

Lek. Katarzyna Waszczuk

„Poszukiwanie biologicznych i neuropsychologicznych markerów zaburzeń psychiatrycznych u pacjentów z grup wysokiego ryzyka rozwoju psychozy lub z pierwszym epizodem psychiatrycznym. ”

I. Streszczenie

Wstęp

Schizofrenia jest ciężką chorobą przewlekłą, w przebiegu której pacjenci doświadczają różnego stopnia zaburzeń funkcji poznawczych, m.in. w obszarze spostrzegania, myślenia, zdolności komunikacji czy też upośledzenia procesów wolicjonalnych, jak i zachowania. Skutkuje to upośledzeniem ich życia rodzinnego, społecznego i zawodowego, w konsekwencji prowadząc do izolacji i stygmatyzacji. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest czas nieleczonej psychozy (Duration of Untreated Psychosis, DUP), czyli czas od pojawienia się pierwszych objawów do rozpoczęcia skutecznego leczenia. Badania pokazują, że u ponad 2/3 pacjentów objawy pojawiają się nawet kilka lat przed pierwszą hospitalizacją. Nie powinno więc dziwić zainteresowanie koncepcją stanów wysokiego ryzyka (Ultra-High Risk of Psychosis, UHR), obejmujących osoby, u których prawdopodobieństwo wystąpienia objawów zaburzeń psychicznych, przede wszystkim psychiatrycznych, jest wyższe niż populacyjne. Osoby takie doświadczają objawów, które z uwagi na niewielkie nasilenie, krótki czas ich trwania i przemijający charakter nie pozwalają jeszcze na rozpoznanie pełnoobjawowej psychozy, bądź też doświadczają znacznego pogorszenia funkcjonowania, mając jednocześnie rozpoznanie zaburzeń schizotypowych lub krewnych I stopnia z rozpoznanem zaburzeń psychiatrycznych. Pierwsze doniesienia sugerowały, że u ok. 30% takich pacjentów dojdzie do progresji objawów i postawienia rozpoznania m.in. schizofrenii, jednak w kolejnych latach odsetek konwersji znacznie się obniżał, m.in. z uwagi na różne strategie rekrutacji badanych czy też oceny objawów. Monitorowanie osób z grupy wysokiego ryzyka ma na celu jak najszybsze rozpoznanie rozwijającej się psychozy i włączenie adekwatnego leczenia, aby złagodzić przebieg pierwszego epizodu i skrócić czas jego trwania.

Rozpoznanie schizofrenii czy też stanów UHR aktualnie odbywa się na podstawie oceny objawów. Pomocne w tym celu są ustrukturalizowane wywiady, takie jak MINI w przypadku

schizofrenii czy SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms) lub CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States) w przypadku stanów UHR. Nadal nie ma niestety obiektywnych metod w postaci markerów biologicznych, umożliwiających postawienie pewnej diagnozy określonej choroby psychicznej. Z uwagi na złożoną etiopatogenezę schizofrenii, pod uwagę brane są zarówno czynniki genetyczne, biochemiczne, neuropsychologiczne, jak i neurorozwojowe.

Obiecująca w świetle dynamicznego rozwoju metod obrazowania jest ocena zmian w obrębie istoty białej za pomocą tensora dyfuzji (diffusion tensor imaging, DTI), zgodna z hipotezą dyskoneksji, a także ocena czynników biorących udział w procesach regeneracyjnych, zgodna z hipotezami neurorozwojową i neurodegeneracyjną.

Cele

Przegląd dotychczasowych badań dotyczących osób w stanie wysokiego ryzyka rozwoju psychozy oraz u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią nie pozwala jednoznacznie wskazać markerów biologicznych ryzyka pojawienia się psychozy oraz toczącego się już procesu psychotycznego, co skłoniło mnie do sformułowania następujących celów badawczych:

1. Analiza danych dotyczących zastosowania DTI wśród osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju psychozy.
2. Ocena zależności integralności istoty białej wśród osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju psychozy z objawami psychopatologicznymi.
3. Porównanie wybranych wskaźników DTI w przebiegu pęczka podłużnego górnego (superior longitudinal fasciculus, SLF) i pęczka podłużnego dolnego (inferior longitudinal fasciculus, ILF) wśród pacjentów ze spektrum schizofrenii (UHR, pierwszy epizod psychozy i przewlekła schizofrenia).
4. Ocena zależności wybranych wskaźników DTI z nasileniem objawów wśród pacjentów ze spektrum schizofrenii.
5. Sprawdzenie czy zmiany w stężeniu komórek macierzystych (HSC, VSEL) oraz czynników odpowiedzialnych za ich mobilizację do krwi obwodowej (S1P, SDF-1, wybrane składowe układu dopełniacza) są obecne w początkowych fazach spektrum psychozy.
6. Ocena zależności pomiędzy nasileniem objawów a stężeniem komórek macierzystych i czynników odpowiedzialnych za ich mobilizację.

Cele te zostały zrealizowane i omówione w publikacjach będących podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej.

Metody

Przegląd systematyczny przeprowadzono według wytycznych PRISMA i zarejestrowano w bazie PROSPERO. Selekcję badań pierwotnych, opublikowanych do maja 2020 roku, przeprowadzono w bazach: PubMed (Medline) i Health Source: Nursing/Academic Edition.

Do badania zrekrutowano osoby będące pod opieką Kliniki Psychiatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, zarówno oddziałów całodobowego i dziennego, jak i poradni przyklinicznej. Wśród uczestników badania było 12 osób w stanie wysokiego ryzyka rozwoju psychozy (UHR), 22 pacjentów z rozpoznaniem pierwszym epizodem psychotycznym (FEP) oraz 54 pacjentów z przewlekłą schizofrenią (CS). Do grupy kontrolnej zrekrutowano 33 osoby bez zaburzeń psychicznych, neurologicznych anicyżkich chorób przewlekłych lub zapalnych.

Uczestników badania poddano badaniu przez doświadczonych psychiatrów, diagnozę potwierdzono przy pomocy Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 lub SIPS. Do oceny nasilenia objawów psychopatologicznych wykorzystano kwestionariusze: PANSS, SIPS

i GAF. Ponadto, u pacjentów wykonano badanie neuroobrazowe wykorzystując technikę DTI oraz pobrano krew żylną w celu wykonania oznaczeń laboratoryjnych.

Wyniki

1. W przeglądzie systematycznym dokonano szczegółowej analizy zastosowania DTI wśród osób z grupy ryzyka rozwoju psychozy i zależności pomiędzy integralnością istoty białej a objawami psychopatologicznymi w tej grupie badanych:
 - a) Większość badań potwierdzała występowanie subtelných zmian w obrębie pęczków podłużnego górnego (SLF), podłużnego dolnego (ILF) i czołowo-potylicznego dolnego (IFOF).
 - b) Przeanalizowane dane nie były wystarczające do odpowiedzi na pytania czy i jakie są zależności pomiędzy zaburzeniami struktury pęczków istoty białej, a rodzajem i nasileniem objawów chorobowych. Część autorów sugerowała zależność pomiędzy wartością anizotropii frakcyjnej (FA) a nasileniem objawów pozytywných.

2. W badaniu własnym (publikacja badawcza) zaobserwowano:
 - a) Niższe wartości FA w obrębie prawego SLF u pacjentów z przewlekłą schizofrenią w porównaniu do pacjentów z pierwszym epizodem psychotycznym ($p=0,025$) i grupy kontrolnej ($p=0,088$, na poziomie trendu statystycznego). W prawym SLF w grupie CS wykazano także wyższą średnią dyfuzyjność (MD) niż w grupie kontrolnej ($p=0,037$). W obrębie ILF nie wykazano różnic w wartościach FA i MD w żadnej z grup.
 - b) Wśród pacjentów z przewlekłą schizofrenią wykryto pozytywną korelację pomiędzy MD zarówno w prawym ILF ($\rho=0,39$, $p<0,05$), jak i prawym SLF ($\rho=0,43$, $p<0,01$) z objawami dezorganizacji. W tej grupie badanych zaobserwowano także negatywną korelację pomiędzy FA w prawym ILF a objawami dezorganizacji ($\rho=-0,43$, $p<0,05$). W grupie UHR wykazano istotną zależność między MD w lewym ILF a objawami negatywnymi ($r=-0,74$, $p<0,05$) i ogólnymi ($r=-0,77$, $p<0,05$).
3. W badaniu własnym (publikacja badawcza) zauważono:
 - a) Wyższe poziomy C3a w grupach UHR ($p=0,011$) i FEP ($p=0,040$) w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie HSC, VSEL, C5a, S1P i SDF-1 w żadnej z grup.
 - b) Pozytywną korelację pomiędzy VSEL (CD133+) a negatywnymi objawami w grupie FEP ($p=0,018$).

Wnioski

1. Subtelne zaburzenia integralności istoty białej, podobne do tych obserwowanych w schizofrenii, są obecne jeszcze przed wystąpieniem pełnoobjawowej psychozy.
2. U pacjentów ze spektrum schizofrenii istnieją nieprawidłowości w obrębie istoty białej prawego pęczka podłużnego górnego, a ich nasilenie jest większe w grupie pacjentów z przewlekłą schizofrenią niż u pacjentów z pierwszym epizodem chorobowym.
3. Zwiększone stężenie składowej C3a układu dopełniacza wśród osób z grupy ryzyka rozwoju psychozy oraz z pierwszym epizodem psychotycznym świadczy o występowaniu nieprawidłowości w obrębie układu immunologicznego już na wczesnych etapach choroby.

4. Mobilizacja VSEL (CD133+) może mieć związek z większym nasileniem objawów negatywnych w grupie pacjentów z pierwszym epizodem psychiatrycznym.

II. Summary

Introduction

Schizophrenia is a severe chronic disease in which patients experience various degrees of cognitive impairment within perception, thinking, or communication, combined with impairment of volitional processes and behavior. This grossly affects their family, social, and professional functioning, leading to isolation and stigmatization. The key prognostic factor is the Duration of Untreated Psychosis (DUP), i.e. the time from diagnosis to the initiation of effective treatment. Studies show that in more than 2/3 of patients, symptoms appear even several years prior to the first hospitalization. Not surprisingly, there is growing interest in the concept of Ultra-High Risk of Psychosis (UHR), described in people among whom the manifestation of mostly psychotic symptoms exceeds the populational risk. The symptoms are only mild or of short duration and transient nature, and so do not meet the criteria of full-blown psychosis, or the experienced significant deterioration in functioning is combined with the diagnosis of schizotypal disorders or having first-degree relatives with a diagnosis of psychotic disorders. Initial reports suggested a gradual progression of symptoms followed by an ultimate diagnosis of a psychotic disorder (i.a. schizophrenia) in about 30% of such patients, but in the following years, the conversion rate dropped significantly, primarily due to different strategies of recruiting respondents or assessing symptoms. The aim of monitoring UHR groups is early recognition and intervention to ease the course of the first episode and shorten its duration.

The diagnosis of schizophrenia or UHR conditions is currently based on the assessment of symptoms, facilitated by the use of structured interviews such as the MINI for schizophrenia,

the SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms), or the CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States). Unfortunately, no objective methods, such as biological markers, which would enable a reliable diagnosis are yet available. Due to the complex etiopathogenesis of schizophrenia, genetic, biochemical, neuropsychological, and neuroimaging factors are taken into account. Given the dynamic development of imaging methods, the use of diffusion tensor imaging (DTI) in the assessment of changes in the white matter, consistent with the disconnection hypothesis, as well as the assessment of factors involved in regenerative processes, consistent with the hypothesis of neurodevelopment and neurodegeneration seems promising.

Aims

Given that findings to date on UHR individuals and patients diagnosed with schizophrenia do not allow to clearly identify biological markers of psychosis, the following research goals were formulated:

1. Analysis of available data on the use of DTI among people at high risk of developing psychosis.
2. Assessment of the links between white matter integrity and psychopathological presentation in people at high risk of developing psychosis.
3. Comparison of selected DTI indices in the superior longitudinal fasciculus (SLF) and inferior longitudinal fasciculus (ILF) among patients with schizophrenia spectrum disorders (UHR, first episode of psychosis, and chronic schizophrenia).
4. Assessment of the relationships between selected DTI indices and symptom severity in patients with schizophrenia spectrum disorders.
5. Assessment of changes in the concentration of stem cells (HSC, VSEL) and factors responsible for their mobilization in the peripheral blood (S1P, SDF-1, selected complement components) of patients in the early stages of psychosis.
6. Assessment of the relationship between symptom severity and stem cells and factors responsible for their mobilization.

Materials and Methods

Conducted systematic review was carried out according to PRISMA guidelines and registered in the PROSPERO database. A selection of primary studies, published by May 2020, was carried out in the databases: PubMed (Medline) and Health Source: Nursing / Academic Edition.

Patient recruitment was conducted in the inpatient and outpatient facilities, as well as the day ward of the Department of Psychiatry of the Pomeranian Medical University in Szczecin. The study included 12 individuals at ultra-high risk of psychosis (UHR), 22 patients with the first psychotic episode (FEP), 54 patients with chronic schizophrenia (CS), and 33 controls with no mental, neurological, or severe chronic or inflammatory comorbidities.

The participants were examined by experienced psychiatrists, and the diagnosis was based on the 10th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) or the SIPS. Symptom severity was assessed with the use of the PANSS, SIPS, and GAF. In addition, DTI was performed in all patients and venous blood was collected for laboratory determinations.

Results

1. The performed systematic review thoroughly assessed the use of DTI among UHR individuals, as well as the relationship between white matter integrity and psychopathological symptoms in this group:

a) Most studies suggested the presence of subtle changes in the superior longitudinal fasciculus (SLF), inferior longitudinal fasciculus (ILF), and inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF).

b) The analyzed data were not sufficient to answer the questions of whether and what are the relationships between the disturbances in the structure of white matter bundles and the type and severity of symptoms. Some authors suggest a relationship between fractional anisotropy (FA) and the severity of positive symptoms.

2. First study findings (research publication) revealed:

a) Lower FA values within the right SLF in CS compared to FEP patients ($p = 0.025$) and healthy controls ($p = 0.088$, on trend toward statistical significance). In the right SLF, the CS group also showed a higher mean diffusivity (MD) relative to controls ($p = 0.037$). Within ILF, no differences in FA or MD values were found in any of the groups.

b) Among patients with chronic schizophrenia, a positive correlation was found between MD in both right ILF ($\rho = 0.39$, $p < 0.05$) and right SLF ($\rho = 0.43$, $p < 0.01$), and symptoms of disorganization. In this group, a negative correlation was also observed between FA in the right ILF and symptoms of disorganization ($\rho = -0.43$, $p < 0.05$). In the UHR group, there was a significant correlation between MD in left ILF and negative ($r = -0.74$, $p < 0.05$), and general symptoms ($r = -0.77$, $p < 0.05$).

3. Further analysis (research publication) demonstrated:

a) Higher levels of C3a in the UHR ($p = 0.011$) and FEP ($p = 0.040$) groups compared to the control group. There were no significant differences in terms of HSC, VSEL, C5a, S1P and SDF-1 in either group.

b) Positive correlation between VSELS and negative symptoms in the FEP group ($p = 0.018$).

Conclusions

1. Subtle disturbance of white matter integrity, similar to those observed in schizophrenia, precede the onset of full-blown psychosis.
2. Patients with schizophrenia spectrum disorders manifest abnormalities in the SLF, and their intensity is greater in the course of chronic schizophrenia relative to first episode psychosis.
3. Elevated levels of the complement component C3a among UHR and FEP individuals indicate abnormalities within the immune system in the early stages of the disease.
4. VSEL (CD133+) mobilization may be associated with greater severity of negative symptoms in patients with first episode psychosis.