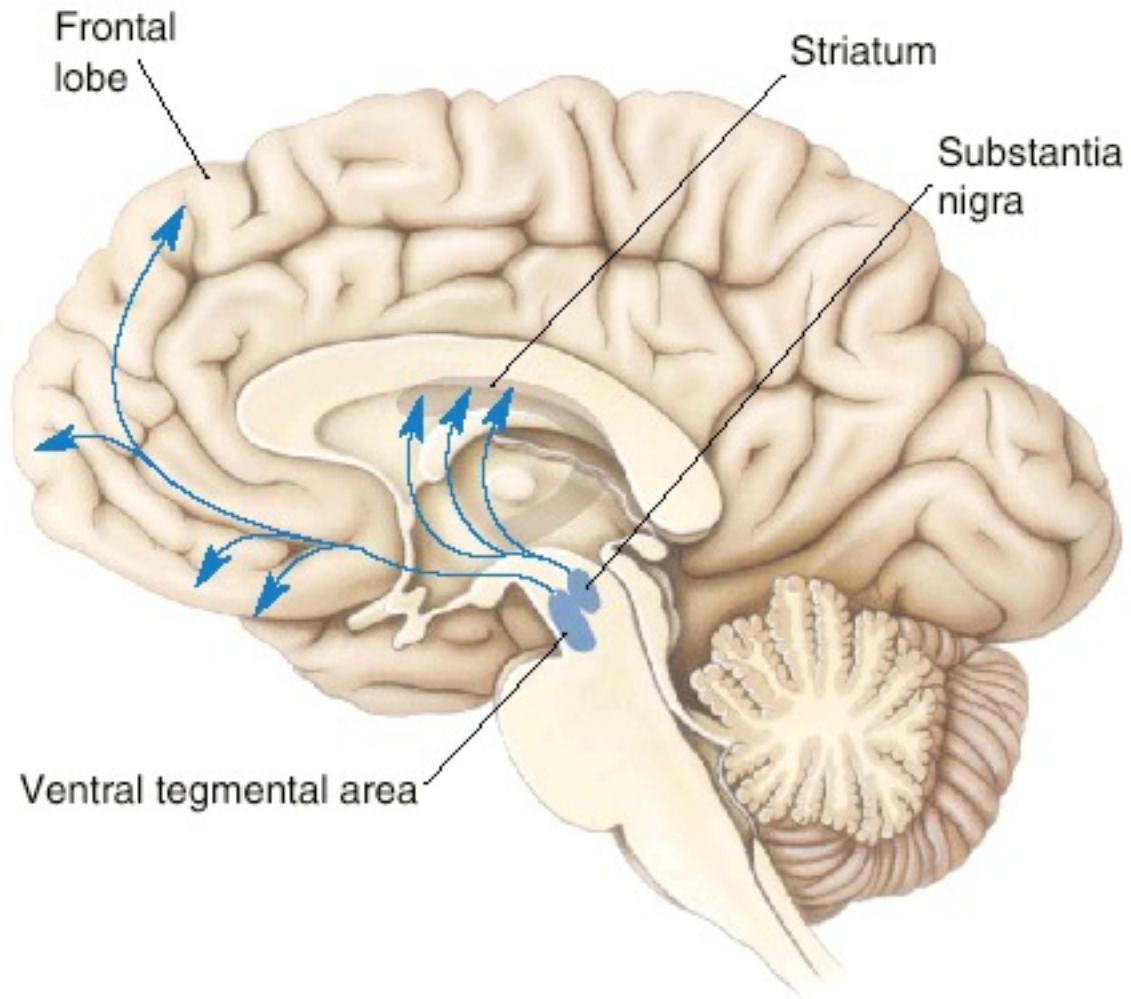
Chlorpromazine is a low potency typical or first generation antipsychotic (FGA) for schizophrenia.



Principali localizzazioni dei neuroni dopaminergici

Figure 21.13

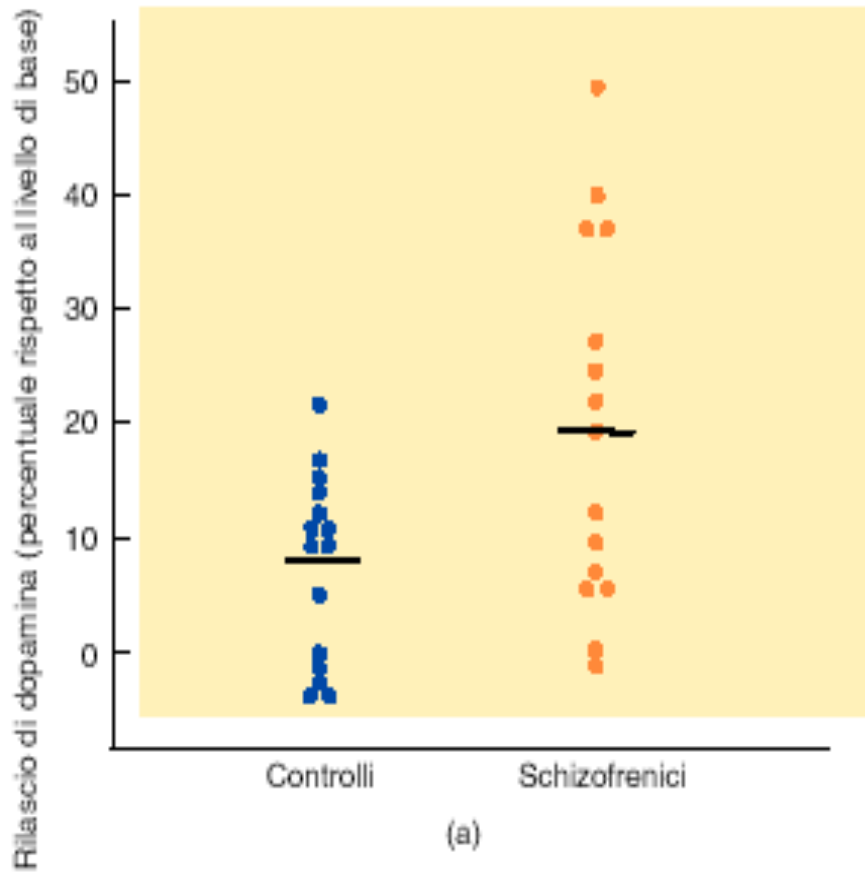
The dopaminergic diffuse modulatory systems of the brain. The mesocorticolimbic dopamine system arises in the ventral tegmental area. It has been implicated in the cause of schizophrenia. A second dopaminergic system arises from the substantia nigra and is involved in the control of voluntary movement by the striatum.



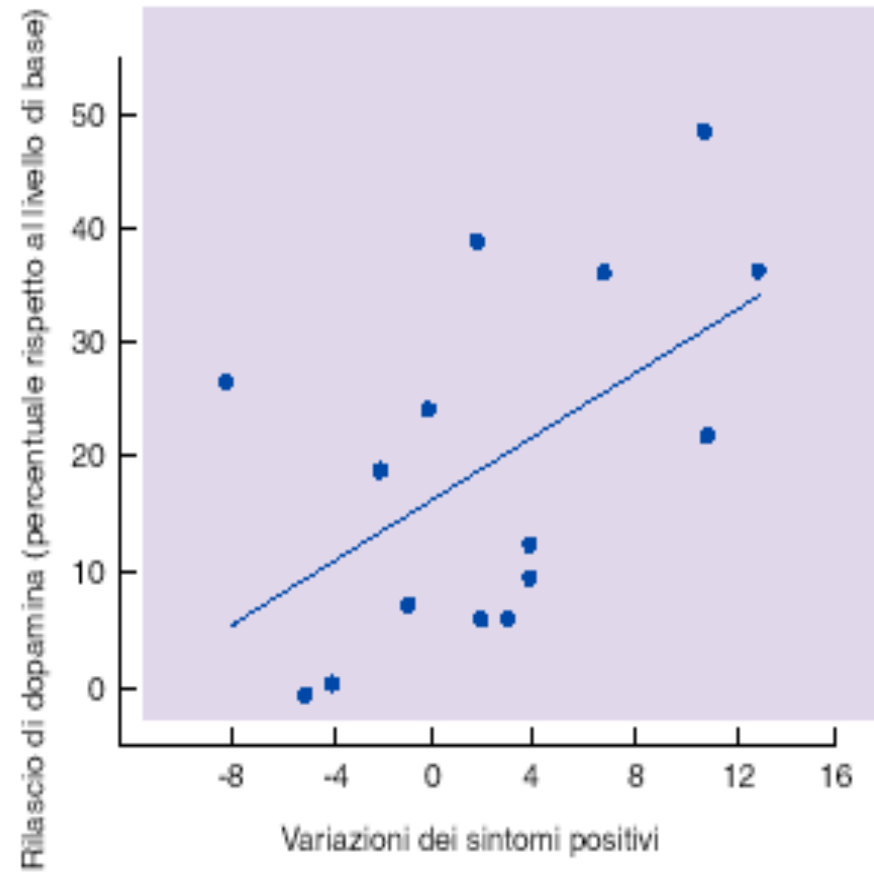
- Alte dosi di sostanze psicotrope in grado di stimolare il rilascio di dopamina (amfetamine, cocaina) possono evocare un quadro analogo alla schizofrenia paranoide, caratterizzato dalla comparsa di ideazione di riferimento e deliri persecutori

- Farmaci agonisti dei recettori dopaminergici come il pramipexolo (MIRAPEXIN[®]), o comunque in grado di potenziare la neurotrasmissione dopaminergica come la LEVO-DOPA, possono evocare sintomi psicotici quali deliri ed allucinazioni

Evidenze empiriche favorevoli all'ipotesi dopaminergica della schizofrenia



(a)

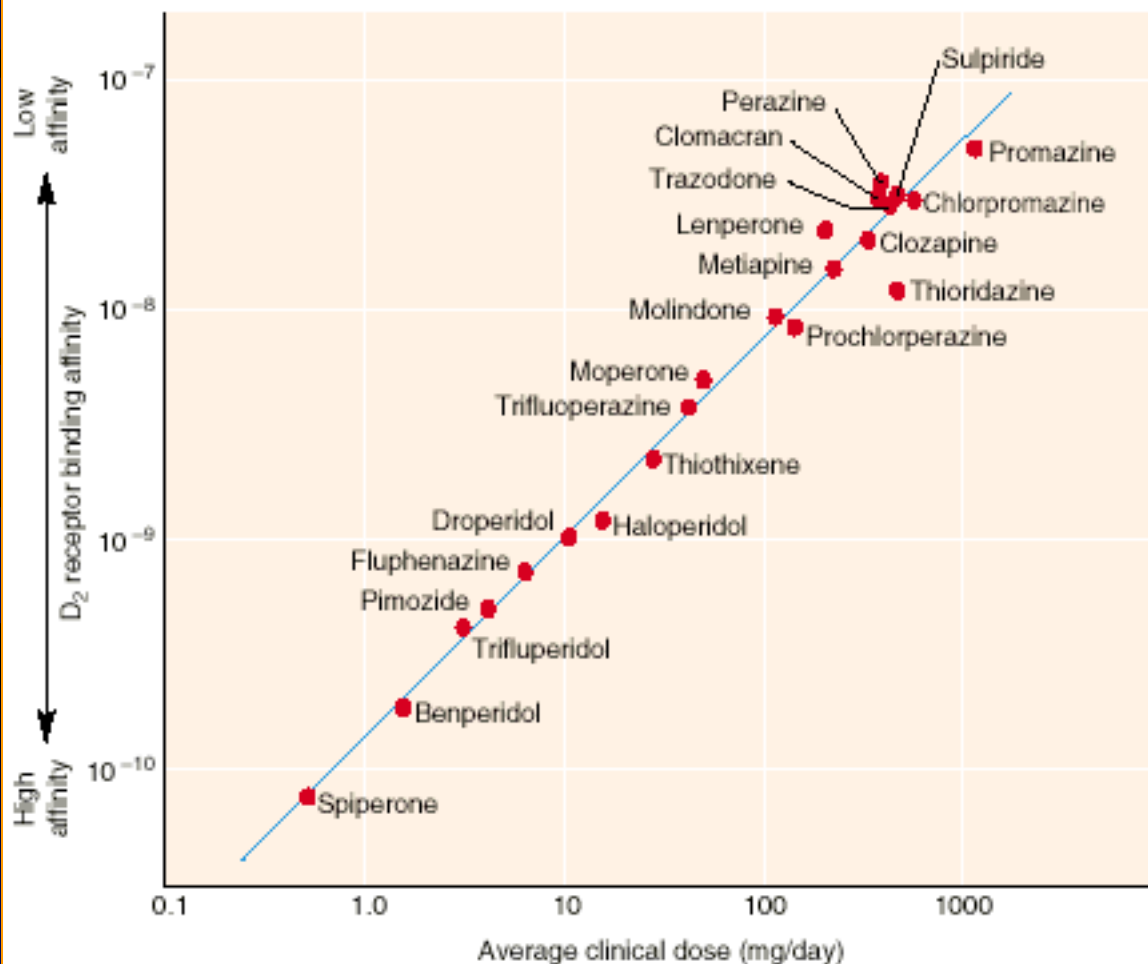


(b)

Incremento del rilascio di dopamina maggiore negli schizofrenici

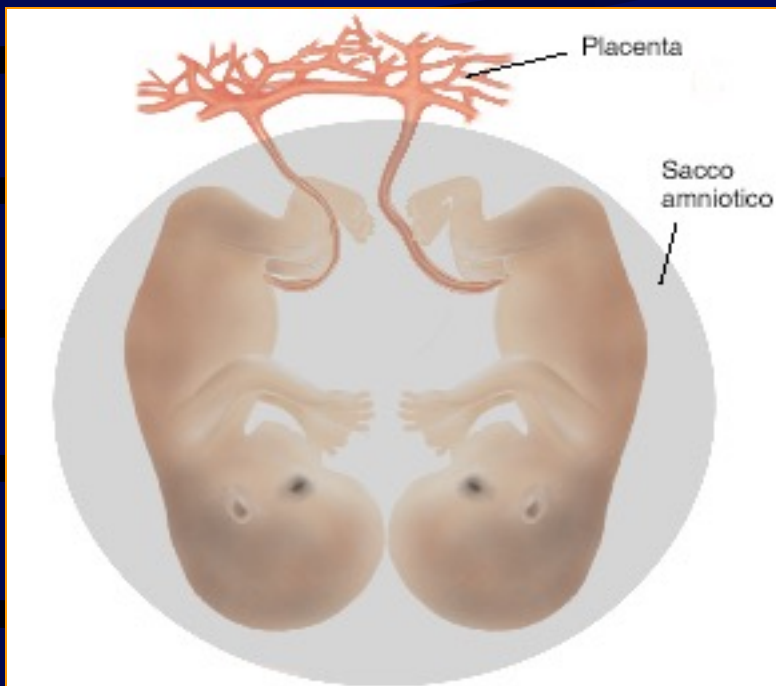
Relazione tra entità del rilascio di dopamina e variazioni dei sintomi positivi

Figure 21.14
 Neuroleptics and D2 receptors. The neuroleptic dosages effective in controlling schizophrenia correlate well with the drugs' binding affinities for D2 receptors.
 (Source: Adapted from Seeman, 1980.)

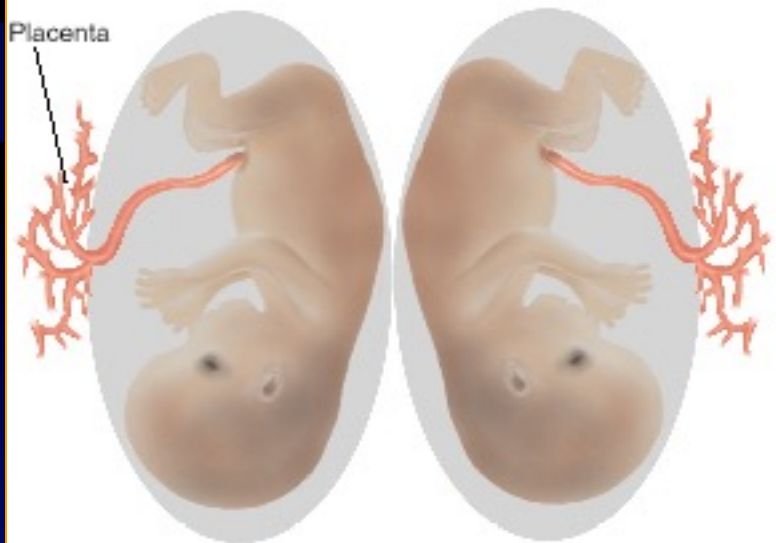


Relazione tra
 affinità con i
 recettori
 dopaminergici e
 dosaggio
 quotidiano di
 farmaci neurolettici

Evidenze empiriche favorevoli
all'ipotesi di un ruolo ANCHE
di fattori ambientali



(a)

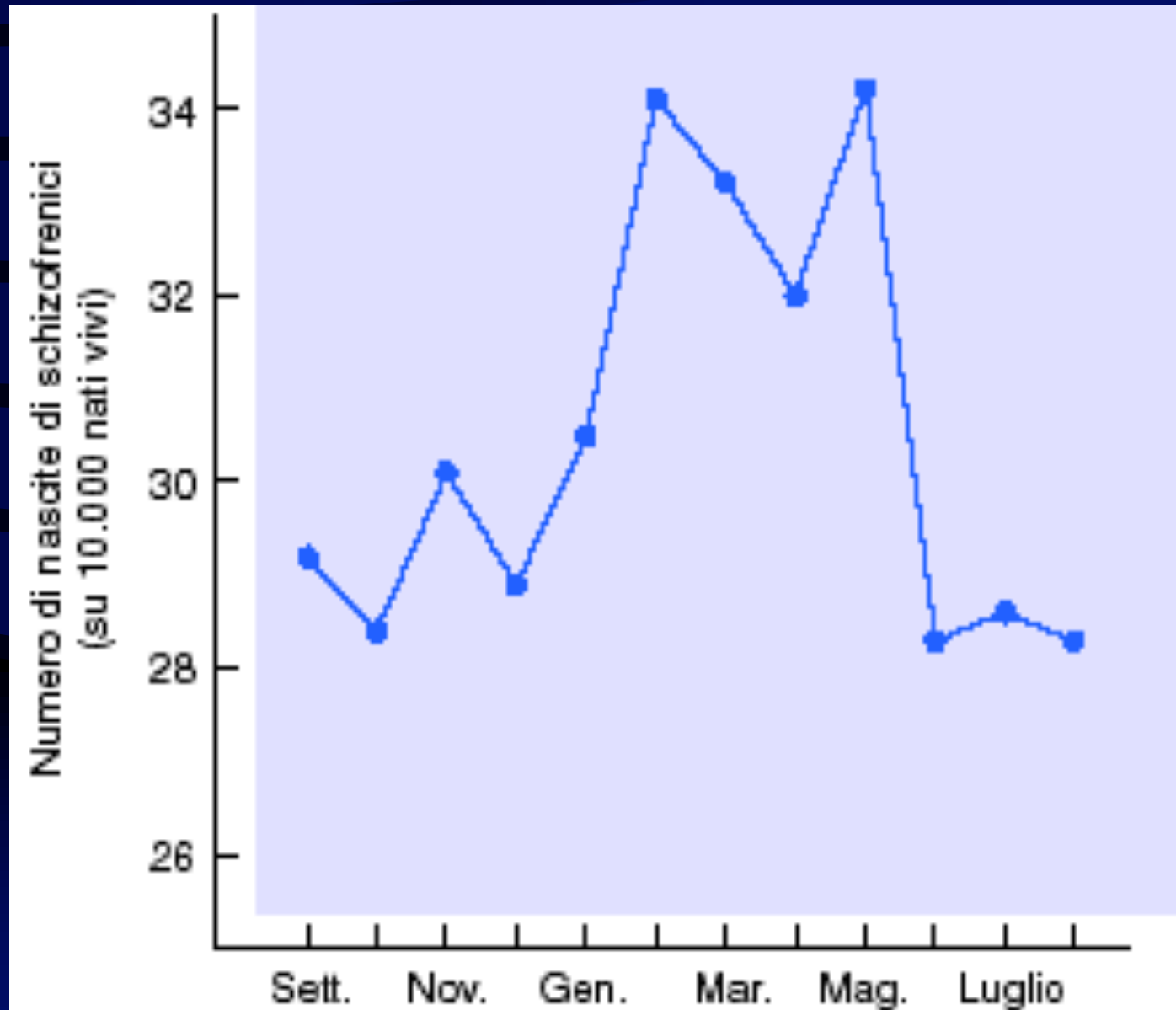


(b)

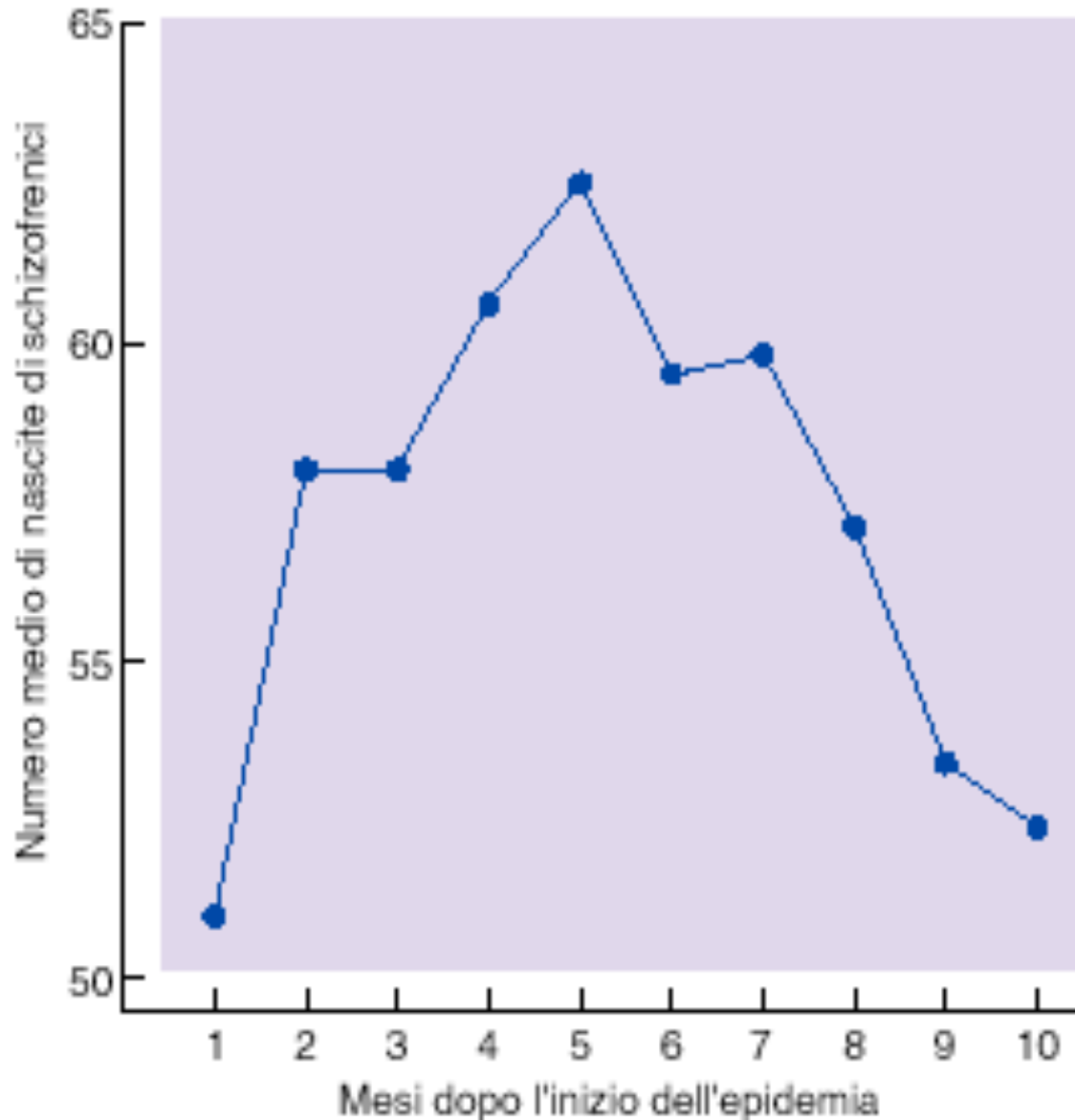
Gemelli MZ monocoriali:
concordanza del 60.0%

Gemelli MZ bicoriali:
concordanza del 10.7%

Evidenze empiriche favorevoli all'ipotesi di un contributo di fattori ambientali pre-natali o peri-natali: effetto stagionale

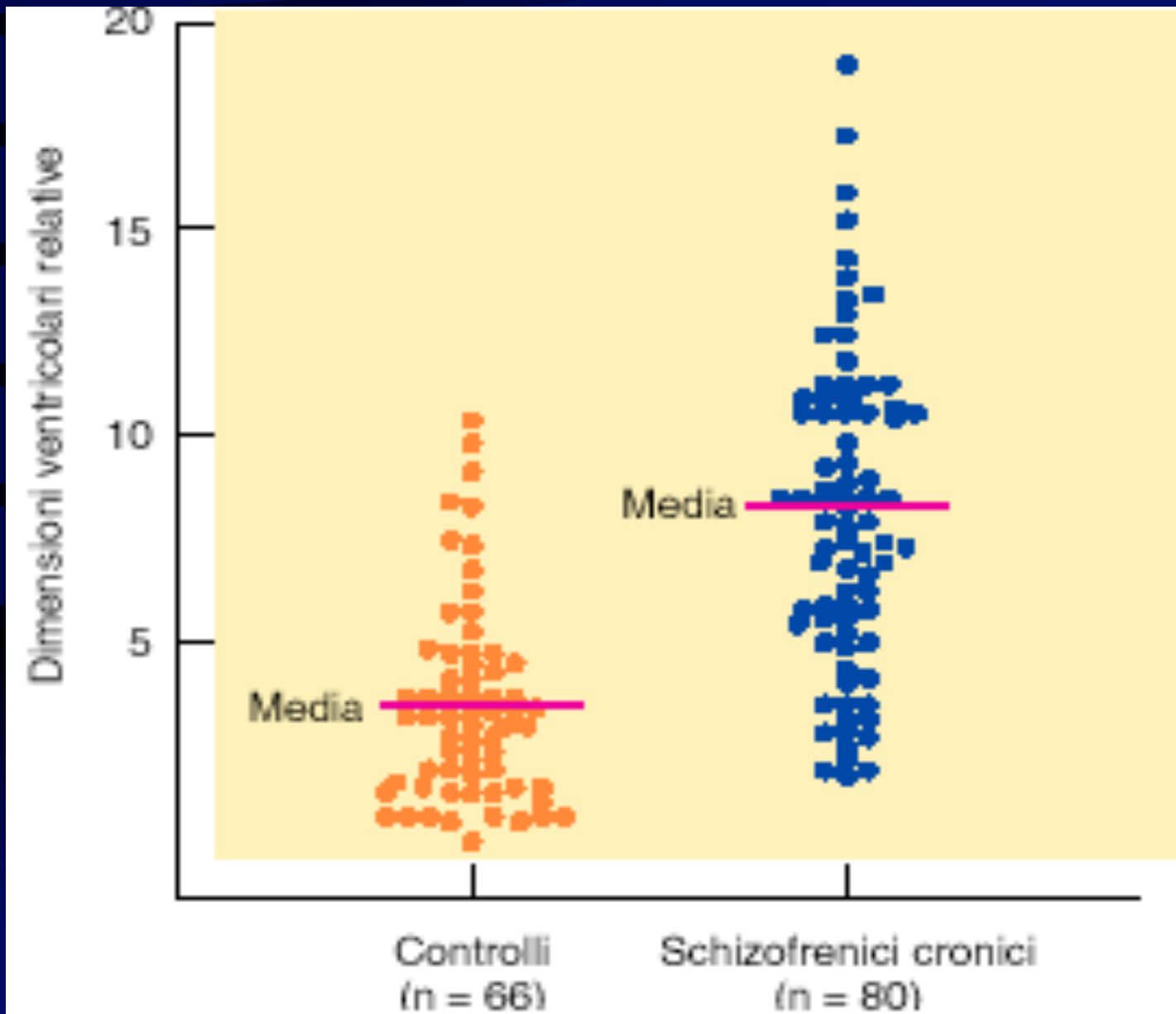


Evidenze empiriche favorevoli all'ipotesi di un contributo di fattori ambientali pre-natali o peri-natali: relazione tra insorgenza di schizofrenia e distanza da un epidemia influenzale



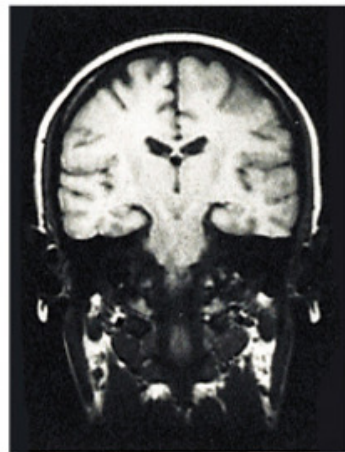
Evidenze empiriche favorevoli
all'ipotesi di una relazione tra
sintomi negativi e disturbo
neurologico

Evidenze empiriche favorevoli all'ipotesi di una relazione tra sintomi negativi e disturbo neurologico: dilatazione ventricolare

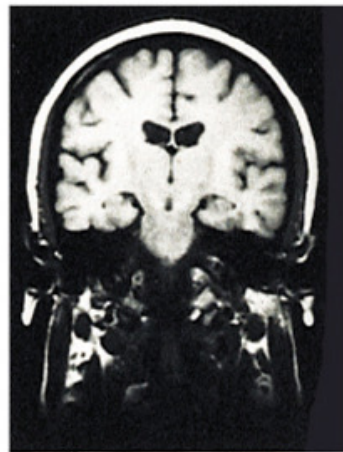


(a) Immagini cerebrali RM di gemelli discordanti per schizofrenia

Donne gemelle identiche di 35 anni

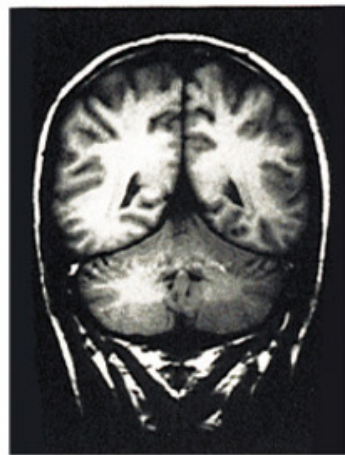


Sana

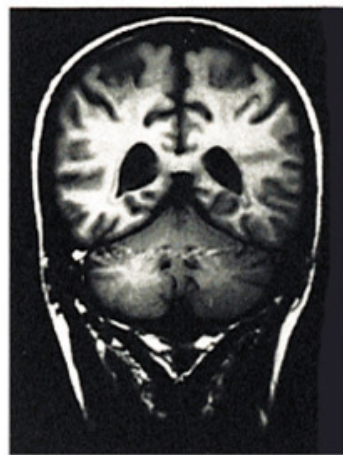


Ammalata

Uomini gemelli identici di 28 anni

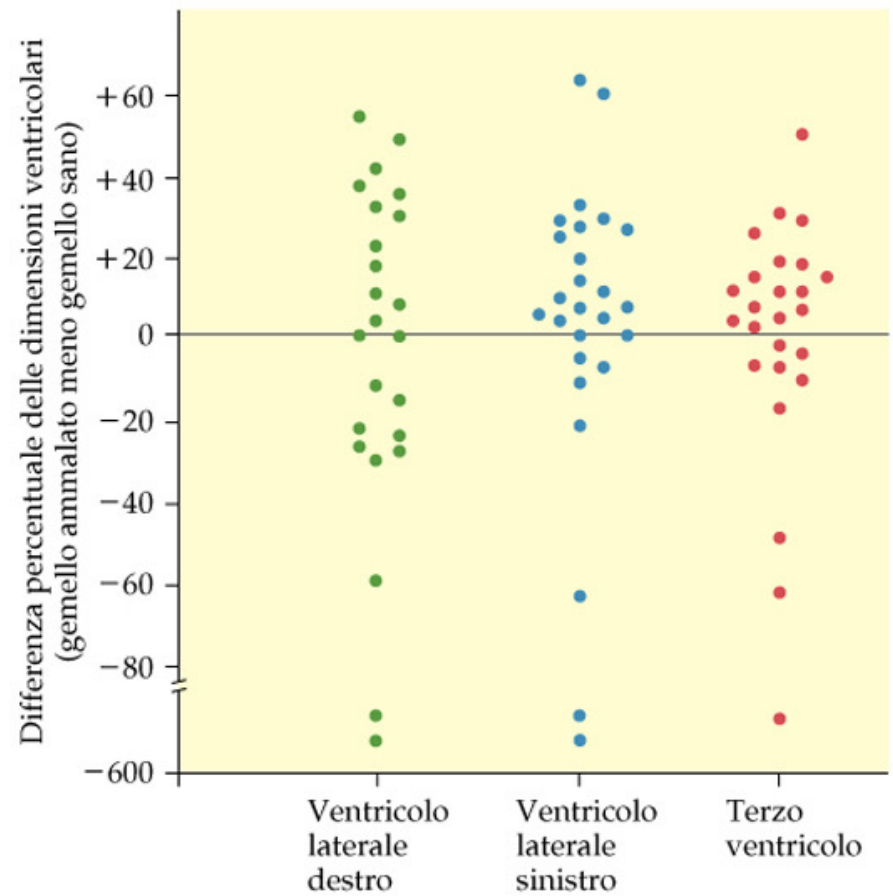


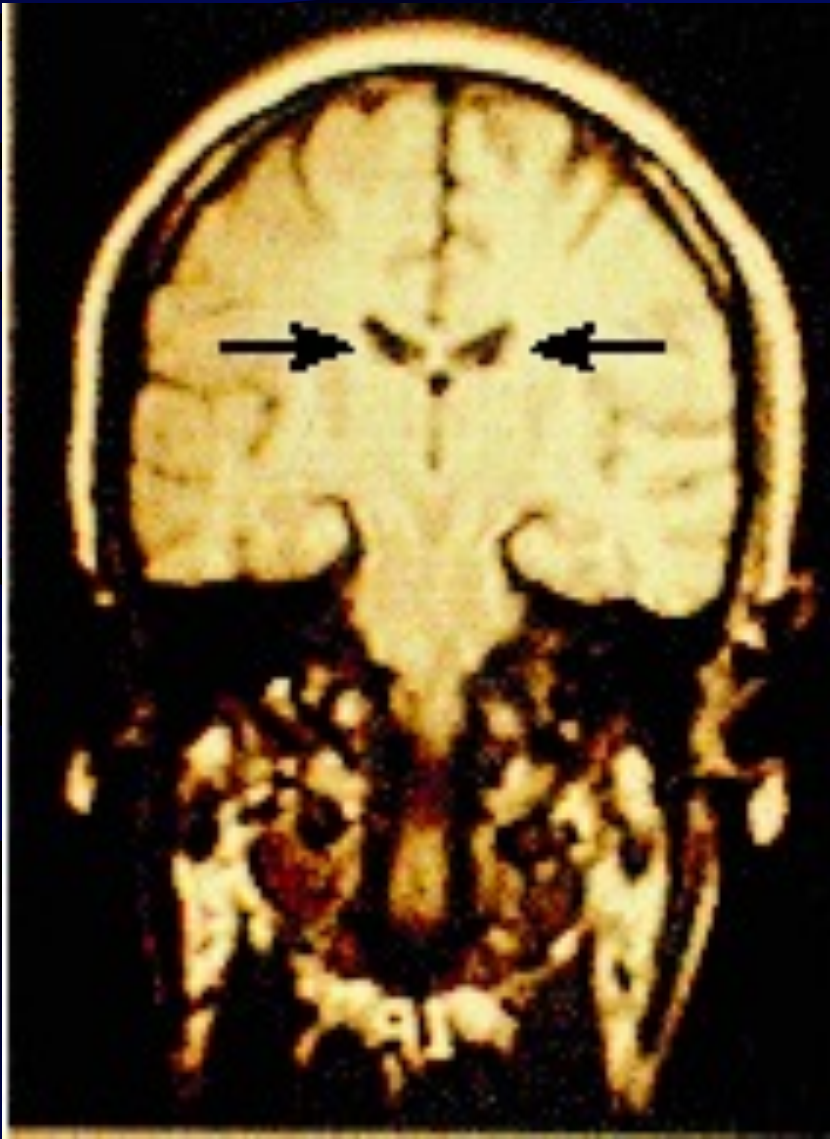
Sano



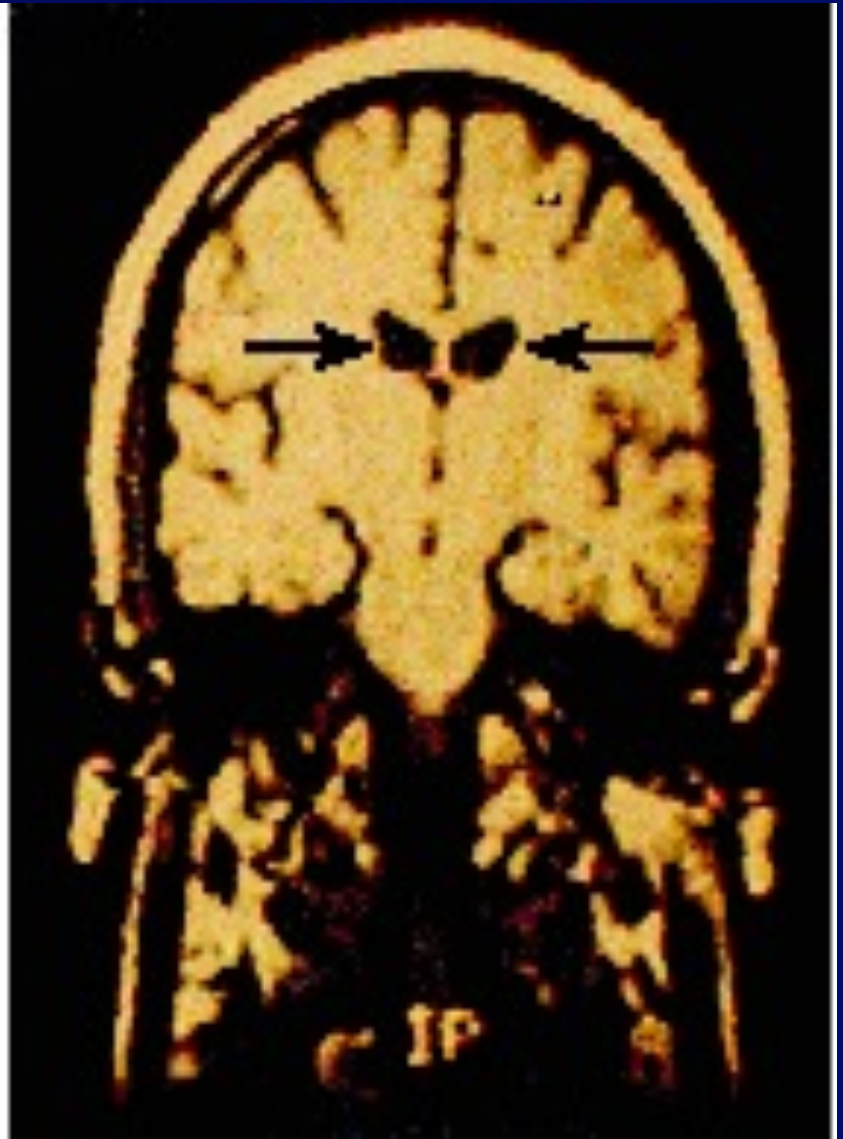
Ammalato

(b) Differenze ventricolari

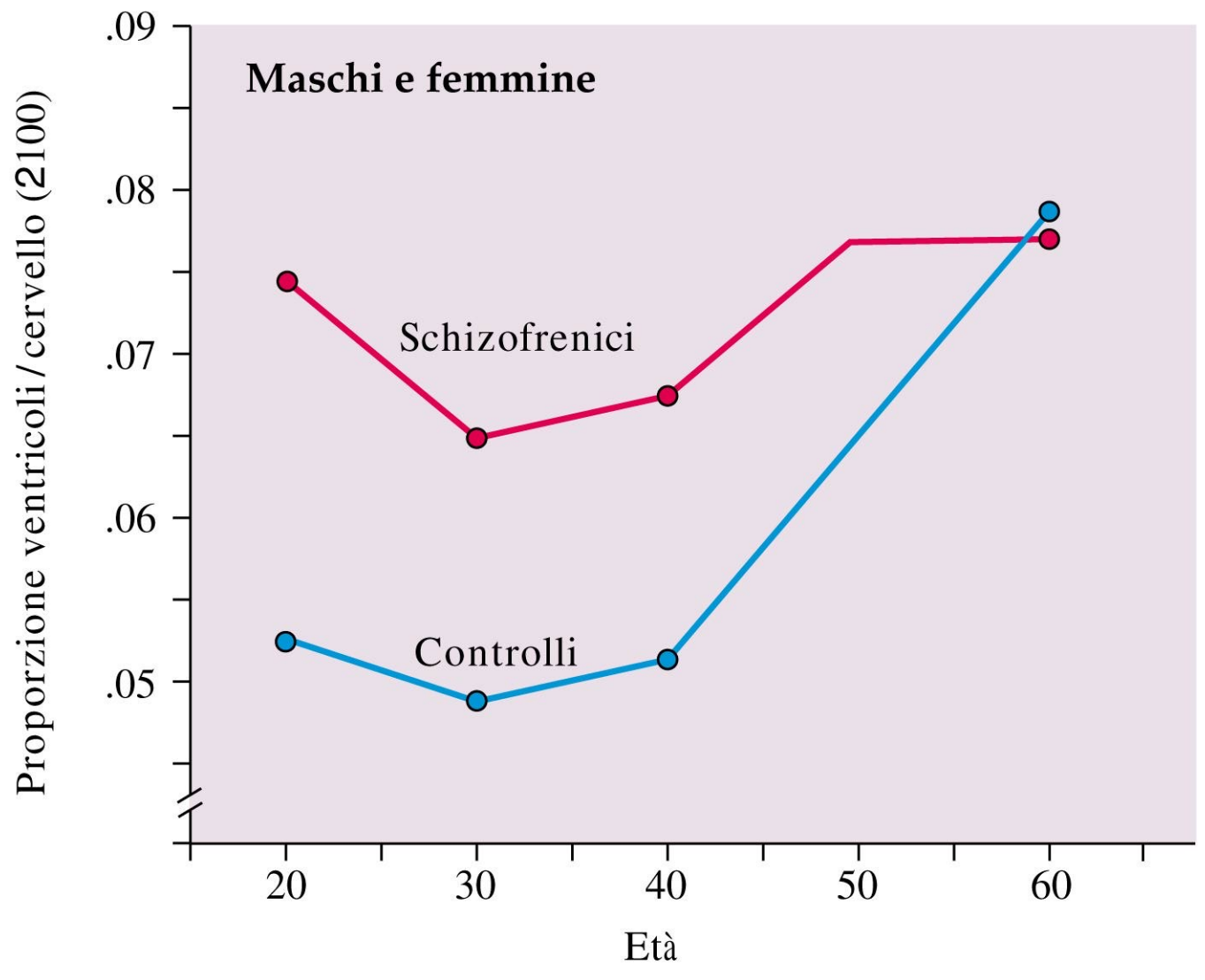




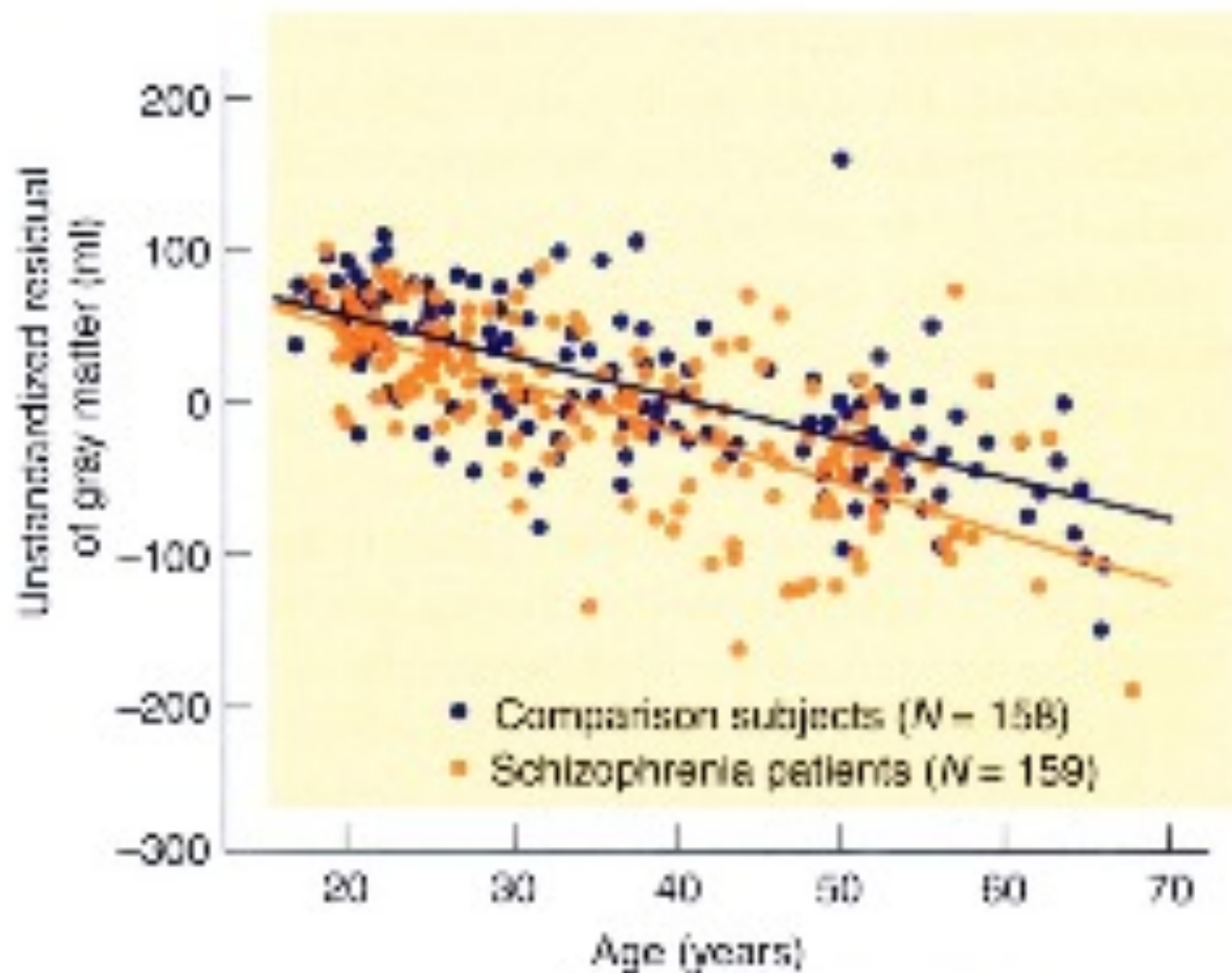
Gemello MZ non-schizofrenico



Gemello MZ schizofrenico

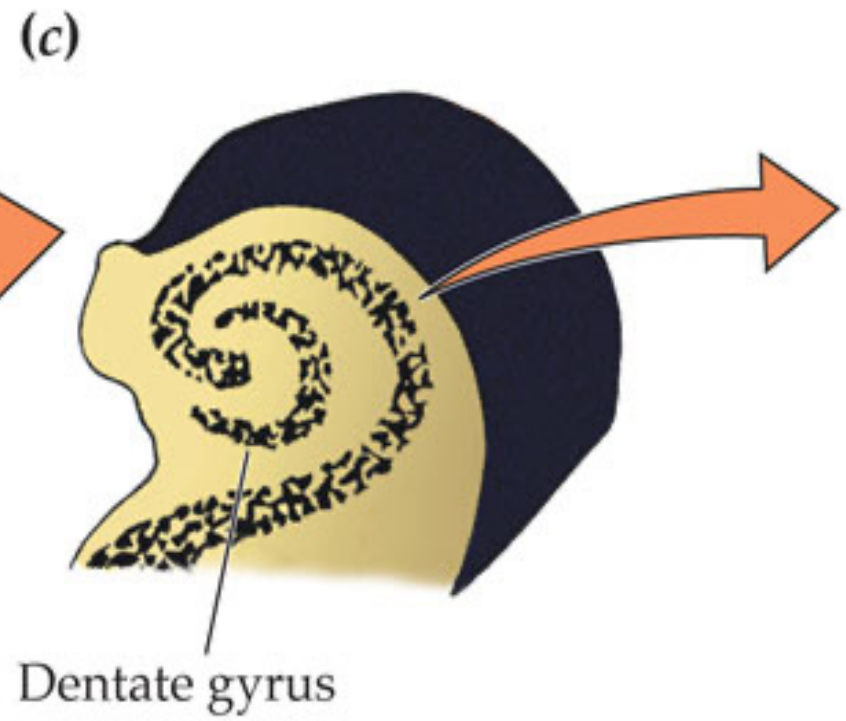
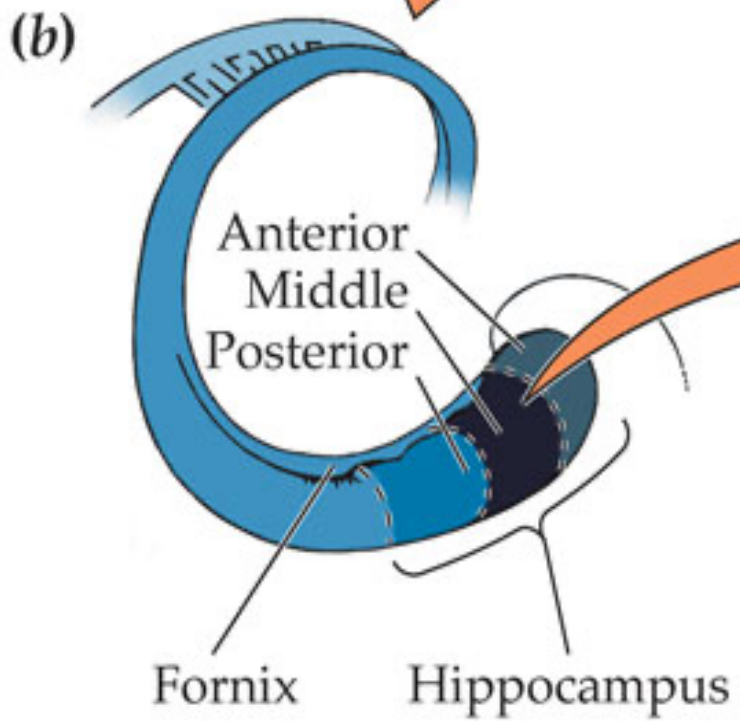


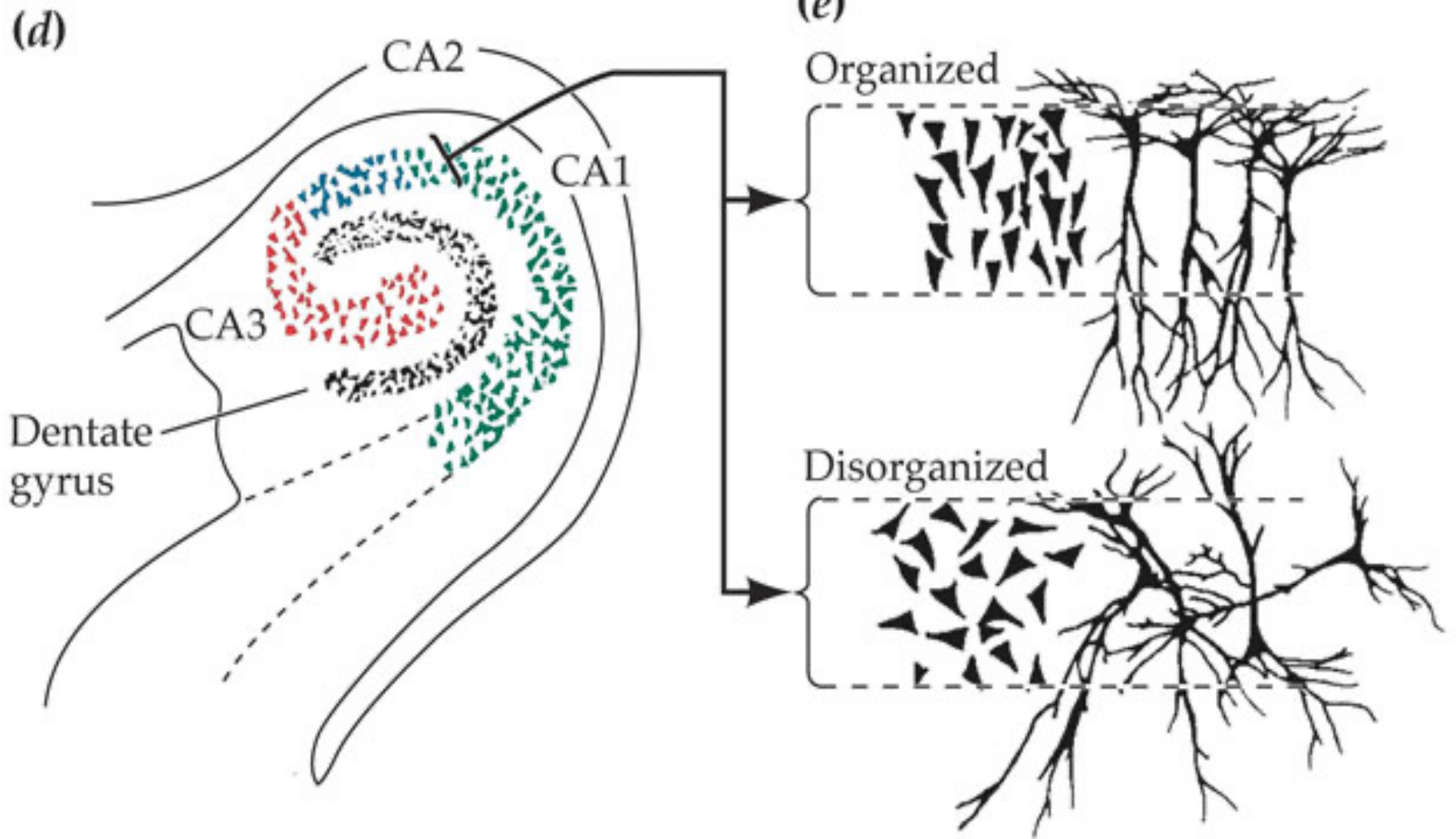
Changes in volume of cerebral gray matter with age in normal subjects and people with schizophrenia.



Structural changes in brain

- Hippocampus, amygdala, parahippocamp.
 - Smaller in affected twin (static trait)
 - Disordered hippocampal pyramidal cells
 - Correlation between cell disorder and severity
 - May be due to maternal influenza in 2nd trimester
 - Also in entorhinal, cingulate, parahippocampal cortex

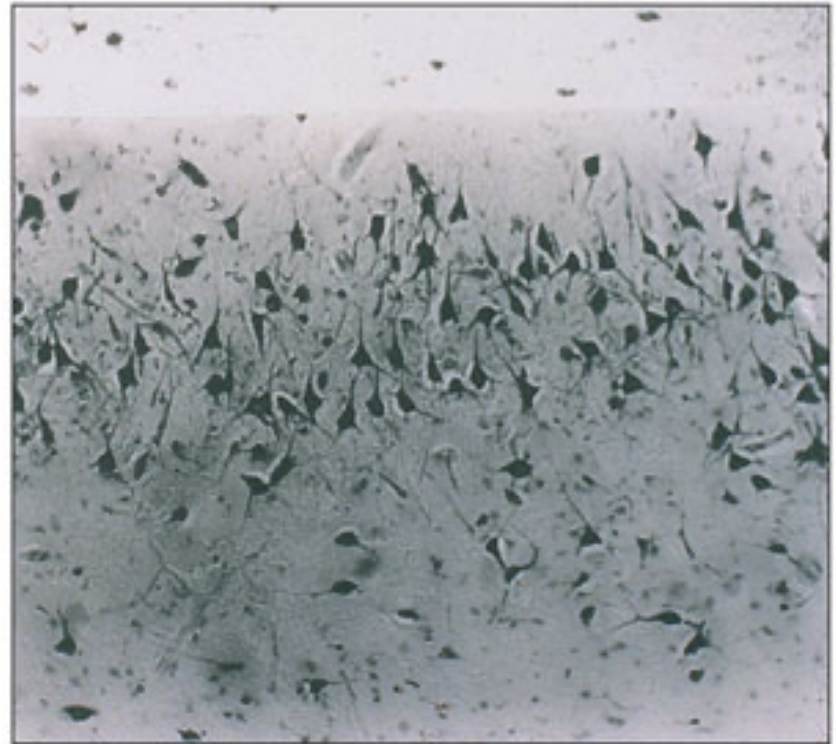




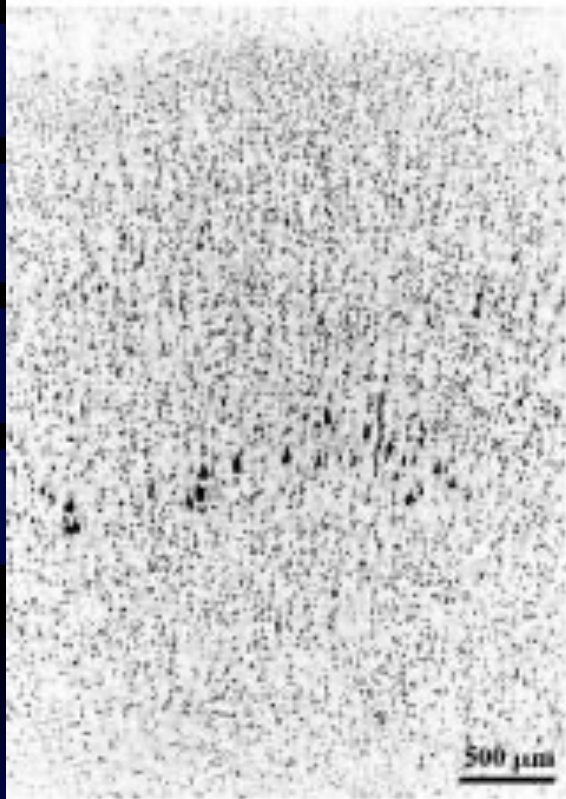
(f) Normal control



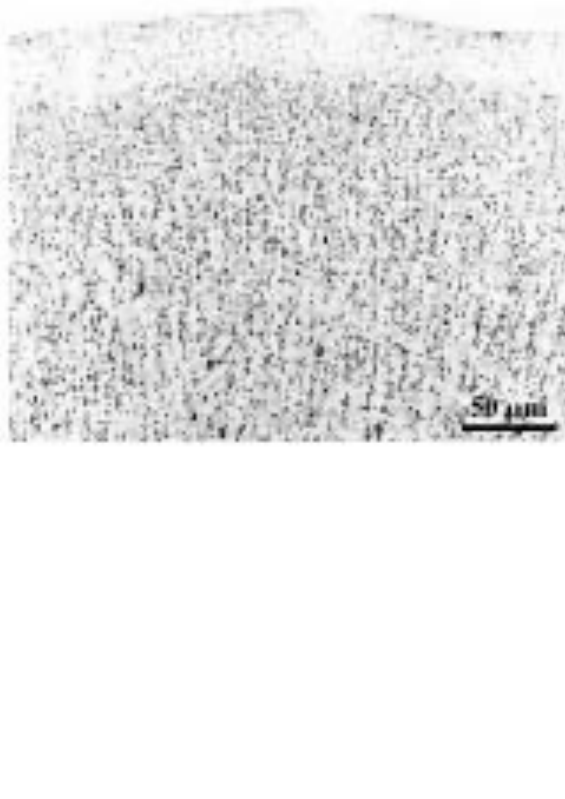
(g) A patient with schizophrenia



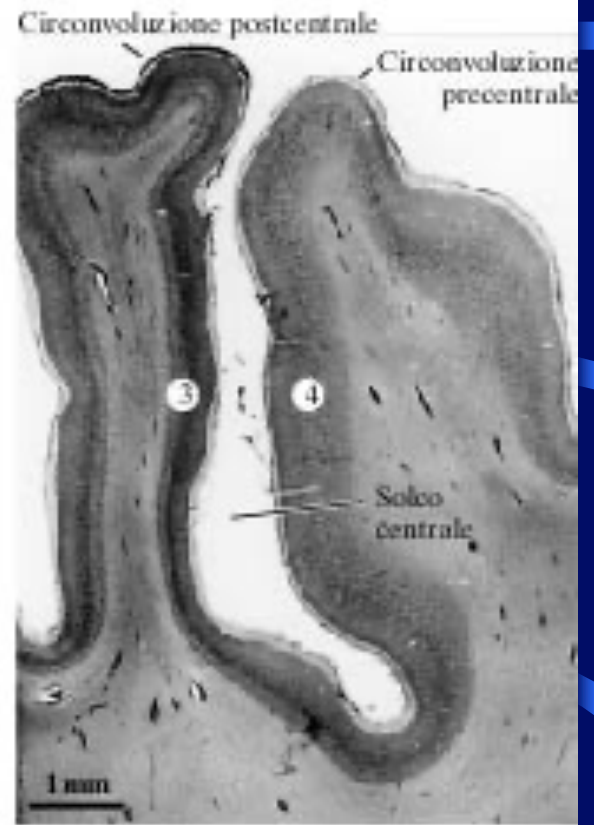
(A)



(B)



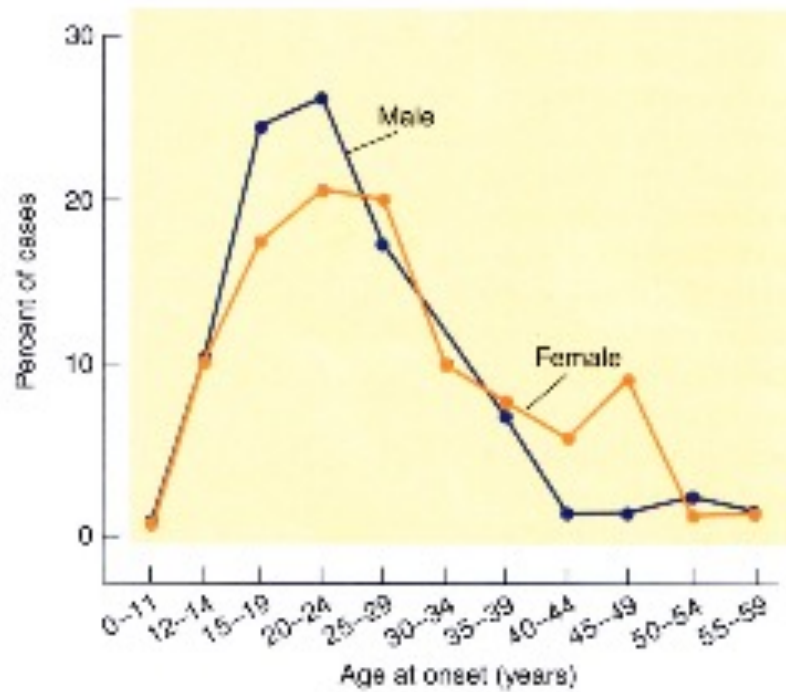
(C)



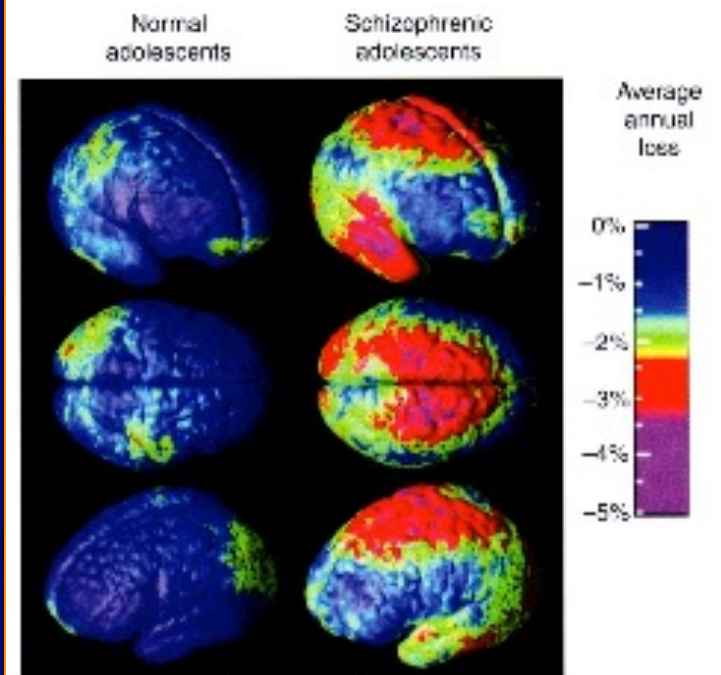
Structural changes in brain

- Increased loss of gray matter in adolescence

Age at first sign of psychotic symptoms in schizophrenic patients.



Average annual rate of loss of cortical gray matter in normal and schizophrenic adolescents.



Rate of gray matter loss

Normal adolescents

Adolescents with schizophrenia

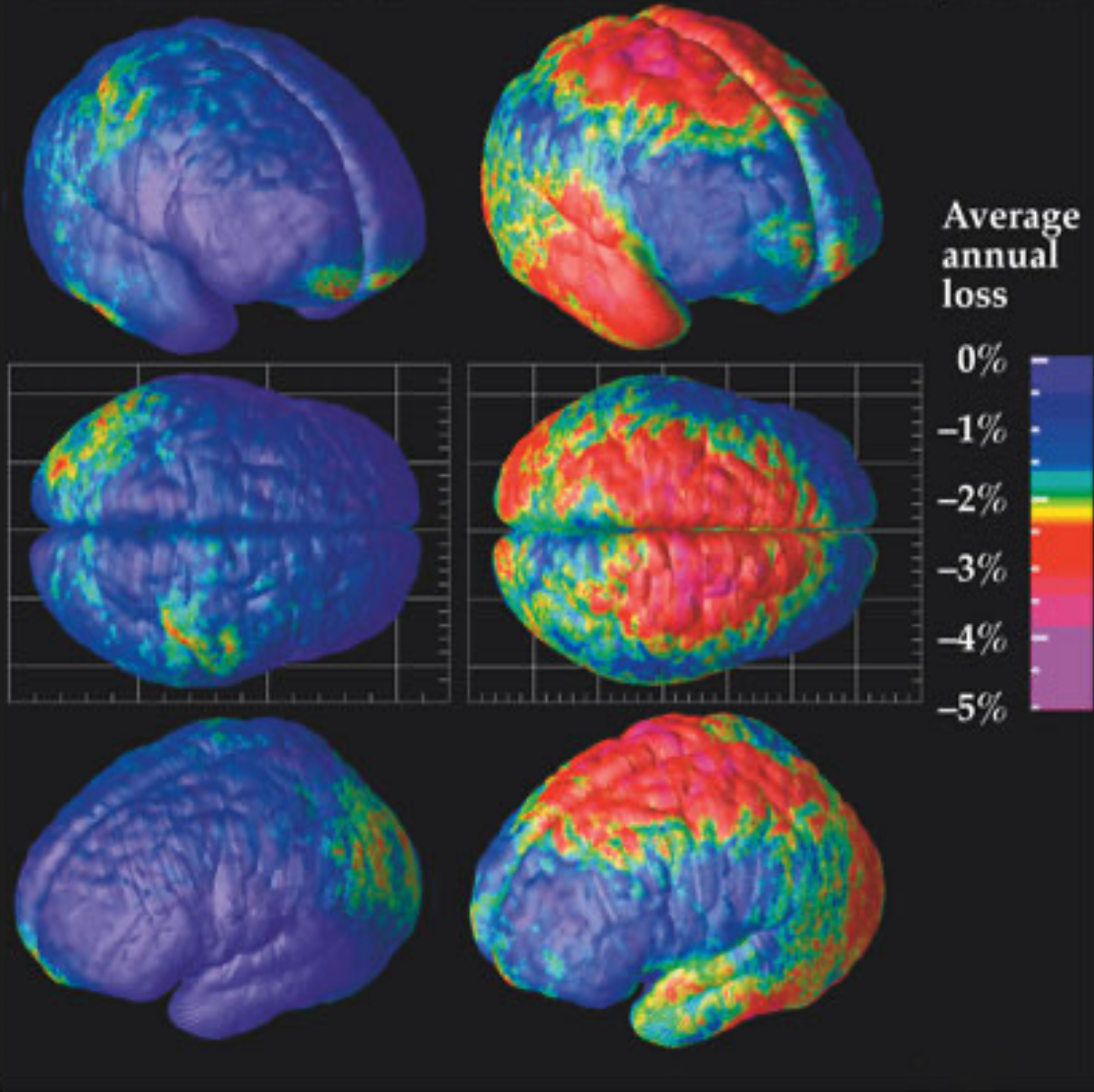
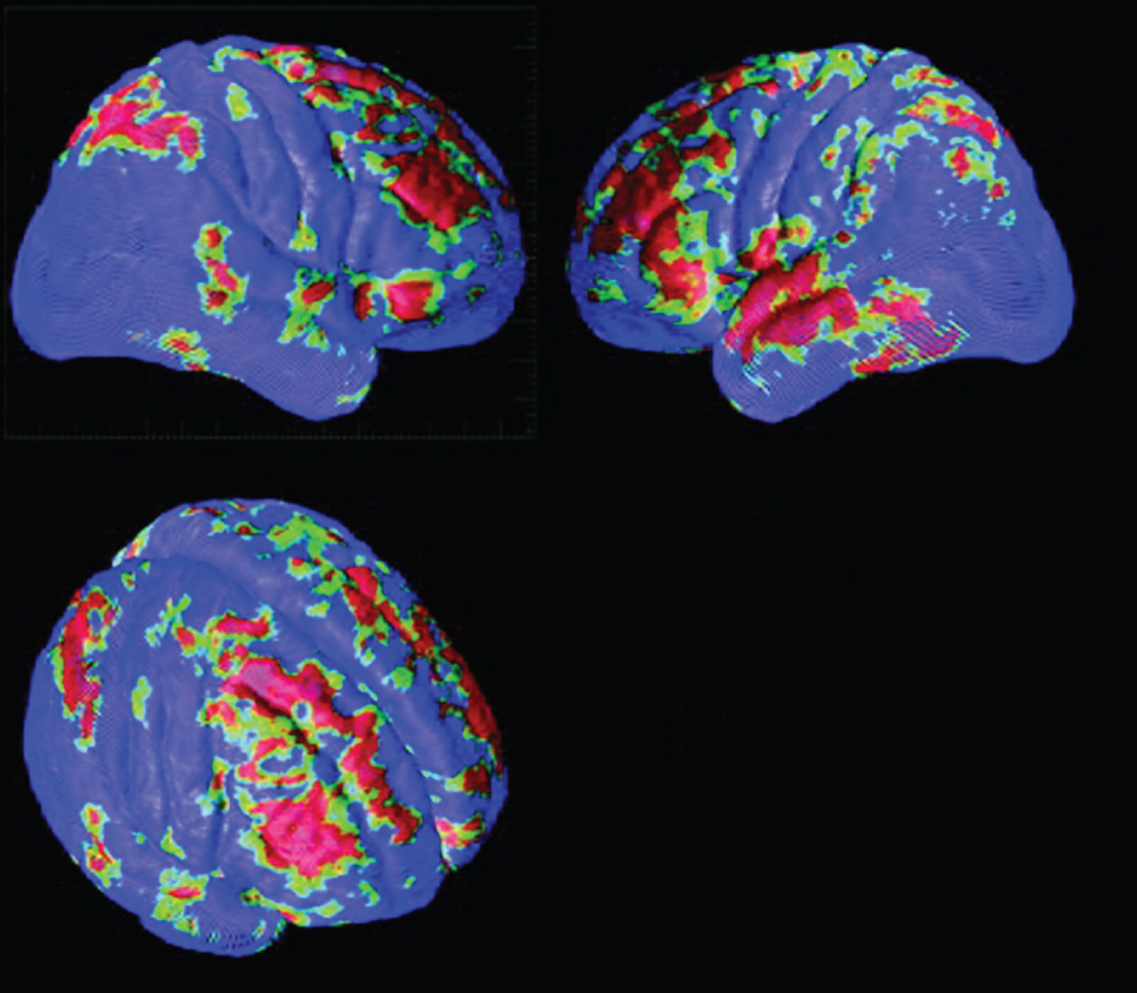


Figure 16.9 Cortical Gray Matter in Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia

The scans show regions of the cerebral cortex that were smaller in the brains of the schizophrenic people compared with their normal twins, which indicates regions affected by the disorder. Colors “warmer” than blue indicate regions where mean difference between the two groups of twins was statistically significant.

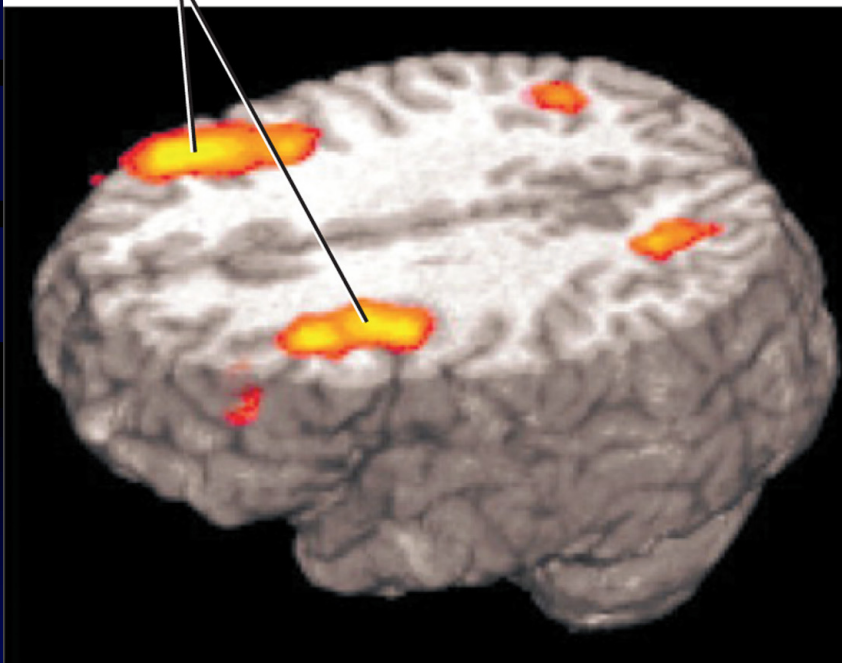


Differenza di
materia grigia
tra gemello
MZ discordanti
per la
schizofrenia

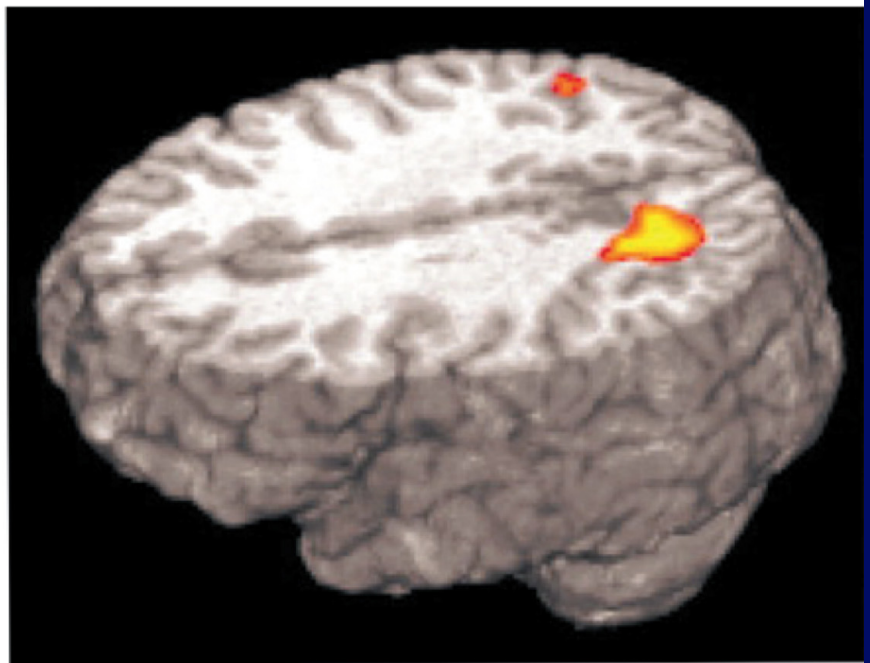
Figure 16.10 Hypofrontality in Schizophrenia

The images show composite functional MRI scans of subjects with schizophrenia and normal comparison subjects taken while the people were performing a task that required concentration and focused attention. The schizophrenic subjects show deficient activation of the dorsolateral prefrontal cortex (hypofrontality).

Dorsal
prefrontal
cortex



Normal subjects

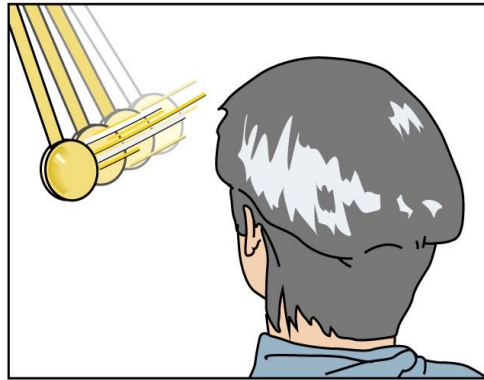


Schizophrenic patients

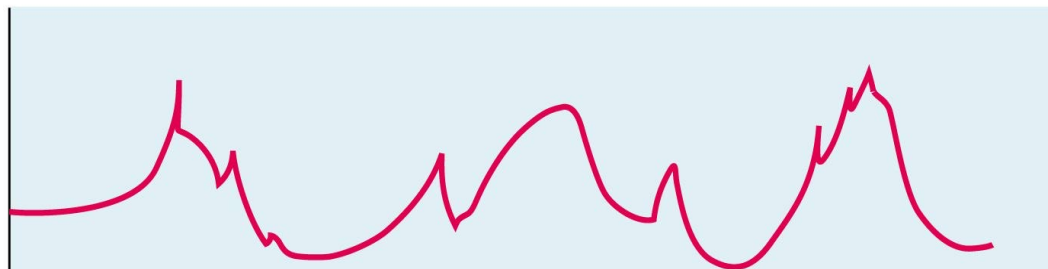
Functional changes in brain

- Hypofrontality hypothesis
 - Discordant twins: low frontal blood flow only in affected twin
 - Wisconsin Card Sorting Task
 - Schizophrenics can't shift attn. to other criterion
 - Functional imaging: frontal lobe activity lower at rest, esp. in right hemisphere, does not increase during task.
 - Drug treatment increased activation of frontal lobes

Evidenze empiriche favorevoli all'ipotesi di una relazione tra sintomi negativi e disturbo neurologico: alterazione dei movimenti oculari di inseguimento lento



Risposta di lento inseguimento al moto di un pendolo

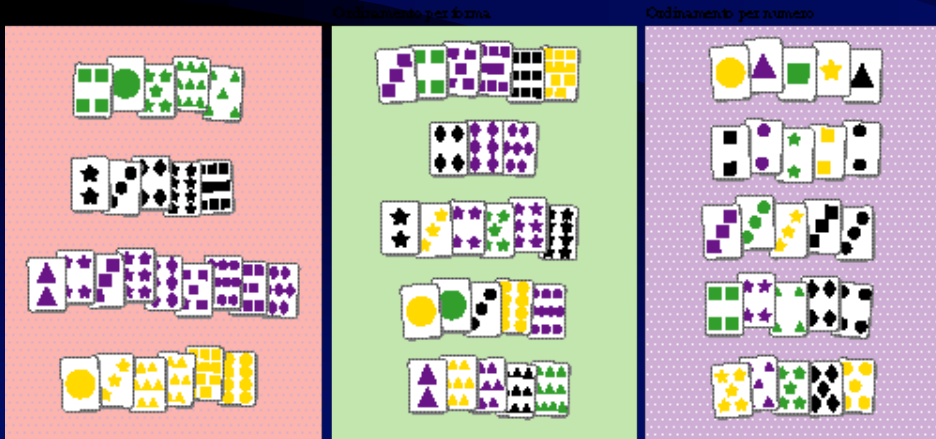
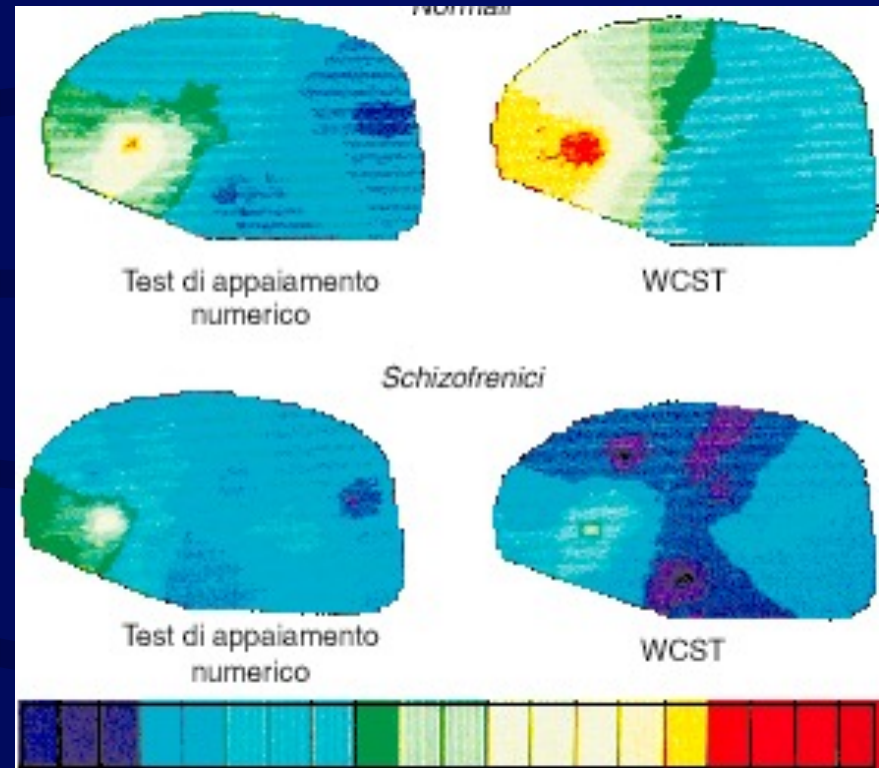
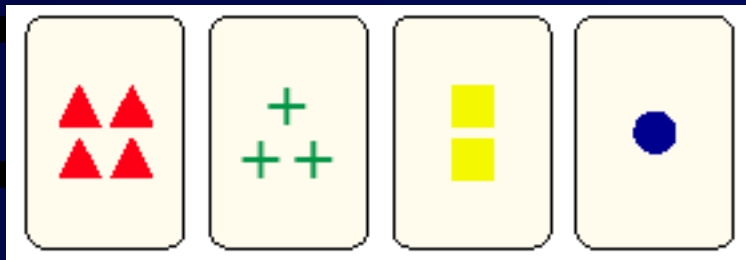


Schizofrenico

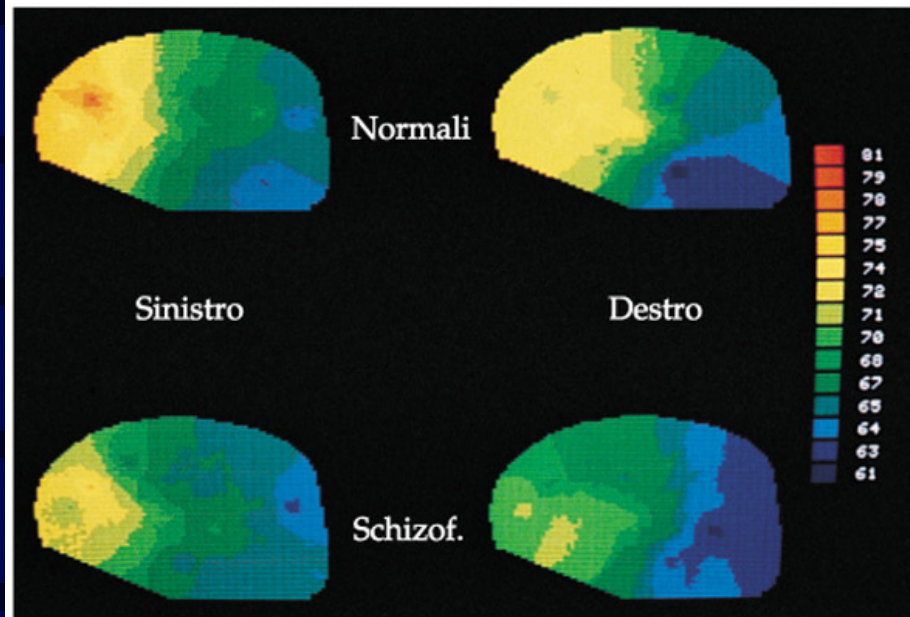
Wisconsin Card Sort Test



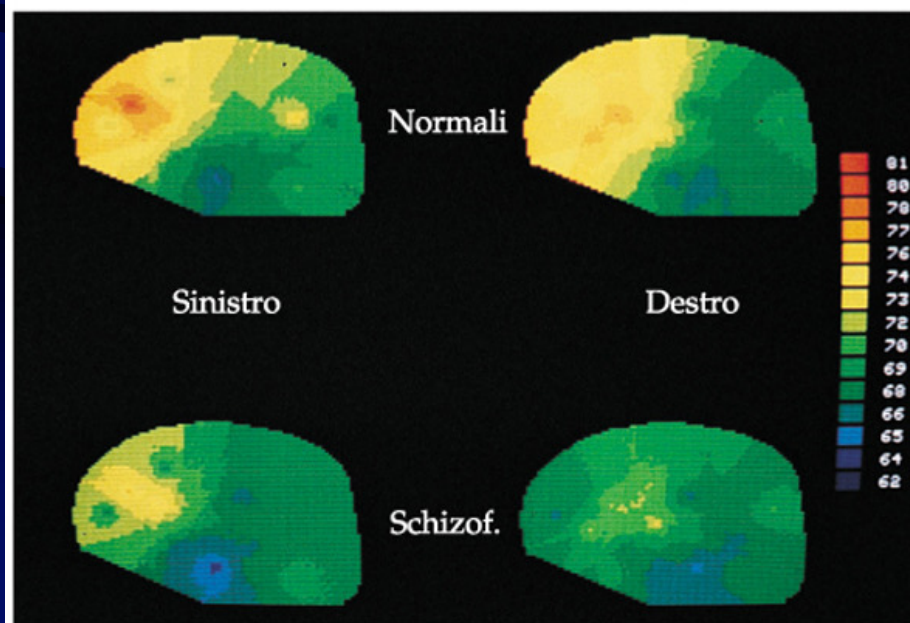
Evidenze empiriche favorevoli all'ipotesi di una
 Relazione tra sintomi negativi e disturbo
 neurologico
 (ipofrontalità): alterazione delle prestazioni al
Wisconsin Card Sort Test



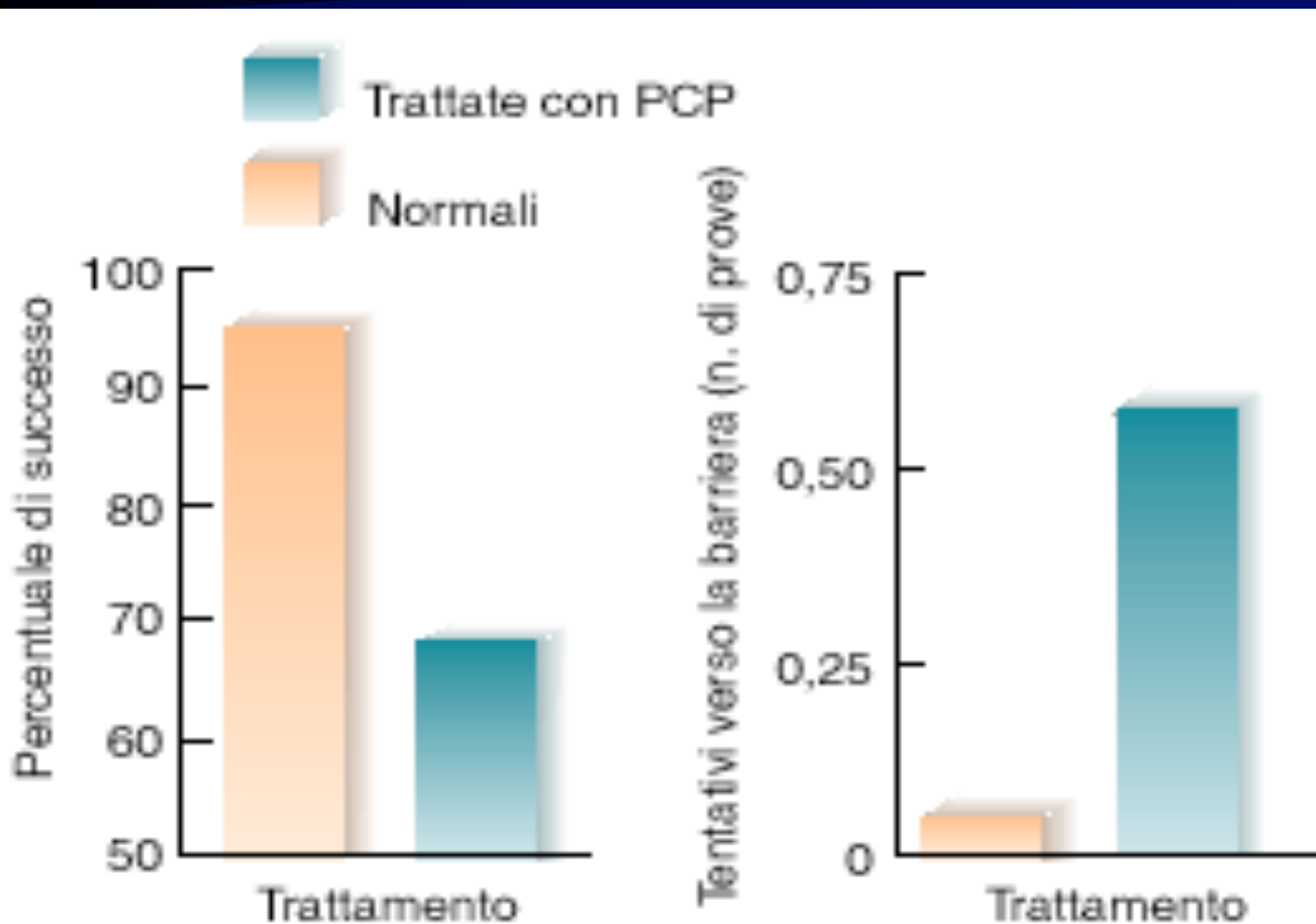
(a) A riposo



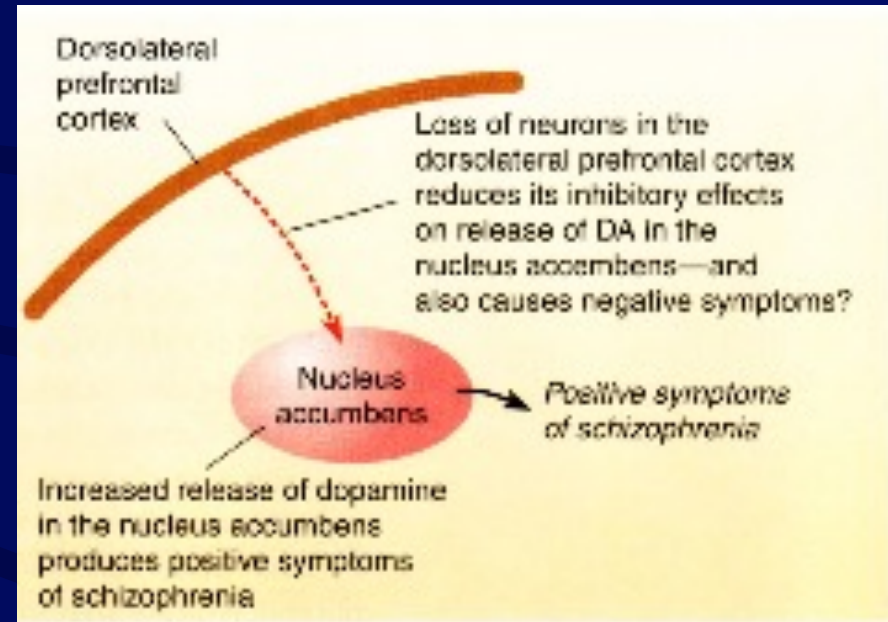
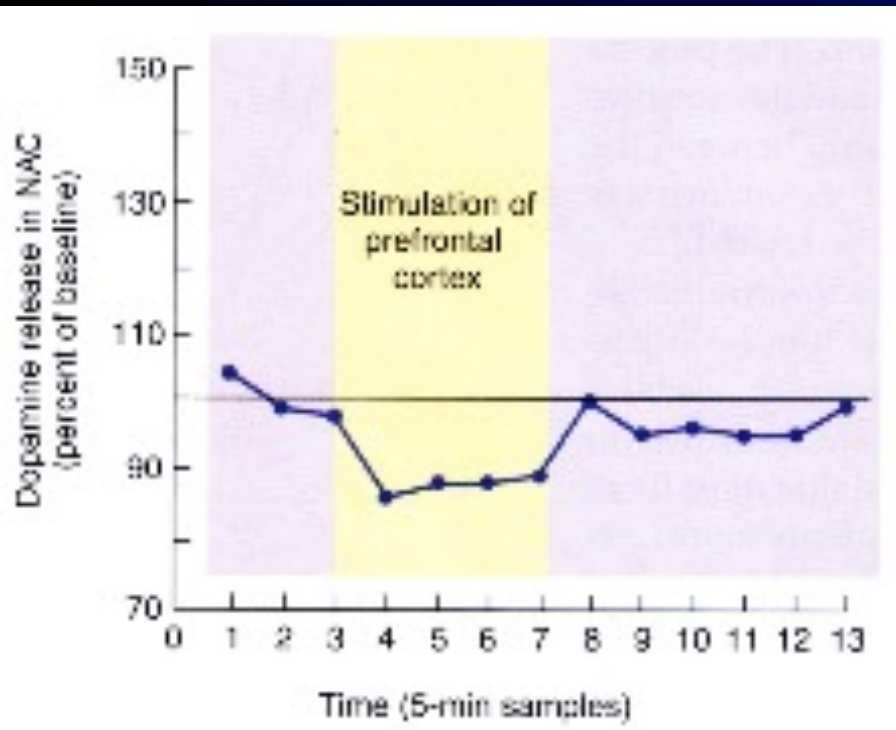
(b) Durante il Wisconsin Card Sort



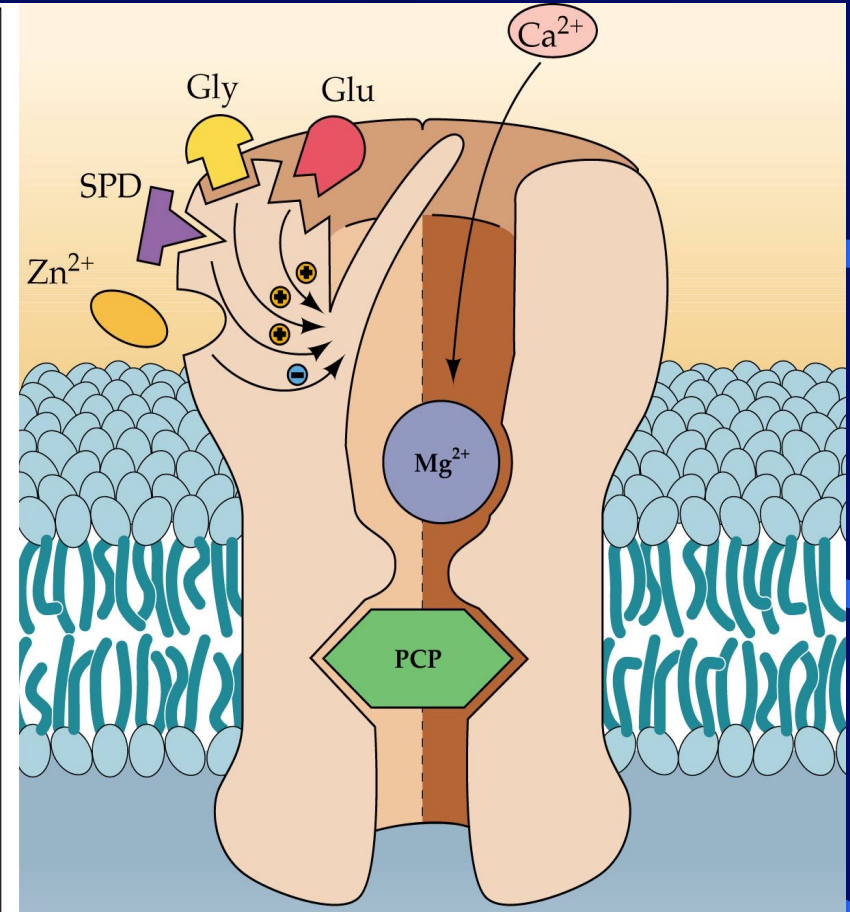
Evidenze empiriche favorevoli all'ipotesi di una relazione tra sintomi negativi e disturbo neurologico (ipofrontalità): effetti della PCP sulle prestazioni al test di recupero di oggetto con deviazione



La stimolazione della corteccia prefrontale inibisce la liberazione di dopamina nell'accumbens



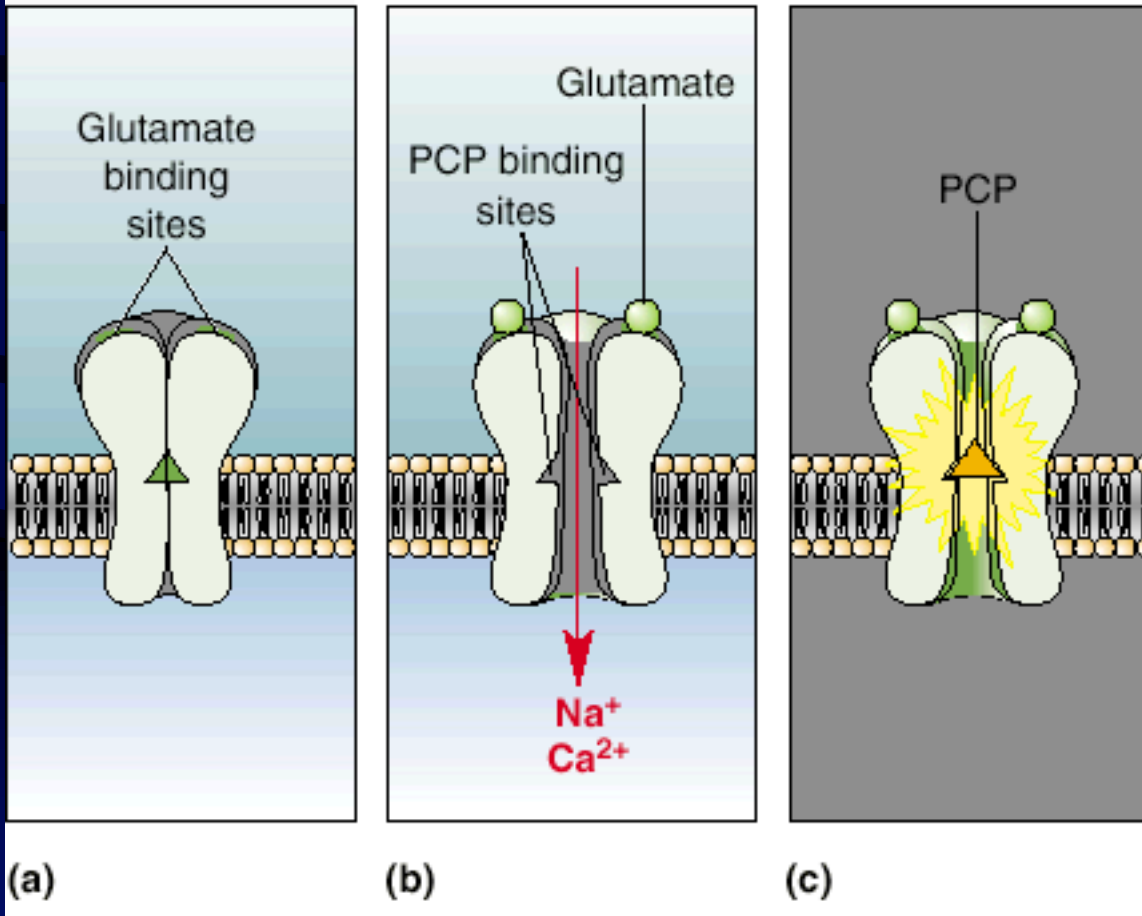
Concentrazione serica di PCP (μM)	Dose I.V. (mg/kg)	Meccanismi influenzati dalla PCP	Effetti clinici
0.01			
0.1		Recettori PCP/NMDA	Psicosi
0.1		Riassorbimento NA/DA/5-HT	
1.0		Recettore σ	Anestesia
1.0		Canale K^+ Canale Na^+	
10.0		Recettore nicotinico-ACh	Coma
10.0		Recettore oppiaceo μ	
100.0		Recettore muscarinico-ACh Acetilcolinesterasi	
1000.0		Recettore GABA/BDZ	



L'apertura dei canali ionici espone i recettori per la PCP, che - quando attivati- inibiscono il recettore NMDA

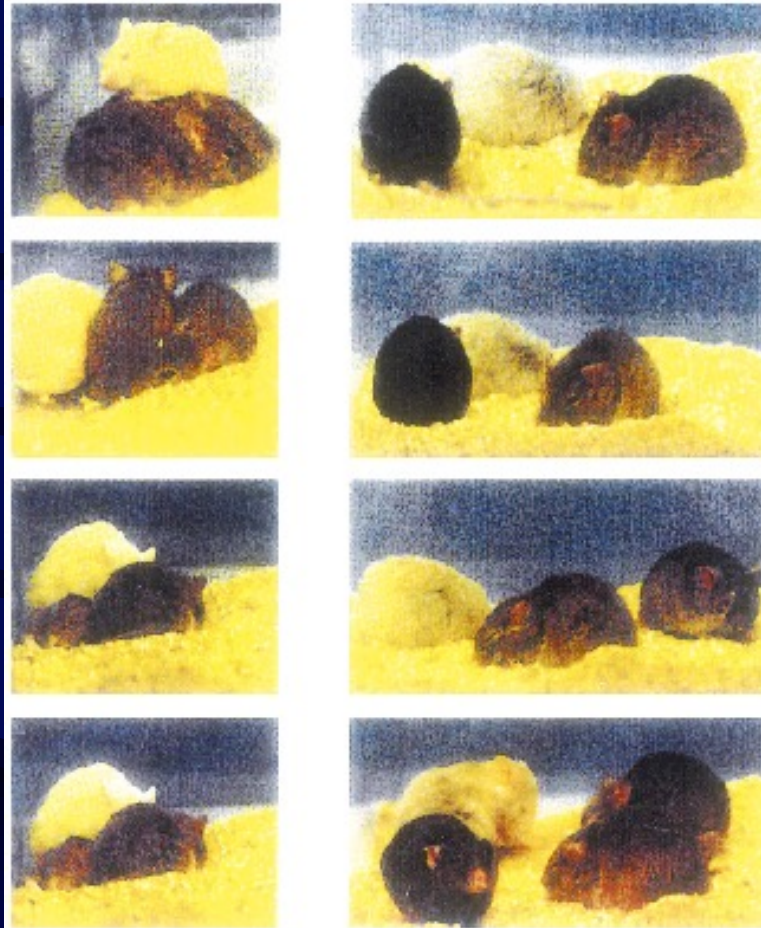
Figure 21.15

Blocking of the NMDA receptor by PCP. NMDA receptors are glutamate-gated ion channels. (a) In the absence of glutamate, the channels are closed. (b) In the presence of glutamate, the channel is open, exposing PCP binding sites. (c) NMDA channels are blocked when PCP enters and binds. The blockade of brain NMDA receptors by PCP produces effects on behavior that resemble the symptoms of schizophrenia.



Isolamento sociale

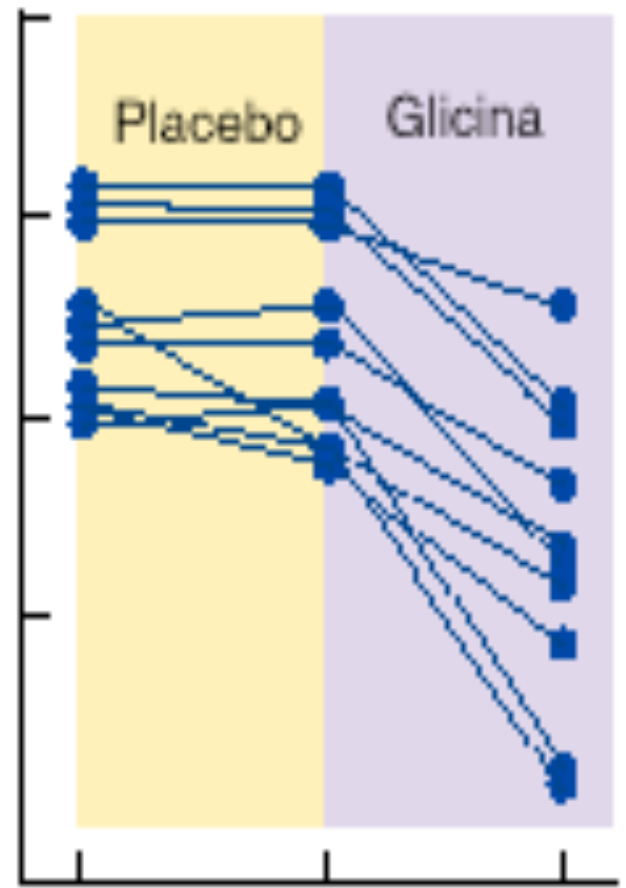
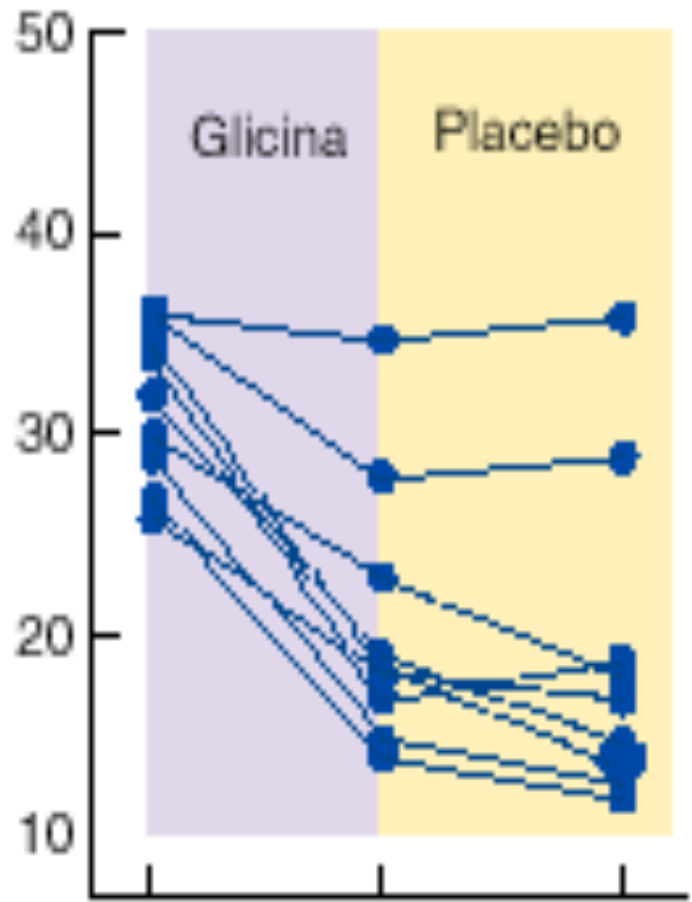
Figure 21.16
Social withdrawal in mutant mice with reduced numbers of NMDA receptors. The mice on the left have the normal number of NMDA receptors. Each photograph was taken 30 minutes apart for 2 hours to monitor social behavior. These mice tend to nest together. The mice on the right have been genetically altered to express fewer NMDA receptors. Notice that these mice tend to avoid social contact with one another. (Source: Mohn et al., 1999, p. 432.)



Topi controllo

Topi knock-out
per recettori
NMDA

Valutazioni dei sintomi negativi



Preglicina

Postglicina

Postplacebo

Preplacebo

Postplacebo

Postglicina

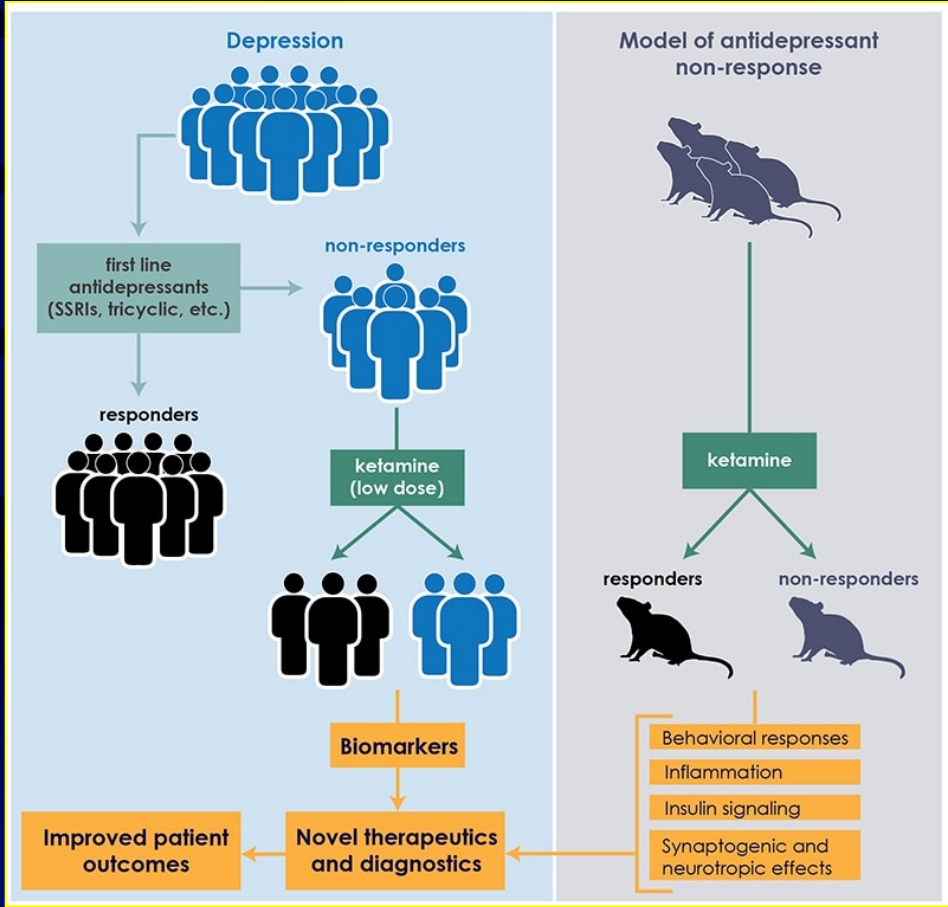
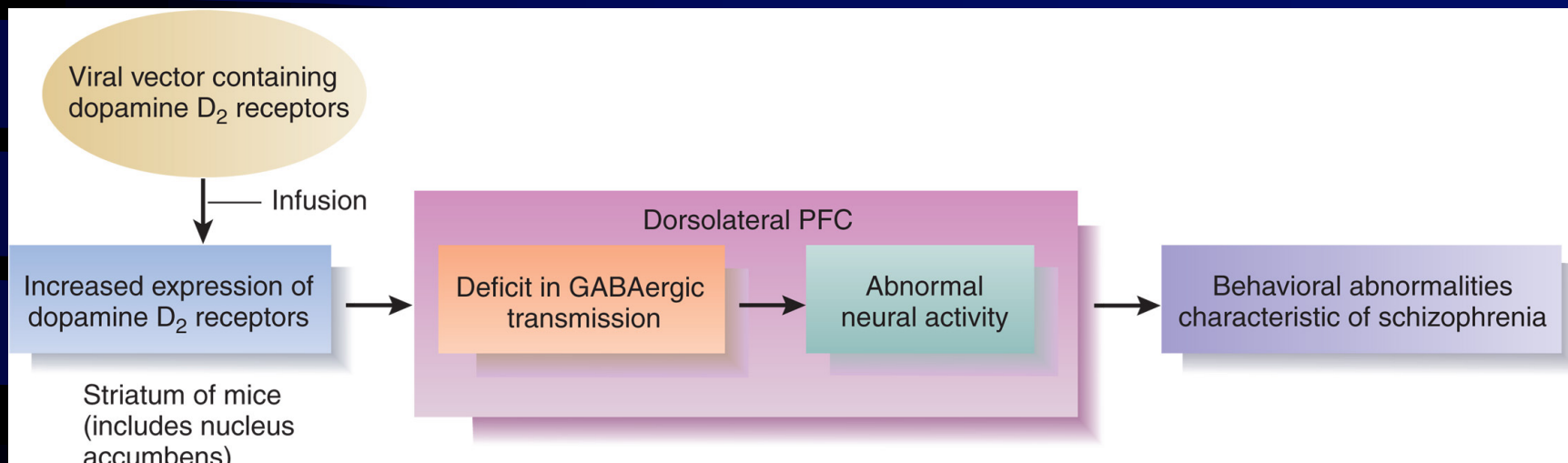


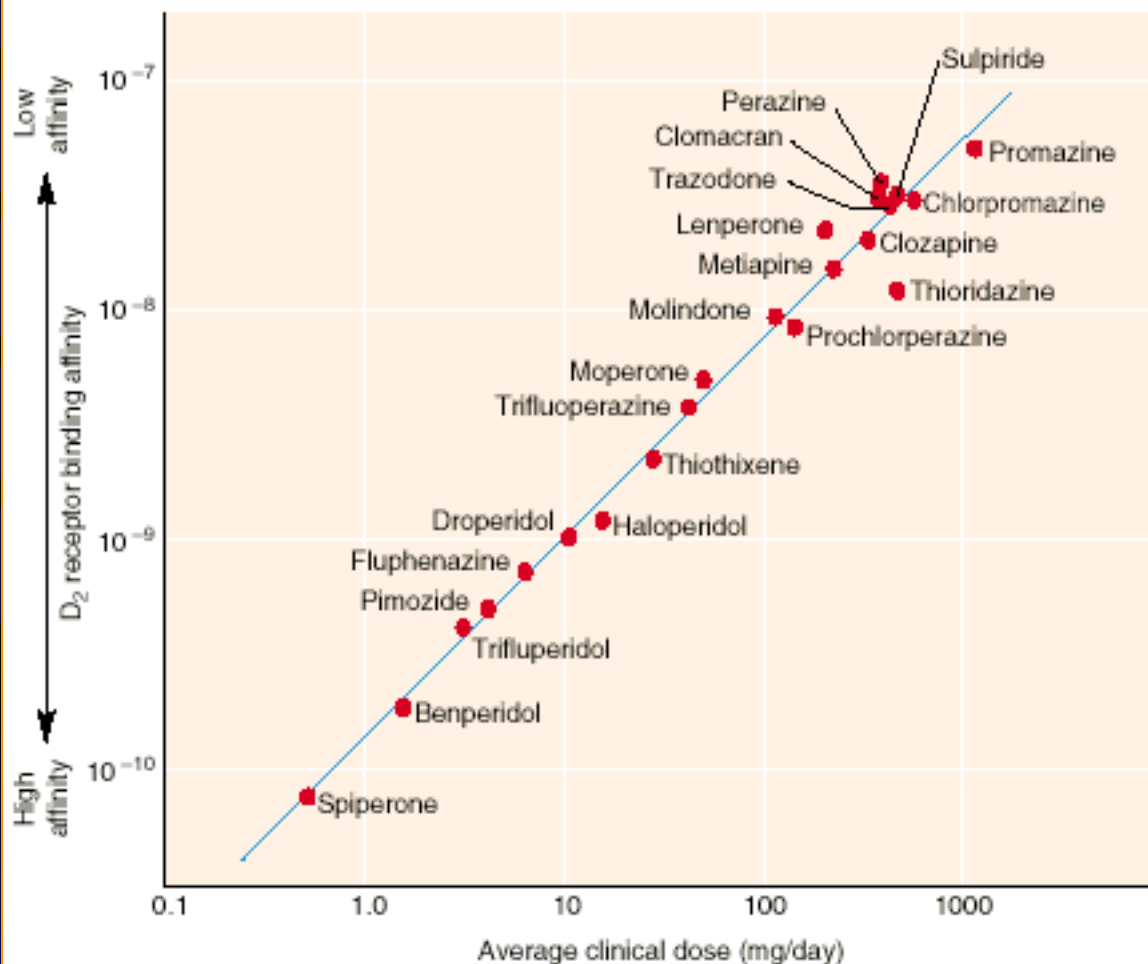
Figure 16.13 Role of Dopamine D₂ Receptors in the Development of Schizophrenia

Li et al. (2011) used a viral vector to increase expression of dopamine D₂ receptors in the striatum of mice. As a result, GABAergic transmission decreased in the dorsolateral prefrontal cortex, and the abnormal neural activity there led to behavioral deficits characteristic of schizophrenia.



Un ruolo anche per il GABA?

Figure 21.14
Neuroleptics and D₂ receptors. The neuroleptic dosages effective in controlling schizophrenia correlate well with the drugs' binding affinities for D₂ receptors.
(Source: Adapted from Seeman, 1980.)



Relazione tra
affinità con i
recettori
dopaminergici e
dosaggio
quotidiano di
farmaci neurolettici

I RECETTORI DOPAMINERGICI MOSTRANO UNA SPECIFICA DISTRIBUZIONE ANATOMICA

Area	D1	D2	D3	D4	D5
<i>Caudato</i>	++	++	+	-	+
<i>Putamen</i>	++	++	+	-	+
<i>Tubercolo olfattorio</i>	++	+++	++	+	+
<i>Nucleus accumbens</i>	++	++	++	-	+
<i>Corteccia frontale</i>	+	+	-	++	+
<i>Amigdala</i>	-	++	-	++	-
<i>Mesencefalo</i>	-	-	-	++	-
<i>Substantia nigra</i>	-	+	+	-	-
<i>Ipofisi</i>	-	+++	-	-	-
<i>Striato</i>	+	+++	+	+	+
<i>Ippocampo</i>	-	+	-	+	++
<i>Ipotalamo</i>	-	+	++	-	++

DENSITA' RELATIVA DEI RECETTORI DOPAMINERGICI

- I recettori D1 e D5 prevalgono nella neocorteccia prefrontale e, comunque, nelle aree corticali fronto-temporo-parietali
- I recettori D2 (D3) e D4* prevalgono nella corteccia limbica ed in genere nei neuroni sottocorticali (gangli della base)

* In realtà i recettori D4 sarebbero ben rappresentati anche nella corteccia prefrontale

RELATIVA SELETTIVITA' D'AZIONE DEI FARMACI NEUROLETTICI

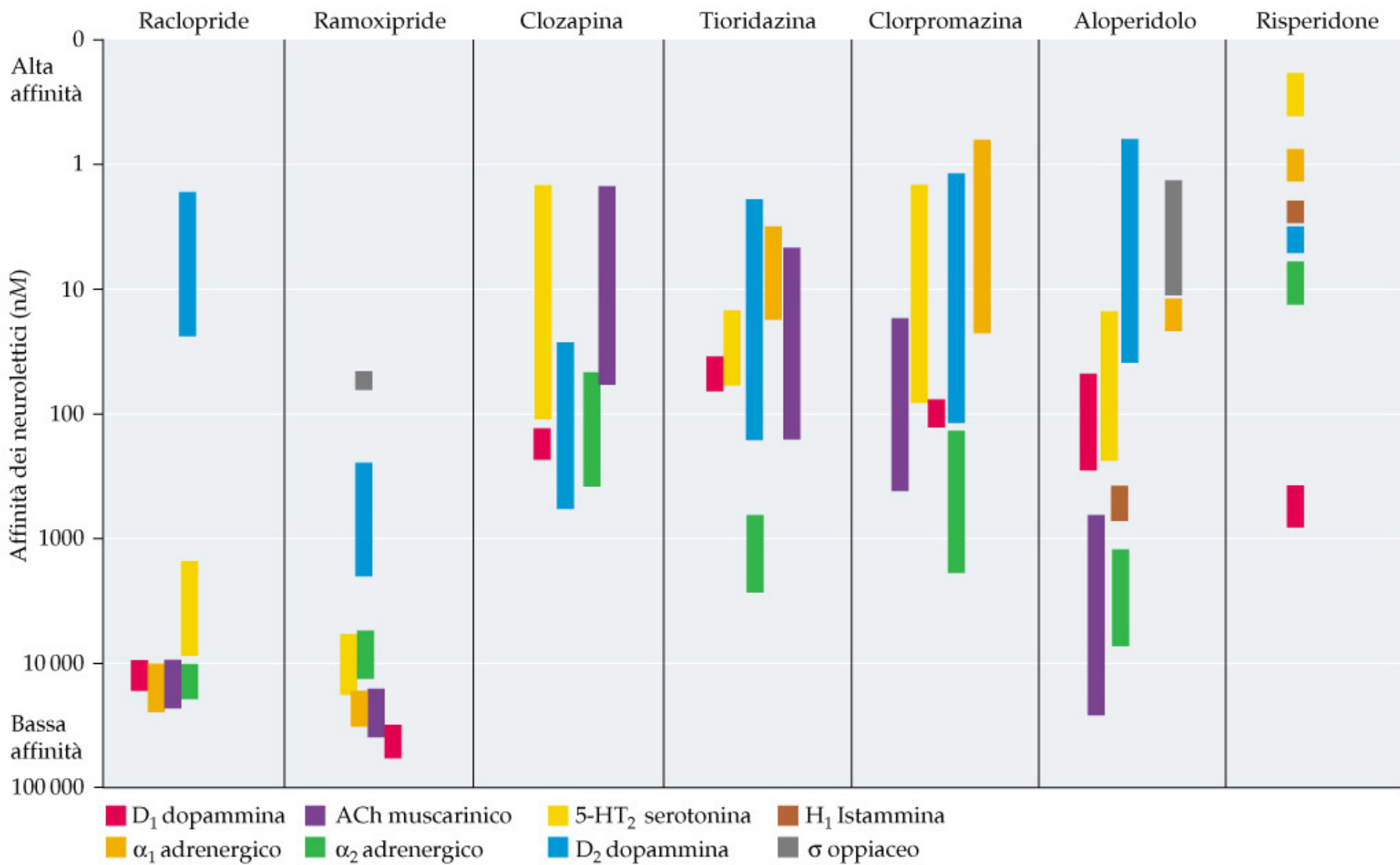
Costanti di dissociazione K_i espresse in nanomoli.

L'affinità di legame è inversamente proporzionale al valore della K_i .

	D1	D2	D3	D4	D5
<i>Clorpromazina</i>	94	2.7	4,4	35	133
<i>Aloperidolo</i>	26	1	4-10	2.3	98
<i>Risperidone</i>	>10.000	3.1	13	7	-
<i>Clozapina</i>	172	229	174	21	331

Caratteristiche biochimiche e farmacologiche dei recettori dopaminergici

	D1	D2	D3	D4	D5
<i>Affinità per la dopamina</i>	μmol	μmol	nmol	Basso μmol	Basso μmol
<i>Agonisti selettivi</i>	Fenoldopam	Bromocriptina	Quinpirolo	-	Fenoldopam
<i>Antagonisti selettivi</i>	SCH 39930 SCH 23390	Sulpiride	-	Clozapina	SCH 39930



IPERSENSIBILITA' RECETTORIALE

- Ipotizzata *up-regulation* recettoriale per spiegare i sintomi positivi della schizofrenia (deliri, allucinazioni)
- Studi PET e *post-mortem* effettuati sul cervello di pazienti schizofrenici dimostrano un incremento della densità dei recettori D2 (D3) e D4 nello striato e nel nucleus accumbens. Tale incremento era più marcato in acuto e non coinvolgerebbe i recettori D1

- Gli studi PET hanno dimostrato una relazione tra occupazione dei recettori D2 e segni clinici in soggetti trattati con antipsicotici.
- L'azione antipsicotica richiede che il 65-75% dei recettori siano occupati mentre la sintomatologia extrapiramidale avviene con un'occupazione >80% (circa 90%).

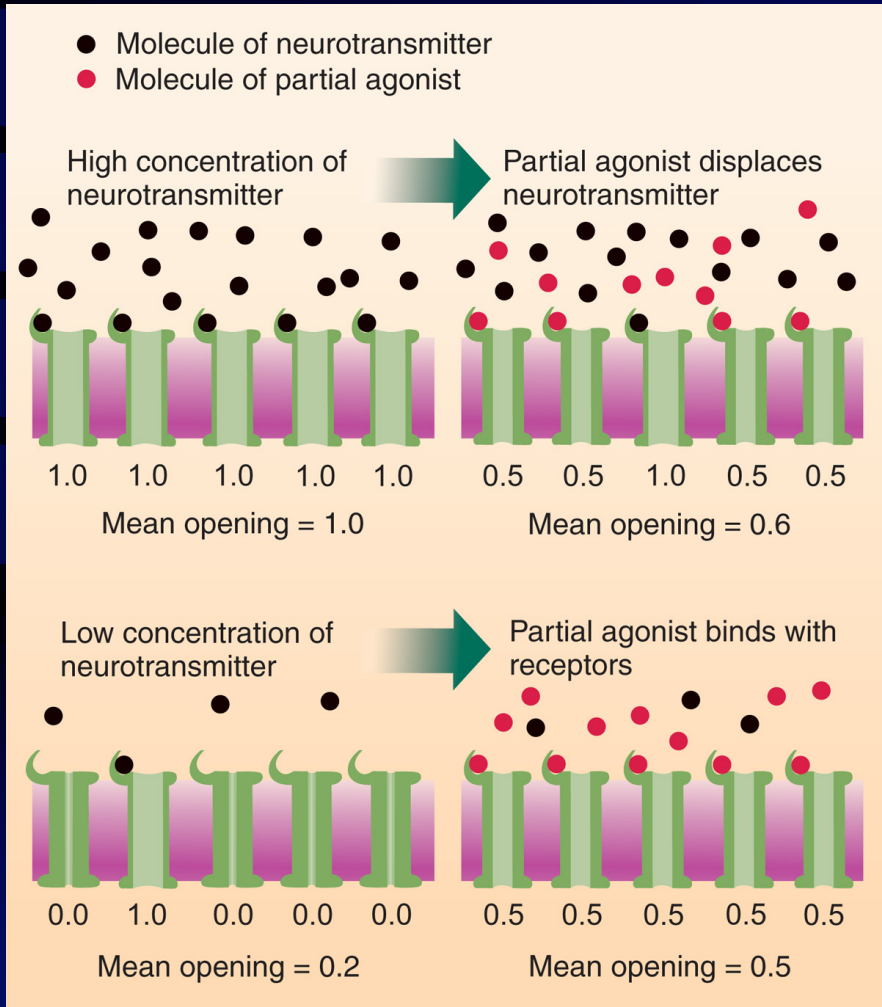
IL “DILEMMA” CLOZAPINA

- Dosaggi terapeutici di clozapina (LEPONEX[®]), efficace antipsicotico atipico, giungono a bloccare soltanto dal 20 al 67% dei recettori D2, corroborando l'ipotesi del coinvolgimento di altri recettori nella patogenesi delle psicosi

- La clozapina agirebbe in qualità di agonista parziale degli eterodimeri D2-D3 (coinvolti nell'ipersensibilità dei recettori postsinaptici), mentre dimostra una bassa potenza di blocco dei recettori D2

Figure 16.14 Effects of a Partial Agonist

The diagram explains the differential effects of a partial agonist in regions of high and low concentrations of the normal ligand. Numbers beneath each receptor indicate the degree of opening of the ion channel: 1.0 = fully open, 0.5 = partially open, 0.0 = fully closed. Partial agonists decrease the mean opening when the extracellular concentration of the neurotransmitter is high and increase it when the extracellular concentration of the neurotransmitter is low.



Il meccanismo
d'azione (agonista
parziale)
dell'aripirazolo

IL PROBLEMA DEI SINTOMI NEGATIVI NELLA SCHIZOFRENIA

- I sintomi negativi, fondamentali per la diagnosi di schizofrenia, consistono in deficit cognitivi, disturbi dell'attenzione e della concentrazione, apatia, anedonia, abulia, autismo (ritiro sociale)

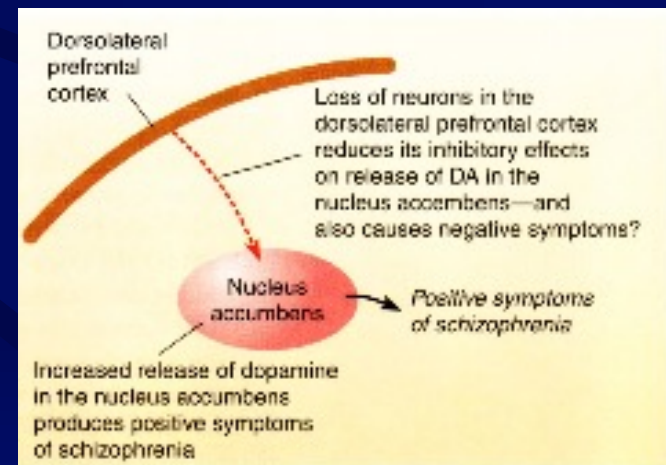
PATOGENESI DEI SINTOMI NEGATIVI

- Studi SPECT & PET dimostrano l'associazione tra sintomatologia negativa, ipofrontalità e riduzione dei recettori D1 prefronto-corticali
- L'ipofrontalità sarebbe causata da deficit della trasmissione dopaminergica mesocorticale (proiezioni neocorticali prefrontali), laddove sono particolarmente rappresentati i recettori D1 e D5

CONCILIABILITA' TRA PATOGENESI DEI SINTOMI POSITIVI & NEGATIVI

- La disregolazione della trasmissione dopaminergica nella schizofrenia consisterebbe dunque in un contemporaneo incremento e decremento dell'attività neurotrasmettitoriale, pur se in differenti aree encefaliche
- Vi sarebbe quindi un collegamento fisiopatologico tra sintomi positivi e sintomi negativi

- Il sistema dopaminergico mesocorticale esercita dunque una inibizione sull'attività del sistema meso-limbico (striatale)
- Per contro, un'inibizione dell'attività dopaminergica mesocorticale si traduce in iperattività del sistema meso-limbico



FARMACI & SINTOMI NEGATIVI

- L'ipofrontalità può essere aggravata dai neurolettici tipici, specie quelli ad elevata potenza di blocco dei recettori D1-D5 (p.e., aloperidolo, clorpromazina)
- La clozapina mostra una bassa potenza di blocco dei recettori D1 e ciò renderebbe ragione della scarsa capacità di indurre o peggiorare i sintomi negativi

- Un miglioramento dei sintomi negativi è ottenibile ricorrendo a farmaci in grado di potenziare la trasmissione dopaminergica mesocorticale quali la L-DOPA, le amfetamine ed il mazindolo (un inibitore della ricaptazione della dopamina). D'altro canto il ricorso a tali sostanze può riesacerbare la sintomatologia produttiva

Alcune ipotetiche cause biologiche dei disturbi mentali

Ipotesi	Cause
<i>Ipotesi anatomiche</i>	
Distruzione/mancanza o perdita di componenti neurali	Mancato sviluppo prodotto da meccanismi genetici a da esposizione a tossine, virus o batteri Lesioni cerebrali Danni vascolari, come un ictus Eccessiva eccitazione delle cellule nervose (effetti citotossici) Insufficienza dei meccanismi di regolazione o di mantenimento della crescita
Iperconnessione	Disturbi nello sviluppo dell'eliminazione sinaptica in un qualsiasi stadio Diminuzione della morte cellulare nello sviluppo embrionale Eventi rigenerativi perturbati o mancanti
Disorganizzazione cellulare	Errori di sviluppo durante i primi stadi prenatali
<i>Ipotesi di comunicazione sinaptica</i>	
Interferenza presinaptica	Incapacità di produrre o rilasciare neurotrasmettitori Eccessivo rilascio di neurotrasmettitori Incapacità di regolazione a feed back
Interferenza postsinaptica	Incapacità di bloccare l'azione di neurotrasmettitori Numero ridotto o eccessivo di recettori Eccessiva eccitazione dovuta a incapacità inibitoria