

Forstyrrelser i glutamat-systemet hos patienter med debuterende skizofreni

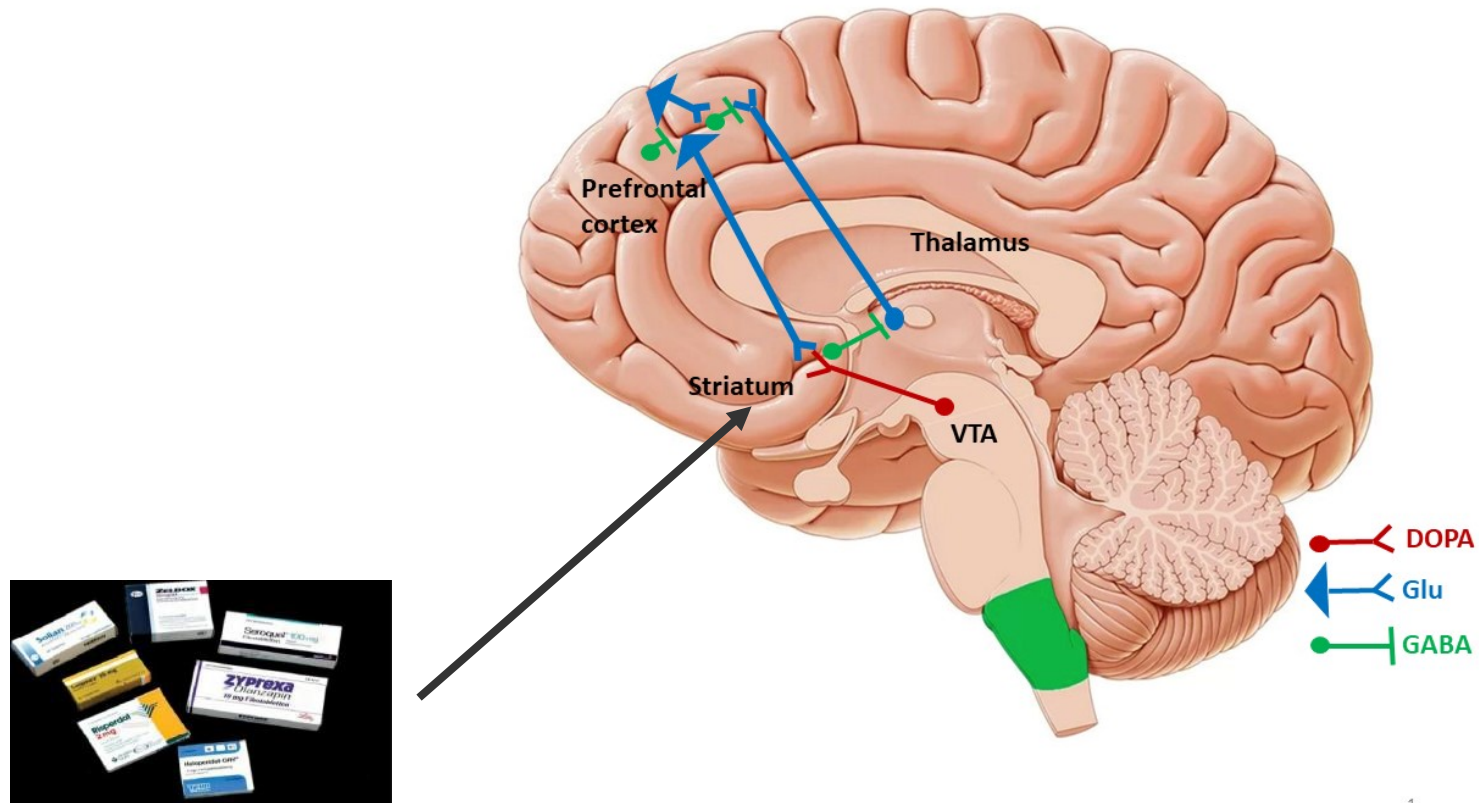
Et nyt behandlingsmål?

Kirsten Borup Bojesen, Læge, PhD, Hoveduddannelse i psykiatri

Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research (CNSR), Mental Health Center Glostrup, University Hospital of Copenhagen

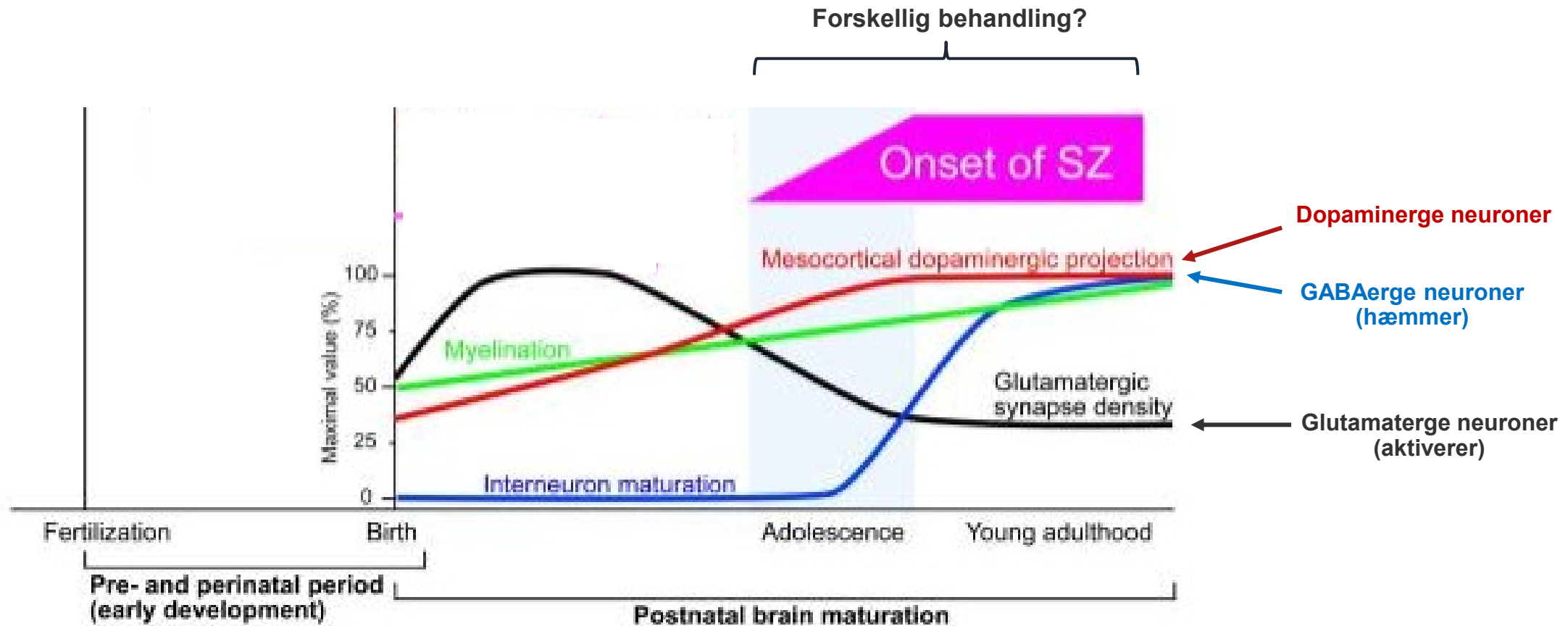
E-mail: kirsten.borup.bojesen@regionh.dk

Baggrund



Olney and Faber 1995: Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia; McGuire et al. 2008: Functional neuroimaging in schizophrenia; Carlsson et al. 1999: Neurotransmitter interactions in schizophrenia.

Baggrund



Formål

- Har patienter med debuterende skizofreni forstyrrelser i glutamat systemet?
- Hænger graden af glutamaterge forstyrrelser sammen med dårligt behandlingsrespons?
- Ændres sammenhængene i sygdommens første 2 år?

PECANSII studiet (2014-2019)

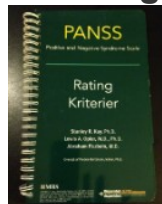
Inklusionskriterier

- Første-episode psykose
- 18-45 år
- Aldrig behandlet med antipsykotika



Undersøgelser ved alle besøg

Kliniske rating skalaer

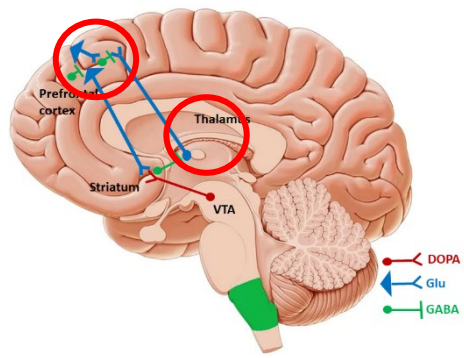


Kognitiv undersøgelse

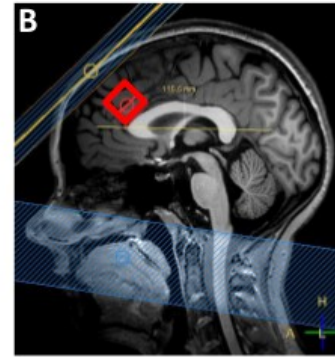
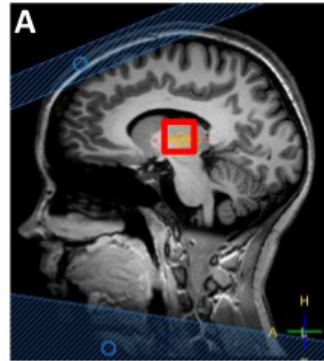


MR skanning



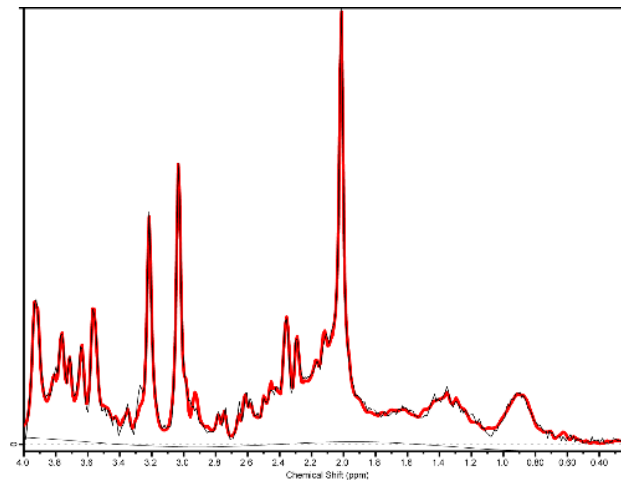


Metode: glutamat



Magnetisk resonans spektroskopi (3 Tesla skanner)

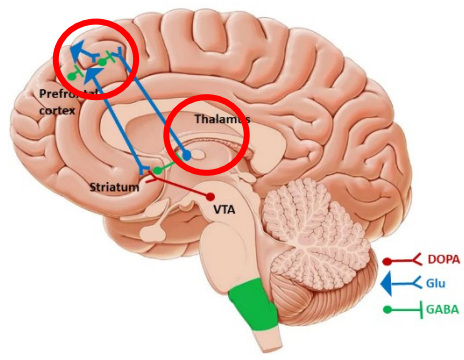
PRESS: TE=30 msec; TR=3000 msec; 128 averages. 7 min pr. skanning. Analyseret med LCModel.



PECANSII studiet (2014-2019)

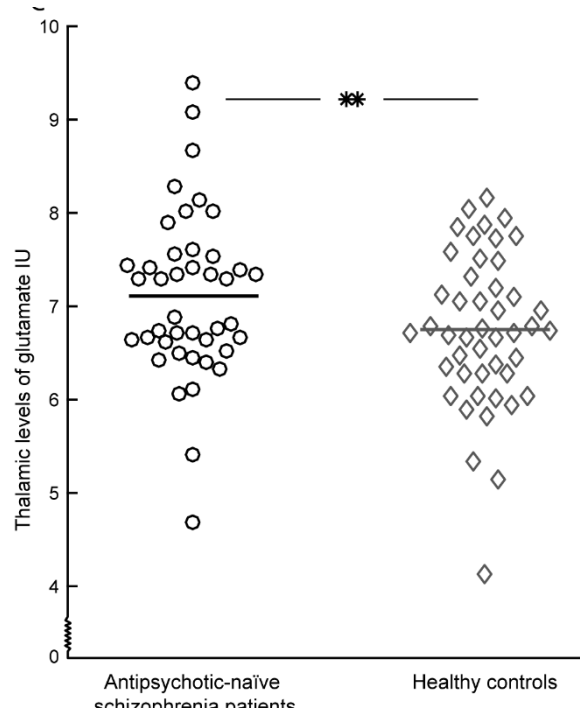
	Baseline		6 weeks		6 months		2 years	
	FEP	HC	FEP	HC	FEP	HC	FEP	HC
Number of participants (F/M)	57 (33/24)	55 (34/21)	48 (28/20)	53 (33/20)	37 (20/17)	49 (31/18)	35 (21/14)	45 (28/17)
PSYCHOPATHOLOGY								
PANSS Positive, mean \pmSD	18.8 \pm 4.4	NA	13.9 \pm 4.5***	NA	12.1 \pm 3.9***	NA	13.2 \pm 4.5***	NA
PANSS Negative, mean \pmSD	19.9 \pm 5.3	NA	16.8 \pm 5.2***	NA	18.6 \pm 6.1(*)	NA	15.8 \pm 6.2***	NA
COGNITIVE DEFICITS								
Sustained visual attention (RVP A' score \pmSD)	0.89 \pm 0.05***	0.94 \pm 0.04	0.91 \pm 0.04***	0.97 \pm 0.03	0.90 \pm 0.06***	0.97 \pm 0.03	0.91 \pm 0.05***	0.98 \pm 0.02
Spatial Working Memory (SWM strategy score \pmSD)	27 \pm 6	26 \pm 6	25 \pm 6	25 \pm 6	25 \pm 6	25 \pm 6	24 \pm 5	24 \pm 6

*** P<0.001



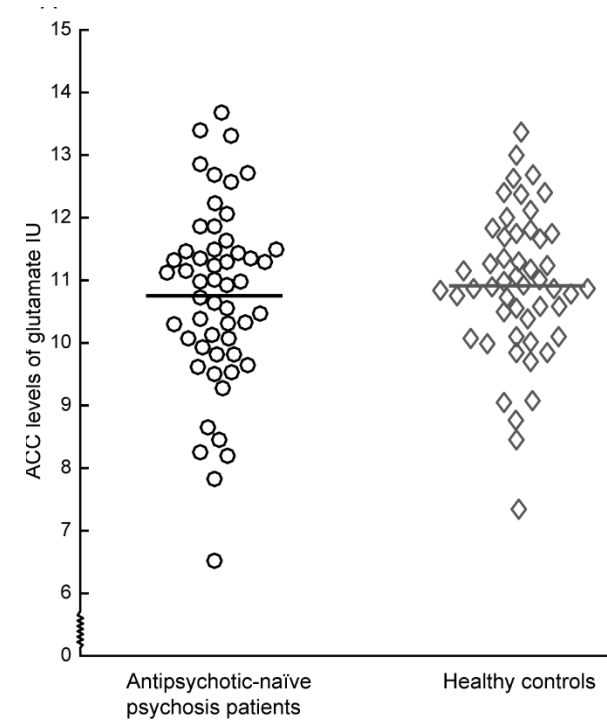
Resultater: Glutamat

Glutamat i thalamus



Signifikant højere glutamat niveauer i thalamus hos patienter med debuterende skizofreni

Glutamat i ACC

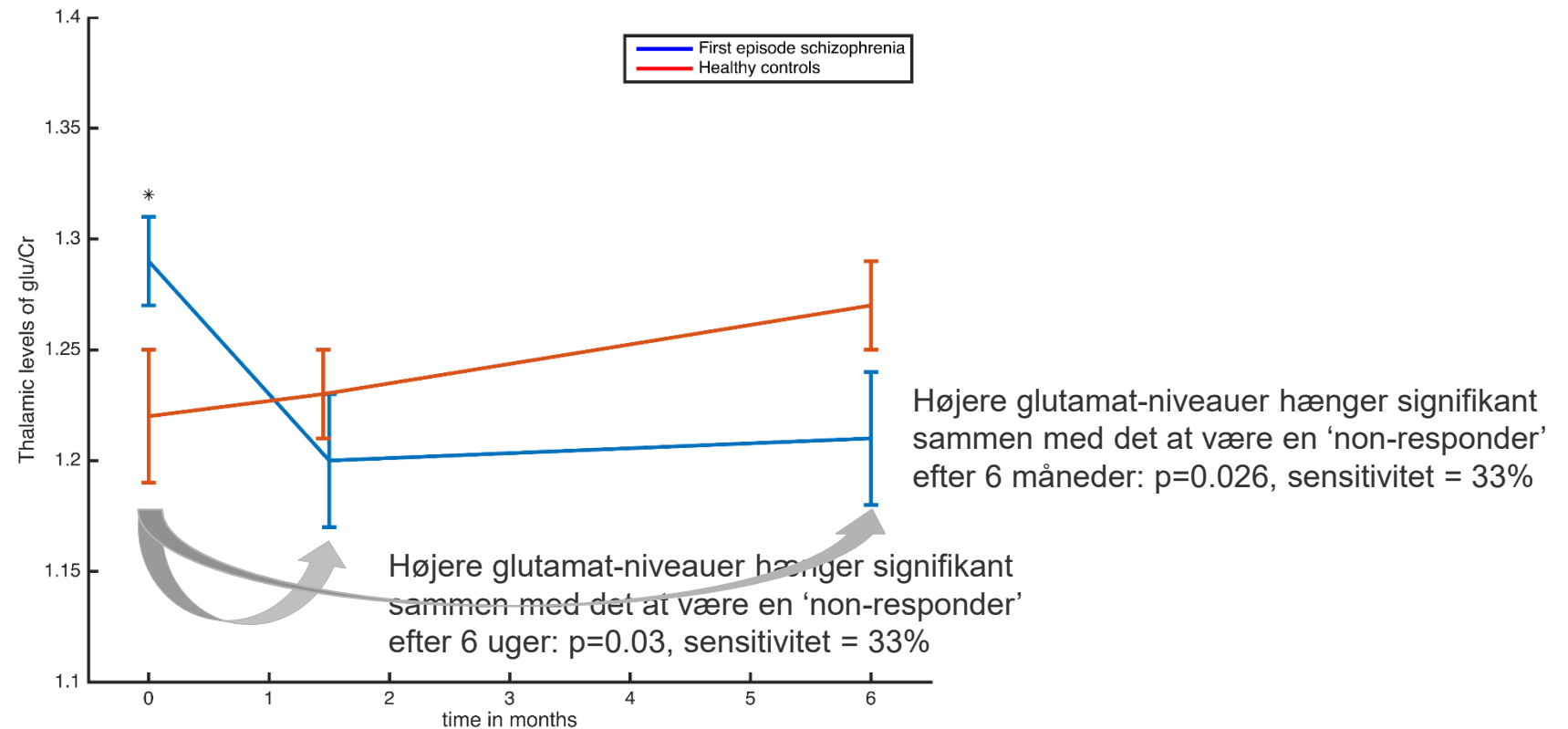


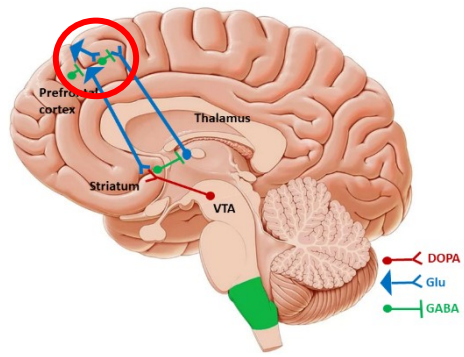
Ingen gruppeforskel i glutamat niveauer i ACC

Glutamat i thalamus og behandlingsrespons efter 6 uger og 6 måneder

Konklusion

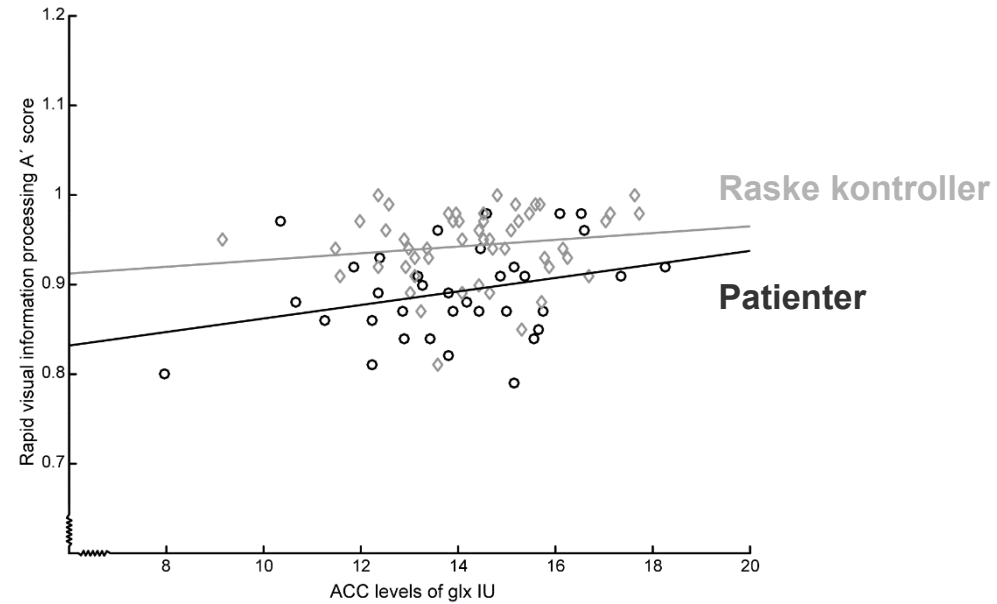
Øget glutamat i thalamus hænger sammen med dårligt kort-tids respons til antipsykotika.





Glutamat i ACC og kognition

Glutamat i ACC og opmærksomhed



Konklusion: Jo lavere glutamat-niveauer i ACC (kortikalt), jo dårligere klarer patienter med debuterende skizofreni sig kognitivt

Glutamat, symptomer og kognition hos patienter med debuterende skizofreni

- Høje glutamat-niveauer i thalamus hænger sammen med dårlig behandlingseffekt
- Lave glutamat-niveauer i ACC hænger sammen med flere kognitive forstyrrelser
- Ændrer sammenhængene sig over 2 år?

PECANSII studiet (2014-2019)

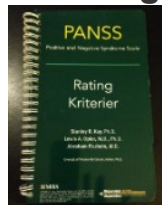
Inklusionskriterier

- Første-episode psykose
- 18-45 år
- Aldrig behandlet med antipsykotika



Undersøgelser ved alle besøg

Kliniske rating skalaer



Kognitiv undersøgelse



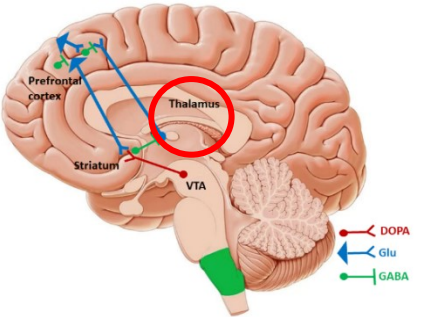
MR skanning



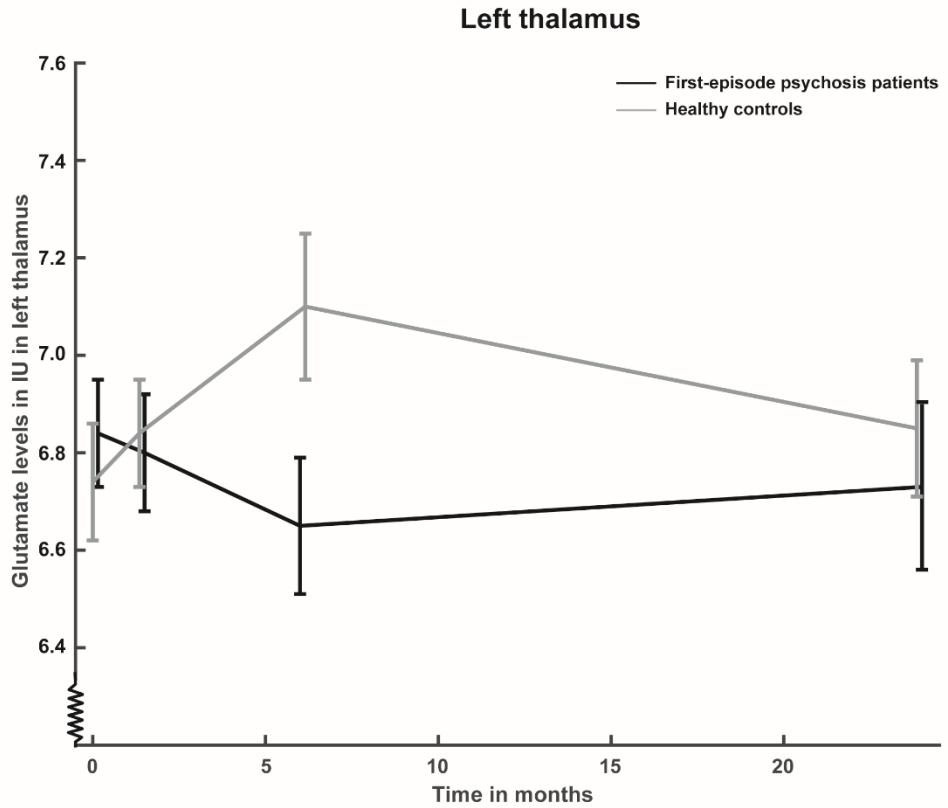
PECANSII studiet (2014-2019)

	Baseline		6 weeks		6 months		2 years	
	FEP	HC	FEP	HC	FEP	HC	FEP	HC
Number of participants (F/M)	57 (33/24)	55 (34/21)	48 (28/20)	53 (33/20)	37 (20/17)	49 (31/18)	35 (21/14)	45 (28/17)
PSYCHOPATHOLOGY								
PANSS Positive, mean \pmSD	18.8 \pm 4.4	NA	13.9 \pm 4.5***	NA	12.1 \pm 3.9***	NA	13.2 \pm 4.5***	NA
PANSS Negative, mean \pmSD	19.9 \pm 5.3	NA	16.8 \pm 5.2***	NA	18.6 \pm 6.1(*)	NA	15.8 \pm 6.2***	NA
COGNITIVE DEFICITS								
Sustained visual attention (RVP A' score \pmSD)	0.89 \pm 0.05***	0.94 \pm 0.04	0.91 \pm 0.04***	0.97 \pm 0.03	0.90 \pm 0.06***	0.97 \pm 0.03	0.91 \pm 0.05***	0.98 \pm 0.02
Spatial Working Memory (SWM strategy score \pmSD)	27 \pm 6	26 \pm 6	25 \pm 6	25 \pm 6	25 \pm 6	25 \pm 6	24 \pm 5	24 \pm 6

*** P<0.001



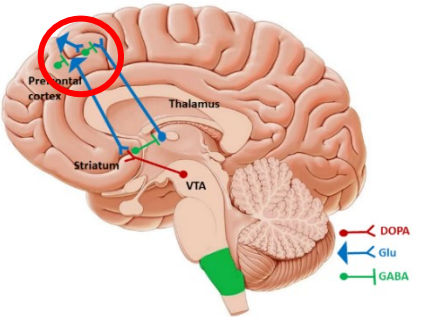
Glutamat i thalamus over 2 år



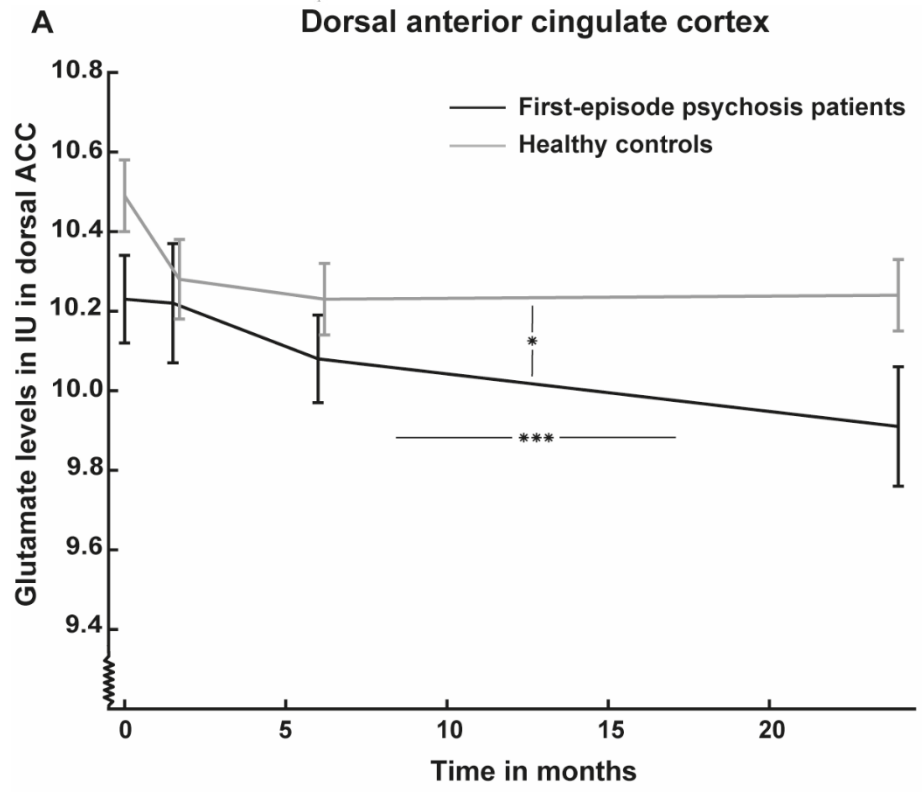
	Clinical variable*time	Post hoc tests	Main effect of clinical variable
PANSS-positive	P=0.15	NA	P=0.02, b=0.04
PANSS-negative	P=0.003	Baseline: p=0.06 6 weeks: p=0.17 6 months: p=0.39 2 years: p=0.04, b=0.04	NA
Attention	P=0.25	NA	P=0.86
Spatial working memory	P=0.25	NA	P=0.60

↑
Højere glutamat i thalamus hænger sammen med negative symptomer efter 2 år

↑
Højere glutamat i thalamus hænger sammen med flere psykotiske symptomer i sygdommens første 2 år



Glutamat i ACC over 2 år



	Clinical variable*time	Post hoc tests	Main effect of clinical variable
PANSS-positive	P=0.71	NA	P=0.62
PANSS-negative	P=0.34	NA	P=0.60
Attention	P=0.11	NA	P<0.05, b=2.3
Spatial working memory	P=0.67	NA	P=0.55



Lav glutamat i ACC hænger sammen med flere kognitive forstyrrelser over 2 år

Glutamat og skizofreni: konklusion

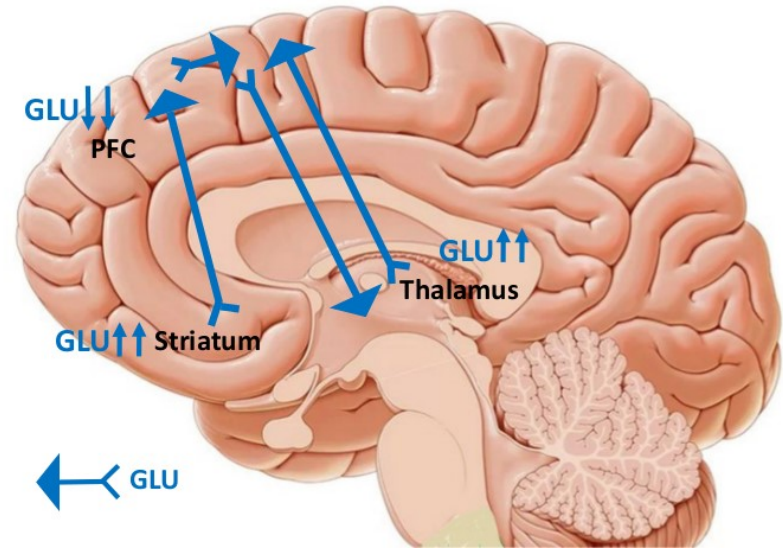
Lavt glutamat i ACC

Kognitive forstyrrelser over 2 år

Højt glutamat i thalamus

Positive symptomer over 2 år

Negative symptomer efter 2 år



Partial glutamaterge agonister?

Glutamat modulerende medicin som add-on til antipsykotika



REGION H AMEND

AMEND-studiet søger **patienter med debuterende psykotiske symptomer**, som aldrig tidligere har fået antipsykotisk medicin. AMEND-studiet er en **randomiseret klinisk undersøgelse (RCT)**, hvor patienterne behandles i **12 uger** med enten: amisulprid + memantin **ELLER** amisulprid + placebo.

Undersøgelserprogrammet omfatter diagnostisk udredning (PSE-interview), psykopatologiske vurderinger (PANSS mfl.), kognitive undersøgelser, skanning af hjernen med 7 Tesla MR på DRCMR Hvidovre Hospital før og efter behandlingen.

Inklusionskriterier:
Psykotiske symptomer eller mistanke om debuterende skizofreni
Aldrig tidligere i antipsykotisk behandling
Alder 18-45 år

Medicinsk behandling varetages af projektlægerne i samarbejde med den henvisende afdeling.

For henvisning kontakt:

Olga Baltzerse n, projektlæge	olga.bengaard.balzersen@regionh.dk	2048 5475
Katharina Sandström, projektlæge	katharina.oravsky.sandstroem@regionh.dk	2022 8167
Gitte Saltoft, afdelingssygeplejerske	gitte.saltoft.andersen@regionh.dk	5116 8215
Helle Schæbel, syge plejerske	helle.schaebel@regionh.dk	2134 6999

Psykiatrisk Center Glostrup. CNSR - Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research



PECANSII teamet

Anne Sigvard
Karen Tangmose
Kasper Jessen
Cecilie K Lemvigh
Marie Jensen
Olga B Baltzersen
Martin W Skjerbæk
Gitte S Andersen
Helle Schæbel



Phd vejledere

Birte Glenthøj, Professor
Egill Rostrup, Dr Med.
Brian Broberg, PhD

Alle på CNSR

**Patienter
og raske kontroller**



Psykiatri

