



LUND UNIVERSITY

PSI-PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING- Hjärnavbildning vid Schizofreni.

Del 4: Ämnesomfattning och Schizofreni

Persson, Bertil R

Published in:
Acta Scientiarum Lundensia

2023

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Persson, B. R. (2023). PSI-PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING- Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del 4: Ämnesomfattning och Schizofreni. I B. RR. Persson (Red.), *Acta Scientiarum Lundensia* (Vol. 2023-001, s. 1-112). [4].

Total number of authors:
1

Creative Commons License:
Ospecificerad

General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

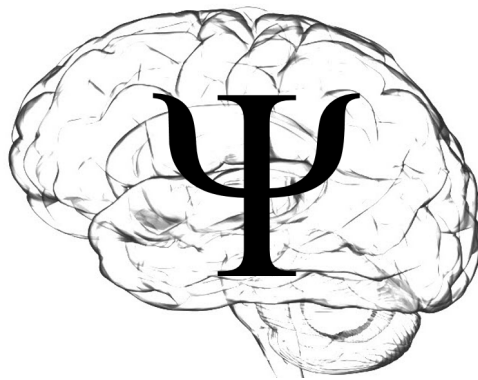
Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00



Volym ASL 2023-001

PSI-PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING-Ψ

Hjärnavbildning vid Schizofreni

Del 4 Ämnesomsättning och Schizofreni

Referera som:

Persson B.R.R. (2022) PSI-PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING-Ψ
Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del 4: Ämnesomsättning och Schizofreni
Acta Scientiarum Lundensia (ISSN1651-5013), Vol. 2023-001, 1-112

Del IV Ämnesomsättning och Schizofreni

Innehållsförteckning

Del I

Hur det blev Ψ

Del II

Hjärnavbildning med Radioaktiva spårämnen

- 2-1 Regionalt Cerebralt blodflöde rCBF
- 2-2 SPECT Studier av blodperfusion rCBF
- 2-3 Dopamin och Schizofreni
- 2-4 Avbildning av dopaminerga systemet med SPECT
- 2-5 Dopaminerga systemet och PET studier

Del III

Sammanfattning av Magnetisk Resonans och Schizofreni

- 3-1 Introduktion till MRI vid Schizofreni
- 3-2 Strukturell avbildning sMRI vid Schizofreni
- 3-3 Cerebrospinalflödet CSF och MR-CSF vid Schizofreni
- 3-4 Funktionell MR (fMRI) vid Schizofreni
- 3-5 Diffusion Tensor imaging (DTI) och Schizofreni
- 3-6 Magnetisering (MTI) vid Schizofreni
- 3-7 ^1H -MR spektroskopi och Schizofreni
- 3-8 Kombinationer av olika MR-metoder

Del IV

Ämnesomsättning och Schizofreni

- 4-1 Introduktion till ämnesomsättning vid Schizofreni
- 4-2 Glutamat och GABA vid Schizofreni
 - 4-2.1 Interaktioner med Glutamat och GABA
 - 4-2.2 Glutamat och GABA och Schizofreni
- 4-3 Tryptofan katabolism (TRYCAT)
 - 4-3.1 Tryptofan
 - 4-3.2 Spridningsvägen
 - 4-3.3 Kynurenin vägen
 - 4-3.4 Tarm-mikrob vägen
 - 4-3.5 Kost-intag och absorption av Tryptofan
 - 4-3.6 Tryptofan-metabolism (TRYCAT) och Schizofreni

Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4

4-3-7 Sammanfattning: Tryptofan katabolism(TRYCAT)

APPENDIX-1 Omvandlingen av Tryptofan via Serotoninvägen

APPENDIX-2 Omvandlingen av Tryptofan via Kynurenin vägen

APPENDIX-3 Omvandlingen av Tryptofan via Tarm-mikrob vägen

4-4 Övrig metabolisk kartläggning av Schizofreni

4-4.1 Publikationer om övrig metabolisk kartläggning
av Schizofreni

4-4.2 Sammanfattning: Övrig metabolisk kartläggning
av Schizofreni

4-5 Sammanfattning av metabolisk kartläggning av Schizofreni

4-5.1 Glutamat och GABA och Schizofreni

4-5-2 Sammanfattning av Tryptofan katabolism och Schizofreni

4-5.3 Sammanfattning av övrig metabolisk kartläggning
vid Schizofreni

Del IV-1

Hjärnavbildning vid Schizofreni

4-1.1 Introduktion till ämnesomsättning vid Schizofreni

Året var 1981 och jag var nybliven professor i medicinsk strålningsfysik vid Lunds Universitet, ett ämne jag hamnat i av en slump trots att min passion var kemi. Ett av mina första uppdrag som professor var att resa till München och medverka i en EU-workshop om reduktion av patient-stråldoser inom röntgen-diagnostiken. Deltagarna som var medicinska fysiker från olika delar av Europa samlades efter dagens dont, på kvällarna och drack Bayersk öl.

Kring ett av borden samlades en kväll delegationen från Storbritannien som samtalade lågmält kring något hemlighetsfullt. Stärkt av den mustiga ölen sällade jag mig till deras sällskap och undrade vad de dryftade. Det var kärnspinn resonans. Aha, sa jag och drog mig till minnes från mina kemistudier att man använde elektron-spinnresonans för att studera cellmembran. Så jag bredde på med detta för att verka initierad och blev accepterad av sällskapet.

Det visade sig snart att de dryftade hemlighetsfulla experiment med bildgivande kärnspinn resonans som ägde rum på ett flertal laboratorier vid universiteten i Storbritannien. Detta skulle innebära att patienterna inte behövde exponeras för joniserande strålning, dessutom handlade det till skillnad från vanlig röntgen-diagnostik om kemi vilket var min hemmaplan, så jag blev eld och lågor och ville veta mer.

När jag kom hem packade jag bilen och for med familjen till England. Första anhalten var London där jag träffade Dr. Radda som instruerade mig i NMR spektroskopi av fosforföreningar i olika vävnader. Så småningom hamnade jag i Skottland och Aberdeen där jag träffade min gamle vän professor Mallard som visade mig deras prototyp till bildgivande NMR-scanner vilken registrerade väteatomernas magnetspinn i kroppen. Jag blev förbluffad över hur enkelt dom i princip hade löst det hela men såg också metodens möjligheter till att utveckla medicinsk bilddiagnostik.

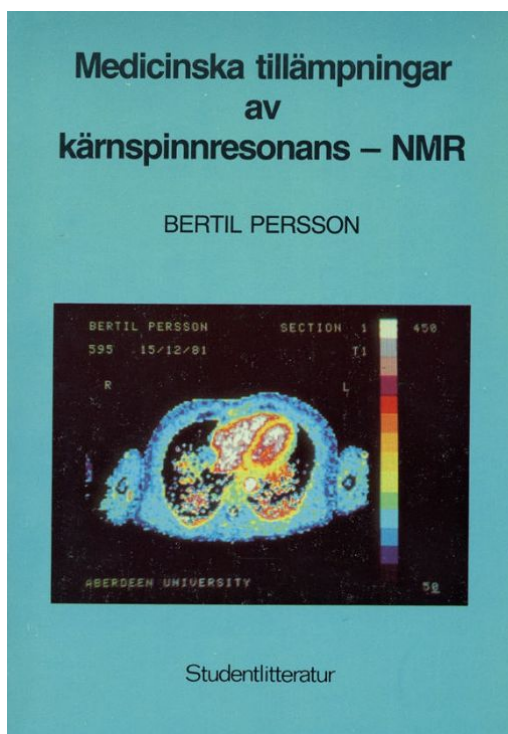
Väl hemma i Lund kontaktade jag ingenjörerna vid LUSY (Lunds Universitets Synkrotron som var föregångaren till MAXIV) vilka jag kände väl från min verksamhet där som forskare inom fotonspallation av atomkärnor och som universitetets strålskydds-fysiker. De rekommenderade att använda en s.k. ”Window frame magnet” (på svenska fönster-ram magnet), vilken dom själva

Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4

använde för kalibrering av sina NMR-prober för magnetfälts mätningar vid LUSY-acceleratorn.

Med hjälp av mina medarbetare vid institutionen för Radiofysik på universitetet och avdelningen för sjukhusfysik vid lasarettet började vi bygga Skandinavians första bildgivande NMR scanner.

För att sprida kunskap om medicinska tillämpningar av NMR arrangerade Svensk förening för radiofysik på hösten 1981 en föreläsningsserie med både läkare, fysiker och ingenjörer på seminestationen i Hörby. Mina föreläsning anteckningar sammanfattades i den första läroboken i ämnet med en NMR-bild av mitt hjärta på omslaget som visas i Figur 4-1.1 (Persson, 1982).



Figur 4-1.1

Omslagsbilden visar en magnetresonans-tomografi bild av författarens torax.

Bilden är tagen den 12 december 1981 vid professor John Mallards avdelning för Medicinsk fysik vid Aberdeen University, Skottland.

(Persson, 1982)

Jag närde en hypotes om att själen skulle kunna avspeglas med vattnets struktur i hjärnan vilket NMR-relaxationen av protonerna skulle kunna avslöja. Därmed skulle bildgivande kärnspinnresonans kanske kunna avbilda själen, som jag tyckte borde finnas där någonstans inom oss. Men det blev mest en skröna som mina medarbetare skojade om.

När min första MR-doktor, Freddy Ståhlberg ordnade med att det år 2015 kom en nationell MR-forskningsresurs i form av en 7-tesla magnet till Lund, då ställdes 0,07 tesla prototypen till Lunds första NMR scanner som relik i entrén (Persson and Ståhlberg, 2017).

Med en 7 tesla magnet öppnas möjligheten att studera NMR spektrum i tillräckligt hög upplösning för att non-invasivt identifiera ett flertal kemiska

substanser i hjärnan. Dessa substanser reglerar våra kognitiva funktioner och jag kände att här öppnar sig kanske en möjlighet att studera ”Själens kemi”.

Detta är bakgrunden till denna bok om *Hjärnavbildning vid Schizofreni* som jag tillägnar någon som fått denna diagnos.

Del I med titeln ”**Hur det blev Ψ** ” följs av fler delar att som beskriver olika aspekter på

Hjärnavbildning vid Schizofreni (eng. PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING -PSI- Ψ)

Del II beskriver användningen av radioaktiva ämnen som startade i Lund med professor David Ingvars pionjär studier av att avbilda cerebralt blodflöde med Xenon-133 hos patienter med Schizofreni. Även dopaminhypotesen som förklaringsmodell till Schizofreni har sitt ursprung i Lund med Arvid Carlssons upptäckt (Carlsson and Lindqvist, 1963).

Del III sammanfattar olika metoder med magnet spinn resonans (MR) applicerade på Schizofreni patienter

1. Introduktion till MR
2. Struktur-magnet resonans imaging sMRI
3. MR-CSF cerebralt blodflödes imaging
4. Funktionell-magnet resonans imaging fMRI
5. Diffusion Tensor Imaging DTI
6. Magnetisk transfer Imaging MTI
7. Magnet resonans spektrometri MRS
8. Kombinerade metoder

Sture Forsén och Ragnar Hoffman presenterade år 1963 en magnetisk dubbel-resonans-metod tillämpbar på system där ett kärnspinn reversibelt överförs mellan två icke-ekvivalenta molekyler, från A till B, vilket utnyttjas i ”Magnetisk transfer Imaging MTI” (kap 3.6) (Forsen and Hoffman, 1963).

Det kan vara värt att nämna att Sture Forsén är professor emeritus i fysikalisk kemi vid Lunds Universitet.

Beskrivningen av utvecklingen inom de olika områdena av MR har emellertid blivit så omfattande att min ambition att beskriva den detaljerade historiska utvecklingen av de olika MR-metoderna kommer att presenteras efter hand . Därför kommer i del III endast som en sammanfattning av MR och Schizofreni.

Del IV Beskriver sambanden mellan ämnesomsättning och Schizofreni.

Trots det starka sambandet mellan dopaminhypotesen och Schizofreni uppträder numera ofta en mer multifaktoriell syn, där andra monoaminer såsom glutamat och GABA ingår, med fokus på signalsubstansinteraktioner i komplexa neurokretsar.

De primära positiva symptomen vid Schizofreni involverar inte nödvändigtvis någon av dessa signalsubstanser direkt men de kan verka med en mer allmän defekt, såsom en felaktiga neuron anslutningar vid dess utveckling och ursprung. En mer exakt identifiering av signalsubstans avvikelser vid schizofreni kommer sannolikt att ge ledtrådar för en bättre förståelse av sjukdomen och för utveckling av nya behandlings- och förebyggande strategier (Carlsson et al., 2001).

Det kan sålunda vara av intresse att ta de av olika metaboliters effekt på Schizofreni.

Resultaten av MRS visar signifikant lägre glutamat koncentrationer i Hippocampus vid schizofreni. Biokemistudier indikerar också att det excitatoriska systemet inom hippocampus är associerat med patofysiologin för Schizofreni, där särskilt DG verkar vara en plats för schizofreni patologi (Stan et al., 2015).

Med användning av ¹H-MRS vid 7 tesla, uppträder prefrontala GABA till Cr-förhållanden som är lägre hos medicinerade patienter med schizofreni.

GABA till Cr-förhållanden är också associerade med nivån av kognitiv funktion(IQ). Högfungerande patienter som har lägre GABA till Cr-nivåförhållanden har också högt IQ. Detta tyder på att GABA nivån spelare en roll i de tidigare stadierna av Schizofreni (Marsman et al., 2014).

Tryptofan är en av de essentiella aminosyror, som kroppen inte själv kan tillverka, och som därför måste tillföras i födan.

Tryptofan metaboliseras via olika vägar där serotoninvägen omvandlar Tryptofan(TPH) till 5-Hydroxytryptofan(5-HTP) som dekarboxyleras för att bilda Serotonin 5HT (5-Hydroxy-Tryptamin).

I Kynureninvägen sker konvertering av Tryptofan till Kynurenin till 90% i levern och de återstående 10% i hjärnan och GI tarmkanalen. I blodet är Tryptofan bundet till blodalbumin..

I tarmens enterokromaffinceller(ECs) frisätts Tryptofan(TPH) oförändrat till blod cirkulationen, där det bryts ned i levern och andra perifera vävnader till Kynurenin och dess metaboliter.

Tryptofan(TPH) transporteras över blod-hjärnbarriären(BBB) till astrocyter via enzymet Lat-1 (*large neutral aminosyratransportör*). I neuroner och Glia omvandlas Tryptofan(TPH) till serotonin via TPH2, eller kataboliseras via Kynureninets nedbrytningsväg till Kynurensyra. Det mesta av hjärnans Kinolinsyra härrör från Tryptofan(TPH)-katabolism i mikroglia (Roth et al., 2021).

Det finns också indikationer på ett negativt samband mellan volymen av grå substans och plasmanivåerna av Kynurenine och Tryptofan vid Schizofreni (Zhou et al., 2022)

Förkortningen av ”Psycho Schizofreni Imaging” med ”PSI” associerar till den grekiska bokstaven Ψ , som i kvantfysiken betecknar tillståndsvektorn eller vågfunktionen som innehåller informationen om det system den beskriver.

Selesnick och Owen testade 2012 några kända anomalier hos Schizofrena patienters bearbetning av vissa logiska uppgifter, som de visar sig presterar bättre i än normala kontroller som använder "normal" eller "allmän" logik (Selesnick and Owen, 2012).

Deras slutsatser visade att mänskliga hjärnor tycks ursprungligen vara skapade för att använda en kvantliknande logik snarare än den ”normala” som har utvecklats under trycket av utvecklingens olika begränsningar. Denna ”normala” förmåga tycks Schizofrena patienter sakna, och följaktligen tvingas dessa förlita sig på den ursprungliga inneboende logiken, som är kvantliknande och i vissa fall mer effektiv än den som används normalt .

Denna kvant-neuro-biologiska syn på schizofreni är fortfarande i sin linda, och detta spekulativa kvantfysiska synsätt granskas ingående av psykopatologer (Tarlaci, 2019).

Jag återkommer till detta ämne i kommande delar av ”Psycho Schizofreni Imaging”.

4-1.2 Referenser

- CARLSSON, A. & LINDQVIST, M. 1963. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica Et Toxicologica*, 20, 140-&.
- CARLSSON, A., WATERS, N., HOLM-WATERS, S., TEDROFF, J., NILSSON, M. & CARLSSON, M. L. 2001. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41, 237-60.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4

- FORSÉN, S. & HOFFMAN, R. A. 1963. Study of moderately rapid chemical exchange reactions by means of nuclear magnetic double resonance. *Journal of Chemical Physics*, 39, 2892-&.
- MARSMAN, A., MANDL, R. C. W., KLOMP, D. W. J., BOHLKEN, M., BOER, V. O., ANDREYCHENKO, A., CAHN, W., KAHN, R. S., LUIJTEN, P. R. & POL, H. E. H. 2014. GABA and glutamate in schizophrenia: A 7 T H-1-MRS study. *Neuroimage-Clinical*, 6, 398-407.
- PERSSON, B. 1982. *Medicinska tillämpningar av kärnspinnresonans - NMR (in Swedeish)*, Lund, Sweden, Studentlitteratur.
- PERSSON, B. R. R. & STÅHLBERG, F. 2017. Så började klinisk NMR i Lund. *Acta Scientiarum Lundensia*, 2017, 1-15.
- ROTH, W., ZADEH, K., VEKARIYA, R., GE, Y. & MOHAMADZADEH, M. 2021. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES*, 22, 2973.
- SELESNICK, S. A. & OWEN, G. S. 2012. Quantum-like logics and schizophrenia. *JOURNAL OF APPLIED LOGIC*, 10, 115-126.
- STAN, A. D., GHOSE, S., ZHAO, C., HULSEY, K., MIHALAKOS, P., YANAGI, M., MORRIS, S. U., BARTKO, J. J., CHOI, C. & TAMMINGA, C. A. 2015. Magnetic resonance spectroscopy and tissue protein concentrations together suggest lower glutamate signaling in dentate gyrus in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 20, 433-439.
- TARLACI, S. 2019. Quantum neurobiological view to mental health problems and biological psychiatry. *Journal of Psychopathology*, 25, 70-84.
- ZHOU, S., HUANG, Y., KUANG, Q., YAN, S., LI, H., WU, K., WU, F. & HUANG, X. 2022. Kynurenine pathway metabolites are associated with gray matter volume in subjects with schizophrenia. *FRONTIERS IN PSYCHIATRY*, 13, 941479.

Del IV-2 Glutamat och GABA vid Schizofreni

4-2.1 Interaktioner med Glutamat och GABA vid schizofreni

Glutamat "GLU"

Glutamat hypotesen

In vivo 1H-MRS av Glutamat och GABA vid Schizofreni

"GABA" Gamma-Amino-Smörsyra

4-2.2 Presentationer av Glutamat och GABA vid Schizofreni

4-2.3 Sammanfattning av Glutamat och GABA vid Schizofreni

4-2.1 Interaktioner med Glutamat och GABA vid schizofreni

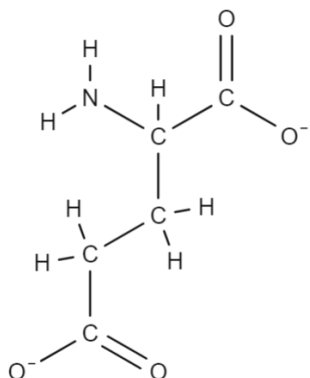
Trots det starka sambandet mellan dopaminhypotesen och Schizofreni uppträder numera ofta en mer multifaktoriell syn, där andra monoaminer såsom Glutamat och GABA ingår, med fokus på dessa signalsubstansers interaktioner i komplexa neurokretsar.

De primära positiva symptomen vid Schizofreni involverar inte nödvändigtvis någon av dessa signalsubstanser direkt men de kan verka med en mer allmän defekt, såsom genom felaktiga anslutningar vid neurons utveckling. En mer exakt identifiering av signalsubstans avvikelser vid Schizofreni kommer sannolikt att ge ledtrådar för en bättre förståelse av sjukdomen och för utveckling av nya behandlings- och förebyggande strategier (Carlsson et al., 2001).

Det kan sålunda vara av intresse att ta del av olika metaboliters effekt på Schizofreni.

Glutamat "GLU"

Glutaminsyra (förkortad som Glu eller E, eng Glutamic acid) är en av de 20-23 proteinogena aminosyrorna, med kodonerna GAA och GAG.



Figur 4-2.1

Kemisk strukturformel av Glutamat i jonform.

Glutaminsyra är en icke-essentiell aminosyra vars salter kallas glutamater. Glutamat är den viktigaste excitatoriska neuro-transmittorn och finns i mer än hälften av all nervvävnad. För att förhöja smaken på mat används de som tillsats framförallt som natriumglutamat vilket på engelska benämns som mono *sodium-glutamate* och förkortas till MSG, eller som livsmedeltillsats även E621

Glutamat används också i hjärnan för att syntetisera gamma-amino.smörsyra GABA (eng. *Gamma-Amino-Butyric Acid*), som är den huvudsakliga hämmande signal-substansen i centrala nervsystemet. GABA spelar en viktig roll för att reglera neuronal excitabilitet i hela nervsystemet.

Glutamat hypotesen

Tidiga modeller för etiologin av Schizofreni fokuserade på Dopamin-neuro-transmission på grund av den kraftfulla effekten av dopamin-antagonister på de psykotiska så kallade positiva symptomen.

Senare observationer indikerar emellertid i allt högre grad en primärt glutamaterg effekt på de då kallade negativa symptomen vid Schizofreni, där dopaminerg obalans utgör en sekundär effekt.

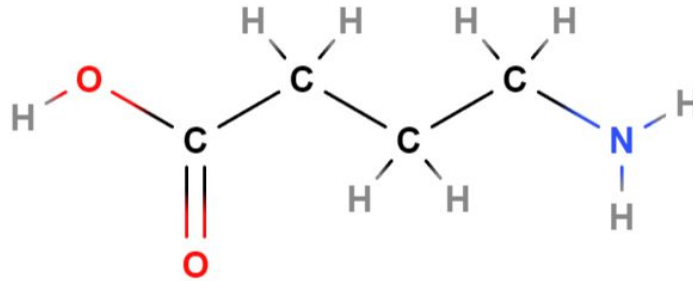
Detta har gett upphov till den så kallade ”*Glutamathypotesen*” vilken länkar patologiska mekanismer hos Schizofreni till glutamatergiska signaler. Glutamat-hypotesen för schizofreni involverar en dysfunktionell mekanism genom vilken NMDA-receptorns (NMDAR) hypofunktion leder till en dysreglering av GABA-känsliga neuroner, vilket påverkar glutamat produktionen. En överaktivering av NMDAR innebär risk för neurotoxicitet, vilket orsaker neuro-patologiska förändringar. Vissa s.k. metabotropa glutamatreceptorer kan dock ha en modulerande effekt på NMDAR utan överaktivering (Gaspar et al., 2009).

In vivo ¹H-MRS av Glutamat och GABA vid Schizofreni

När *N-metyl-D-aspartat* receptorn (NMDA) fungerar korrekt, utlöser glutamat-bindning till NMDA-receptorer på hämmande-neuroner frisättning av GABA som i sin tur modererar frisättningen av glutamat från intilliggande excitatoriska neuroner. Men om NMDA-receptorer på de inhiberande GABA-interneuronerna är hypoaktiva, hämmas GABA-frisättningen och de intilliggande excitatoriska neuronerna blir hyperexciterade vilket kan resultera i överskott av Glutamat som metaboliseras till Glutamin (Bissonnette et al., 2022).

En systematisk översyn av alla ¹H-MRS studier fram till år 2022 av glutamat-förändringar hos patienter med psykos i tidig fas visade emellertid inga säkra

tecken på glutamatförändringar i områden av hippocampus, cerebellum, thalamus och mediala prefrontala regionen (Bissonnette et al., 2022).



Figur 4-2.2

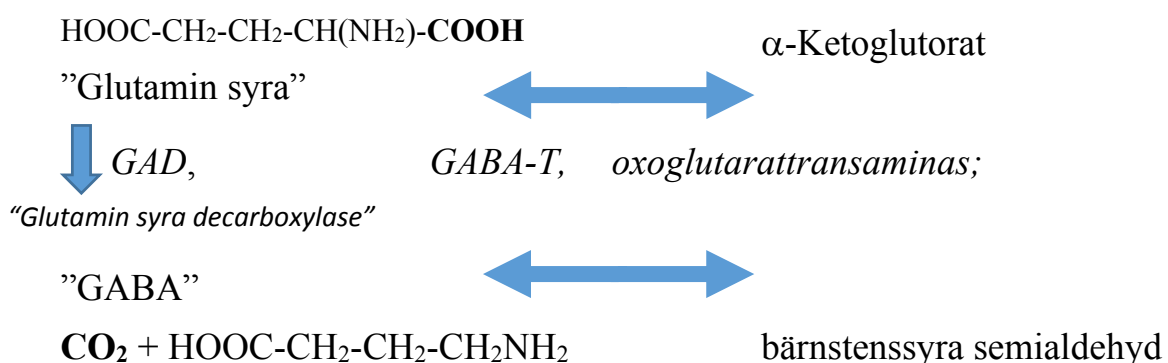
Kemisk strukturformel av Gamma-Aminosmörtsyra (γ -Aminobutyric acid, på eng. GABA) (MolView)

“GABA” Gamma-Amino-Smörtsyra

Gamma-Aminosmörtsyra (γ -Amino-Butyric-Acid, på eng. GABA) är den främsta hämmande signalsubstansen i däggdjurens centrala nervsystem. Den spelar huvudrollen för att reducera neuronal excitabilitet i hela nervsystemet. Hos människor är GABA också direkt ansvarig för regleringen av muskelspänning. Även om GABA i kemiska termer är en aminosyra, är den inte inkorporerad i proteinstrukturer.

Exogen GABA penetrerar inte blod-hjärnbarriären utan det syntetiseras i hjärnan från glutamat med hjälp av enzymet *l*-Glutaminsyra-dekarboxylas (GAD) med den aktiva formen av vitamin B6, *pyridoxalfosfat*(PLP), som en kofaktor. Denna process omvandlar den excitatoriska signalsubstansen *Glutamat*, till GABA som är en hämmande neurotransmittorn.

GABA omvandlas emellertid tillbaka till Glutamat genom en metabolisk väg som kallas GABA-shunten:



Hjärnavbildning vid Schizofreni. De1 4

GABA-shuntreaktioner är ansvariga för syntesen, bevarandet och metabolismen av GABA.

Hos ryggradsdjur verkar GABA på hämmande synapser i hjärnan genom att binda till specifika transmembran receptorer i plasmamembranet vid både pre- och post-synaptiska neuronala processer. Denna bindning orsakar öppning av jonkanaler för att tillåta flödet av negativt laddade kloridjoner in i cellen eller positivt laddade kaliumjoner ut ur cellen. Denna verkan resulterar i en negativ förändring av transmembran-potentialen, vilket vanligtvis orsakar hyperpolarisering.

Två allmänna klasser av GABA-receptorer är kända:

- GABA-A där receptorn är en del av ett ligandstyrt jonkanalkomplex, och
- GABA-B-metabotropa receptorer,

De är båda G-proteinkopplade receptorer som öppnar eller stänger jonkanaler via mellanliggande G-proteiner.

4-2.2 Presentationer av Glutamat och GABA vid Schizofreni 2001

Det började med att Carlsson och medarbetare år 2001 upptäckte nya interaktioner mellan monoaminerna glutamat och GABA vid Schizofreni som blev upprinnelsen till *Dopaminhypotesen* (Carlsson et al., 2001).

Trots det starka sambandet mellan dopaminhypotesen och Schizofreni uppträder numera ofta en mer multifaktoriell syn, där andra monoaminer såsom Glutamat och GABA ingår, med fokus på signalsubstans interaktioner i komplexa neurokretsar.

De primära positiva symptomen vid Schizofreni involverar inte nödvändigtvis någon av dessa signalsubstanser direkt men de kan verka med en mer allmän defekt, såsom genom felaktiga anslutningar vid neuron utveckling.

Förutom identifiering av signalsubstans avvikelser kan metabola avvikelser vid Schizofreni sannolikt att ge ledtrådar för en bättre förståelse av sjukdomen och för utveckling av nya behandlings- och förebyggande strategier (Carlsson et al., 2001).

2011

MRS av cingulatmetaboliska abnormiteter hos patienter med Schizofreni

Hardy och medarbetare presenterade år 2011 användningen av multivoxel Proton MR-spektroskopi för att testa hypotesen att *anterior cingulate cortex* (ACC) subregioner hos patienter med Schizofreni är metaboliskt annorlunda än de hos friska kontrollpersoner.

Deras studie omfattade tjugotvå patienter med Schizofreni (13 män, nio kvinnor; 30-50 år och 11 kontrollpersoner (sju män, fyra kvinnor; 25-45 år). De genomgick magnetisk resonans imaging(MRI) och 3-tesla proton-MR spektroskopi för att mäta N-acetylaspartat(NAA), Kreatin(Cr) och Kolin(Cho) koncentrationer i *accumbens* (ACC).

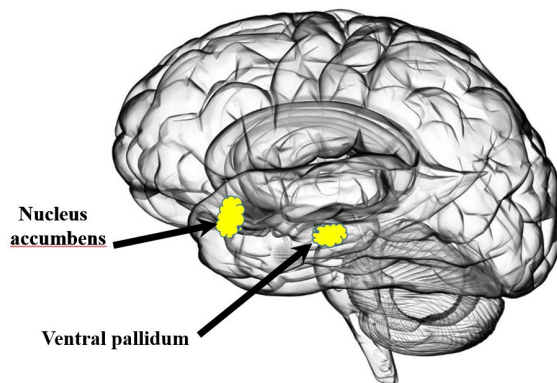
Inga signifikanta metaboliska skillnader observerades mellan patienter och kontrollpersoner eller mellan ACC-subregioner hos kontrollpersoner. Däremot hade Schizofreni patienter signifikant lägre koncentrationer av NAA och Cr i rostral ACC än de i kaudal ACC, dock inte för Cho-koncentrationer. Mellan kaudala och rostrala mätningar skilde sig endast NAA hos patienter jämfört med

kontrollpersoner, vilket gör det möjligt att skilja patienter med Schizofreni från friska kontroller med 68 % sensitivitet och 91 % specificitet.

Signifikanta skillnader mellan kaudal och rostral NAA-koncentration finns i ACC hos patienter med Schizofreni men inte i ACC hos friska kontrollpersoner, vilket indikerar att neuronal densitet eller integritetsskillnader mellan ACC-subregioner kan vara karakteristiska för sjukdomen (Hardy et al., 2011).

Accumbenskärnan (latin: *nucleus accumbens*) utgör en del av de basala ganglierna tillsammans med *putamen* (skalkärnan) och *globus pallidus* (bleka kärnan) och räknas till det limbiska systemet. Namnet härstammar från latinets *accumbo*, vilket kan översättas till ungefär "att ligga till bords tillsammans". Med detta åsyftas att accumbenskärnan ligger till bords med svanskärnans huvud, samt putamen.

Ventral pallidum(VP) är belägen i basala ganglierna. VP är väl positionerad som mellanhand mellan kortikala, amygdala och striatala kretsar för kognition, handling och mellanhjärna kretsar för motivation och förstärkning



Figur 4-2.3

Accumbenskärnan (latin: *nucleus accumbens*) utgör en del av de basala ganglierna tillsammans med putamen (skalkärnan) och globus pallidus (bleka kärnan) och räknas till det limbiska systemet.

Ventral pallidum (VP) är belägen i basala ganglierna.

¹³C-glukosmetabolism i en råttmodell av Schizofreni

Eyjolfsson, och medarbetare rapporterade år 2011 resultaten från en studie av ¹³C-glukosmetabolism i *cortico-striato-thalamo-cortical loop* i en råttmodell av schizofreni (Eyjolfsson et al., 2011).

De använde råttor modifierad med MK-801(*dizocilpin*) som N-metyl-D-asparaginsyra(NMDA)-receptor hypo-funktions modell för Schizofreni. I denna modell analyserades glykolys, såväl som glutamaterg, GABA-ergisk och monoamin-erg neuro-transmittor syntes och nedbrytning.

Råttorna fick en injektion av MK-801 dagligen under 6 dagar och på dag 6 fick de också en injektion med ¹³C-glukos. Extrakt av frontal cortex(FCX), parietal-och-temporal-cortex(PTCX), thalamus, striatum, nukleus accumbens och

hippocampus analyserades med hjälp av ^{13}C -kärnmagnetisk resonans spektroskopi, vätske kromatografi(HPLC) och gaskromatografi–masspektrometri.

En markant minskning av Glykolys hittades endast i PTCX, där ^{13}C -märkning av Glukos, Laktat och Alanin var reducerad. ^{13}C -anrikningen i Laktat reducerades dock inom alla undersökta områden. Den största minskningar av glutamatmärkning upptäcktes i FCX och PTCX, medan i hippocampus, striatum, och nucleus accumbens ^{13}C -märkning av Glutamat endast var något, men signifikant reducerad.

Talamus var den enda region med opåverkad glutatmärkning. Gamma-Amino-smörsyra (GABA)-märkning reducerades i alla områden, men framför allt i FCX. Glutamin- och aspartatmärkningen var oförändrad. Mitokondriella metaboliter påverkades också.

Fumaratmärkning reducerades i FCX och thalamus, medan malatmärkning reducerades endast i frontal cortex, PTCX, striatum och NAc. Dopamin omsättningen var reducerad i FCX och thalamus, medan den för Serotonin var oförändrad i alla regioner.

Sammanfattningsvis visar resultaten att neurotransmittor metabolismen i *cortico–striato–thalamo–cortical loop* är allvarligt nedsatt i MK-801 (Dizocilpin) NMDA-receptorns hypofunktion djurmodell för schizofreni (Eyjolfsson et al., 2011).

Neuroleptika i postmortem hjärna från Schizofrenipatienter

Chan, och medarbetare redovisade år 2011 effekter av antipsykotiska läkemedel i postmortem hjärn-vävnad från Schizofreni patienter (Chan et al., 2011).

Den dorsolaterala prefrontala cortexen (DLPFC eller DL-PFC) är ett område i den prefrontala cortexen i hjärnan. DLPFC-hjärn-vävnad från två kohorter av patienter med Schizofreni grupperade efter deras livstids antipsykotiska dos, tillsammans med vävnad från patienter med bipolär sjukdom (BPD) och normala kontroller med 10 individer per grupp..

De använde både vätske-kromatografi–masspektrometri och ^1H -magnetisk resonans-spektroskopi metoder för att undersöka vävnaden. Båda teknikerna visade djupgående förändringar i vävnad från Schizofreni-patienter med låg kumulativ medicinering(L-Scz), men få förändringar i vävnad från patienter med medelhög kumulativ medicinering(M-Scz).

Proteinuttryck validerades med Western blot och undersöktes vidare i en tredje grupp av försökspersoner som erhållit hög kumulativ medicinering(H-Scz) under

loppet av sin livstid. Hos dess korrelerade proteinuttryck och metabolitnivåer positivt med livslång kumulativ antipsykotisk dos.

De flesta av dessa aminosyror markörer ändrades specifikt i SCZ men olika mellan L-Scz, M-Scz och kontroll-grupperna

Jämfört med kontrollerna och L-Scz-patienter

minskade nivåerna av Alanin

ökade nivåerna av Glutamin och Kreatin

Jämfört med kontrollerna och M-Scz patienter

ökade nivåerna av Glutamin och Taurin

(Chan et al., 2011).

2012

Metabola förändringar i visuella cortex vid visuell stimulering.

Lin och medarbetare undersökte år 2012 de metaboliska förändringarna på grund av visuell stimulering med hjälp av funktionell protonmagnetisk resonans spektroskopi vid 7 tesla (Lin et al., 2012).

Med användning av ¹H-MRS vid 7 T under enkel och upprepad visuell stimulering observerades i den visuella cortex:

Ökningar av:

- Laktat,
- Glutamat och
- Glutation

Minskningar av

- Aspartat,
- Glutamin och
- Glycin,

Dessutom observerades minskningar av Glukos och ökningar av gamma-amino-smörsyra (GABA) men nådde inte signifikans.

Förändringar i Glutamat och Aspartat tyder på ökad aktivitet hos malat-aspartat-skytteln, som tillsammans med motsatta förändringar i Glukos och Laktat återspeglar den förväntade ökningen av hjärnans energimetabolism.

Dessutom kan ökningar av Glutamat och GABA i kombination med minskningen av Glutamin uttolkas i termer av ökad aktivitet hos neurotransmittorns cykler.

Ökningen av Glutation under långvariga visuella stimuli är en helt ny observation. Likheten mellan dess tidsförlopp och Glutamat tyder på att det kan

vara ett svar på den ökade frisättningen av Glutamat eller på den ökade produktionen av reaktiva syreföreningar. Tillsammans utgör dessa observationer den mest detaljerade analysen hittills av funktionella förändringar i mänskliga hjärnans metaboliter (Lin et al., 2012).

De senaste framstegen med magnetfältstyrkor upp till 7 T och förbättringar av klinisk MRI-teknik har gjort det möjligt att undersöka hjärnan i ett dynamiskt tillstånd med hjälp av funktionell ^1H -MRS (fMRS). Deras recension fokuserar på utmaningen att använda protonmagnetisk resonansspektroskopi (^1H -MRS) för undersökning av lokal neurokemi i hjärnan. Studier av förändringar av Glutamat (Glu) som är den huvudsakliga excitatoriska signalsubstansen i hjärnan har implikationer i patofysiologin för psykiatriska störningar, såsom Schizofreni (Lin et al., 2012).

2013

^1H -MRS och kronisk schizofreni

Protonmagnetisk resonansspektroskopi (^1H -MRS) möjliggör utvärdering av hjärnans funktion in vivo. Syftet med denna studie var att jämföra Schizofreni patienter, som svarade kliniskt efter kortvarig antipsykotisk behandling, med de som inte svarade, samt med friska kontroller.

De undersökte en grupp på 47 patienter med diagnosen Schizofreni. Patienterna undersöktes två gånger - en gång efter en period på minst 7 dagar utan neuro-leptika och andra gången minst 4 veckor efter behandling med stabila doser av medicin. Uppföljningen var tillgänglig hos 42 patienter.

Med ^1H -MRS-mätningar bedömdes följande metabolitförhållanden i de vänstra frontal- och tinnings-loberna samt talamus:

- NAA (N-acetylaspartat),
- Glx (komplex av GABA, Glutamin och Glutamat),
- Cho (Kolin) och mI (Myo-inositol) till Kreatinin (Cr)

Utgångs värdena på-MRS-mätningar av patienter med kliniskt svar jämfördes med icke-svarare och gruppen av friska kontroller (N = 26). Patienterna med kliniskt svar visade en signifikant lägre frontal Glx/Cr-nivå vid baslinjen än icke-svarare. Båda grupperna hade ett signifikant lägre NAA till Cr-förhållande i frontalloben än kontrollerna, men endast icke-svarande hade ett signifikant lägre NAA till Cr-förhållande i *thalamus*.

Resultaten bekräftar sambandet mellan det glutamaterga systemet och patofysiologin vid Schizofreni och antyder ett signifikant värde av ^1H -MRS-undersökning i bedömningen av behandlingseffekten (Szulc et al., 2013).

2014

GABA och glutamat vid schizofreni

Schizofreni kännetecknas av minskad hjärnvolym, vilket kan bero på en pågående patofysiologisk process. Reducerad hjärnvolym kan förklaras av minskad neuropil snarare än neuronal förlust, vilket tyder på onormal synaptisk plasticitet och kortikal mikrokrets. En möjlig mekanism är hypofunktion av NMDA-typ av glutamatreceptorer, vilket minskar excitation av hämmande GABAergiska interneuroner, som resulterar i en disinhibering av Glutamaterga pyramidala neuroner. Disinhibition av pyramidala celler kan resultera i överdriven stimulering av Glutamat, vilket i sin tur kan orsaka neuronal skada eller celldöd genom excito toxicitet.

Marsman och medarbetare publicerade år 2014 resultaten av en studie med 17 Schizofreni patienter och 23 friska kontroller som undersöktes med protonmagnetisk resonansspektroskopi vid en ultrahög magnetfältstyrka av 7 tesla. Observationer gjordes av GABA till Kreatin-förhållanden samt nivåerna av glutamat-, NAA-, Kreatin- och Kolin i de prefrontala och parieto-occipitala delarna av cortex.

Signifikant lägre GABA till Cr-kvoter observerades i den prefrontala cortex hos patienter med Schizofreni jämfört med friska kontroller. Vidare observerades hos patienterna att GABA till Cr-kvoterna var negativt korrelerade med deras kognitiva funktion mätt med IQ-värdet.

Ingen signifikant förändring i GABA till Cr-förhållandet i parieto-occipital cortex observerades emellertid mellan patienter och kontroller. Inte heller var nivåerna av Glutamat, NAA, Kreatin och Kolin olika hos patienter och kontroller i de prefrontala och parieto-occipitala delarna av cortex.

Deras resultat stöder en mekanism som involverar förändrade GABA-nivåer som skiljer sig från Glutamat-nivåer i den mediala prefrontala cortexen vid Schizofreni, särskilt hos högpresterande patienter. En (kompensatorisk?) roll för GABA genom förändrad hämmande neurotransmission i den prefrontala cortex kan pågå hos patienter med högre IQ (Marsman et al., 2014).

Dessutom minskar prefrontala GABA till Cr-kvoter hos patienter med Schizofreni signifikant med ökande total IQ, när man korrigerar för ålder, kön och fraktioner av grå och vit substans (Marsman et al., 2014).

Sammanfattningsvis, med användning av ¹H-MRS vid 7 tesla, uppträder prefrontala GABA till Cr-förhållanden som är lägre hos medicinerade patienter

med Schizofreni jämfört med friska kontroller, i motsats till tidigare rapporterade förhöjningar hos icke-medicinerade patienter.

GABA till Cr-förhållanden är också associerade med nivån av kognitiv funktion, med högrepresterande patienter som har lägre GABA/Cr-förhållanden vilket indikerar högt IQ. Detta tyder på en roll för GABA i de tidigare stadierna av sjukdomen vid Schizofreni, och ytterligare studier behövs för att bedöma effekterna av antipsykotisk medicinering, åldrande och symptomatologi (Marsman et al., 2014).

2015

¹H-MRS neurotransmittorer och modulatorer vid schizofreni

Wijtenburg och medarbetare presenterade år 2015 en grundläggande handledning av ¹H-MRS, med beskrivning av de metoder som är tillgängliga för att i hjärnan mäta Glutamat, Glutamin, Gamma-Aminosmörtsyra, Glutation, N-acetylaspartylglutamat, Glycin och Serin vid magnetfältstyrkor på 3 T eller högre. En sammanfattning de neurokemiska fynden med ¹H-MRS var löftesrik för att producera biomarkörer som kan fungera som behandlingsmål, förutsägelse av sjukdomsdebut eller sjukdomsutveckling vid Schizofreni (Wijtenburg et al., 2015).

Olanzapin orsakar långsiktiga förändringar i Glutamat- och GABA-nivåer

Läkemedel för behandling av *Atypiska antipsykotiska sjukdomar* (AAPD) används i stor utsträckning hos barn och ungdomar för att behandla en mängd olika psykiatriska störningar. Lite är dock känt om de långsiktiga effekterna av AAPD-behandling innan hjärnan är fullt utvecklad. Olanzapin, en allmänt föreskriven AAPD, som i råttförsök orsakar långsiktiga beteendemässiga och neurobiologiska störningar på dagarna 28-49 efter födseln, under doseringsförhållanden som motsvarar de som används terapeutiskt hos människor,

För närvarande godkända Schizofreni-läkemedel utövar sina terapeutiska effekter huvudsakligen genom sina Dopamin-ergiska aktiviteter men åtföljs av abnormiteter i Glutamatergisk (GLUergisk) och Gamma-amino-smörtsyra (GABAergisk) transmission.

Xu, och medarbetare presenterade år 2015 resultaten av en ¹H-MRS undersökning av effekterna på GABA- och Glutamat-nivåer av Olanzapin - administration i råttförsök. Resultaten visade att behandlingen orsakade

långvariga minskningar av nivåerna av både Glutamat och GABA i nucleus accumbens (NAc) hos vuxna råttor som behandlats med Olanzapin under tonåren (Xu et al., 2015).

Nucleus accumbens (NAc eller NAcc), även känd som accumbens nucleus eller som *nucleus accumbens septi* (latin för nucleus intill septum) är en region i den basala framhjärnan rostralt till det preoptiska området av Hypotalamus. NAc har en betydande roll i den kognitiva bearbetningen av motivation, nöje, och belöning och förstärkning av lärande, och har därför en betydande roll i missbruk (Nucleus accumbens. Från Wikipedia, den fria encyklopedin).

Nucleus accumbens är en nyckelnod i hjärnans "belöningssystem", vars funktion också störs vid Schizofreni.

Deras analys visar att i Nucleus accumbens orsakar Olanzapin-behandling för ungdomar stora, signifikanta, långsiktiga minskningar av GABA- och GLU-koncentrationer (Xu et al., 2015)

Ytterligare forskning om potentiella, Olanzapin-inducerade förändringar i nivåerna av GLU och GABA i NAc och andra hjärnområden, och dynamiken och mekanismerna för dessa förändringar, är önskvärt. Detta är ett viktigt steg för att ta fram nya tilläggsterapier för befintliga AAPD och för att designa nya läkemedel som ökar terapeutiska effekter och minskar långvariga abnormiteter när de administreras till pediatrika patienter (Xu et al., 2015).

¹H-MRS och vävnadsproteinkoncentrationer

Stan och medarbetare undersökte år 2015 den excitatoriska och hämmande neurotransmissionen från Hippocampus hos individer med Schizofreni. Undersökningen genomfördes dels in vivo med hjälp av, protonmagnetisk resonansspektroskopi (MRS) och dels, med prover av postmortem hippocampus vävnad som studerades in vitro med vävnadsbiokemi.

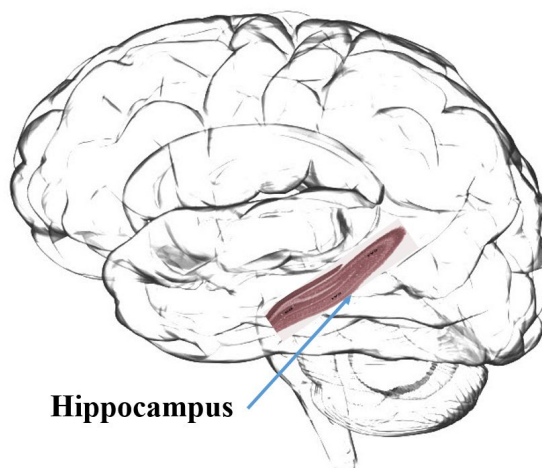
Resultaten av MRS visar signifikant lägre Glutamat koncentrationer i Hippocampus vid Schizofreni, och av in vitro biokemi lägre GluN1-protein-nivåer selektivt i *dentate gyrus* (DG) se **Figur 4-2.4b**.

I en musmodell med en DG-knockout av GRIN1-genen observerades en selektiv minskning av GluN1 proteinet i DG vara tillräcklig för att minska Glutamat-koncentrationerna i hela Hippocampus (Stan et al., 2015).

Koncentrationer av Gamma-amino-smörsyra (GABA) var inte signifikant olika i Hippocampus vid Schizofreni. På liknande sätt skilde sig GABA-

koncentrationer i Hippocampus hos möss med en DG-knockout av GRIN1-genen inte signifikant från vildtyp.

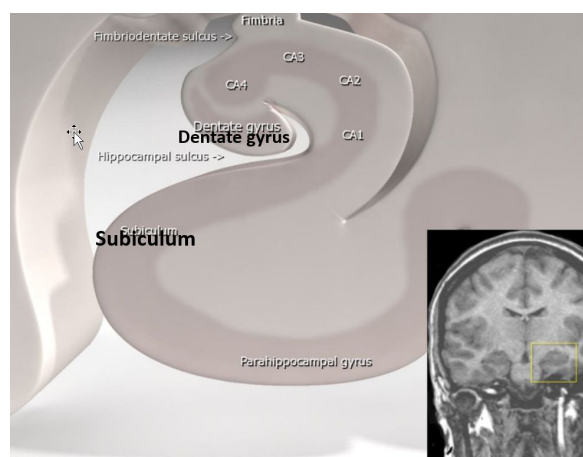
Dessa fynd ger starka indikationer på att det excitatoriska systemet inom Hippocampus är associerat med patofysiologin för Schizofreni, där särskilt DG verkar vara en plats för Schizofreni patologi (Stan et al., 2015).



Figur 4-2.4a

Hippocampus är en konvex förhöjning av grå substans vävnad inom parahippocampus gyrus inuti det nedre temporal hornet i den laterala ventrikeln.

Man kan beskriva det mer holistiskt som en krökt och tillbaka skuren skiva av cortex som viker sig in i temporallobens mediala yta.



Figur 4-2.4b

Dentate gyrus (DG) är en del av hippocampus-bildningen i hjärnans temporallob, som även inkluderar hippocampus och subiculum.

Dentate gyrus är en del av hippocampus trisynaptiska kretslopp och tros bidra till bildandet av nya episodiska minnen, den spontana utforskningen av nya miljöer och andra funktioner.

Från *Wikipedia* (2022, January 18).
<https://en.wikipedia.org/wiki/Subiculum>

GABA och Glutamat i cingulate cortex

Den främre cingulate cortex (ACC), som består av perigenual ACC (pgACC) och mid-ACC (dvs affektiva respektive kognitiva områden), spelar en betydande roll i utförandet av speluppgifter, som används för att mäta beslutsfattande beteende under riskförhållanden. Den främre cingulate cortex (ACC) är avgörande för emotionell bearbetning, och dess onormala aktiviteter bidrar till humörstörningar.

ACC är uppdelad i tre under regioner: dorsal ACC (dACC), perigenual ACC (pgACC) och subgenual ACC (sgACC). Även om dessa regioner har varit

inblandade i känslomässig bearbetning, är dACC mer involverad i kognitiva funktioner, medan de andra två regionerna är viktiga i patofysiologin bakom humörstörningar.

Nyligen genomförda studier har föreslagit att sgACC och pgACC uppvisar motsatta känslorelaterade aktivitetsmönster och att en interaktion mellan ACC och amygdala är avgörande för känslorelaterade ACC-funktioner.



Figur 4-2.5

I den mänskliga hjärnan är den främre cingulate cortex den främre delen av cingulate cortex som liknar en "krage" som omger den främre delen av corpus callosum. Den består av Brodmann-områdena

Fujihara och medarbetare presenterade år 2015 en magnetresonansspektroskopi-studie som i 20 friska män undersökte förhållandet mellan koncentrationer av GABA och Glutamat + Glutamin (Glx) i pgACC, mid-ACC och occipital cortex (OC) med flera index för beslutsfattande beteende under riskförhållanden med *Cambridge Gambling Task* (CGT).

Resultaten visar att GABA/Kreatin (Cr)-förhållandet i pgACC korrelerade negativt med fördröjnings aversionspoäng och Glx/Cr-förhållandet i pgACC korrelerade också negativt med riskjusteringspoäng. Detta rapporteras återspegla förmågan att ändra insatsens belopp beroende på sannolikheten att vinna eller förlora.

Sammanfattningsvis tyder resultaten av denna studie på att i pgACC, men inte i mitten av ACC eller OC, spelar GABA- och Glx-koncentrationer en distinkt roll för att reglera impulsivitet och risksannolikhet under beslutsfattande beteende på riskförhållanden (Fujihara et al., 2015).

Bild-analys av Neurokemi och Schizofreni

Salvati och medarbetare presenterade år 2015 en systematisk översikt av kognitiva avvikelserna hos patienter med Schizofreni med hjälp av studier fokuserade på

- ^1H -MRS protonmagnetisk resonansspektroskopi
- PET positronemissionstomografi
- SPECT enkelfotonemissionsdatortomografi

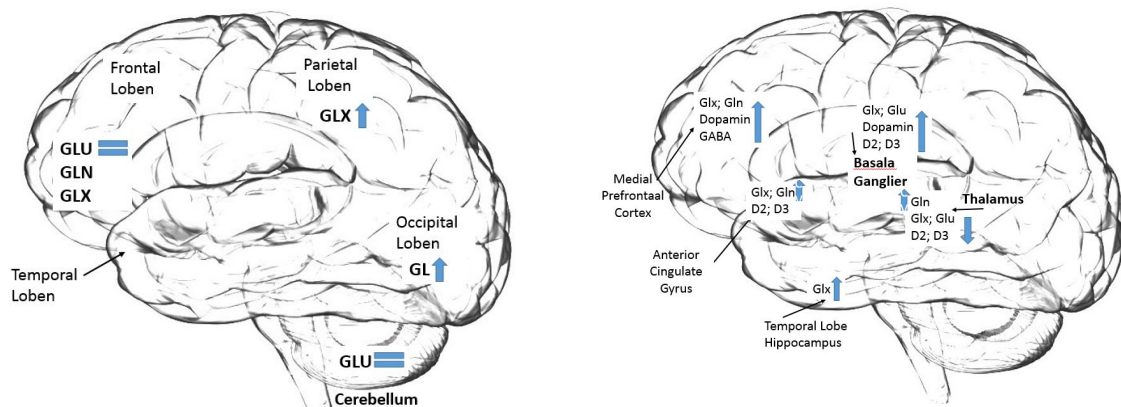
Granskningen visar indikationer för onormal dopaminerg, GABAerg och Glutamaterg neurotransmission hos antipsykotiska naiva/fria patienter med Schizofreni jämfört med friska kontroller.

Hypoaktiv NMDA-receptor orsakar nedströms hyperglutamaterg aktivitet, vilket leder till omvandling av Glutamat till Glutamin av enzymet glutaminas. Därmed ökar nivåerna av Glutamin som emellertid inte utövar neurotoxiska effekter.

För att balansera exciterisk aktivitet med hämmande aktivitet omvandlas Glutamat till GABA, som är den huvudsakliga hämmande neurotransmittorn.

Extracellulärt dopamin regleras av NMDA-receptorer som finns på den Dopaminerga neuronerna.

Hypoaktiva NMDA-receptorer på kortikohjärnstammens väg minskar hämningen av toniska dopaminneuroner i den mesokortikala vägen, vilket leder till ökad DA-frisättning. För att dämpa Dopaminfrisättningen uppreglas D2/3-receptordensiteten (Salavati et al., 2015).



Figur 4-2.6

Förändringar av transmittor substanserna Glu, Gln, Glx, GABA och Dopamin samt dopamin receptorer D2;D3 hos patienter med Schizofreni i förhållande till friska kontroller i olika hjärnregioner. Figuren baserad på en studie av Salvati och medarbetare (Salavati et al., 2015).

2019

Detektering av gamma-amino-smörsyra (GABA) med MRS

Tapper och medarbetare presenterade (2019) en metod för retrospektiv artefakt eliminering av MRS-data (Tapper et al., 2019).

Deras retrospektiva metod baserades på ett tillvägagångssätt som kombinerar ”jackknife”-analyser med korrelationen av spektrala fönster, och kallades därför "JKC".

Tolv friska frivilliga utförde 3 separata mätprotokoll med hjälp av ett 3T MR-system. Ett protokoll bestod av 2 cerebellära MEGA-PRESS-mätningar: 1 referens och 1 mätning inklusive huvudrörelser. En tredjedel av de artefaktinfluerade datamängderna behandlades som träningsdata för implementeringen av JKC-metoden, och resten användes för validering.

Den implementerade JKC-metoden karakteriserade de flesta av valideringsdata korrekt. Dessutom, efter eliminering av de upptäckta artefakterna, var de resulterande koncentrationerna mycket närmare de som beräknades för referensdatauppsättningarna. Dessutom, när JKC-metoden tillämpades på referensdata, påverkades inte de uppskattade koncentrationerna, jämfört med standardgenomsnitt.

Den implementerade JKC-metoden kan appliceras på MRS-data, oavsett om datasetet har kontaminerats av artefakter. Vidare tyder resultaten på att JKC-metoden skulle kunna användas som en kvalitetskontroll av ett dataset, eller som en indikation på om en förskjutning i voxelplacering har skett under mätningen (Tapper et al., 2019).

2021

Kortikala GABA och glutamat nivåer vid Schizofreni symptom.

Kozhuharova och medarbetare undersökte år 2021 GABA- och glutamat-nivåer i den mediala prefrontala cortexen med MRS hos personer med olika grad av Schizofreni symptom. De undersökte också sambandet mellan motståndskraft mot stress och GABA-metabolit koncentrationer och Schizofreni (Kozhuharova et al., 2021).

Jämfört med individer med låg grad av Schizofreni symptom, visade individer med högre grad av symptom lägre nivåer av kortikal prefrontal GABA och Glutamat-metaboliter. Dessutom hade deltagare med höga GABA nivåer lägre grad av Schizofreni symptom än deltagare med låg GABA och hög resiliens eller hög GABA.

Dessa fynd visar att hög grad av Schizofreni symptom är associerade med onormal funktion av både hämmande(GABA) och excitatoriska(Glutamat) system och tyder på att dessa transmittorer är inblandade i ett personlighetsdrag som tros vara förenade med högre risk för psykos (Kozhuharova et al., 2021).

2022

Intrakortikala glutamatnivåer hos patienter med TRS

Matrone rapporterade år 2022 att patienter med tidig debut av behandlingsresistent Schizofreni(TRS) presterade bättre än vuxna patienter på kognitiva test som symbolkodning i relation med symptomens svårighetsgrad, särskilt negativa symptom (Matrone et al., 2022).

Diffusionstensoravbildning med MR visade låga värden på fraktionerad anisotropi(FA) hos TRS-patienter jämfört med HC i följande områden:

- bilateral främre talamusstrålning,
- kortiko-spinalkanalerna,
- inferior fronto-occipital fasciculus,
- inferior longitudinell fasciculus,
- superior longitudinell fasciculus och
- höger fasciculus.

Sammanfattningsvis visade MRS låga Glutamatnivåer och DTI låga FA värden hos TRS-patienter. Vuxen-debut TRS skilde sig lite från tidigt-debut TRS på de flesta mätningar; vilket pekar på att förändringar kan ha förekommit sedan Schizofreni började att utgöra en biologisk signatur på behandlingsresistens. (Matrone et al., 2022).

4-2.3 Sammanfattning av Glutamat och GABA vid Schizofreni

¹H-MRS och kronisk schizofreni

¹H-MRS visar att alla Schizofreni patienter hade ett signifikant lägre NAA till Cr-nivå-kvoter i frontalloben än kontrollerna. De patienter som svarade på terapi s.k. ”responderare” visade signifikant lägre frontal Glx till Cr-nivå-kvoter än icke-responderare vilka emellertid hade ett signifikant lägre NAA till Cr-förhållande i *thalamus*.

Resultaten indikerar att det finns ett samband mellan det Glutamat-erga systemet och patofysiologin vid Schizofreni. Dessutom visar resultaten betydelsen av ¹H-MRS-undersökning vid bedömningen av behandlingsresponset hos Schizofreni patienter (Szulc et al., 2013).

MRS av cingulatmetaboliska abnormiteter hos patienter med Schizofreni

Signifikanta skillnader mellan kaudal och rostral NAA-koncentration finns i ACC hos patienter med Schizofreni men inte i ACC hos friska kontrollpersoner, vilket indikerar att neuronal densitet eller integritetsskillnader mellan ACC-subregioner kan vara karakteristiska för sjukdomen (Hardy et al., 2011).

GABA och glutamat vid schizofreni

Signifikant lägre GABA till Kreatin(Cr)-nivåkvoter observerades i den prefrontala cortex hos patienter med Schizofreni jämfört med friska kontroller. Vidare observerades hos patienterna att GABA till Cr-kvoterna var negativt korrelerade med deras kognitiva funktion mätt med IQ-värdet.

Resultat indikerar lägre GABA-nivåer men oförändrade Glutamat-nivåer i den mediala prefrontala cortexen vid Schizofreni, särskilt hos högpresterande patienter. Förändringen hos GABA skulle kunna orsakas genom förändrad hämmande neurotransmission i den prefrontala cortex som kan förekomma hos patienter med högre IQ (Marsman et al., 2014).

Sammanfattningsvis, med användning av ¹H-MRS vid 7 tesla, uppträder prefrontala GABA till Cr-förhållanden som är lägre hos medicinerade patienter med Schizofreni. GABA till Cr-förhållanden är också associerade med nivån av kognitiv funktion(IQ). Högpresterande patienter som har lägre GABA till Cr-nivåförhållanden har också högt IQ. Detta tyder på att GABA nivån spelar en roll i de tidigare stadierna av Schizofreni (Marsman et al., 2014).

Sammanfattningsvis bidrar ¹H-MRS-undersökning och analys av det Glutamaterga systemet med signifikant information både för säkerställning av diagnos och i bedömningen av behandlingseffekten vid Schizofreni.

¹H-MRS och vävnadsproteinkoncentrationer

Resultaten av MRS visar signifikant lägre Glutamat koncentrationer i hippocampus vid Schizofreni, och resultaten av in vitro biokemi visar lägre GluN1-proteinnivåer selektivt i *dentate gyrus* (DG).

I en musmodell med en DG-knockout av GRIN1-genen befanns att en selektiv minskning av GluN1 proteinet i DG vara tillräcklig för att minska Glutamat-koncentrationerna i hela hippocampus.

Dessa fynd ger starka indikationer på att det excitatoriska systemet inom Hippocampus är associerat med patofysiologin för Schizofreni, där särskilt DG verkar vara en plats för Schizofreni patologi (Stan et al., 2015).

Referencer

- CARLSSON, A., WATERS, N., HOLM-WATERS, S., TEDROFF, J., NILSSON, M. & CARLSSON, M. L. 2001. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41, 237-60.
- CHAN, M. K., HARRIS, L. W., GUEST, P. C., BAHN, S., TSANG, T. M. & HOLMES, E. 2011. Evidence for disease and antipsychotic medication effects in post-mortem brain from schizophrenia patients. *Molecular Psychiatry*, 16, 1189-1202-1202.
- EYJOLFSSON, E. M., NILSEN, L. H., KONDZIELLA, D., BRENNER, E., HABERG, A. & SONNEWALD, U. 2011. Altered C-13 glucose metabolism in the cortico-striato-thalamo-cortical loop in the MK-801 rat model of schizophrenia. *JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM*, 31, 976-985.
- FUJIHARA, K., NARITA, K., SUZUKI, Y., TAKEI, Y., SUDA, M., TAGAWA, M., UJITA, K., SAKAI, Y., NARUMOTO, J., NEAR, J. & FUKUDA, M. 2015. Relationship of gamma-aminobutyric acid and glutamate plus glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of Cambridge Gambling Task. *Neuroimage*, 109, 102-108.
- GASPAR, P. A., BUSTAMANTE, M. L., SILVA, H. & ABOITIZ, F. 2009. Molecular mechanisms underlying glutamatergic dysfunction in schizophrenia: Therapeutic implications. *Journal of Neurochemistry*, 111, 891-900.
- HARDY, C. J., TAL, A., BABB, J. S., PERRY, N. N., MESSINGER, J. W., ANTONIUS, D., MALASPINA, D. & GONEN, O. 2011. Multivoxel Proton MR Spectroscopy Used to Distinguish Anterior Cingulate Metabolic Abnormalities in Patients with Schizophrenia. *Radiology*, 261, 542-550.
- KOZHUHAROVA, P., DIACONESCU, A. O. & ALLEN, P. 2021. Reduced cortical GABA and glutamate in high schizotypy. *Psychopharmacology*, 238, 2459-2470.

- LIN, Y., STEPHENSON, M. C., XIN, L., NAPOLITANO, A. & MORRIS, P. G. 2012. Investigating the metabolic changes due to visual stimulation using functional proton magnetic resonance spectroscopy at 7 T. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32, 1484-1495.
- MARSMAN, A., MANDL, R. C. W., KLUMP, D. W. J., BOHLKEN, M., BOER, V. O., ANDREYCHENKO, A., CAHN, W., KAHN, R. S., LUIJTEN, P. R. & POL, H. E. H. 2014. GABA and glutamate in schizophrenia: A 7 T H-1-MRS study. *Neuroimage-Clinical*, 6, 398-407.
- MATRONE, M., KOTZALIDIS, G. D., ROMANO, A., BOZZAO, A., CUOMO, I., VALENTE, F., GABAGLIO, C., LOMBARDOZZI, G., TROVINI, G., AMICI, E., PERRINI, F., DE PERSIS, S., IASEVOLI, F., DE FILIPPIS, S. & DE BARTOLOMEIS, A. 2022. Treatment-resistant schizophrenia: Addressing white matter integrity, intracortical glutamate levels, clinical and cognitive profiles between early-and adult-onset patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 114.
- SALAVATI, B., RAJJI, T. K., PRICE, R., SUN, Y., GRAFF-GUERRERO, A. & DASKALAKIS, Z. J. 2015. Imaging-Based Neurochemistry in Schizophrenia: A Systematic Review and Implications for Dysfunctional Long-Term Potentiation. *Schizophrenia Bulletin*, 41, 44-56.
- STAN, A. D., GHOSE, S., ZHAO, C., HULSEY, K., MIHALAKOS, P., YANAGI, M., MORRIS, S. U., BARTKO, J. J., CHOI, C. & TAMMINGA, C. A. 2015. Magnetic resonance spectroscopy and tissue protein concentrations together suggest lower glutamate signaling in dentate gyrus in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 20, 433-439.
- SZULC, A., KONARZEWSKA, B., GALINSKA-SKOK, B., LAZARCZYK, J., WASZKIEWICZ, N., TARASOW, E., MILEWSKI, R. & WALECKI, J. 2013. Proton magnetic resonance spectroscopy measures related to short-term symptomatic outcome in chronic schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 547, 37-41.
- TAPPER, S., TISELL, A., HELMS, G. & LUNDBERG, P. 2019. Retrospective artifact elimination in MEGA-PRESS using a correlation approach. *Magnetic Resonance in Medicine*, 81, 2223-2237.
- WIJTENBURG, S. A., YANG, S., FISCHER, B. A. & ROWLAND, L. M. 2015. In vivo assessment of neurotransmitters and modulators with magnetic resonance spectroscopy: Application to schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 276-295.
- XU, S., GULLAPALLI, R. P. & FROST, D. O. 2015. Olanzapine antipsychotic treatment of adolescent rats causes long term changes in glutamate and GABA levels in the nucleus accumbens. *Schizophrenia Research*, 161, 452-457.

Del IV-3

Tryptofan- katabolism(TRYCAT) och Schizofreni

- 4-3.1 Tryptofan
- 4-3.2 Serotoninvägen
- 4-3.3 Kynurenin vägen
- 4-3.4 Tarm-mikrob vägen
- 4-3.5 Kost-intag och absorption av Tryptofan
- 4-3.6 Tryptofan vägen till hjärnan
- 4-3.7 Tryptofan-metabolism (TRYCAT) och Schizofreni
- 4-3.8 Hjärnavbildning och kynureninvägen
- 4-3.9 Sammanfattning TRYCAT och Schizofreni

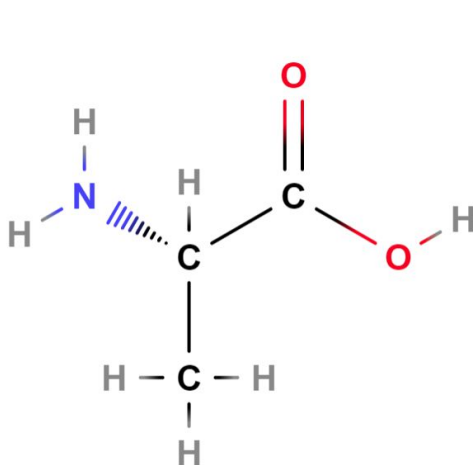
APPENDIX-1 Omvandlingen av Tryptofan via Serotoninvägen

APPENDIX-2 Omvandlingen av Tryptofan via Kynurenin vägen

APPENDIX-3 Omvandlingen av Tryptofan via Tarm-mikrob vägen

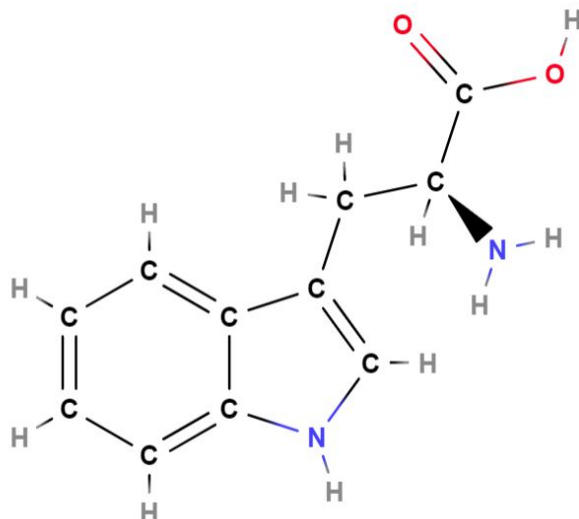
4-3.1 Tryptofan

Tryptofan(Trp) är en av de essentiella aminosyrorna, som kroppen inte själv kan tillverka, och som därför måste tillföras genom födointag. Trp karakteriseras av aminosyran Alanin som är bunden till en indol-grupp och identifieras med det genetiska kodonet är UGG. I blodet är Tryptofan bundet till blodalbumin.



Figur 4-3.1a

Alanin, är en α -aminosyra (2-aminopropansyra) som används i biosyntesen av proteiner (MolView)

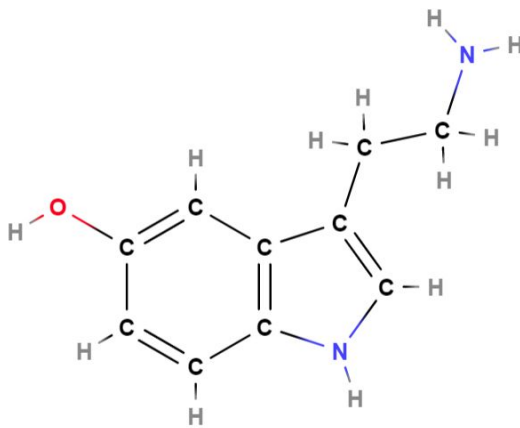


Figur 4-3.1b

Tryptofan har ett av metylvätena i alanin substituerat med en Indol (MolView)

4-3.2 Serotonin-vägen

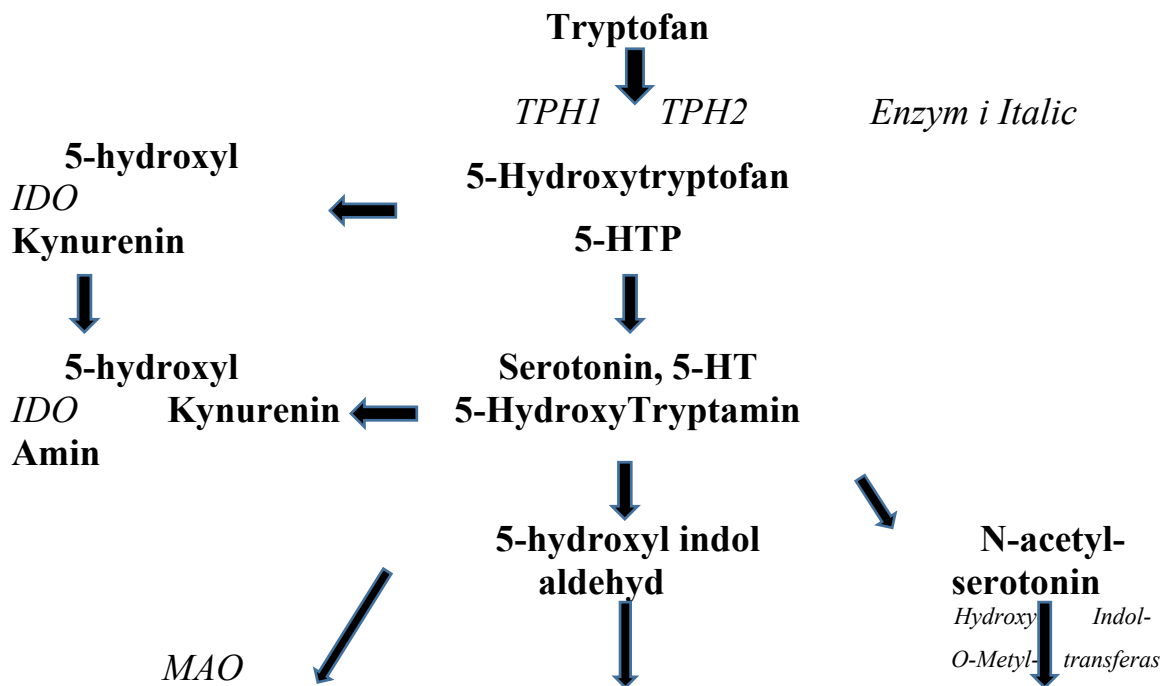
I Serotonin-vägen omvandlas Tryptofan(TPH) först till 5-Hydroxy-tryptofan (5-HTP) av enzymet TPH1 i enterokromaffin celler eller TPH2 i enteriska eller centrala neuroner. 5-Hydroxytryptofan dekarboxyleras sedan för att bilda 5-Hydroxy-Tryptamin(5-HT) vilket är ekvivalent med Serotonin.



Figur 4-3.2
Serotonin
5-HydroxyTryptamin (5-HT)
(MolView)

Serotonin(5-HT) kan metaboliseras ytterligare för att bilda Melatonin, eller brytas ned av MAO till 5-Hydroxyl-Indol-ättiksyra(5-HIAA), som utsöndras i urinen.

Figur 4-3.3 Omvandlingen av Tryptofan via Serotonin-vägen



**5-Hydroxyl Indol
ättiksyra
5-HIAA**

5-hydroxyl Tryptofol

Melatonin

4-3.3 Kynurenin-vägen

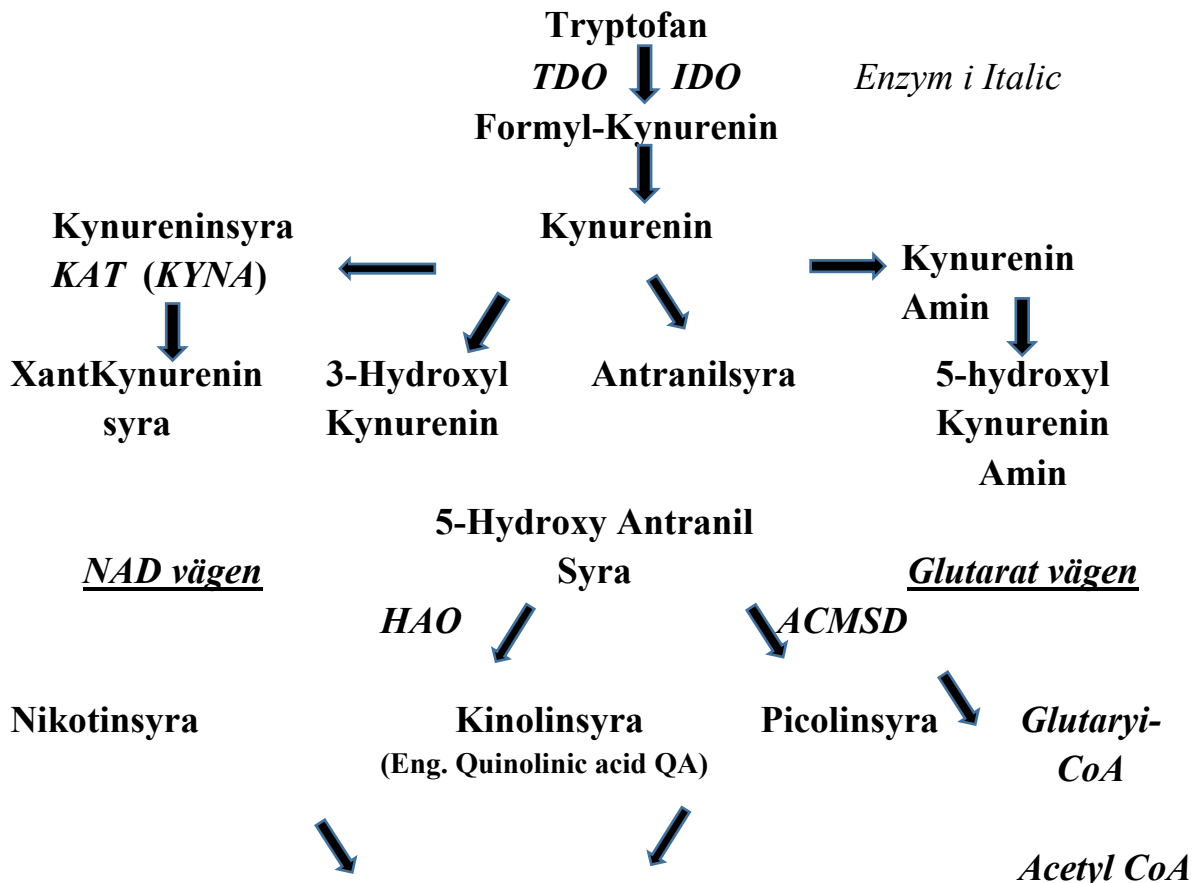
I Kynurenin-vägen sker 90 % av Tryptofan nedbrytningen genom konvertering till Kynurenin via enzymet *Tryptofan2,3-dioxygenas*(TDO) i levern. De återstående 10% av nedbrytningen till Kynurenin sker av enzymet *Indolamin2,3-dioxygenas*(IDO) i hjärnan, GI tarmkanalen och levern.

Kynurenin metaboliseras vidare till Kynureninsyra av *Kynurenin-Amino-Trans-feras*(KAT) isozymer.

Det kan också metaboliseras till Kinolinsyra (eng. Quinolinic acid QA), som är neurotoxisk. Kinolinsyra omvandlas till *Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid* (NAD) som är ett koenzym centralt för metabolismen. NAD finns i två former: en oxiderad förkortad som NAD⁺ och en reducerad form NADH (H för väte).

Alternativt omvandlas Kynurenin till 3-Hydroxykynurenin(3-HK) och därefter till Xanturensyra(XA) (se formler i APPENDIX).

Figur 4-3.4 Omvandlingen av Tryptofan via Kynurenin-vägen



5-Hydroxy antranil syra

4-3.4 Tarm-mikrob vägen

Mikrober i tarmen uttrycker olika enzymer som metaboliserar Tryptofan till Indol och indolderivat.

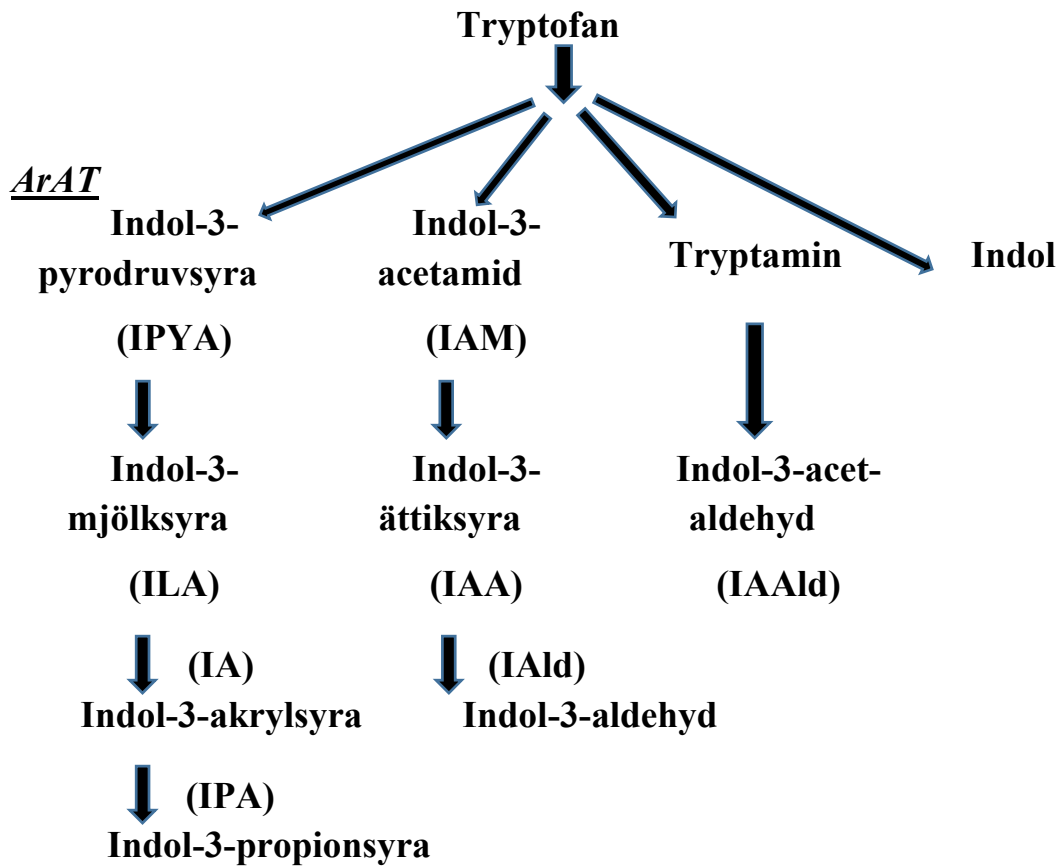
Konvertering av Tryptofan(TPH) till Indol-3-propionsyra(IPA) sker initialt genom att enzymet *Aromatisk-Aminosyra-dekarboxylas*(ArAT) och bildar indol-3-pyrodruvsyra(IPYA), som sedan omvandlas till Indol-3-mjölksyra(ILA) och Indol-3-akrylsyra(IA) innan omvandlingen sker till Indol-3-propionsyra(IPA).

Genom andra Tryptofan nedbrytande enzymer kan Indol-3-acetamid(IAM) omvandlas till indol-3-ättiksyra(IAA) och därefter till indol-3-aldehyd(IAld).

Indol-3-acet-aldehyd(IAAld), som bildas av Tryptamin, kan också omvandlas till Indol-3-ättiksyra(IAA) och därefter till Indol-3-aldehyd(IAld).

Mikrober kan också konvertera Tryptofan(TPH) direkt till Indol.

Figur 4-3.5 Omvandlingen av Tryptofan via tarm-mikrob-vägen



Tryptofan metabolism och transport av kost- och mikrobiell Tryptofan(TPH) som absorberas i tunntarmens epitel.

I tarmens enterokromaffin celler(ECs) frisätts Tryptofan(TPH) oförändrat till blodcirkulationen, där det bryts ned i levern och andra perifera vävnader till Kynurenin och dess metaboliter.

Eller så omvandlas det till Serotonin(5-HT) i ECs via enzymet *tryptofanhydroxylas-1* (TPH1). Fritt Tryptofan(TPH) transporteras över blod-hjärnbarriären(BBB) till astrocyter via enzymet *Lat-1* (*large neutral aminosyratransportör*). I neuroner och Glia omvandlas Tryptofan(TPH) till Serotonin via *TPH2*, eller kataboliseras via Kynureninets nedbrytningsväg till Kynurensyra. Det mesta av hjärnans Kinolinsyra härrör från Tryptofan(TPH)-katabolism i mikroglia (Roth et al., 2021).

4-3.5 Tryptofan publikationer om intag och absorption

Tryptofan metabolismens betydelse för kognition

Gostner och medarbetare studerade år 2021 typ1 T-hjälparceller(Th1) som producerar interferon-gamma, interleukin(IL-2) och tumörnekrosfaktor(TNF- β), vilka aktiverar makrofager och är ansvariga för cellmedierad immunitet och fagocyt-beroende immunskydd. Under immunsvar av Th1-typ aktiveras också det tryptofan-nedbrytande enzymet *indolamin 2,3-dioxygenas*(IDO) som påskyndar nedbrytningen av Tryptofan till Kynurenin, vilket medför ett ökat koncentrationsförhållande av Kynurenin till Tryptofan.

Låga Tryptofan-koncentrationer observeras hos patienter som lider av immuno-patologier såsom virusinfektioner, autoimmuna-syndrom och vissa typer av cancer. I dessa kliniska tillstånd råder ett samband mellan ökad Tryptofan nedbrytning och humörstörningar.

Tryptofan krävs för biosyntesen av 5-Hydroxy-Tryptamin(Serotonin), och tillgängligheten av Tryptofan i blodet är kopplad till dess koncentration i hjärnan, eftersom fritt Tryptofan kan passera blod-hjärnbarriären.

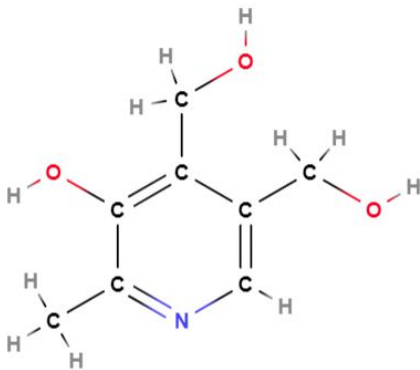
Antioxidant-föreningar inklusive vitaminerna C och E samt vissa färgämnen i livsmedel kan bromsa immunaktivering av Th1-typ, vilket kan orsaka en hämmad IDO-aktivitet (Gostner et al., 2015).

Kosten kan öka serotonerg neurotransmission vid depression

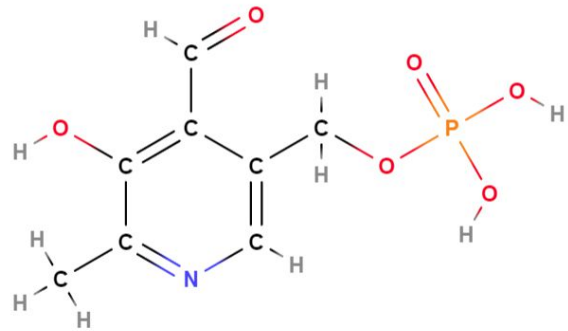
Shabbir presenterade år 2013 att en diet rik på kolhydrater, Tryptofan och vitamin B6 kan minska symtom på depression. Signalsubstansen Serotonin (5-HT), som syntetiseras i hjärnan av Tryptofan (Figur 4-3.3), spelar en viktig roll för att lindra humörstörningar, mättnadskänsla och sömnreglering. Även om dieten är rik på Serotonin(5-HT), är detta inte lätt tillgängligt för CNS på grund av blod-hjärnbarriären. Men Serotonin-prekursorn, Tryptofan, kan passera genom blod-hjärnbarriären. I hjärnan omvandlas Tryptofan till Serotonin(5-HT) av enzymen *Tryptofan-hydroxylas* respektive *5-HTP-dekarboxylas* i närvaro av pyridoxalfosfat, härlett från vitamin B6.

Kolhydratrik kost utlöser insulinsvar för att öka biotillgängligheten av Tryptofan i CNS, vilket är ansvarigt för ökat sug efter kolhydratkost. Tryptofanrik kost och vitamin B6 har betydelse för att öka serotonerg neurotransmission vid depression som observeras i samband med olika neurodegenerativa sjukdomar (Shabbir et al., 2013).

Figur 4-3.6 Vitamin B6 och Pyridoxalfosfat



Figur 4-3.7a
Vitamin B6 HCl



Figur 4-3.7b
Pyridoxalfosfat (eng. Pyridoxal phosphate)

Ökad plasmatryptofan nivå minskar risken av hjärt-kärlsjukdom

Yu presenterade år 2017 en studie om sambandet mellan metaboliter i Tryptofan-Kynureninvägen och hjärt-kärlsjukdom i samband med intag av medelhavs-diet(”MedDiet”).

Plasmakoncentrationerna av Tryptofan, Kynurenin, Kynurensyra, 3-hydroxy-antranilsyra och Kinolinsyra studerades före och efter ett års intervention med en ”MedDiet”.

Efter ett år med ”MedDiet” var ökningen av Tryptofan koncentrationen i plasma signifikant associerad med en minskad risk för hjärt-kärlsjukdom. En ”MedDiet” kan sålunda motverka de skadliga effekterna av låga Tryptofan nivåer i blodplasma (Yu et al., 2017).

Tryptofan nivån i bröstmjolk efter normal och för tidig födsel

O’Rourke och medarbetare studerade år 2018 den essentiella aminosyran Tryptofan i bröstmjolk. Låga nivåer av Tryptofan i bröstmjolk som är den enda källan för spädbarn vilket kan få konsekvenser deras neuroutveckling.

Syftet med deras studie var att jämföra förhållandet mellan Tryptofan och dess neuroaktiva metaboliter Kynurenin(Kyn) och Kynureninsyra(KynA) i bröstmjolk under de första 14 dagarna efter normal och för tidig födsel, samt förhållandet mellan Tryptofan-metabolism och moderns stress och immunstatus.

Kyn, KynA och Kyn/TRP-kvoten ökade avsevärt i bröstmjölk från dag 7 till dag 14 ($p < 0,05$) vid normal födsel, men inte vid för tidig födsel. TNF- α , IL-6 och IL-8 var högre under dag 7 jämfört med dag 14 i bröstmjölk både vid normal och för tidig födsel. Det fanns emellertid inga signifikanta skillnader mellan kortisolnivåer i bröstmjölk vid normal och för tidig födsel.

Den låga tillgängligheten av Tryptofan i bröstmjölk efter för tidig födsel jämfört med normal, i kombination med högre halt av inflammatoriska markörer på dag 7, kan ha konsekvenser för den neurologiska utvecklingen hos för tidigt födda barn (O'Rourke et al., 2018).

Tarm-mikrobiota reglering av tryptofanmetabolism

Agus och medarbetare studerade år 2018 Tryptofan-metabolismvägarna i tarmen som leder till Serotonin(5-hydroxitryptamin), Kynurenin (Kyn) och Indolderivat under direkt eller indirekt kontroll av mikrobiotan (Agus et al., 2018).

Arylcolvätereceptorn(AhR eller dioxinreceptorn) som kodas av AHR-genen, är en transkriptionsfaktor som reglerar genuttryck. AhR aktiveras (eller deaktiveras) av ett antal endogena indolderivat såsom Kynurenin. Förutom att reglera metabolismenzymer har AhR roller i att reglera immunitet, stamcells underhåll, cellulär differentiering, immun homeostas, epitelfunktion resistens mot patogener och metabolism av Xenobiotika,

I situationer där IDO är överaktiverat, minskar gastrointestinal Trp-tillgänglighet vilket kan bidra till lägre produktion av AhR-agonister hos tarmmikrobiotan. Mikrobiotabaserad manipulering av IDO1- och 5-HT-vägarna i tarmen kräver emellertid bättre kunskap om de inblandade mikroorganismerna (Agus et al., 2018).

Tryptofan och serotonin-metabolism i gastrointestinal funktion

Keszthelyi och medarbetare studerade år 2009 Tryptofan som är föregångaren till ett brett spektrum av metaboliter, som är involverade i en mängd olika aspekter av mänsklig näring och Tryptofan metaboliter, särskilt Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin) spelar en viktig roll i tarmens pato-fysiologi, även om verkningsmekanismerna fortfarande är dåligt utredda. Förändringar av Serotonin metabolismen kan ge upphov till gastrointestinal dysfunktion.

Men även andra metaboliter av Tryptofan, mestadels av Kynureninvägen, spelar också en roll för att reglera tarmfunktionen.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4

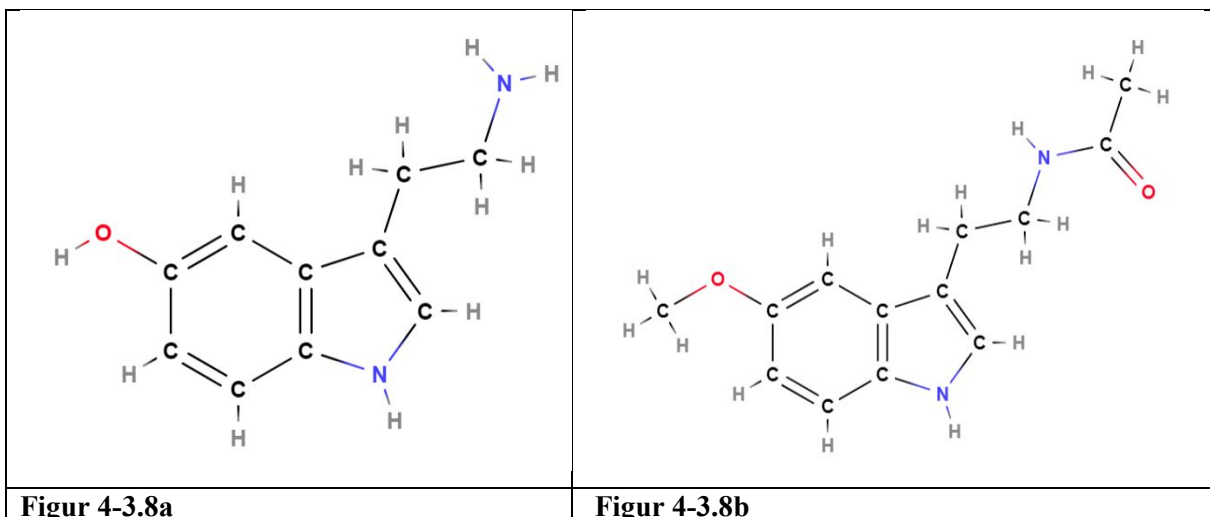
Probiotika tillskott, kan till exempel syfta till att ersätta eller minska potentiellt giftiga Tryptofan nedbrytningsprodukter från bakterier såsom E.coli och Clostridia. För att förbättra fördelaktiga effekter och minimera negativa effekter krävs emellertid mer kunskap om de processer som ligger bakom bakteriell omvandling av Tryptofan. Man kan dock anta att näringsmodulering av kosten kan erbjuda ett verktyg för att förbättra förstå magtarm-funktionen (Keszthelyi et al., 2009).

Väl i den perifera cirkulationen, är Tryptofan till 80–90 % Albuminbundet och resten är fritt i lösning. Via aminosyra transportören av L-typ (LAT1/Lat1) kommer fritt Tryptofan över blod-hjärnbarriären(BBB) in i centrala nerv-systemet (CNS).

Lat1 uttrycks av neuroner, astrocyter och mikroglia, som utgör en sekundär barriär för hjärnans Tryptofan upptag.

Tryptofanhydroxylas(TPH) katalyserar det initiala, hastighetsbegränsande steget vid omvandlingen av Tryptofan till Serotonin. Inom tarmen, uttrycker enterokromaffinceller(ECs) *Tryptofanhydroxylas*(TPH1), medan i centrala nervsystemet(CNS) och enteriska nervsystemet(ENS) uttrycker sero-tonerga neuroner TPH2. Både TPH1 och TPH2 konverterar Tryptofan till mellan produkten L-5-Hydroxitryptofan(5-HTP). Enzymet *L-aminosyra-dekarboxylas* omvandlar sedan 5-HTP till 5-Hydroxy-Tryptamin(5-HT), dvs Serotonin.

Inuti tallkottkörteln, omvandlas Tryptofan av TPH1 till Serotonin, som vidare kan omvandlas till Melatonin som är den huvudsakliga endogena regulatorn av sömnnitiering och dygnsrytm. Serotonin kataboliseras alternativt av monoaminoxidas (MAO) till 5-hydroxiindolacetaldehyd och vidare genom aldehyd-dehydrogenas till 5-hydroxyindol-ättiksyra (5-HIAA) som utsöndras i urinen (Keszthelyi et al., 2009).



Serotonin 5-Hydroxytryptamin (5-HT)	Melatonin
-------------------------------------	-----------

4-3.6 Publikationer om Tryptofan vägen till hjärnan

Cirkulerande, albuminbundet Tryptofan hos råttor och kaniner

Pardridge & Fierer studerade år 1990 Tryptofan som är den enda aminosyran i cirkulationen bunden till Albumin. Tidigare studier har föreslagit att hjärnans tillförsel av Tryptofan är en funktion av antingen fritt Tryptofan eller Albuminbundet Tryptofan i blodet. Men eftersom Albumin molekylerna inte kan passera hjärnans kapillära vägg, d.v.s. blod-hjärna-barriären(BBB), måste Tryptofan dissocieras från albumin precis innan BBB-passagen.

Mätningar av dissociationskonstanten(K_d) för albumin-bindning med ¹⁴C-tryptofan visar att Tryptofan transporteras in i hjärnan från cirkulerande albuminbundet Tryptofan via en dissociation mekanism som varierar mellan olika djurarterna, samt med anestesi och cerebral hemodynamik (Pardridge and Fierer, 1990).

Tryptofanmetabolismen i centrala nervsystemet

Ruddick och medarbetare studerade år 2006 metabolismen av aminosyran L-tryptofan som är en starkt reglerad fysiologisk process vilken leder till generering av flera neuroaktiva processer i det centrala nervsystemet.

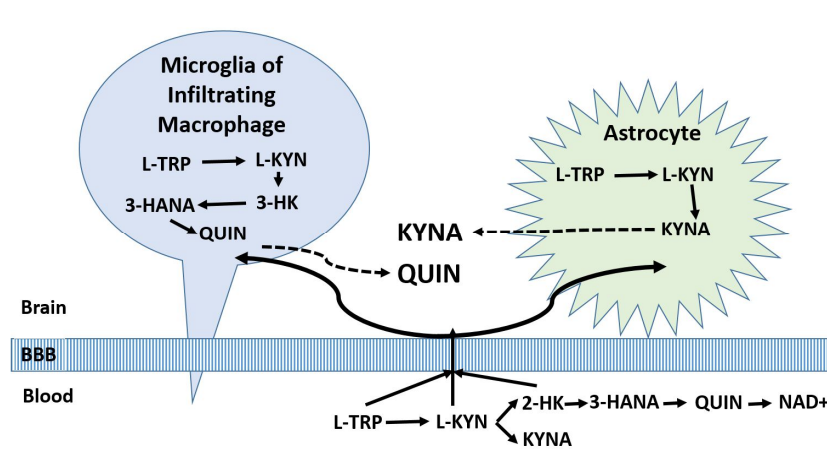
Dessa involverar signalsubstansen Serotonin(5-hydroxytryptamin,5-HT), samt produkter från Kynureninvägen såsom: 3-Hydroxykynurenin, 3-Hydroxyantranilsyra, Kinolin-syra och Kynureninsyra, samt Melatonin och Tryptamin.

Den integrerade rollen för centrala serotonerga system i moduleringen av fysiologi och beteende har varit väl dokumenterad sedan den första beskrivningen av serotonerga neuroner i hjärnan för cirka 40 år sedan. Men även om betydelsen av den perifera Kynureninvägen för Tryptofan metabolism också har varit känd under flera decennier, har det först nyligen uppmärksammats att syntesen av Kynureniner inom det centrala nervsystemet har viktiga konsekvenser för fysiologi och beteende.

Förändrad Kynurenin metabolism har varit inblandad i patofysiologin för tillstånd såsom förvärvat immunbristsyndrom(AIDS) relaterad demens, Huntingtons sjukdom och Alzheimers sjukdom.

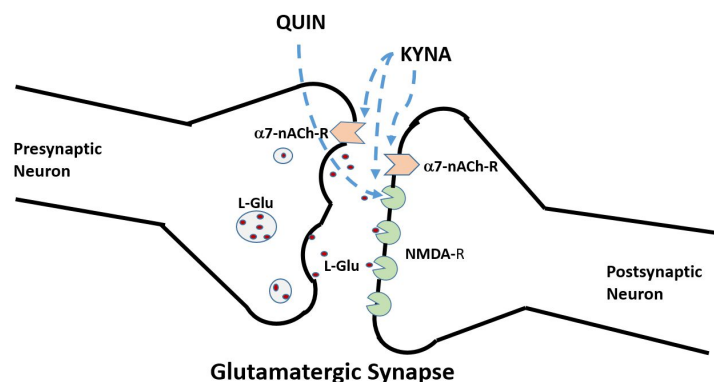
Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4

De molekylära mekanismerna som är involverade i att reglera metabolismen av Tryptofan och de medicinska implikationerna är förknippade med dysreglering av både serotonerga och kynurenin-vägar för Tryptofanmetabolismen (Ruddick et al., 2006).



Figur 4-3.9

Tryptofanmetabolism(L-TRP) till.Kyurenin(L-KYN), 3-Hydroxykynurenin(3-HK), 3-Hydroxyantranilsyra(3-HANA), Kinolinsyra(QUIN) och Kynureninsyra(KYNA) (Ruddick et al., 2006)



Figur 4-3.10

Påverkan av Kinolinsyra(QUIN) och Kynureninsyra(KYNA) på en glutamatergisk synaps i hjärnan, KYNA påverkar Alfa-7 Nikotinacetylkolin receptorn($\alpha 7$ -nACh-R), medan L-Glutamat och QUIN påverkar N-metyl-D-aspartat receptorn(NMDA-R) (Ruddick et al., 2006).

Reglering av serotoninsyntesen

Boadle-Biber studerade år 1993 hur Serotonin i det centrala nervsystemet verkar som en modulator vilken kan påverka nivån av sensorisk lyhördhet eller

motorisk aktivitet. Denna modulerande roll regleras av G-proteinkopplade 5-HT receptorer.

Serotonin har en stor repertoar av handlingar i det centrala nervsystemet. Men metabotropisk signalering kanske inte kräver att sändarutgången regleras med samma grad av precision av jonotrop signalering som förmedlar information snabbt genom nervsystemet. Den framtida utmaningen ligger i att förstå sambandet i regleringen av 5-HT receptorerna i neuronerna (Boadle-Biber, 1993).

5-HT 2A-receptorerna reglering av basala gangliakretsar

Guilhemsang och medarbetare rapporterade år 2023 hur gnagare överför kortikal information till "*Substantia nigra pars reticulata*" (SNr) genom motoriska och mediala prefrontala (mPF) basala ganglier (BG) kretsar som är inblandade i motoriska respektive kognitivt motiverande beteenden.

De serotonerga 5-HT_{2A}-receptorerna är belägna i båda dessa neuronala nätverk och uppvisar topografiska skillnader med ett högt uttryck i de associativa/limbiska territorierna och ett mycket lågt uttryck i den sub-talamiska kärnan. Guilhemsang och medarbetare undersökte om stimuleringen av 5-HT_{2A}-receptorer kunde ha en specifik signatur på den dynamiska regleringen av BG-kretsar, som företrädesvis modulerar mPF-informationsbearbetningen genom transstriatala vägar.

Sammantaget antyder deras resultat att 5-HT_{2A}-receptorer har en föredragen modulerande verkan på den dynamiska regleringen av basala ganglier(BG)-kretsar.

Motoriska och mediala prefrontala(mPF) basala ganglier(BG) kretsar spelar en viktig roll i integrerande hjärnfunktioner som rörelsekontroll respektive kognitivt/motiverande beteende. Även om dessa neuronala nätverk uttrycker 5-HT_{2A}-receptorer, är uttrycket högre i associativa/limbiska strukturer än i de motoriska.

Studiens resultat visar en topografiskt beroende dissociation i effekterna som utlöstes av 5HT_{2A}-agonisten TCB-2, som specifikt ökar den mediala substantia nigra pars reticulata-neuronaktiviteten och har en preferensverkan på mPF-informationsbearbetning genom den striato-nigral direkta vägen. Dessa är mycket sannolikt 5-HT_{2A}-receptormedierade effekter som kräver mobilisering av det endogena 5-HT-systemet.

Deras resultat visar på att den specifika signaturen hos 5-HT_{2A}-receptorer påverkar den dynamiska regleringen av BG-kretsar (Guilhemsang et al., 2023).

Serotonin, Tryptofan metabolism och hjärna-tarm-mikrobiom-axeln

O'Mahony och mearbetare studerade 2015 hjärna-tarmaxeln som utgör ett dubbelriktat kommunikationssystem mellan det centrala nervsystemet och mag-tarmkanalen. Serotonin fungerar som en viktig neurotransmittor vid båda terminalerna i detta nätverk med en avgörande roll för tarmmikrobiomet för att reglera normal funktion av denna axel.

Tabell 4-3.1

Lokalisation av olika Serotonin (5-HT) receptor typer I CNS och deras funktion

Receptor Typ	CNS Lokalisation/Funktion
5-HT1A	Hippocampus, septum, dorsal raphe kärnor och amygdala; autoreceptorer, neuronal hämning; Reglering av humör, kognition, smärta, sömn, neuroendokrin funktion
5-HT1B	Striatum, prefrontal cortex; autoreceptor
5-HT1D	Raphe kärnor, intrakraniella kärl; Autoreceptor, Sammandragning av vaskulär glatt muskulatur
5-HT1E	Caudate, Putamen; oklar Funktion
5-HT1F	Neocortex; sensorimotor eller afferent information associerad med limbiska funktioner
5-HT1-like	Intrakraniella kärl; Hämning av noradrenalin frisättning, sammandragning av glatt muskulatur
5-HT1P	N/A
5-HT2A	Cerebellum, lateral septum, hypotalamus, amygdala; Sömn, hallucinationer, neurokemiska och beteendemässiga effekter av psykostimulantia
5-HT2B	<i>Nucleus Accumbens</i> , ventralt tegmentalt område, amygdala, ryggmärg; Modulering av 5-HT-frisättning, kan krävas för MDMA-inducerade beteendeffekter, hyperfagi, skötselbeteenden
5-HT2 C	Cerebral cortex, hippocampus, amygdala, Choroid plexus; Humör, matintag, cerebrospinalvätske sekretion
5-HT3	Hippocampus, dorsal motorkärna i det solitära området postrema, ryggmärg; Emesis, smärta, modulerar frisättning av andra signalsubstanser
5-HT4	Limbiska systemet; Humör, kognition
5-HT5A	Cortex, hippocampus, hypotalamus, amygdala och cerebellum; Humör, sensorisk perception, neuroendokrina funktioner
5-HT6	Striatum, amygdala, nucleus accumbens, lukttoberkel, cortex; Humör

I synnerhet blir det tydligt att den mikrobiella påverkan på Tryptofan metabolismen och det serotonerga systemet är viktig i reglering av Hjärnarmaxel systemet.

Det finns också en betydande överlappning mellan beteenden som påverkas av tarmmikrobiota och de som är beroende av intakt serotonerg neurotransmission. Det utvecklande serotonerga systemet kan vara sårbart för differentiella mikrobiella kolonisationsmönster innan uppkomsten av en stabil vuxen liknande tarmmikrobiota.

Hos äldre kan den minskade mångfalden och stabiliteten i tarmmikrobiota diktera serotoninrelaterade hälsoproblem. Mekanismerna som ligger till grund för detta kräver emellertid ytterligare studier.

Tarm-mikrobiotans förmåga att kontrollera värdens tryptofanmetabolism längs kynureninvägen, kan därigenom samtidigt minska den del som är tillgänglig för serotonin syntes och öka produktionen av neuroaktiva metaboliter.

Terapeutisk påverkan av tarmmikrobiota kan vara en möjlig behandlingsstrategi för serotoninrelaterade sjukdomar i både hjärnan och tarmsystemet (O'Mahony et al., 2015).

Prenatal infektion, moderns immunaktivering och risk för Schizofreni

Canetta & Brown studerade år 2012 en mängd epidemiologisk litteratur indikerar ett samband mellan prenatal infektion, med efterföljande ”maternell immunaktivering”(MIA) och ökad risk för Schizofreni senare i livet. Dessa epidemiologiska studier har inspirerat preklinisk forskning med gnagar- och primatmodeller av prenatal infektion och MIA.

Fynden från prekliniska studier indikerar att allvarlig infektion och immunaktivering under graviditeten negativt kan påverka avkommans hjärnutveckling och försämra beteende hos vuxna individer.

Denna sammanfattning av epidemiologiska och prekliniska fynd styrker att inducerad systemisk infektion hos modern under graviditeten är en riskfaktor för utveckling av Schizofreni hos dess avkomma (Canetta and Brown, 2012).

Moderns immunaktivering(MIA) kan ge Schizofreni hos dess avkomma

Talukdar och medarbetare redovisade år 2021 resultaten från en studie av Om moderns immunaktivering(MIA) leder till neuroprogressiva förändringar och Schizofreni-liknande beteenden hos dess avkomma (Talukdar et al., 2021).

Studien syftade till att urskilja om prenatal infektionsinducerad maternal immunaktivering(MIA) orsakar Schizofreniliknande beteenden i hjärnan hos avkommor av Sprague Dawley-råttor. Genom aktivering av ”*Tull liknande receptorer*”(TLR) och inflammatoriska vägar med poly (I:C), LPS eller koksaltlösning som injicerades vid graviditetsdagen.

Avkomman till mödrar behandlade med Polyinosinic–polycytidylic (poly[I:C]) och Lipopolysackarid(LPS) visade ökade ångestliknande beteenden, brister i sociala beteenden och prepulshämning. Hippocampus hos råttor avkomma visade ökat uttryck av Tlr3, Tlr4, Nlrp3, Il1b och Il18 av poly (I:C) och Tlr4, Nlrp3, Cas1, Il1b och Il18 från LPS-behandlade moderdjur.

Resultaten tyder på att MIA på grund av prenatal infektion kan utlösa TLR och inflammatoriska vägar som ökar risken för Schizofreniliknande beteenden i avkommans senare skeden av livet (Talukdar et al., 2021).

Genpolymorfismen TPH1 påverkar patogenesen av Schizofreni

Galaktionova och medarbetare rapporterade år 2014 om allel- och genotypfrekvenser från 198 schizofrena och 192 friska försökspersoner. Resultaten visar att genpolymorfismerna SLC18A1, TPH1 och RELN var associerade med risk för Schizofreni.

Vissa TPH1-polymorfismer försämrar omvandling av tryptofan till serotonin vilket påverkar patogenesen av Schizofreni (Galaktionova et al., 2014).

Komplement C4-medierad mikroglial synaptisk beskärning och Schizofreni

Schizofrenis starkaste genetiska association på populationsnivå involverar variation i det stora-histokompatibilitets-komplexet(MHC). Denna association härrör från många strukturellt olika alleler av komplement komponent-4(C4) gener. Dessa alleler genererar vitt skilda nivåer av C4A- och C4B-uttryck i hjärnan, där varje vanlig C4-allel associerades med Schizofreni i proportion till dess tendens att generera större uttryck av C4A. Humant C4-protein är lokaliserat

till neuronala synapser, dendriter, axoner och cellkroppar och medierar C4 synapseliminering under postnatal utveckling.

Sekar och kollegor publicerade år 2016 en omfattande associations-studie som identifierade genetiska loci som involverar komplement C4-medierad mikroglial synaptisk beskärning överaktivering vilka kan vara inblandade i patogenes vid Schizofreni (Sekar et al., 2016).

Resultaten från deras studie implicerar att överdriven komplementaktivitet i utvecklingen av Schizofreni kan bidra till minskat antal synapser i hjärnan hos individer med Schizofreni (Sekar et al., 2016).

Tryptofan-metabolism och tarm-hjärnhomöostas

Tryptofan är en essentiell aminosyra som är avgörande för proteinsyntes hos människor som har dykt upp som en nyckelspelare i axeln mikrobiota-tarm-hjärna. Det är den enda föregångaren till neurotransmitteren serotonin, vilken är avgörande för hjärnans bearbetning av känslomässig reglering, hunger, sömn och smärta, samt för kolonmotilitet och sekretorisk aktivitet i tarmen.

Tryptofankataboliter från kynurenin nedbrytningsvägen (se figur 4-3.3) modulerar också neural aktivitet och är aktiva i den systemiska inflammatoriska kaskaden. Dessutom stöder tryptofan och dess metaboliter utvecklingen av centrala och enteriska nervsystemet.

Följaktligen spelar dysreglering av tryptofanmetaboliter en central roll i patogenesen av många neurologiska och psykiatriska störningar. Tarmmikrober påverkar tryptofan metabolism direkt och indirekt, med motsvarande förändringar i beteende och kognition. Inälvornas microbiome har därför fått mycket uppmärksamhet som ett terapeutiskt mål för både neurologiska och psykiatriska störningar där tryptofan och dess metaboliter spelar en framträdande roll.

Den vertikala överföringen av moderns mikrobiom till avkomman kan också leda till ihållande immundysfunktion och ökad risk för synaptisk överbeskärning.

Ytterligare forskning är angelägen för att bättre förstå interaktionen mellan tarmmikrober, Tryptofan-metaboliter och värdimmuniteten i patogenesen av Schizofreni och andra neuroutvecklingsstörningar (Roth et al., 2021).

4-3.7 Publikationer om TRYCAT och Schizofreni

Aminmetaboliter relaterade till depression och självmord

Suicidala patienter särskilt de som använde våldsamma metoder, tenderade att ha lägre nivåer av 5-hydroxiindolättiksyra (5-HIAA) men inte homovanillinsyra i sin CSF (Bánki and Arató, 1983).

Effekten av tryptofannivåerna på aggression hos apor

Effekten av tryptofan på spontan aggression var att handjur hos Vervetapor (Cercopithecus aethiops) som fick föda utan Tryptofan var mer aggressiva, Under konkurrensen om maten minskade emellertid aggressiviteten hos både hanar och honor som fått mat med överskott av Tryptofan. Dessa data indikerar att hjärnans 5-hydroxy-tryptamin kan påverka aggression även hos människor vid upphetsning (Chamberlain et al., 1987).

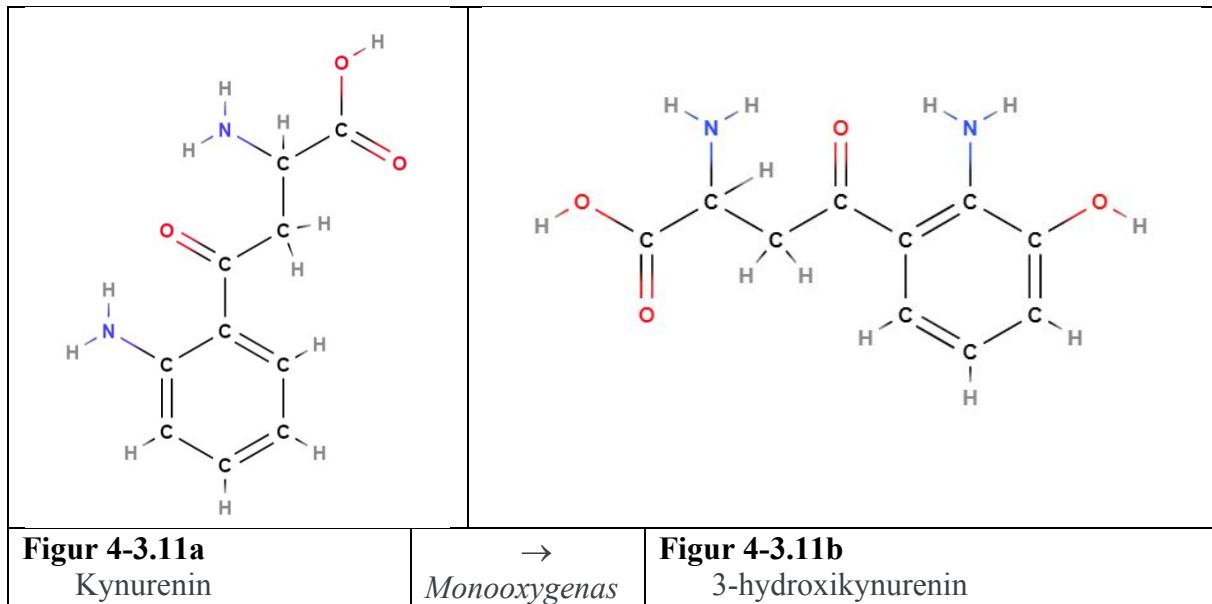
Kynurensyra i CBF är förhöjd hos patienter med Schizofreni.

Kynurensyra analyserades i cerebrospinalvätskan (CSF) från 28 manliga schizofrena patienter och 17 friska manliga kontroller med högtrycks-vätskekromatografi och fluorescensdetektion. Schizofrena patienter visade förhöjda CSF-nivåer av Kynureninsyra (1,67nM) jämfört med kontroll gruppen (0,97nM).

Sammanfattningsvis visar studiens resultat att CSF-nivåer av Kynurensyra är förhöjda vid Schizofreni, vilket motiverar till nya terapeutiska strategier inriktade på hjärnans kynurensyrasyntes. Studier i djurmodeller indikerar att höga nivåer av Tryptofan undertrycker aggressivt beteende, troligtvis relaterat till ökad central Serotonin tillgänglighet (Erhardt et al., 2001).

Erhardt och medarbetare visade år 2017 att adaptiva och beteendemässiga förändringar i *Kynurenin-3-Monooxygenas* Knockout-möss har relevans för psykotiska störningar (Erhardt et al., 2017) .

Kynurenin-3-monooxygenas omvandlar Kynurenin till 3-hydroxikynurenin som är inblandad i olika psykiatriska störningar. Härvid ökar syntesen av Kynureninsyra, som är en antagonist av både **alfa7-acetylkolin** och **N-acetylkolin-D-aspartatreceptorer**. Hos patienter med psykotiska störningar, inklusive Schizofreni har man observerat förhöjda nivåer av Kynureninsyra i centrala nervsystemet.



I deras studie undersöktes om adaptiva och möjligen regulatoriska förändringar hos *Kmo(-/-)*gen muterade möss med brist på *Kynurenin-3-monoxygenas* var relevanta för Schizofreni studier.

Sammantaget visar deras resultat att elimineringen av *Kmo*-genen hos möss är associerad med flera gen- och funktions-förändringar som verkar efterlikna psykopatologin hos Schizofreni och andra neuropsykiatriska störningar (Erhardt et al., 2017).

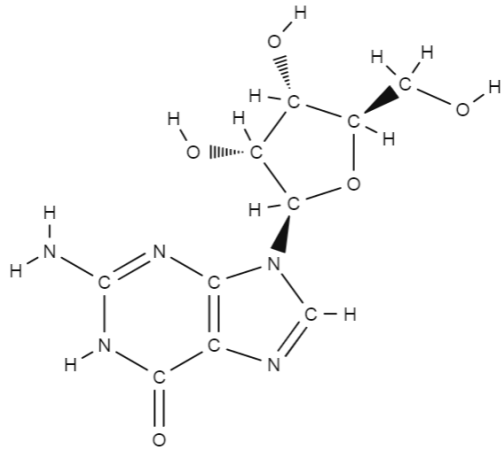
Purinkatabolism hos patienter i första perioden med Schizofreni

Purinkatabolism är en komponent i mitokondriernas homeostatiska respons på oxidativ stress som associeras med Schizofreni patologi.

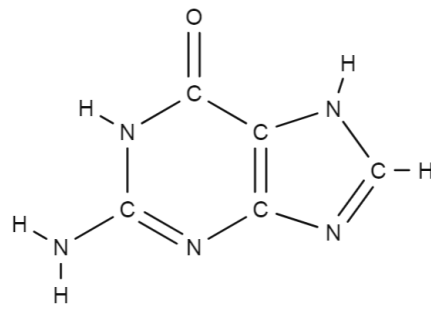
Med hjälp av högtrycksvätskekromatografi i kombination med ett coulometriskt multielektrodsystem jämfördes 6 purinmetaboliter samtidigt i plasma mellan 25 neuroleptika-naiva patienter med Schizofreni(FENNS) och 30 friska kontroller(HC) dels före och dels 4 veckor(4w) efter antipsykotisk behandling. Signifikant högre nivåer av Xantosin(Xant) och lägre nivåer av Guanin(G) sågs vid båda tillfällena i patientgrupperna jämfört med HC (Yao et al., 2010b).

Under purinkatabolism är både omvandlingar av Guanosin(Gr) till Guanin(G) och av Xantosin(Xant) till Xantin(Xan) reversibla.

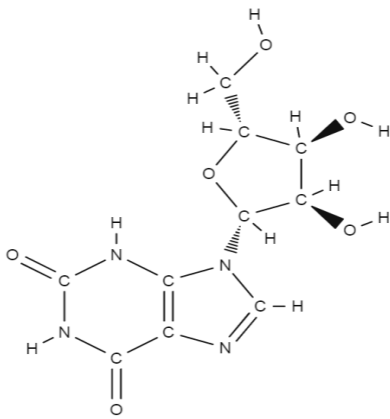
Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4



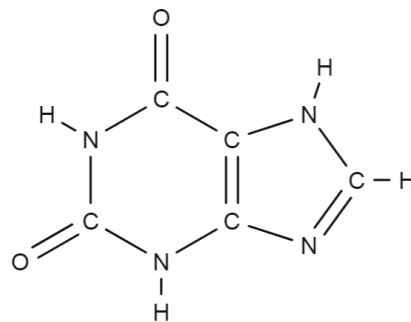
Figur 4-3.12a
Guanosin(Gr) (MolView)



Figur 4-3.12b
Guanin(G) (MolView)



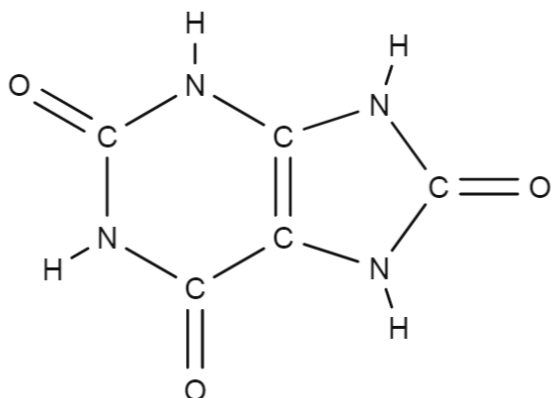
Figur 4-3.13a
Xantosin(Xant) (MolView)



Figur 4-3.13b
Xantin(Xan) (MolView)

Minskade förhållande mellan produkt och prekursor antydde en övergång som var gynnsam för Xant-produktion från Xan, vilket resulterade i minskade Urinsyra(UA)-nivåer i FENNS. Specifikt var det reducerade UA/Gr-förhållandet nästan normaliserat efter 4 veckors antipsykotisk behandling. Dessutom finns det nära korrelerade prekursor- och produktrelationer inom purinvägar. Dock kvarstår vissa av dessa korrelationer över sjukdom eller läkemedelsstatus, medan andra verkar vara förlorade bland FENNS.

Sammantaget tyder dessa resultat på att potentialen för stadig bildning av antioxidant Urinsyra(UA) från purinkatabolism förändras tidigt under sjukdomsförloppet (Yao et al., 2010b).



Figur 4-3.14
Urin syra (eng Uric Acid; UA)
(MolView)

Tryptofanmetaboliter hos patienter med Schizofreni

Både hyper- och hypo-serotonemi är på olika sätt associerade med det longitudinella förloppet av Schizofreni, vilket tyder på en störning i den centrala Serotoninfunktionen (Serotonin är 5-hydroxytryptamin; 5-HT).

Med hjälp av en riktad elektrokemibaserad metabolomikplattform jämfördes metaboliska signaturer bestående av 13 plasmatriptofan (Trp)-metaboliter samtidigt mellan 25 neuroleptikanaiva patienter med första perioden av Schizofreni(FENNS) och 30 friska kontroller(HC). Även metaboliter jämfördes mellan FENNS's utgångsvärden(BL) och fyra veckor(4w) efter antipsykotisk behandling.

Jämfört med HC var kvoterna mellan N-acetylserotonin/Tryptofan och Melatonin/Serotonin högre, och Melatonin/N-acetylserotonin-kvoten var lägre i FENNS-BL. men inte efter behandling. Alla tre grupperna hade mycket signifikanta korrelationer mellan Trp och dess metaboliter: Melatonin, Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin och Tryptamin.

I HC men inte i FENNS-grupperna, var Serotonin starkt korrelerat med Trp, Melatonin, Kynurenin eller Tryptamin, och 5-Hydroxyindolättiksyra (5HIAA) var starkt korrelerat med Trp, Mel, Kynurenin eller 3-hydroxykynurenin.

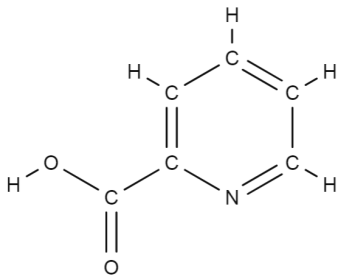
En signifikant skillnad mellan HC och FENNS-BL visades vidare endast för Trp-5HIAA-korrelationen. Således verkar vissa metabolitinteraktioner inom Trp-vägen vara förändrade hos FENNS-BL-patienter. Omvandling av Serotonin till N-acetylserotonin av enzymet *serotonin-N-acetyltransferas* kan uppreglas hos FENNS-patienter, möjligen relaterat till den observerade förändringen i Trp-5HIAA-korrelation. Med tanke på N-acetylserotonin som en potent antioxidant, kan sådana ökning av N-acetylserotonin vara ett kompenserande svar på ökad oxidativ stress, inblandad i patogenesen av Schizofreni (Yao et al., 2010a).

Schizofreni aktiverar tryptofankatabolit (TRYCAT)-vägen

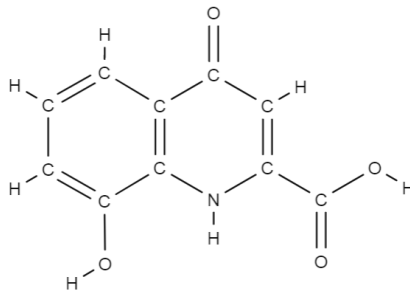
Aktivering av tryptofankatabolit (TRYCAT)-vägen tycks vara involverad i patofysiologin för Schizofreni. Dock råder ovisshet om aktivering av TRYCAT-vägen är associerad med Schizofreni som involverar symptom enligt *Schema for the Deficit Syndrome* (SDS).

SDS är en utvecklingsstörning som särskilt kännetecknas av ihållande symptom på ouppmärksamhet (såsom distraherande, glömska eller desorganisering) eller av symptom på hyperaktivitet, impulsivitet och rastlöshet. Dessa symptom orsakas inte av någon annan allvarlig underliggande fysisk eller psykisk störning.

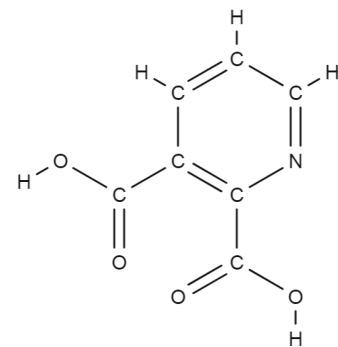
Kanchanatawan och medarbetare mätte IgA-svar på TRYCAT, nämligen Kinolinsyra, Pikolinsyra, Kynurensyra, Xanturensyra och Antranilsyra och 3-Hydroxyl-kynurenin. Deras mätningar visade att Schizofreni symptom är associerade med mucosa-associerad aktivering av tryptofankatabolit (TRYCAT)-vägen med mycket specifik ökning av IgA-svar riktade mot Pikolinsyra, Xanturensyra och Kinolinsyra (Kanchanatawan et al., 2018).



Figur 4-3.15a
Pikolinsyra



Figur 4-3.15b
Xanturensyra



Figur 4-3.15c
Kinolinsyra

Deras studie genomfördes med 40 SDS-Schizofrena patienter och 40 Schizofrenipatienter utan SDS symptom definierat enligt *Schema for the Deficit Syndrome* (SDS) samt 40 friska kontroller.

Patienter med primär SDS-Schizofreni åtföljs av en aktiverad TRYCAT-väg jämfört med Schizofreni-patienter utan SDS och kontroller.

SDS-Schizofreni patienter visar ökade IgA-svar på skadliga (neuro toxiska) TRYCATS såsom:

- xanturensyra,
- pikolinsyra
- kinolinsyra och
- 3-OH-kynurenin,

och relativt sänkta IgA-svar på skyddande TRYCATS såsom:

Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4

- kynureninsyra och
- antranilsyra,

jämfört med patienter med Schizofreni utan SDS.

Båda Schizofreniundergrupperna visar ökade IgA-svar på 3-OH-kynurenin jämfört med kontroller.

IgA-svaren på skadliga TRYCATs, men inte skyddande TRYCATs, är signifikant högre hos patienter med SDS-Schizofreni än hos kontroller. De negativa symtomen på Schizofreni är signifikant och positivt associerade med ökade IgA-svar riktade mot pikolinsyra och omvänt med antranilsyra, medan inga signifikanta samband mellan positiva symtom och IgA-svar på TRYCAT hittades.

Sammanfattningsvis kännetecknas primärt SDS-Schizofreni av TRYCAT-vägaktivering som tyder på

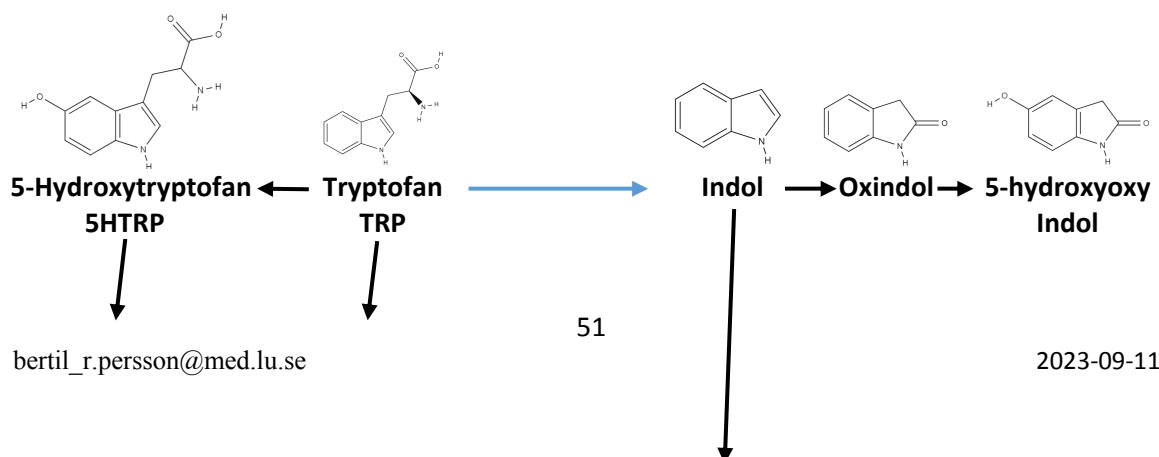
- ökad excitotoxicitet,
- cytotoxicitet och
- neurotoxicitet, såväl som
- inflammation och
- oxidativ stress.

SDS-Schizofreni skiljer sig således från Schizofreni utan SDS genom ett mycket specifikt TRYCAT-mönster

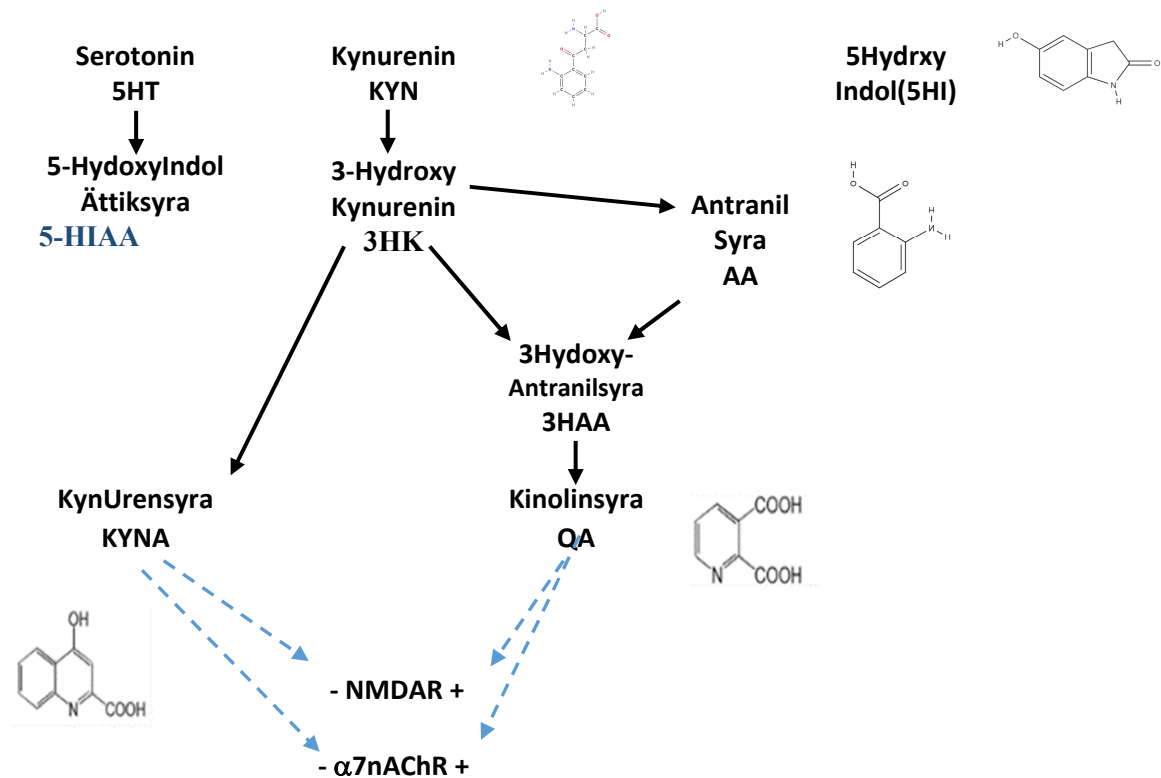
De specifika förändringarna i IgA-svar på TRYCAT ger ytterligare insikt om den biologiska avgränsningen av SDS-Schizofreni kontra Schizofreni utan SDS (Kanchanatawan et al., 2018).

Neuroaktiva metaboliter på tryptofanvägen vid Schizofreni

Ett antal tryptofanmetaboliter som är kända för att vara neuroaktiva har undersökts för deras potentiella samband med kognitiva brister vid Schizofreni. Bland dessa metaboliter är Kynurensyra (KYNA), 5-HydroxyIndol (5-HI) och Kinolinsyra (QUIN)



Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4



Figur 4-3.16

Förkortad tryptofanväg och de förmodade neuroaktiva metabolit effekterna på α 7nAChR och NMDAR.

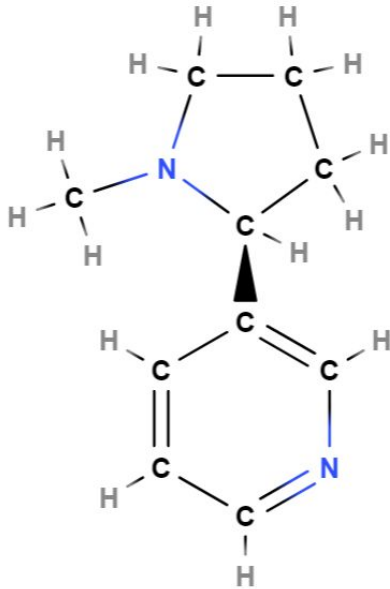
Prickad linje avser hypotetiska effekter baserade på prekliniska data. Positiva tecken visar agonisteffekten och negativa tecken visar antagonisteffekt (Huang et al., 2021).

Dessa metaboliter verkar med olika effekter på α -7nikotin-acetyl-kolin receptorn (α 7nAChR) och/eller N-metyl-D- aspartatreceptorn (NMDAR).

KYNA tros bidra till kognitiv försämring vid Schizofreni, medan QA som är en α 7nikotin agonist verkar ha positiva effekter på neurokognition hos personer med Schizofreni (Olincy et al., 2006).

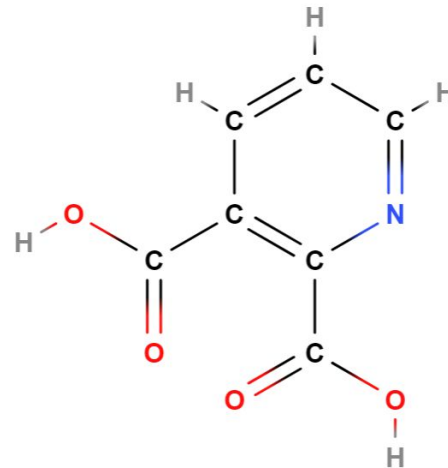
α 7nikotin-acetylkolin-receptor-genen, CHRNA7, är associerad med genetisk överföring av Schizofreni och relaterade kognitiva och neurofysiologiska sensoriska gatingbrister. Kognitiv dysfunktion är ansvarig för betydande psykosocial funktionsnedsättning vid Schizofreni.

Nikotin, som är en lågpotent agonist för α 7nAChR-receptorn, har vissa positiva effekter på neurofysiologiska och neurokognitiva brister associerade med Schizofreni, vilket tyder på att mer effektiv receptoraktivering på ett meningsfullt sätt kan förbättra kognitionen vid Schizofreni (Olincy et al., 2006).



Figur 4-3.17a

Nikotin en nikotin-acetylkolin receptor agonist. (Moleview)



Figur 4-3.17b

Kinolinsyra (eng. Quinolinic acid) har en roll som en NMDA- och α 7nAChR-receptoragonist. (Moleview)

Studien av tryptofanmetaboliter omfattade 195 patienter med Schizofreni och 170 friska kontroller hos vilka det med hjälp av vätskekromatografi-tandem masspektrometri mättes serumnivåer av

- Kynurensyra(KYNA),
- 5-hydroxyindol(5-HI) och
- kinolinsyra(QUIN)

Resultaten indikerar att patienter med Schizofreni jämfört med kontroller hade signifikant lägre serum-Kynurensyra(KYNA) (Huang et al., 2021).

Kynurenin metaboliter och grå substans(GMV) i kortex vid Schizofreni

Zhou, och medarbetare mätte plasmanivåerna av Kynurenin metaboliter med vätske-kromatografi-tandem-mass-spektrometri hos 41 patienter med Schizofreni och 60 friska kontroller. Motsvarande volymer av grå substans(GMV) i kortex mättes med magnetisk resonans hjärn-abbildning (MRI) (Zhou et al., 2022).

Resultaten av plasma analyserna visade inga statistiskt signifikanta koncentrationer av kynurenin (KYN), Tryptofan(TRP) och KYNA/TRP. Däremot var Kynurensyra (KYNA) och KYNA/KYN-förhållandet signifikant högre hos patienter med Schizofreni jämfört med friska kontroller.

Spearman's tester visade negativt korrelation mellan resultaten av mätningar av grå substans volym(GMV) i cortex och KYN-koncentrationer samt KYN/TRP förhållandet i plasma hos Schizofreni-patienter (Zhou et al., 2022).

Kynurenin-syra(KYNA) och behandlings-resistent Schizofreni

Huang, och medarbetare rapporterade år 2022 resultaten från en studie av Kynurenin-syra(KYNA) nivåer relaterade till förstora*d choroid plexus* och svårighetsgraden av kliniska fenotyper vid behandlings-resistent Schizofreni (Huang et al., 2022).

I studien inkluderades 66 friska kontroller(HC), 53 patienter med behandlings-resistent Schizofreni(TRS) och 46 med icke behandlings-resistent Schizofreni(NTRS).

Nivåer av Kynurenin-syra(KYNA) mättes med vätskekromatografi-tandem masspektrometri Med magnetisk resonanstomografi mättes volymen av *plexus choroideus* och kognitiva funktioner med MATRICS Consensus Cognitive Battery(MCCB). TRS-gruppen hade signifikant högre saliv-KYNA-nivåer än NTRS-gruppen som i sin tur hade högre saliv-KYNA än HC.

Högre saliv-KYNA-nivåer hos TRS-patienter var också associerade med

- större volym av *plexus choroid*, ($r=0,48$)
- lägre uppmärksamhet/vaktsamhet, ($r = -0,44$),
- lägreverbal inläring, ($r = -0,44$),
- lägre total MCCB-poäng; ($r = -0,42$),
- högre total PANSS-poäng ($r = 0,48$).

Förstora*d choroidplexus* relaterade också till

- sämre uppmärksamhet/vaktsamhet ($r = -0,39$),
- sämre verbal inläring ($r = -0,55$),
- lägre total MCCB-poäng ($r = -0,41$) och
- ökade kliniska symptom ($r = 0,48$) endast hos TRS-patienter.

Resultaten indikerar att förhöjda saliv-nivåer av Kynurenin-syra(KYNA) och tillhörande förstoring av *choroid plexus* är kliniskt relevanta indikatorer på behandlings-resistent Schizofreni(TRS), där saliv-KYNA är särskilt värdefull som en perifer markör (Huang et al., 2022).

Deras resultat indikerar också att patienter med TRS hade ett signifikant högre Serotonin(5-HT) till Tryptofan(TRP) förhållande i serum än patienter med NTRS (Huang et al., 2022).

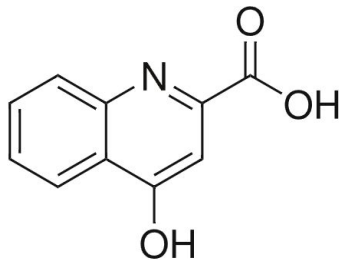
De två grupperna skiljde sig dock inte åt i nivåer av metaboliter i Kynurenin vägen. Dessutom var 5-HT/TRP förhållandet positivt korrelerat med oorganiserade symptom vid TRS ($r = 0,59$) och negativt korrelerade med siffersekvenserings testresultat ($r = -0,34$). Hos patienter med TRS var 5-HT/TRP starkt kopplat till den högra supramarginala cortex.

Dessa korrelationer var dock obetydliga bland patienter utan TRS och friska kontroller (Huang et al., 2022).

Kynureninmetaboliter i plasma vid oral administrering Tryptofan

Sathyasaikumar och medarbetare rapporterade år 2022 om plasmanivåer av Kynurenin(KYN), Kynuren-syra(KYNA) och 5-Hydroxy-indol-ättiksyra vid en oral administrering av 6 g Tryptofan till friska kontroller och personer med Schizofreni (Sathyasaikumar et al., 2022).

Tryptofan metabolism via kynurenin-vägen (se figur 4-3.3) till Kynurenin (KYN) som sedan omvandlas till flera neuroaktiva föreningar, inklusive Kynureninsyra(KYNA), som är förhöjd i hjärnan och cerebrospinalvätskan hos personer med Schizofreni (SZ) och kan bidra till kognitiva abnormiteter hos patienter.

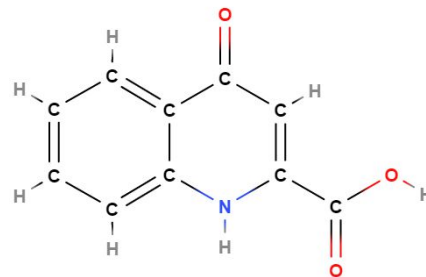


Figur 4-2.18a

Kynurenin syra (KYNA)

Wikipedia.

https://en.wikipedia.org/wiki/Kynurenic_acid



Figur 4-2.18a

Kynurensyra(KA)

(Moleview)

En liten del av Tryptofan metaboliseras till Serotonin och vidare till 5-hydroxyindolättiksyra(5-HIAA) (se Figur 4-3.5). Tryptofan metabolism via kynurenin-vägen påverkas lätt av immunstimulering.

Sathyasaikumar's studie omfattade 22 deltagare med Schizofreni och 16 friska kontroller (HC) med en placebokontrollerad, dubbelblind crossover-design. De undersökte hur en oral administrering av 6 g Tryptofan påverkade perifera koncentrationer av Kynurenin(KYNA), 5-Hydroxy-indol-ättiksyra(5-HIAA), och dessutom cytokinerna interferon- γ , TNF- α och Interleukin-6.

Resultaten visade att 240 min efter Tryptofan administreringen höjdes nivåerna av Kynurenin(KYN) mer än 20-faldigt, Kynureninsyra(KYNA) 130-faldigt, och 5-HIAA 1,5-faldigt.

Enligt multivariat analys skilde sig varken baslinjenivåer eller de stimulerande effekterna av Tryptofan(TRP) mellan deltagare med Schizofreni och friska kontroller. Dessutom varierade inte basala nivåer av cytokiner mellan grupperna som förblev opåverkade av Tryptofan.

En oral administrering av 6g Tryptofan skulle dock kunna ge information för att bedöma in vivo-effekten av läkemedel som modulerar neosyntesen av KYNA och andra produkter av Tryptofan-nedbrytning (Sathyasaikumar et al., 2022).

Kynurenin metaboliter hos personer med Schizofreni

Plasmanivåerna av Kynurenin metaboliter(KM) mättes med vätskekromatografi-tandem-mass-spektrometri hos 41 patienter med Schizofreni och 60 friska kontroller. Med magnetisk resonans avbildning (MRI) mättes motsvarande volymer av grå substans(GMV) i cortex (Zhou et al., 2022).

Resultaten hos patienter med Schizofreni jämfört med friska kontroller, visade inga statistiskt signifikanta(alla $p > 0,05$) avvikelser i koncentrationer av:

- kynurenin (KYN),
- tryptofan (TRP) och
- KYNA/TRP förhållandet

Men signifikant högre($p < 0,05$) koncentrationer av

- kynurensyra (KYNA) och
- KYNA/KYN-förhållandet

Dessutom var KYN-koncentrationer hos Schizofreni-patienter negativt korrelerad med GMV i det vänstra främre cingulatbältet och KYN/TRP var negativt korrelerad med GMV..

Sammanfattningsvis indikerar studiens resultat att det finns ett negativt samband mellan volymen av grå substans(GMV) och plasmanivåerna av Kynurenin och Tryptofan (KYN/TRP och KYN) vid Schizofreni (Zhou et al., 2022).

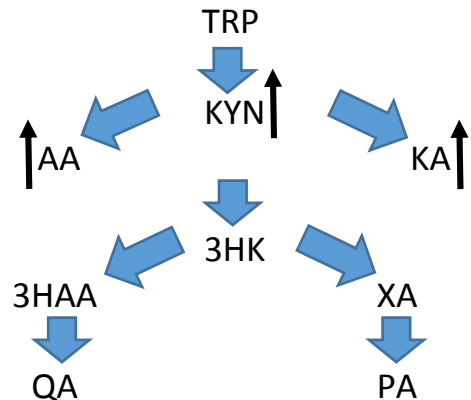
Tryptofan kataboliter i CNS, serum- och plasma kompartment

Resultaten av denna meta-studie inkluderade 61 studier omfattande 2813 patienter och 2948 friska kontroller visade en signifikant ökning av Kynurenin till Tryptofan förhållandet i CNS i patientgruppen (Almulla et al., 2022).

Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4

Det fanns emellertid inga signifikanta indikationer på ökning av neurotoxiska effekter baserade på Tryptofan metaboliter i samband med Schizofreni.

- Tryptofan(TRP)
- Kynurenin(KYN),
- Kynurensyra(KA)
- 3-Hydroxykynurenin(3HK),
- pikolinsyra, (PA)
- xanturensyra (XA)och
- kinolinsyra (QA).
- AntranilSyra (AA)



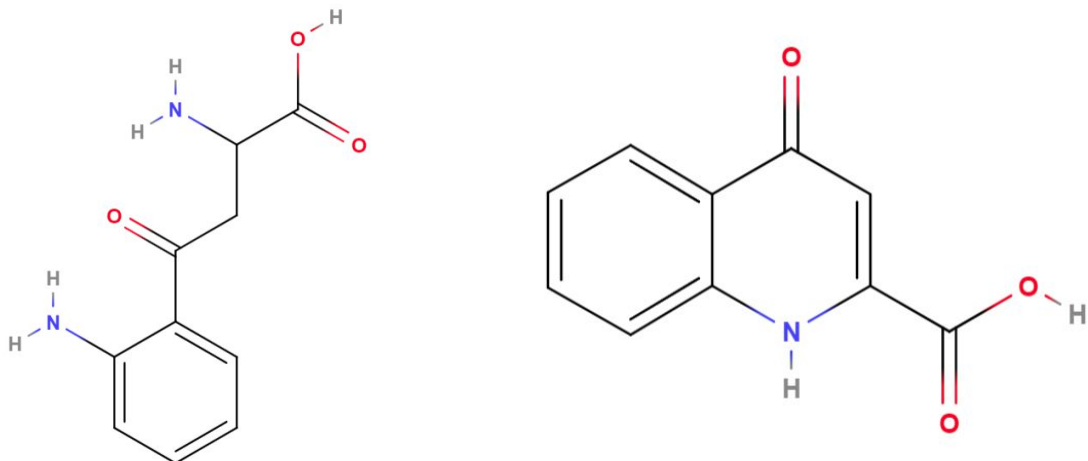
Figur 4-3.19

Sammanfattning av resultaten från den aktuella metaanalysen (Almulla et al., 2022).

Schizofreni åtföljs av ökad IDO-aktivitet i CNS med minskad aktivitet av enzymet *Kynurenine-3-monooxygenase*(KMO) och en förskjutning mot produktion av Kynuren-syra (KA), i CNS.

Figur 4-3.19 visar på att ökad IDO och minskad KMO-aktivitet åtföljer Schizofreni, vilket visar att TRYCAT-vägens första del är aktiverad. Detta leder till ökad Kynuren-syra(KA)-produktion i CNS, vilket förbättrar neuroskydd, antioxidantskydd och ”*Chronic Inflammatory Response Syndrome*”(CIRS)-aktiviteter, samt ökad Antranil-syra(AA)-produktion, vilket kan minska neurotoxiska TRYCATs som QA och PA.

Schizofreni orsakar ingen nämnvärd ökning i neurotoxiska TRYCAT. Endast serum-KYN/TRP-förhållandet verkar vara kopplat till ökade KYN-nivåer och IDO-aktivitet i CNS.



Figur 4-3.20a Kynurenin(KYN)

Figur 4-3.20b Kynuren-syra (KA) (Moleview)

Kynurenin(KYN) är en keton och Alanin molekyl $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$ där en av metylvätena är substituerad med en 2-aminobensoylgrupp. Kynuren-syra (KA), är en G-protein-kopplad receptoragonist, NMDA-receptor antagonist, nikotin antagonist och en neuroprotektor.

Perifera blodnivåer av TRYCAT skiljer sig emellertid från CNS-fynd med undantag för en måttlig ökning av serum-IDO-aktivitet. (Almulla et al., 2022)

De andra TRYCAT-nivåerna i det perifera blodet har ingen diagnostisk betydelse. Gen TRYCATs profil som etablerats hos Schizofreni-patienter är övervägande neuroprotektiv (ökad KA och AA) och bör övervägas utöver CIRS-anti-inflammatoriska och antioxidant egenskaper.

Sammantaget finns det inga bevis för att TRYCAT-associerad neurotoxicitet orsakar Schizofreni (Almulla et al., 2022).

Kynurenin-vägens koppling till psykiatrisk sjukdom.

Tryptofan är en essentiell aminosyra som absorberas av tarmen beroende på en homeostatisk mikrobiom. Upp till 95 % av obundet tryptofan omvandlas till tryptofankataboliter(TRYCAT) genom kynureninsystemet.

Sales och medarbetares meta-analys undersökte hur tryptofans kataboliska vägar förändras vid depression och Schizofreni (Sales et al., 2023). Resultaten indikerar att patienter med depression visar jämfört med friska kontroller lägre nivåer av Tryptofan och en måttlig ökning av kynurenin/tryptofan-förhållanden men inga skillnader i Kynurenin.

Medan patienter med Schizofreni visar jämfört med friska kontroller skillnader hos Tryptofan metaboliter vilket i slutändan kan påverka glutamat-ergisk neurotransmission via N-metyl-D-aspartat och α -7nikotin receptorer (Sales et al., 2023).

Metabolt syndrom vid Schizofreni i den nationella FACE-SZ-kohorten

Metaboliskt-syndrom(MetS) utgör en omfattande hälsoepidemi i västerlandets länder. Patienter med Schizofreni är en särskilt utsatt på grund av livsstil, psykisk ohälsa och behandlingsfaktorer.

Hjärnavbildning vid Schizofreni. De1 4

Godin och medarbetare presenterade 2023 resultaten av en studie som syftat till att under 3 år fastställa MetS-incidens och prediktorer vid Schizofreni hos deltagare vid 10 nationella specialist centra för psykiatri (Godin et al., 2023).

Bland de 512 deltagarna som följdes upp i 3 år hade 77,9 % minst en metabolisk störning. Medan 27,5 % hade redan MetS och exkluderades därför från analyserna. Bland resten av de 371 deltagarna med en genomsnittlig sjukdomslängd på 10 år var 273 män. I denna grupp hade efter 3 år incidensen för MetS-incidensen höjts till

23,6 % hos tobaksrökare,

29,4 % hos deltagare som fick antidepressiva läkemedel och

42,0 % hade två metaboliska störningar

Multivariata analyser bekräftade att tobaksrökning och konsumtion av antidepressiva medel var oberoende prediktorer för MetS.

Förskrivning av antidepressiva läkemedel medförde mer specifikt ökade lipidrubbnings och *Paroxetin* var associerat med den högsta risken för MetS-debut. Trots årtionden av ansträngningar för att förebygga MetS har nästan 80 % av patienter med Schizofreni minst en metabolisk störning och risken att utveckla MetS efter tre år är fortfarande extremt hög.

Dessa resultat är ett larm för att prioritera MetS-prevention och forskning inom Schizofreni och Godin och medarbetare listar följande insatser som aktivt bör främjas i klinisk praxis:

- främjande av tobaksavvänjning,
- undvikande av antidepressiva medel med hög risk för ökad MetS och
- främjande av fysisk aktivitet bör främjas mer aktivt.

Dessutom listas några insatser som bör främjas mer aktivt hos Schizofreni patienter:

- tidig förskrivning av omega 3-fettsyror och
- förskrivning av viktminskningsmediciner (metformin och topiramid),
- förskrivning av specifika metabola läkemedel (statin och fenofibrat),
- kirurgisk minskning av fettvävnad och
- mikrobiota-orienterade behandlingar.

(Godin et al., 2023).

Tarm-mikrobiotan och impulsivt och våldsamt beteende

Langmajerová och medarbetare presenterade 2023 en sammanfattning omfattande 21 studier av vuxna och barn med impulsivt och/eller våldsamt beteende med bedömning tarm-mikrobiotans sammansättning hos deltagarna. Även information om förlossningsläge, spädbarns matningsläge eller tidig antibiotikaexponering beaktades (Langmajerová et al., 2023).

Två studier rapporterade data om patienter med Schizofreni med våldsamt beteende, medan 19 studier rapporterade data om patienter med ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).

Resultaten visade att flera bakteriella taxa associerade med ADHD-symptomatologi och med våldsamt beteende hos patienter med Schizofreni. Inget samband hittades mellan förlossningsläge och impulsivt beteende, och inte heller några artiklar relaterade spädbarnsmatningsläge till våldsamt mänskligt beteende.

De studier som undersökte tidig antibiotikaexponering gav tvetydiga resultat. Heterogeniteten i data och de olika metoderna i de inkluderade studierna begränsade resultatens externa validitet. Deras studie avslöjade stora brister i kunskapen om kopplingar mellan tarmmikrobiomet och extrema beteende mönster. Dock visar studien indikationer på att:

- Impulsivt och våldsamt beteende är förknippat med förändrad Serotonin metabolism.
- Tarm-mikrobiomet kan kontrollera värdens tryptofan-metabolism.
- Tarm-mikrobiomet spelar en roll i våldsamt beteende.
- Det finns behov av fler studier som bedömer sambanden mellan tarm-mikrobiomet och våldamt beteende

(Langmajerová et al., 2023).

4-3.8 Presentation om hjärnavbildning och Kynureninvägen

Tidigare studier har visat att en obalans i Kynurenin(KYN) vägen är en viktig patofysiologisk mekanism för både depression Schizofreni. Flera studier har emellertid rapporterat inkonsekventa resultat om att en obalans i KYN-vägen och dess metaboliter är associerad med abnormiteter i cerebral struktur och funktion vid depression.

Wang och medarbetare publicerade 2023 en systematisk genomgång av neuroimaging studier av associationer mellan kynureninvägen och hjärnavbildning hos patienter med allvarlig depressiv sjukdom (Wang et al., 2023).

Hjärnavbildning vid Schizofreni. De1 4

Deras översyn omfattade totalt 22 neuroimaging studier och resultaten visar på samband mellan KYN-vägen och avbildning av hjärnan hos patienter med MDD-depression.

De neuroavbildnings modaliteter som användes i studierna inkluderade:

- strukturell magnetisk resonanstomografi (MRIs),
- diffusionstensoravbildning (DTI),
- funktionell *f*MRI,
- magnetisk resonansspektroskopi(MRS),
- arteriell spin-märkning och
- positronemissionstomografi(PET).

Resultaten avslöjade att en obalans i KYN-vägen var associerad med strukturella och funktionella abnormiteter i flera hjärnregioner hos patienter med MDD depression.

De hjärnregioner som oftast associerades med en obalans i Kynurenin(KYN) -vägen var:

- kortikala regioner
 - främre cingulate cortex
 - orbitofrontal cortex
- subkortikala regioner
 - striatum,
 - thalamus
 - amygdala
- vita substansfibrer
 - inre kapsel
 - vänster övre
 - längsgående området.

Studien ger robusta indikationer på att cerebrala abnormiteter associerade med KYN-vägen kan vara de underliggande patofysiologiska mekanismerna för MDD-depression. Framtida prospektiva studier behövs för att ytterligare belysa orsakssambanden mellan den obalanserade KYN-vägen och cerebrala abnormiteter hos patienter med såväl MDD-depression (Wang et al., 2023) som Schizofreni (ff. anm.).

4-3.9 Sammanfattning TRYCAT och Schizofreni

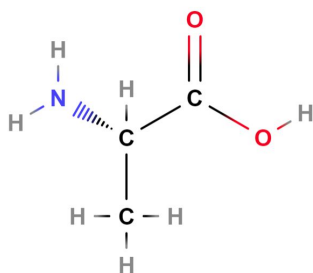
Tryptofan katabolism(TRYCAT)

Tryptofan

Tryptofan är en av de essentiella aminosyror, som kroppen inte själv kan tillverka, och som därför måste tillföras genom födoIntag. +

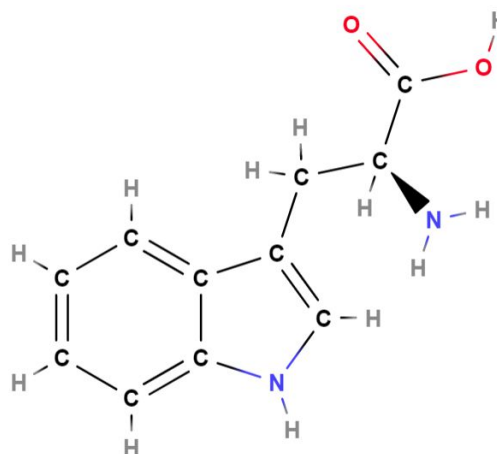
Den karakteriseras av aminosyran Alanin som är bunden till en indol-grupp och identifieras med det genetiska kodonet är UGG.

I blodet är Tryptofan bundet till blodalbumin.



Figur 4-3.21a

Alanin, är en α -aminosyra (2-aminopropansyra) som används i biosyntesen av proteiner (MolView)

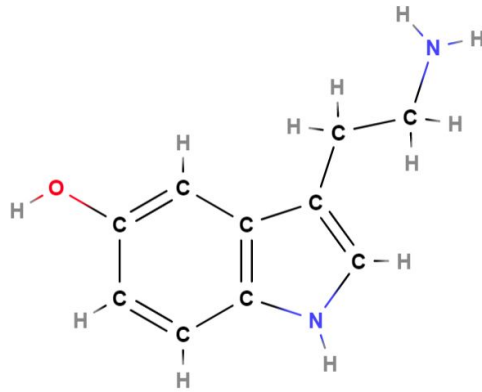


Figur 4-3.21b

Hos Tryptofan har ett av metylvätena i alanin substituerats med en Indol (MolView)

Serotonin-vägen

I Serotonin-vägen omvandlas Tryptofan(TPH) först till 5-Hydroxytryptofan(5-HTP) av enzymet TPH1 i enterokromaffin celler eller TPH2 i enteriska eller centrala neuroner. 5-Hydroxytryptofan dekarboxyleras sedan för att bilda 5-Hydroxy-Tryptamin vilket är ekvivalent med Serotonin(5HT).

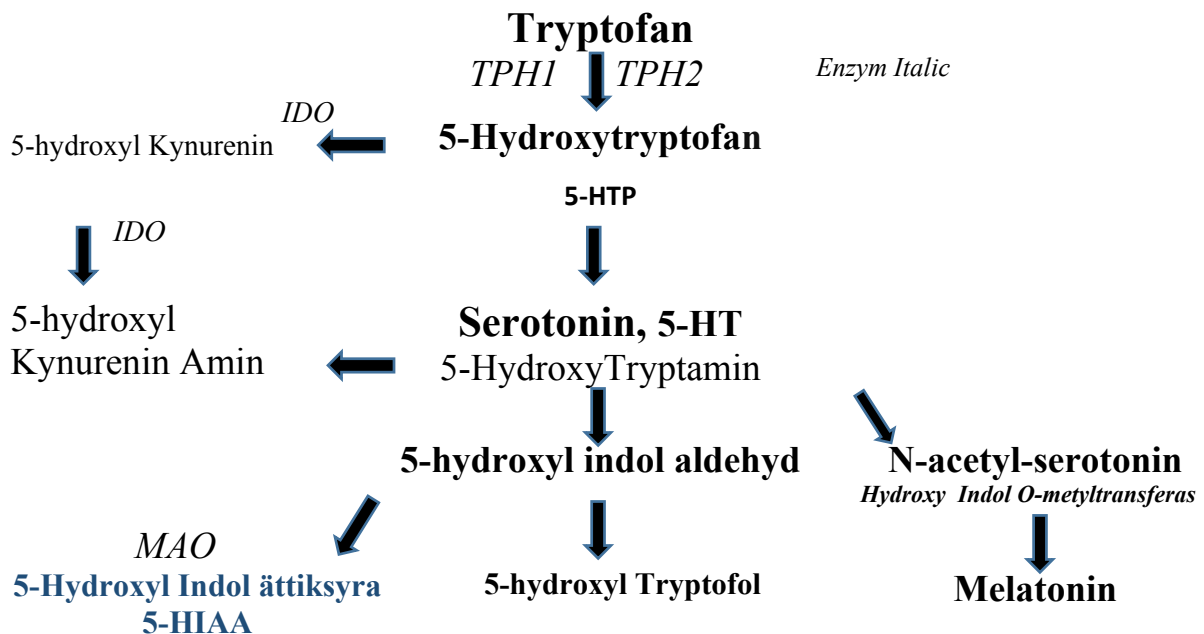


Figur 4-3.22

Serotonin(5-HT)
5-HydroxyTryptamin
(MolView)

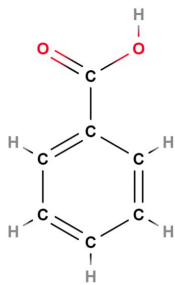
Serotonin(5HT) kan metaboliseras ytterligare för att bilda Melatonin, eller brytas ned av MAO till 5-Hydroxyl-Indol-ättiksyra(5-HIAA), som utsöndras i urinen.

Figur 4-3.23 Omvandlingen av Tryptofan via Serotonin-vägen

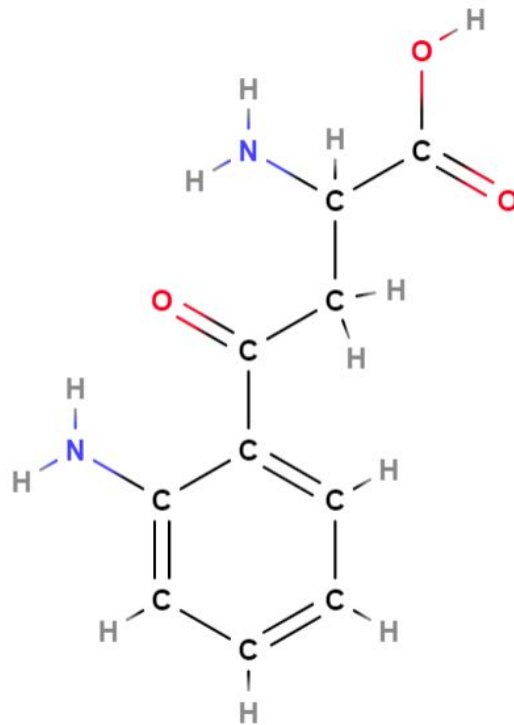


Kynurenin-vägen

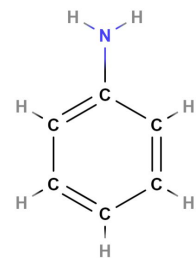
I Kynurenin-vägen sker 90 % av Tryptofan nedbrytningen genom konvertering till Kynurenin via enzymet Tryptofan2,3-dioxygenas(TDO) i levern. De återstående 10% av nedbrytningen till Kynurenin sker av enzymet Indolamin2,3-dioxygenas(IDO) i hjärnan, GI tarmkanalen och levern.



Figur 4-3.24a
Bensoesyra



Figur 4-3.24b
Kynurenin (MolView)



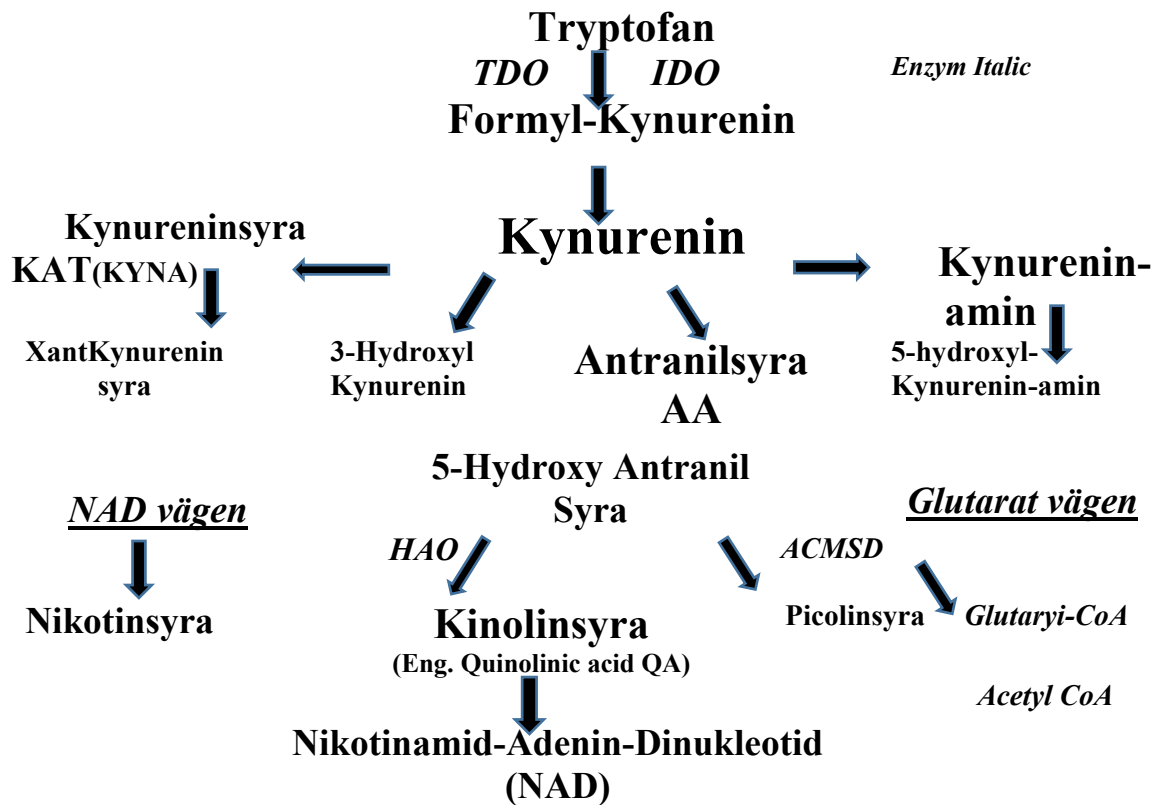
Figur 4-3.24c
Anilin

Kynurenin är uppbyggt från Alanin där ett av metylvätena är substituerat med en 2-aminobensoylgrupp. Kynurenin kan också betraktas som anilin, substituerad med en keton och en alfa-aminosyra som Alanin. Kynurenin är en metabolit av Tryptofan som metaboliseras till Kynureninsyra av Kynurenine-Amino-Transferas(KAT) isozymer.

Kynurenin metaboliseras till Kinolinsyra (eng. Quinolinic acid QA), som som är neurotoxisk. Kinolinsyra omvandlas till Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) som är ett koenzym centralt för metabolismen. NAD finns i två former: en oxiderad förkortad som NAD⁺ och en reducerad form NADH (H för väte).

Alternativt omvandlas Kynurenin till *3-Hydroxykynurenine*(3-HK) och därefter till Xanturensyra(XA) (se formler i APPENDIX).

Figur 4-3.25 Omvandlingen av Tryptofan via Kynurenin-vägen



Tarm-mikrob vägen

Mikrober i tarmen uttrycker olika enzymer som metaboliserar Tryptofan till Indol och indolderivat.

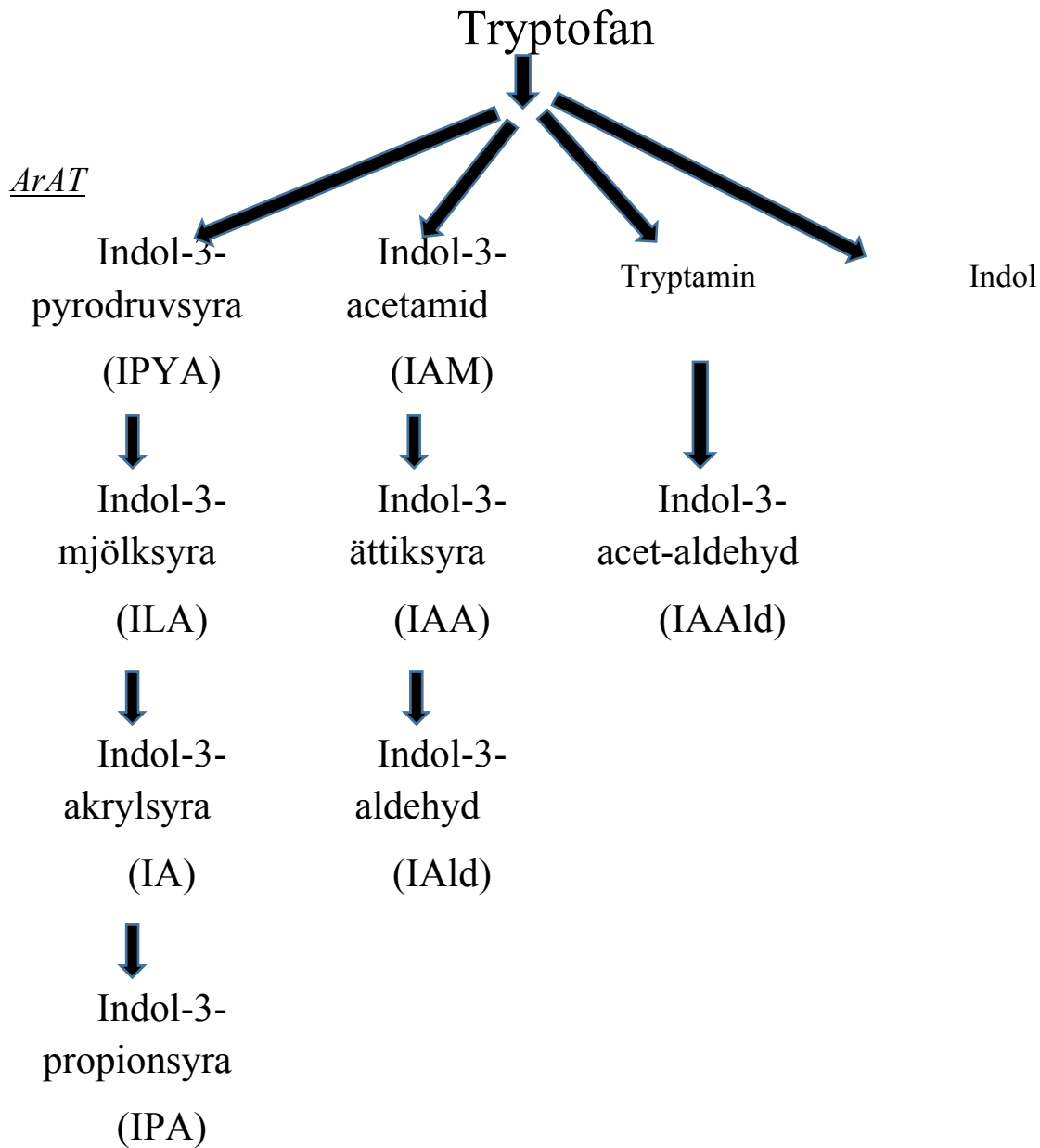
Konvertering av Tryptofan(TPH) till Indol-3-propionsyra(IPA) sker initialt genom att enzymet *Aromatisk-Aminosyra-dekarboxylas*(ArAT) och bildar indol-3-pyrodruvsyra(IPYA), som sedan omvandlas till Indol-3-mjölksyra(ILA) och Indol-3-akrylsyra(IA) innan omvandlingen till Indol-3-propionsyra(IPA).

Genom andra Tryptofan nedbrytande enzymer kan Indol-3-acetamid(IAM) omvandlas till indol-3-ättiksyra(IAA) och därefter till indol-3-aldehyd(IAlD).

Indol-3-acet-aldehyd(IAlD), som bildas av Tryptamin kan också omvandlas till Indol-3-ättiksyra(IAA) och därefter till Indol-3-aldehyd(IAlD).

Mikrober kan också konvertera Tryptofan(TPH) direkt till Indol.

Figur 4-3.26 Omvandlingen av Tryptofan via tarm-mikrob-vägen



I tarmens enterokromaffin celler(ECs) frisätts Tryptofan(TPH) oförändrat till blod cirkulationen, där det bryts ned i levern och andra perifera vävnader till Kynurenin och dess metaboliter.

Eller så omvandlas det till Serotonin(5-HT) i ECs via enzymet *tryptofanhydroxylas-1* (TPH1). Fritt Tryptofan(TPH) transporteras över blod-hjärnbarriären(BBB) till astrocyter via enzymet Lat-1 (*large neutral aminosyratransportör*). I neuroner och Glia omvandlas Tryptofan(TPH) till Serotonin via TPH2, eller kataboliseras via Kynureninets nedbrytningsväg till

Kynurensyra. Det mesta av hjärnans Kinolinsyra härrör från Tryptofan(TPH)-katabolism i mikroglia (Roth et al., 2021).

Kost-intag och absorption av Tryptofan

Tryptofan krävs för biosyntesen av 5-Hydroxy-Tryptamin(Serotonin), och tillgängligheten av Tryptofan i blodet är kopplad till dess koncentration i hjärnan, eftersom Tryptofan kan passera blod-hjärnbarriären.

Tryptofan transporteras in i hjärnan från cirkulerande albuminbundet tryptofan via en dissociations mekanism (Pardridge and Fierer, 1990). I tallkottkörteln, omvandlas Tryptofan till Serotonin(5-HT) av enzymen *Tryptofan-hydroxylas* respektive *5-HTP-dekarboxylas* i närvaro av pyridoxalfosfat, härlett från vitamin B6 (Shabbir et al., 2013).

Serotonin kataboliseras alternativt av monoaminoxidas (MAO) till 5-hydroxiindolacetaldehyd och vidare genom aldehyd-dehydrogenas till 5-hydroxyindol-ättiksyra (5-HIAA) som utsöndras i urinen (Keszthelyi et al., 2009).

Bröstmjolk är den enda källan till den essentiella aminosyran Tryptofan hos spädbarn som ammas. Låga nivåer av Tryptofan i bröstmjölken kan sålunda ha konsekvenser för den neurologiska utvecklingen hos för tidigt födda barn (O'Rourke et al., 2018). Sambandet mellan prenatal infektion och immunaktivering hos modern under graviditeten diskuteras också som en möjlig riskfaktor för utveckling av Schizofreni-liknande beteenden hos barnet (Canetta and Brown, 2012, Talukdar et al., 2021).

Ruddik visade att förändrad Kynurenin metabolism kan påverka i patofysiologin för tillstånd såsom Huntingtons sjukdom och Alzheimers sjukdom (Ruddick et al., 2006).

Hjärna-tarm axeln utgör ett dubbelriktat kommunikationssystem mellan det centrala nervsystemet och mag-tarmkanalen. Terapeutisk påverka av tarm-mikrobiotan kan vara en möjlig behandlings strategi för Serotonin relaterade sjukdomar i både hjärnan och tarmsystemet (O'Mahony et al., 2015).

Tryptofan-metabolism (TRYCAT) och Schizofreni

Banki visade att suicidala patienter särskilt de som använde våldsamma metoder, tenderade att i sin cerebrospinalvätska(CSF) ha lägre nivåer av 5-hydroxy-indolättiksyra (5-HIAA) men inte homovanillinsyra (Bánki and Arató, 1983).

CSF-nivåer av Kynurensyra är förhöjda vid Schizofreni, vilket motiverar till nya terapeutiska strategier inriktade på hjärnans kynurensyrasyntes. Studier i djurmodeller indikerar att höga nivåer av Tryptofan undertrycker aggressivt beteende, troligtvis relaterat till ökad central Serotonin tillgänglighet (Erhardt et al., 2001).

Andra resultat visar att potentialen för bildning av antioxidant Urinsyra(UA) från purinkatabolismen förändras tidigt under sjukdomsförloppet (Yao et al., 2010b).

Aktivering av Tryptofanmetabolismen (TRYCAT)-vägen tycks vara involverad i patofysiologin för Schizofreni. Dock råder ovisshet om aktivering av TRYCAT-vägen är associerad med Schizofreni som involverar symptom enligt *Schema for the Deficit Syndrome* (SDS).

Patienter med primär SDS-Schizofreni åtföljs av en aktiverad TRYCAT-väg jämfört med Schizofreni-patienter utan SDS och kontroller. Sammanfattningsvis kännetecknas primärt SDS-Schizofreni av TRYCAT-vägaktivering som tyder på

- ökad excitotoxicitet,
- cytotoxicitet och
- neurotoxicitet, såväl som
- inflammation och
- oxidativ stress.

SDS-Schizofreni skiljer sig således från Schizofreni utan SDS, genom ett mycket specifikt TRYCAT-mönster

De specifika förändringarna i IgA-svar på TRYCAT ger ytterligare insikt om den biologiska avgränsningen av SDS-Schizofreni kontra Schizofreni utan SDS (Kanchanatawan et al., 2018).

Patienter med Schizofreni rapporterades ha signifikant lägre serum-nivåer av Kynurensyra(KYNA) som dämpar effekten av α -7nikotin-acetyl-kolin receptor (α 7nAChR) och/eller N-metyl-D- aspartatreceptor (NMDAR), två av de receptortyper vars dysfunktion tros bidra till kognitiv försämring vid Schizofreni. (Huang et al., 2021)}.

Zhou och medarbetare mätte plasmanivåerna av Kynurenin metaboliter(KM) med vätske-kromatografi-tandem-mass-spektrometri hos 41 patienter med Schizofreni och 60 friska kontroller. Studiens resultat indikerar att det finns ett negativt samband mellan volymen av grå substans(GMV) och plasmanivåerna av Kynurenine och Tryptofan (KYN/TRP och KYN) vid Schizofreni (Zhou et al., 2022),

Resultaten av en meta-studie inkluderade 61 studier omfattande 2813 patienter och 2948 friska kontroller visade en signifikant ökning av Kynurenin till Tryptofan förhållandet i CNS med undantag för en måttlig ökning av serum-IDO-aktivitet. (Almulla et al., 2022).

Patienter med Schizofreni visar jämfört med friska kontroller signifikanta skillnader för Tryptofan metaboliter i CNS vilket slutligen kan påverka glutamat-ergisk neurotransmission via N-metyl-D-aspartat och α -7 Nikotin receptorer (Sales et al., 2023).

Godin, och medarbetare presenterade 2023 resultaten från en studie av 3-års incidens och prediktorer för att fastställa Metaboliskt-syndrom MetS-incidens och prediktorer för Schizofreni hos deltagare vid 10 nationella specialist centra för psykiatri (Godin et al., 2023)..

Dessa resultat visar på en rad åtgärder för MetS-prevention och forskning inom Schizofreni som bör främjas i klinisk praxis:

- främjande av tobaksavvänjning,
- undvikande av antidepressiva medel med risk för ökad Mets och
- främjande av fysisk aktivitet bör främjas mer aktivt.
- tidig förskrivning av Omega 3-fettsyror och
- viktminskningsmediciner (metformin och topiramid),
- specifika metabola läkemedel (statin och fenofibrat),
- kirurgisk minskning av fettvävnad och
- mikrobiota-orienterade behandlingar.

(Godin et al., 2023).

Langmajerová, och medarbetare sammanfattade 2023 effekter rapporterade i 21 studier av vuxna och barn med impulsivt och/eller våldsamt beteende samt bedömning av deltagarnas tarm-mikrobiotans sammansättning.

Sammanfattningen visar indikationer på att:

- Impulsivt och våldsamt beteende är förknippat med förändrad Serotonin metabolism.
- Tarm-mikrobiomet kan kontrollera värdens tryptofanmetabolism.
- Tarm- mikrobiome spelar en roll i våldsamt beteende.

Det finns emellertid behov av ytterligare studier som bedömer sambanden mellan tarm-mikrobiomet och våldsamt beteende (Langmajerová et al., 2023).

Wang publicerade 2023 en systematisk genomgång av neuroimaging studier av associationer mellan Kynurenin-vägen och hjärnabbildning hos patienter med allvarlig MDD-depressiv sjukdom.

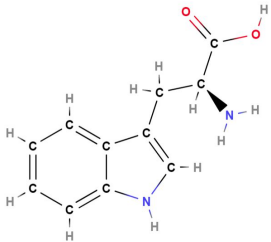
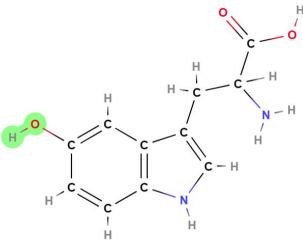
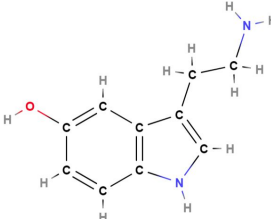
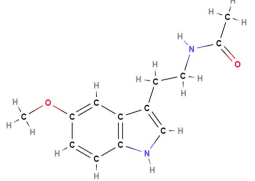
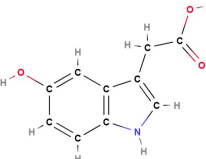
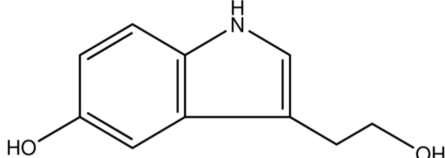
Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del 4

Studien ger robusta indikationer på att cerebrala abnormiteter associerade med Kynurenin-vägen kan vara de underliggande patofysiologiska mekanismerna för MDD. Prospektiva studier behövs emellertid för att ytterligare belysa orsakssambanden mellan den obalanserade Kynurenin-vägen och cerebrala abnormiteter hos patienter med MDD-depression (Wang et al., 2023) såväl som med Schizofreni (ff. anm.).

APPENDIX

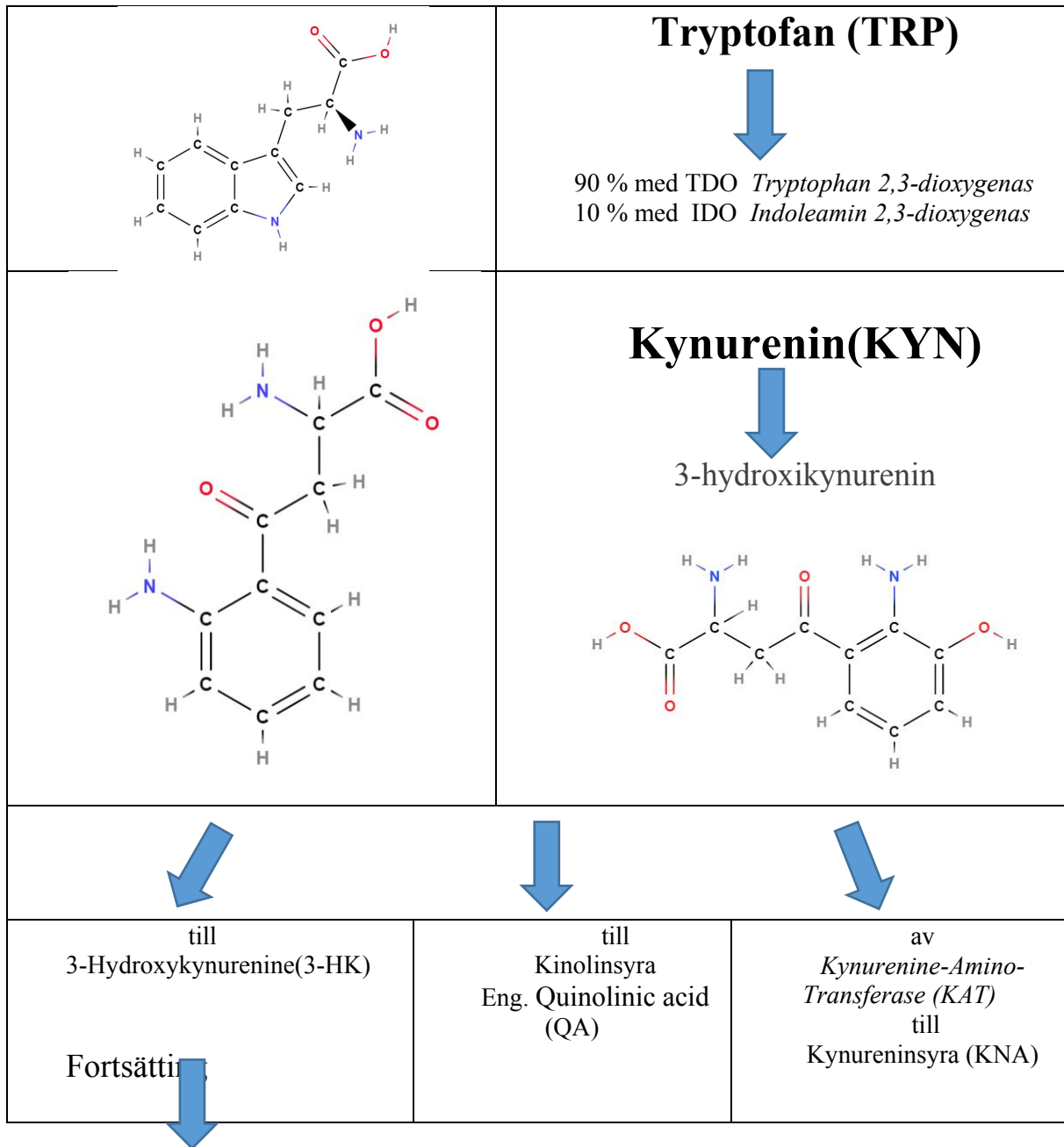
APPENDIX 4-3.1

Omvandlingen av Tryptofan via Serotoninvägen

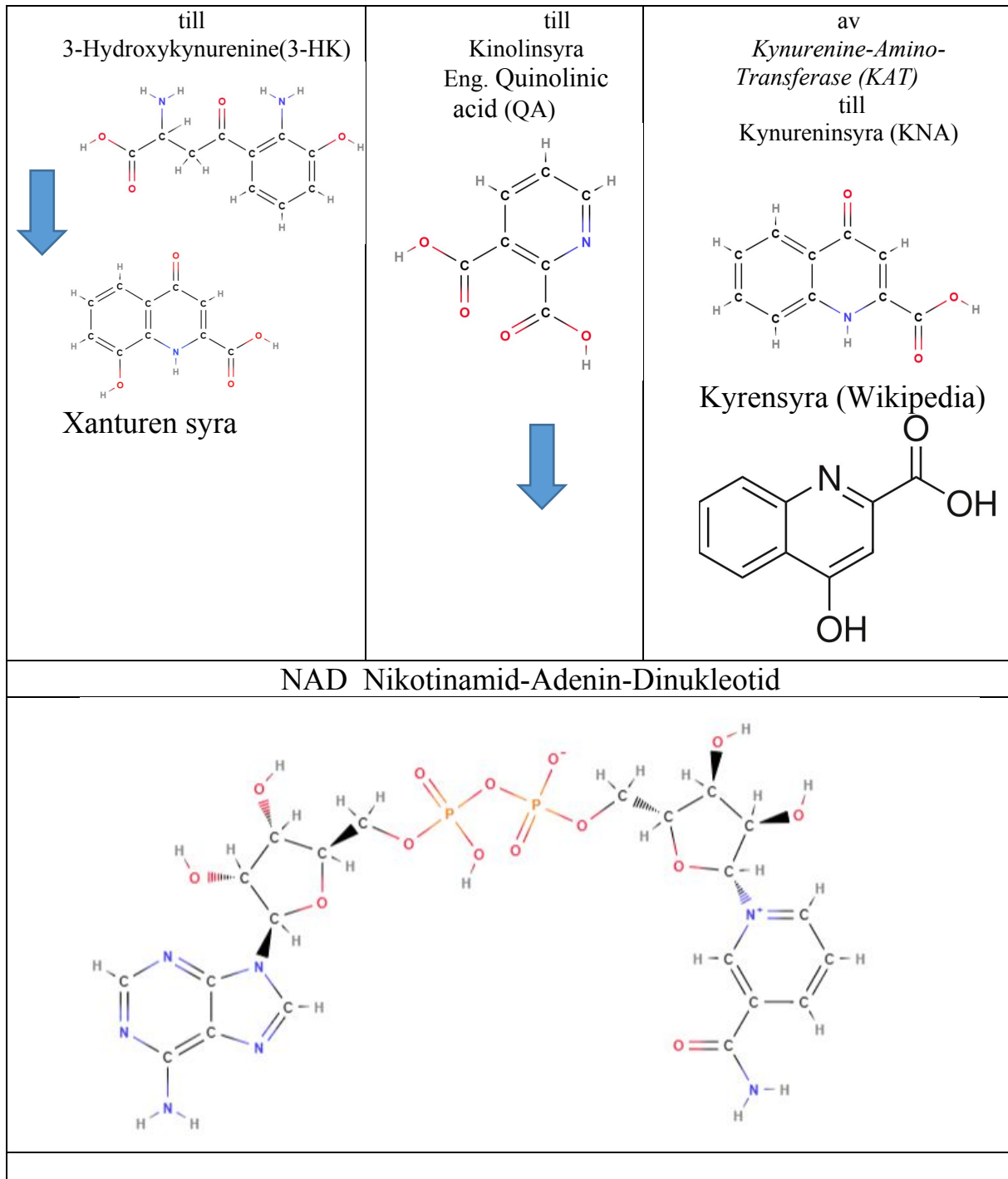
	<p>Tryptofan</p> <p>↓</p> <p>med TPH1/2 <i>Tryptofan hydroxylas</i></p>
	<p>5-Hydroxytryptofan</p> <p>5-HTP</p> <p>↓</p> <p>med AAAD: <i>Aromatic L-amino acid decarboxylase</i></p>
	<p>Serotonin</p> <p>5-HydroxyTryptamin 5-HT</p> <p>med MAO <i>Monoamine oxidase</i></p>
<p>Melatonin</p> 	<p>↓</p> <p>5-HIAA</p> <p><i>5-Hydroxyindole-3-acetic acid</i></p> 
	<p>5-hydroxyl Tryptofol</p>

APPENDIX 4-3.2

Omvandlingen av Tryptofan via Kynurenin vägen

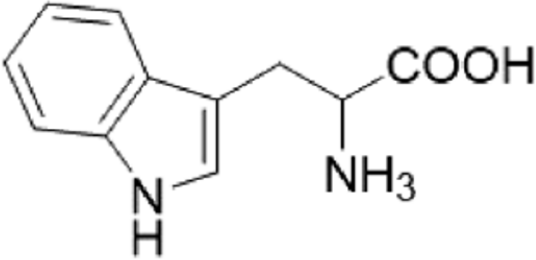
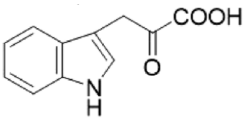
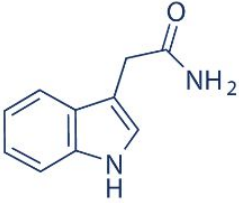
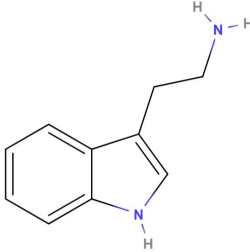
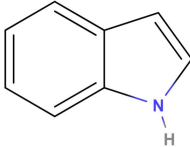
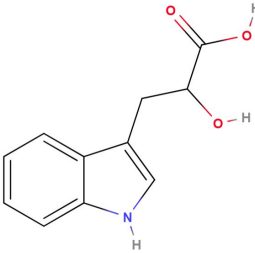
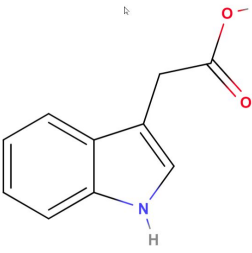
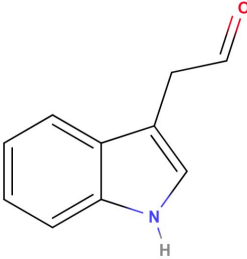
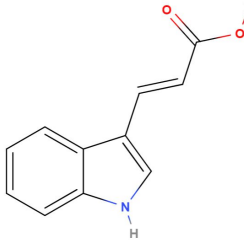
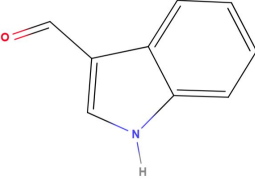
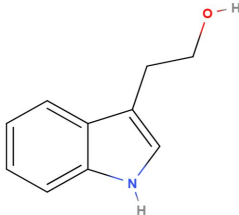
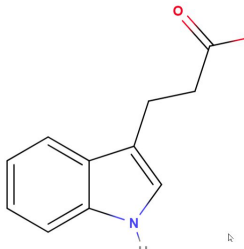


Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4



APPENDIX 4-3.4

Omvandlingen av Tryptofan via Tarm-mikrob vägen

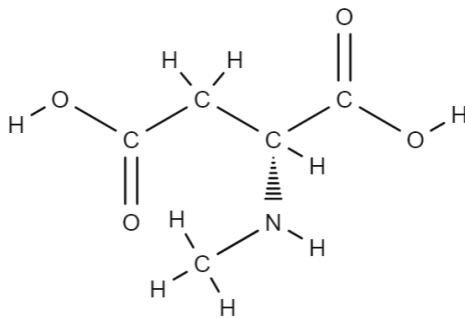
		Tryptofan	
TPH		Tryptofan	
 <p>IPYA indol-3-pyrodrusyra,</p>	 <p>IAM indol-3-acetamid,</p>	 <p>Tryptamin</p>	 <p>Indol</p>
 <p>ILA indol-3-mjölksyra</p>	 <p>IAA indol-3-ättiksyra</p>	 <p>IAAlD indol-3-acetaldehyd</p>	
 <p>IA Indol Akryl syra</p>	 <p>IAld indol-3-aldehyd</p>	 <p>Tryptofol</p>	
 <p>IPA indol-3-propionsyra</p>			

APPENDIX 4-3.5

NMDAR och $\alpha 7$ nAChR Receptorer

N-metyl-D-aspartatreptorn (även känd som NMDA-receptorn eller NMDAR), är en glutamatreceptor och jonkanal som finns i neuroner. NMDA-receptorn är en av tre typer av jonotropa glutamatreceptorer, de andra två är AMPA- och kainatreceptorer. Beroende på dess underenhets sammansättning är dess ligander glutamat och glycin (eller D-serin). Bindningen av liganderna är dock vanligtvis inte tillräcklig för att öppna kanalen eftersom den kan blockeras av Mg^{2+} -joner förutom när neuronerna är tillräckligt depolariserad.

Således fungerar kanalen som en "slumpdetektor" och bara när båda dessa villkor är uppfylla öppnas kanalen och den tillåter positivt laddade joner (katjoner) att flöda genom cellmembranet. NMDA-receptorn anses vara mycket viktig för att kontrollera synaptisk plasticitet och förmedla inlärnings- och minnesfunktioner (Wikipedia).



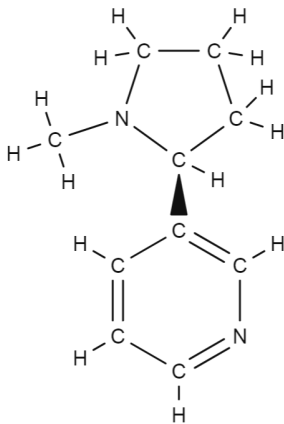
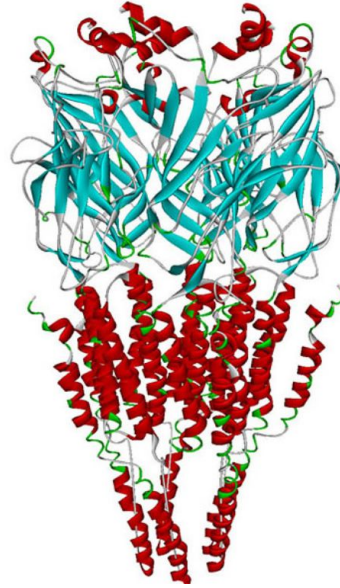
N-metyl-d-asparaginsyra eller N-metyl-d-aspartat (NMDA) är ett aminosyraderivat som fungerar som en specifik agonist vid NMDA-receptorn som efterliknar verkan av glutamat, signalsubstansen som normalt verkar vid den receptorn.

Till skillnad från glutamat binder NMDA endast till och reglerar NMDA-receptorn och har ingen effekt på andra glutamatreceptorer (som de för AMPA och kainat). NMDA-receptorer är särskilt viktiga när de blir överaktiva vid till exempel abstinens från alkohol eftersom detta orsakar symtom som agitation och ibland epileptiska anfall.

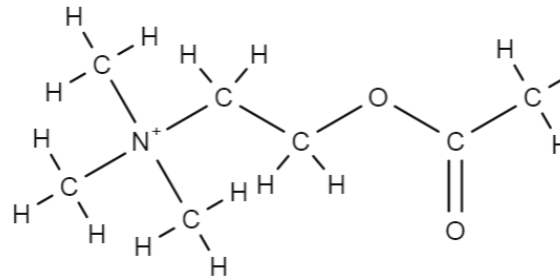
Hjärnavbildning vid Schizofreni. De1 4

Alfa-7 nikotinreceptorn, även känd som $\alpha 7$ -receptorn, är en typ av nikotinacetylkolin-receptor, $\alpha 7nAChR$, som är inblandad i långtidsminnet, som helt består av $\alpha 7$ -subenheter. Som med andra nikotinacetylkolinreceptorer är funktionella $\alpha 7$ -receptorer pentameriska [dvs ($\alpha 7$)5-stökiometri].

$\alpha 7nAChR$ är lokaliserad i hjärnan, mjälten och lymfocyterna i lymfkörtlarna där aktivering ger post- och presynaptisk excitation, främst genom ökad Ca^{2+} permeabilitet. (Wikipedia).

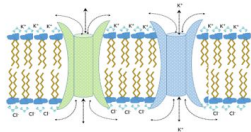


Nikotin (Molview)



Acetylkolin (Molview)

N-metyl-D-aspartatreceptorn

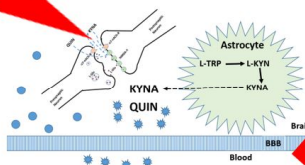


Inverkan på neurotransmission

- Förändrad mikroregional hämning
- Glutamatmedierad excitotoxicitet
- Dysfunktionella neuronala nätverk

Neuroplastisk funktionsnedsättning

- Dysregulerad synaptogenes
- Förändrad långsiktig potentiering
- Onormal hippocampus plasticitet

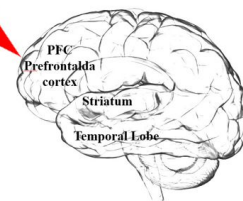


Klinisk effekt

- Kognitiv försämring
- Psykos
- Påverkan och instabilitet
- Sårbarhet för stress (\wedge Allostasis)

Störning av det neuroimmuna överhörandet

- Dysfunktionell neuroplasticitet
- Onormal inflammatorisk signatur (IL-1, TNF- α)
- Ändrad BBB-funktion
- Dysfunktionell neuronal avfyring/konrektivitet



Sammanfattning av CNS-faktorer som påverkar tryptofandynamiken.

Perivaskulära makrofager (blåstjärnor) och Microglia(blåcirklar) påverkar nivåerna av TRYCAT genom att producera pro-oxidativa metaboliter, såsom QUINA, i dialog med inflammatoriska tonusförändringar som påverkar BBB permeabilitet.

Förändrade nivåer av KYNA, som tenderar att produceras av astrocyter, och QUINA leder till betydande förändringar i NMDA-neurotransmission och neuroplasticitet, vilket slutligen kan leda till sårbarhetstillstånd i kognition, humör och psykoser, särskilt i stressituationer.

Förkortningar:

BBB. Blod-Hjärnbarriär;
CNS, centrala nervsystemet;
IL-1, Interleukin 1;
KYNA, Kynurensyra;
NMDA, N-metyl-D-aspartat;
QUINA, kinolinsyra;
TNF-a, tumörnekrosfaktor alfa;
TRYCAT, tryptofankataboliter.?

(Sales et al., 2023).

Referenser

- Agus, A., Planchais, J. & Sokol, H. 2018. "Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease." *Cell Host & Microbe* 23 (6):716-724. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
- Almulla, A. F., Vasupanrajit, A., Tunvirachaisakul, C., Al-Hakeim, H. K., Solmi, M., Verkerk, R. & Maes, M. 2022. "The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in schizophrenia: meta-analysis reveals dissociations between central, serum, and plasma compartments." *Molecular psychiatry* 27 (9):3679-3691. doi: 10.1038/s41380-022-01552-4.
- Bánki, C. M. & Arató, M. 1983. "Amine metabolites and neuroendocrine responses related to depression and suicide." *Journal of Affective Disorders* 5 (3):223-232. doi: 10.1016/0165-0327(83)90045-9.
- Boadle-Biber, M. C. 1993. "Regulation of serotonin synthesis." *Progress in biophysics and molecular biology* 60 (1):1-15. doi: 10.1016/0079-6107(93)90009-9.
- Canetta, S. E. & Brown, A. S. 2012. "Prenatal infection, maternal immune activation, and risk for schizophrenia." *Translational Neuroscience* 3 (4):320-327. doi: 10.2478/s13380-012-0045-6.
- Chamberlain, B., Pihl, R. O., Ervin, F. R. & Young, S. N. 1987. "The effect of raising or lowering tryptophan levels on aggression in vervet monkeys." *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 28 (4):503-510-510. doi: 10.1016/0091-3057(87)90513-2.
- Erhardt, S., Engberg, G., Blennow, K., Nordin, C., Skogh, E. & Lindström, L. H. 2001. "Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia." *Neuroscience Letters* 313 (1-2):96-98-98. doi: 10.1016/S0304-3940(01)02242-X.
- Erhardt, S., Pocivavsek, A., Repici, M., Liu, X. C., Imbeault, S., Maddison, D. C., Thomas, M. A. R., Smalley, J. L., Larsson, M. K., Muchowski, P. J., Giorgini, F. & Schwarcz, R. 2017. "Adaptive and Behavioral Changes in Kynurenine 3-Monooxygenase Knockout Mice: Relevance to Psychotic Disorders." *Biological Psychiatry* 82 (10):756-765. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.12.011.
- Galaktionova, D. Y., Gareeva, A. E., Khusnutdinova, E. K. & Nasedkina, T. V. 2014. "Association of SLC18A1, TPH1, and RELN gene polymorphisms with risk of paranoid schizophrenia." *Molecular Biology* 48 (4):546-555. doi: 10.1134/s0026893314030042.
- Godin, O., Pignon, B., Szoke, A., Boyer, L., Aouizerate, B., Schorr, B., André, M., Capdevielle, D., Chereau, I., Coulon, N., Dassing, R., Dubertret, C., Etain, B., Leignier, S., Llorca, P. M., Mallet, J., Misdrahi, D., Passerieux, C., Rey, R., Urbach, M., Schürhoff, F., Leboyer, M. & Fond, G. 2023. "3-year incidence and predictors of metabolic syndrome in schizophrenia in the national FACE-SZ cohort." *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 120:1-10. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110641.
- Gostner, J. M., Becker, K., Sperner-Unterweger, B., Überall, F., Fuchs, D. & Strasser, B. Role of Tryptophan Metabolism in Mood, Behavior, and Cognition. Cham: Springer International Publishing; 2015. 75-89 p. 10.1007/978-3-319-11870-3_6

- Guilhemsang, L., Gutierrez-Ceballos, A., Antonazzo, M., Mallet, N. P., Ugedo, L. & Morera-Herreras, T. 2023. "Preferential Modulatory Action of 5-HT 2A Receptors on the Dynamic Regulation of Basal Ganglia Circuits." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 43 (1):56-67. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1181-22.2022.
- Huang, J., Tong, J., Zhang, P., Zhou, Y., Li, Y., Tan, S., Wang, Z., Yang, F., Kochunov, P., Chiappelli, J., Tian, B., Tian, L., Hong, L. E. & Tan, Y. 2022. "Elevated salivary kynurenic acid levels related to enlarged choroid plexus and severity of clinical phenotypes in treatment-resistant schizophrenia." *Brain, behavior, and immunity* 106:32-39. doi: 10.1016/j.bbi.2022.08.001.
- Huang, J. C., Tong, J. H., Zhang, P., Zhou, Y. F., Cui, Y. M., Tan, S. P., Wang, Z. R., Yang, F. D., Kochunov, P., Chiappelli, J., Tian, B. P., Tian, L., Tan, Y. L. & Hong, L. E. 2021. "Effects of neuroactive metabolites of the tryptophan pathway on working memory and cortical thickness in schizophrenia." *Translational Psychiatry* 11 (1). doi: 10.1038/s41398-021-01311-z.
- Kanchanatawan, B., Sirivichayakul, S., Ruxrungtham, K., Carvalho, A. F., Geffard, M., Ormstad, H., Anderson, G. & Maes, M. 2018. "Deficit, but Not Nondeficit, Schizophrenia Is Characterized by Mucosa-Associated Activation of the Tryptophan Catabolite (TRYCAT) Pathway with Highly Specific Increases in IgA Responses Directed to Picolinic, Xanthurenic, and Quinolinic Acid." *Molecular Neurobiology* 55 (2):1524-1536. doi: 10.1007/s12035-017-0417-6.
- Keszthelyi, D., Troost, F. J. & Masclee, A. A. M. 2009. "Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function." *Neurogastroenterology & Motility* 21 (12):1239-1249. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01370.x.
- Langmajerová, M., Roubalová, R., Šebela, A. & Vevera, J. 2023. "The effect of microbiome composition on impulsive and violent behavior: A systematic review." *Behavioural Brain Research* 440:N.PAG-N.PAG. doi: 10.1016/j.bbr.2022.114266.
- O'Rourke, L., Clarke, G., Nolan, A., Dinan, T. G., Stanton, C., Watkins, C., Ross, R. P. & Ryan, C. A. 2018. "Tryptophan metabolic profile in term and preterm breast milk: Implications for health." *Journal of Nutritional Science* 7. doi: 10.1017/jns.2017.69.
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. 2015. "Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis." *Behavioural Brain Research* 277:32-48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
- Olincy, A., Harris, J. G., Johnson, L. L., Pender, V., Kongs, S., Allensworth, D., Ellis, J., Zerbe, G. O., Leonard, S., Stevens, K. E., Stevens, J. O., Martin, L., Adler, L. E., Soti, F., Kem, W. R. & Freedman, R. 2006. "Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia." *Archives of general psychiatry* 63 (6):630-638. doi: 10.1001/archpsyc.63.6.630.
- Pardridge, W. M. & Fierer, G. 1990. "Transport of Tryptophan into Brain from the Circulating, Albumin-Bound Pool in Rats and in Rabbits." *Journal of Neurochemistry* 54 (3):971-976-976. doi: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb02345.x.
- Roth, W., Zadeh, K., Vekariya, R., Ge, Y. & Mohamadzadeh, M. 2021. "Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis." *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 22 (6):2973. doi: 10.3390/ijms22062973.
- Ruddick, J. P., Evans, A. K., Nutt, D. J., Lightman, S. L., Rook, G. A. W. & Lowry, C. A. 2006. "Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications." *Expert reviews in molecular medicine* 8 (20):1-27. doi: 10.1017/S1462399406000068.

- Sales, P. M. G., Schrage, E., Coico, R. & Pato, M. 2023. "Linking nervous and immune systems in psychiatric illness: A meta-analysis of the kynurenine pathway." *Brain research* 1800:148190. doi: 10.1016/j.brainres.2022.148190.
- Sathyasaikumar, K. V., Notarangelo, F. M., Kelly, D. L., Rowland, L. M., Hare, S. M., Chen, S., Mo, C., Buchanan, R. W. & Schwarcz, R. 2022. "Tryptophan Challenge in Healthy Controls and People with Schizophrenia: Acute Effects on Plasma Levels of Kynurenine, Kynurenic Acid and 5-Hydroxyindoleacetic Acid." *Pharmaceuticals* 15 (8). doi: 10.3390/ph15081003.
- Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E., Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B. & McCarroll, S. A. 2016. "Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4." *Nature* 530 (7589):177. doi: 10.1038/nature16549.
- Shabbir, F., Patel, A., Mattison, C., Bose, S., Krishnamohan, R., Sweeney, E., Sandhu, S., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R., Ngu, N. & Sharma, S. 2013. "Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression." *Neurochemistry International* 62 (3):324-329. doi: 10.1016/j.neuint.2012.12.014.
- Talukdar, P. M., Abdul, F., Maes, M., Berk, M., Venkatasubramanian, G., Kutty, B. M. & Debnath, M. 2021. "A proof-of-concept study of maternal immune activation mediated induction of Toll-like receptor (TLR) and inflammasome pathways leading to neuroprogressive changes and schizophrenia-like behaviours in offspring." *European Neuropsychopharmacology* 52:48-61. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.06.009.
- Wang, L., Feng, Z., Zheng, T., Dai, G., Wang, M., Zhou, L., Zheng, Y. & Chen, G. 2023. "Associations between the kynurenine pathway and the brain in patients with major depressive disorder-A systematic review of neuroimaging studies." *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 121:110675. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110675.
- Yao, J. K., Dougherty, G. G., Reddy, R. D., Keshavan, M. S., Montrose, D. M., Matson, W. R., Rozen, S., Krishnan, R. R., McEvoy, J. & Kaddurah-Daouk, R. 2010a. "Altered interactions of tryptophan metabolites in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia." *Molecular Psychiatry* 15 (9):938-953. doi: 10.1038/mp.2009.33.
- Yao, J. K., Dougherty, J. G. G., Reddy, R. D., Keshavan, M. S., Montrose, D. M., Matson, W. R., McEvoy, J. & Kaddurah-Daouk, R. 2010b. "Homeostatic Imbalance of Purine Catabolism in First- Episode Neuroleptic-Naïve Patients with Schizophrenia." *PLoS ONE* 5 (3):1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0009508.
- Yu, E., Guasch-Ferré, M., Zheng, Y., Wang, D. D., Hu, F. B., Ruiz-Canela, M., Toledo, E., Martínez-González, M. A., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Fitó, M., Lapetra, J., Estruch, R., Ros, E., Cofán, M., Arós, F., Romaguera, D., Serra-Majem, L., Sorlí, J. V., Clish, C. B., Liang, L. & Gómez-Gracia, E. 2017. "Increases in Plasma Tryptophan Are Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Study." *The Journal of nutrition* 147 (3):314-322-322. doi: 10.3945/jn.116.241711.
- Zhou, S. M., Huang, Y. Y., Kuang, Q. J., Yan, S., Li, H. H., Wu, K., Wu, F. C. & Huang, X. B. 2022. "Kynurenine pathway metabolites are associated with gray matter volume in subjects with schizophrenia." *Frontiers in Psychiatry* 13. doi: 10.3389/fpsy.2022.941479.

Del IV-4 Övrig metabolisk kartläggning av Schizofreni

4-4.1 Presentationer om övrig metabolisk Schizofreni

2001

Interaktioner mellan glutamat och GABA vid Schizofreni

Carlsson och medarbetare diskuterade år 2001 nya interaktioner mellan monoaminerna Glutamat och GABA vid Schizofreni (Carlsson et al., 2001).

Trots det starka sambandet mellan ”*Dopamin hypotesen*” och Schizofreni uppträder numera ofta en mer multifaktoriell syn, där andra monoaminer såsom Glutamat och GABA ingår, med fokus på signalsubstans interaktioner i komplexa neurala kretsar.

De primära positiva symptomen vid Schizofreni involverar inte nödvändigtvis någon av dessa signalsubstanser direkt men de kan verka som en mer allmän defekt, med felaktiga neuronanslutningar vid dess utveckling och ursprung. Förutom identifiering av signalsubstans avvikelser kan metabola avvikelser vid Schizofreni sannolikt att ge ledtrådar för en bättre förståelse av sjukdomen och för utveckling av nya behandlings- och förebyggande strategier (Carlsson et al., 2001).

Det kan sålunda vara av intresse att ta del av studier av övriga metaboliters effekt på Schizofreni.

2006

Tidig intervention och behandlingsresultat vid Schizofreni

Elaine Holmes och medarbetare rapporterade år 2006 att tidig intervention kan påverka sjukdomsprogression och behandlings resultat vid Schizofreni (Holmes et al., 2006).

De använde ¹H-kärnmagnetisk resonansspektroskopi i kombination med datoriserad mönster-igenkänningsanalys för att undersöka metaboliska profiler. Studien omfattade totalt 152 prover av cerebrospinal vätska (CSF) från läkemedels naiva eller minimalt behandlade patienter med Schizofreni och friska

kontroller. Partiell minsta kvadratisk analys (PLS) visade en mycket signifikant skillnad mellan patienter med första-debut i Schizofreni och friska kontroller.

Kortvarig behandling med antipsykotisk medicin resulterade långt innan tydlig klinisk förbättring i en normalisering av sjukdoms signaturen hos över hälften av patienterna. Ingen normalisering observerades hos patienter där behandling inte hade inletts vid första presentationen, vilket ger en molekylär indikation för vikten av tidig intervention för psykotiska störningar. Dessutom kunde de förändringar som identifierats hos läkemedelsnaiva patienter valideras i ett test prov som uppnådde en sensitivitet på 82% och en specificitet på 85 % .

Deras resultat tyder på att läkemedelsnaiva patienter med Schizofreni har hjärnspecifika förändringar i glukosreglerande processer i CSF från första början. Detta indikerar att CSF avvikelser är en inneboende egenhet i sjukdomen, snarare än en bieffekt av antipsykotisk medicin. Korttidsbehandling med atypiska antipsykotiska läkemedel resulterade i en normalisering av CSF-sjukdomssignaturen hos hälften av patienterna långt innan en klinisk förbättring kunde förväntas. Dessutom tyder resultaten på att initiering av antipsykotisk behandling under en första psykotisk episod kan påverka behandlingsvar och/eller resultat.

Sammanfattningsvis föreslås att tillämpningen av metaboliskt profilerings verktyg kan ge ett effektivt sätt för tidig diagnos av Schizofreni och tillhandahålla en praktisk metod för att övervaka terapeutisk intervention. Genom att tillhandahålla mätvärden för normalisering av biofluidspektra genom multivariata statistiska metoder generera relevanta kontrollprofiler (Holmes et al., 2006).

2007

Metabolisk kartläggning av effekter neuroleptika vid Schizofreni

Kaddurah-Daouk och medarbetare rapporterade 2007 om metabolisk kartläggning av atypiska antipsykotiska effekter vid Schizofreni.

Schizofreni är förutom med försämringar i neuron transmitter system associerat med förändringar i neurala membran fosforlipider. De genomförde en utvärdering och kartläggning av globala lipidförändringar vid Schizofreni och vid behandling med antipsykotika. Med en specialiserad metabolisk plattform "lipidomics" som kvantifierar över 300 polära och icke polära lipidmetaboliter (över sju lipidklasser) utvärderades globala lipidförändringar vid Schizofreni och vid behandling med tre vanligt använda atypiska antipsykotika.

Lipidprofiler registrerades för 50 patienter med Schizofreni före och efter behandling i 2–3 veckor med Olanzapin (n=20), Risperidon (n=14) eller Aripiprazol (n=16). Patienter rekryterades i två kohorter (studie I, n=27 och studie II, n=23) för att möjliggöra en intern replikations analys. Förändringen från ursprunglig till efterbehandling jämfördes sedan mellan de tre läkemedlen.

Olanzapin och Risperidon påverkade ett mycket bredare spektrum av lipidklasser än Aripiprazol. Cirka 50 lipider tenderade att öka med både Risperidon och Olanzapin och koncentrationerna av triacylglyceroler ökade medan fria fettsyror minskade med båda läkemedlen men inte med Aripiprazol. Koncentrationerna av Fosfatidyl-etanol-amin som undertrycktes hos patienter med Schizofreni, höjdes av alla tre läkemedlen. Det noterades även läkemedels specifika lipidförändringar, som korrelerade med akut behandlings svar (Kaddurah-Daouk et al., 2007).

2008

Oxidativ stress hos våldsamma patienter med Schizofreni

Treasaden och Puri sammanställde resultat från en undersökning av oxidativ stress hos våldsamma patienter med Schizofreni (Treasaden and Puri, 2008).

Alla i studien ingående Schizofreni patienter hade dömts för brott som bestod av mord, mordförsök eller handling med uppsåt att orsaka allvarlig kroppsskada.

Utsöndrad Etan analyserades och kvantifierades genom gaskromatografi och masspektrometri ($m/z = 30$).

MRS undersökning av ^{31}P -spektroskopidata utfördes vid en magnetisk fältstyrka på 1,5 T med användning av en bildgivande *in vivo* spektroskopisekvens (TR=10 s; och 64 signalmedelvärden lokaliserade på en $70 \times 70 \times 70 \text{ mm}^3$ voxel).

Resultaten i patientgruppen jämfört med ålders- och könsmatchade kontroller var högre än normala kontroller:

- i den genomsnittliga alveolära Etan-nivån högre ($p < 0,0005$),
- i den genomsnittliga gamma-nukleotidtrifosfatet ($p < 0,04$).

och lägre än normala kontroller:

- i den genomsnittliga cerebrala beta-nukleotid-trifosfat nivån

Resultaten tyder på att det finns en ökad cerebral oxidativ fosforylering i mitokondrier hos våldsamma patienter med Schizofreni som kan förklara observationen av ökad Etan-utsöndring (Treasaden and Puri, 2008).

2010

Purin katabolism hos neuroleptika-naiva patienter med Schizofreni

Yao och medarbetare rapporterade år 2010 om homeostatisk obalans av purin katabolism hos neuroleptika-naiva patienter (eng. *First- Episode Neuro-leptic-Naïve Patients* "FENNS") i första avsnittet med Schizofreni (Yao et al., 2010).

Purin katabolism är en komponent i mitokondriernas homeostatiska respons på oxidativ stress som associeras med Schizofreni patologi.

Med hjälp av "högtrycks vätske kromatografi" (HPLC) i kombination med ett coulometriskt multi-elektrodsystem jämfördes 6 purin metaboliter samtidigt i plasma mellan 25 neuroleptika naiva patienter med Schizofreni(FENNS) och 30 friska kontroller(HC) dels före och dels 4 veckor (4w) efter antipsykotisk behandling. Signifikant högre nivåer av Xantosin(Xant) och lägre nivåer av Guanin(G) sågs i vid båda tillfällena i patientgrupperna jämfört med HC.

Dessutom är förhållandena G/guanosin(Gr), urinsyra(UA)/Gr och UA/Xant var signifikant lägre, medan förhållandet mellan Xant/G var signifikant högre i FENNS-BL än i HC.

Under purin katabolismen är både omvandlingar av Gr till G och av Xant till Xan reversibla. Minskade förhållande mellan produkt och prekursor antydde en övergång som var gynnsam för Xant-produktion från Xan, vilket resulterade i minskade UA-nivåer i FENNS. Specifikt var det reducerade UA/Gr-förhållandet nästan normaliserat efter 4 veckors antipsykotisk behandling. Dessutom finns det nära korrelerade prekursor- och produktrelationer inom Purin-vägar; även om vissa av dessa korrelationer kvarstår över sjukdom eller läkemedelsstatus, verkar andra korrelationer vara förlorade bland FENNS. Sammantaget tyder dessa resultat på att potentialen för stadig bildning av antioxidant UA från purin-katabolism förändras tidigt under sjukdomsförloppet (Yao et al., 2010).

2011

Metaboliska abnormiteter i ACC hos patienter med Schizofreni.

Hardy och medarbetare presenterade användningen av multivoxel Proton MR-spektroskopi för att testa om *anterior cingulate cortex* (ACC) subregioner hos patienter med Schizofreni är metaboliskt annorlunda än de hos friska kontrollpersoner.(Hardy et al., 2011).

Studien omfattade tjugotvå patienter med Schizofreni och elva kontrollpersoner som genomgick magnetiska resonans undersökningar(MRI)-

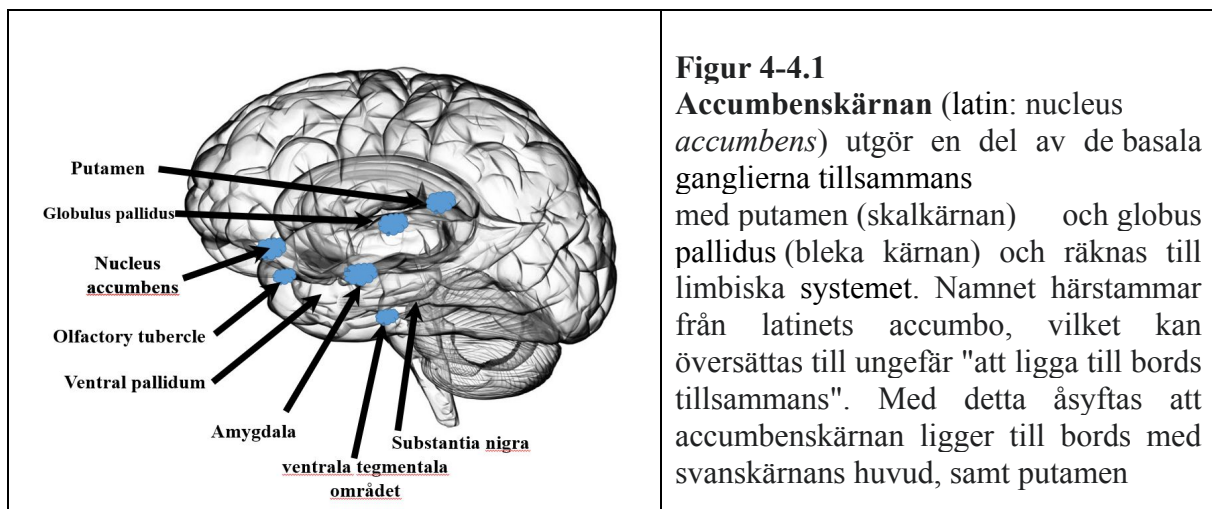
Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4

Med 3-tesla proton MR-spektroskopi mättes också N-acetyl-aspartat (NAA), Kreatin(Cr) och Kolin(Cho) koncentrationer i *Accumbens*(ACC).

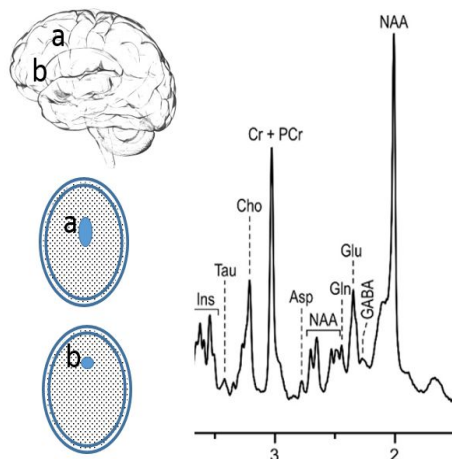
De fann inga signifikanta metaboliska skillnader mellan patienter och kontrollpersoner eller mellan ACC-subregioner hos kontrollpersoner.

Däremot hade Schizofreni patienter koncentrationer av NAA och Cr i rostral ACC signifikant lägre än de i kaudal ACC, dock inte för Cho-koncentrationer.

Nivåerna av NAA i kaudala och rostrala ACC skilde sig märkbart hos patienter jämfört med kontrollpersoner, vilket gör det möjligt att med 68 % sensitivitet och 91 % specificitet särskilja patienter med Schizofreni från friska kontroller.



Figur 4-4.2 visar MRS av ACC-nivå hos en 47-årig frisk man. Signifikanta skillnader mellan kaudal och rostral NAA-koncentration finns i ACC hos patienter med Schizofreni men inte i ACC hos friska kontrollpersoner, vilket indikerar att neural densitet eller integritetsskillnader mellan ACC-subregioner kan vara karakteristiska för sjukdomen (Hardy et al., 2011).



Figur 4-4.2
MRS av ACC-nivå hos en 47-årig frisk man

- Sagittal (överst a,b)
- Caudal (mitten a)
- och
- Rostral (nedre b)

(Hardy et al., 2011).

Potentiella serumbiomarkörer för Schizofreni och Risperidon verkan

Xuan, och medarbetare rapporterade resultaten från en metabolomisk studie av potentiella serumbiomarkörer för Schizofreni och Risperidon verkan (Xuan et al., 2011).

Genom att analysera globala förändringar i en individs metaboliska profil som svar på patofysiologiska stimuli eller läkemedels intervention kan diagnostiska och terapeutiska biomarkörer studeras. Gaskromatografi-masspektrometri baserad metabolisk profilering användes för att analysera serum. Potentiella biomarkörer associerade med Schizofreni och Risperidon-behandling studerades i serum från Schizofreni patienter före och efter en 8-veckors behandling med Risperidon.

Utav tjugotvå studerade markörmetaboliter visade sig citrat, palmitinsyra, Myo-inositol och Allantoin ha den bästa förmågan att fullständigt separera Schizofrena patienter från matchade friska kontroller.

Myo-inositol, urinsyra och tryptofan skilde sig före och efter Risperidon behandling av patienterna.

Metaboliska vägar inklusive energimetabolism, antioxidant försvarssystem, neuron-transmitter metabolism, fettsyrabiosyntes och Fosforlipid-metabolism visade sig vara störda hos Schizofrena patienter, men normaliserades delvis efter Risperidon behandling (Xuan et al., 2011).

¹³C-glukosmetabolism i *cortico-striato-thalamo-cortical loop* i en råttmodell

Eyjolfsson, och medarbetare rapporterade resultaten från en studie av ¹³C-glukosmetabolism i *cortico-striato-thalamo-cortical loop* i en råttmodell av Schizofreni (Eyjolfsson et al., 2011).

De använde en hypo-funktions-modell med råttor för Schizofreni. De analyserade glykolys, såväl som Glutamaterg, GABA-ergisk och Monoaminerg neuron transmittor-syntes och nedbrytning.

Råttorna fick en injektion av MK-801 dagligen under 6 dagar och på dag 6 fick de också en injektion med ¹³C-glukos. Extrakt av frontal cortex(FCX), parietal-och-temporal-cortex(PTCX), Thalamus, Striatum, nucleus accumbens (NAc) och Hippocampus analyserades med hjälp av ¹³C-kärnmagnetisk resonans spektroskopi, vätskekromatografi(HPLC) och gaskromatografimasspektrometri.

En markant minskning av glykolys hittades endast i PTCX, där ¹³C-märkning av Glukos, Laktat och Alanin var reducerad. ¹³C-anrikningen i laktat reducerades

dock inom alla undersökta områden. Den största minskningen av Glutamatmärkning upptäcktes i FCX och PTCX, medan i Hippocampus, Striatum, och nucleus accumbens ¹³C-märkning av glutamat endast var något signifikant reducerad.

Talamus var den enda region med opåverkad glutamatmärkning. Gamma-Amino-smörsyra (GABA)-märkning reducerades i alla områden, men framför allt i FCX. Glutamin- och Aspartat-märkningen var oförändrad. Mitokondriernas metaboliter påverkades också.

Fumarat-märkning reducerades i FCX och Thalamus, medan Malat-märkning reducerades i FCX, PTCX, Striatum och NAc. Dopaminomsättningen var reducerad i FCX och thalamus, medan den för Serotonin var oförändrad i alla regioner.

Sammanfattningsvis visar resultaten att metabolismen av neuron transmitter i *cortico-striato-thalamo-cortical loop* är allvarligt nedsatt i MK-801 (dizocilpin) NMDA-receptorns hypo-funktion i en djurmodell för Schizofreni (Eyjolfsson et al., 2011).

Effekter av Neuroleptika i postmortem hjärna från Schizofrenipatienter

Chan, och medarbetare redovisade effekter av antipsykotiska läkemedel i postmortem hjärna från Schizofrenipatienter (Chan et al., 2011).

I studien användes ¹H-MRS och vätske-kromatografi-masspektrometri för att undersöka hjärn-vävnad från dorsolaterala prefrontala cortex. Två kohorter av patienter med Schizofreni grupperade efter deras livstids antipsykotiska dos, tillsammans med vävnad från patienter med bipolär sjukdom (BPD) och normala kontroller med 10 individer per grupp ingick i studien.

Båda metoderna visade djupgående förändringar i vävnad från Schizofrenipatienter(Scz) med låg kumulativ medicinering(L-Scz), men få förändringar i vävnad från patienter med medelhög kumulativ medicinering(M-Scz).

Detta tyder på att de upptäckta förändringarna är närvarande före antipsykotisk terapi och kan antas normaliseras med neuroleptika behandling. Sammantaget visade analyserna nya protein- och metabolitförändringar hos patienter med låg kumulativ medicinering i samband med synaptogenes, neuritisk dynamik, presynaptisk vesikel cykling, aminosyra och Glutamin metabolism och energibuffrande system.

De flesta av dessa markörer ändrades specifikt i Schizofreni patienter (SCZ) jämfört med analys av samma hjärnregion från bipolära (BPD)-patienter (Chan et al., 2011).

Partiell minsta kvadratanalys av ¹H-NMR spektroskopidata avslöjade en separation mellan L-Scz- eller M-Scz- och kontroll-grupperna

Jämfört med kontrollerna minskade nivåerna av grenade aminosyror och Alanin, medan Glutamin och Kreatin ökade hos L-Scz-patienter.

Hos M-SCZ patienterna ökade Glutamin och Taurin nivåerna jämfört med kontroller.

2012

***f*MRI Undersökningar vid Schizofreni och hörselhallucinationer**

Garcia-Marti och medarbetare presenterade multimodal morfometri och funktionell magnetisk resonanstomografi vid Schizofreni och hörselhallucinationer (Garcia-Marti et al., 2012).

Tjugotvå patienter med Schizofreni vilka upplever ihållande hallucinationer tillsammans med 28 friska kontroller utvärderades med sMRI och *f*MR-abbildning. En auditiv paradigm utformades för att replikera känslor relaterade till patienternas hallucinatoriska upplevelser. Tillfällighetskartor erhöles genom att kombinera strukturella kartor över minskning av grå substans med emotionell funktionell ökad aktivering. Onormala områden korrelerades med den psykiatriska betygs-skalan (BPRS) och den psykotiska symptom-bedömnings-skalan (PSYRATS).

Analysen av resultaten visade områden med reduktioner av samexistens av grå substans och emotionell aktivering i bilaterala mellan-temporala och övre temporala Gyri.

BPRS-poäng var negativt korrelerade i den mellersta temporala Gyri (höger), medan negativ PSYRATS-korrelation indikerade påverkade regioner i både den övre temporala Gyri (vänster) och den mellersta temporala Gyri (vänster)

Data identifierar vänster övre och mellersta temporal Gyri som relevanta områden för förståelsen av hörselhallucinationer vid Schizofreni. Användningen av multimodala tillvägagångssätt, delning av strukturell och funktionell information, kan visa på områden som är specifikt kopplade till svårighetsgraden av hörselhallucinationer (Garcia-Marti et al., 2012).

Fosforlipider och insulinresistens vid psykos

Orešic försökte bestämma de lipidomiska profilerna förknippade med Schizofreni i tvillingpar som är disharmoniska för Schizofreni. samt opåverkade tvillingpar (Orešič et al., 2012).

Studien inkluderade serumprover från 19 tvillingpar med Schizofreni och 34 ålders- och könsmatchade friska tvillingar som kontroller. Lipider i serum proverna analyserades med vätskekromatografi kopplad till masspektrometri. Dessutom genomfördes neurokognitiv bedömning och grå substans densitets mätningar med MRI-bilder.

I jämförelse med de friska tvillingarna hade Schizofreni-gruppen förhöjda nivåer av triglycerider men minskade lysofosfatidylkolin nivåer, vilket förknippas med lägre kognitiv hastighet.

Resultaten kan vara av patofysiologisk relevans eftersom lysofosfatidyl kolin, biprodukter av fosfolipas A2-katalyserad fosfolipidhydrolys, är bärare av fleromättade syrabarriärer i blod-hjärn barriären. Dessutom tyder minskningen av lysofosfatidylkolin på att personer med risk för Schizofreni kan vara mer mottagliga för infektioner. Sambandet med lägre kognitiv hastighet stöder uppfattningen att förändrad neurotransmission vid Schizofreni delvis kan förmedlas av reaktiva lipider som prostaglandiner (Orešič et al., 2012).

Ergot-alkaloider för behandling av Schizofreni.

Ergot-alkaloider är en stor grupp neurotoxiska myko-toxiner som är kärlsammandragande.

Ergot-alkaloidderivat, som under de fysiologiska förhållandena lätt omvandlas till D-lysergsyra(LSD) och till potentiella dopamin D3-receptoragonister som är av intresse för behandling av Schizofreni och andra störningar i det centrala neurala systemet(CNS) (Ivanova and Spitzler, 2012).

Metabolisk analys av Schizofreni patienter efter Risperidon behandling.

Cai och medarbetare studerade metabolisk analys av biokemiska förändringar i plasma och urin hos neuroleptikanaiva patienter med Schizofreni i första avsnittet efter behandling med Risperidon (Cai et al., 2012).

Tidiga fynd tyder på att nedsatt neurotransmission i hjärnan spelar en nyckelroll i patofysiologin av Schizofreni. Nya framsteg för att förstå dess många

etiologier och patogenetiska mekanismer ger mer spekulativa hypoteser fokuserade på ännu bredare somatiska system.

Med hjälp av en riktad tandemmasspektrometri baserad metabolisk plattform analyserades metaboliska signaturer i plasma och urin samtidigt. Nivåer av monoamin- och aminosyra-neurotransmittor(NT) metaboliter jämfördes mellan neuroleptikanaiva Schizofrenipatienter(FENNS) i första avsnittet och friska kontroller före och efter en 6-veckors monoterapi med Risperidon. Resultaten indikerar att patientens NT-profiler återställs under behandlingen.

För att upptäcka och identifiera potentiella biomarkörer associerade med Schizofreni och Risperidon behandling utfördes också en kombinerad undersökning med vätskekromatografi-masspektrometri (UPLC-MS) och ¹H-kärnmagnetisk resonans(NMR)-baserad metabolisk profilering av samma prover.

Dessa resultat indikerar en ytterligare avvikelse av patienternas globala metaboliska profil från kontrollernas. Neuron-transmitter substanser (NT) och deras metaboliter tillsammans med de 32 identifierade biomarkörerna analyserades. Resultaten indikerar att metabolismen av NT, aminosyror, glukos, lipider, samt antioxidant försvars system, tarmmikroflora och endokrina system är störda i FENNS.

Bland dem var Pregnanoliol, citrat och alfa-ketoglutarat(α -KG) signifikant associerade med symptomatologi av Schizofreni efter Bonferroni-korrigerad och skulle kunna vara användbara biomarkörer för att övervaka terapeutisk effekt. Dessa fynd kan ge värdefulla insikter i patofysiologin för Schizofreni och främja behandling, diagnos och förebyggande av Schizofreni och relaterade syndrom (Cai et al., 2012).

2013

Potentiella metabolitmarkörer för Schizofreni

Nuvarande diagnostiska metoder för Schizofreni bygger på psykiatriska intervjuer, vilka är subjektiva till sin natur. Bristen på sjukdomsbiomarkörer för att stödja objektiva laborietester har varit en långvarig flaskhals i den kliniska diagnosen och utvärderingen av Schizofreni.

Yang rapporterar år 2013 resultaten från en global metabolisk profilerings studie som involverade 112 Schizofrena patienter och 110 friska försökspersoner

Deltagarna i studien delades upp i ett tränings- och ett test-set, utformade för att identifiera metabolitmarkörer och en panel av serum-markörer bestående av:

- Glycerat,
- Eikosensyra,

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del 4

- β -hydroxybutyrat,
- Pyruvat och
- Cystin

En mer sammansatt panel uppnåddes genom att till serumpanelen ovan tillföra

- β -hydroxybutyrat i urin

Sammanfattningsvis användes gaskromatografi-masspektrometri och NMR som analytiska plattformar för att karakterisera de metaboliska profilerna i serum och urin från Schizofrena patienter.

Hjärnan använder normalt glukos i cirkulationen som sin huvudsakliga energikälla, men utnyttjar ketoner som alternativ energikälla. Hos Schizofrena patienter är hjärnans energitillförsel reducerad på grund av mitokondriernas dysfunktion. Därför antas hjärnan delvis flytta sin energiförsörjning mot ketoner varvid fettsyra metabolismen i levern mobiliseras för att producera nödvändiga ketoner. Med mätning av ketoner som ett effektivt diagnostiskt verktyg uppnåddes ett område med tillfredsställande statistisk noggrannhet,

Resultaten visas att nivåer av fettsyror och ketoner är signifikant ($p < 0,01$) förhöjda i både serum och urin hos patienter. Detta tyder på en uppreglerad fettsyra katabolism, vilket indikerar en otillräcklig glukostillförsel i hjärnan hos Schizofreni patienter (Yang et al., 2013).

Med panelen med urin β -hydroxybutyrat kombinerad med serumpanelen uppnåddes en separerbarhet på 100% i både tränings- och test-setet, vilket innebär en diagnos som motsvarar kliniska intervjuer (Almulla et al., 2022).

Dessutom fann man att den metaboliska profilen hos Schizofrenipatienter vid första episoden liknade den för återkommande perioder då metaboliterna i serum och urin jämfördes (Yang et al., 2013).

2015

Metabolisk profilering och fenotypning av sjukdomar i CNS

Dumas, och Davidovic presenterade år 2015 en översikt av metabolisk profilering och fenotypning av sjukdomar i centrala nervsystemet: Metaboliter ger insikter om hjärndysfunktioner (Dumas and Davidovic, 2015).

Metabolisk fenotypning motsvarar den storskaliga kvantitativa och kvalitativa analyser av metabolismens produktion av lågmolekylära substanser.

Sammanfattningsvis motsvarar metabolisk fenotypning en storskalig kvantitativ och kvalitativ analys av metabolomen. Protonkärnmagnetisk resonans och masspektrometri är de viktigaste analytiska plattformarna som används för

metabolisk profilering, vilket möjliggör detektion och kvantifiering av ett brett spektrum av föreningar av särskild neuro-farmakologisk och fysiologisk relevans, inklusive neuro-transmittorer, sekundära budbärare, strukturella lipider, såväl som deras prekursorer, mellanprodukter och nedbrytningsprodukter.

Metabolisk profilering är därför särskilt indicerad för studier av centrala nervsystemet genom att undersöka metaboliska och neurokemiska profiler av den friska eller sjuka hjärnan, i prekliniska modeller eller i mänskliga prover.

I deras recension introduceras de analytiska och statistiska kraven för metabolisk profilering. Sedan fokuserar de på nyckelstudier inom området metabolisk profilering tillämpad på karakterisering av djurmodeller och mänskliga prover av störningar i centrala nervsystemet.

De lyfter fram potentialen hos metabolisk profilering för farmakologisk och fysiologisk utvärdering, diagnos och läkemedelsterapi-övervakning av patienter som påverkas av hjärnan. Slutligen diskuteras olika aktuella utmaningar på området, inklusive utvecklingen av system (Dumas and Davidovic, 2015).

2016

Kombinerad DTI och MRS av patienter med Schizofreni

Studier med diffusionstensor avbildning (DTI) vid Schizofreni visar genomgående globala minskningar av fraktionerad anisotropi(FA), som indikerar hälsotillståndet hos hjärnans vita substans. Cingulum-knippet av vit substans som underlättar kommunikationen mellan den främre Cingulate cortex(ACC) och Hippocampus, är ofta inblandad i Schizofreni symptom .

Magnetisk resonansspektroskopi (MRS) studier kan påvisa metabola abnormiteter i främre Cingulate cortex ACC och Hippocampus.

Kombinationen av DTI och MRS erbjuder möjligheter till utforskning av förhållandet mellan kortikal neural-biokemi och integriteten hos vita substanser som förbinder specifika kortikala regioner;

Reid och medarbetare presenterade år 2016 en 3-tesla MR-avbildningsstudie med tjugonio Schizofrenipatienter och tjugo kontroller, vilka undersöktes med diffusions tensor avbildning (DTI) (Reid et al., 2016).

Traktbaserad spatial statistik (TBSS) utfördes för att bedöma integriteten av vit substans. Dessutom genomfördes magnetisk resonans spektroskopi (MRS) för att kvantifiera metaboliter i ACC och Hippocampus.

DTI resultaten hos Schizofreni patienter visar FA-minskningar med överlappande förhöjningar av ”radiell diffusivitet” (RD), vilket tyder på att avvikelser i vita substanser beror av minskad myelin-integritet.

MRS resultaten för patientgruppen visar inga signifikanta korrelationer med DTI parametrarna (Reid et al., 2016).

2018

En studie av L-metylfolat effekter vid Schizofreni

En studie av fysiologiska och kliniska effekter av L-metylfolat som är en bioaktiv form av Folat genomfördes med en grupp öppenvårdspatienter med Schizofreni. De 55 patienterna hölls på stabila doser av antipsykotiska läkemedel mediciner med 15mg L-metylfolat, alternativt placebo under tolv veckor.

Förutom förändring i plasma koncentration av L-metylfolat efter 12 veckor, studerades förändring i olika symptom och resultat av behandling för att förbättra kognition. Dessutom genomfördes magnetisk resonansabbildning såsom *fMRI* för arbetsminnesrelaterad aktivering och *sMRI* för bestämning av kortikal tjockleken.

Primära, blandade modeller, ”intention-att-behandla”-analyser samvarierade för sex genetiska varianter med symptomens svårighetsgrad och/eller svar på Folat tillskott.

Jämfört med placebo ökade L-metylfolat plasmanivåerna av metylfolat och förbättrade poängen i PANSS. Även om totala PANSS poängen och allmänna psykopatologiska förändringar påverkas av genotyp, inträffade PANSS negativa förändringar oavsett genotyp. Inga behandlingsskillnader sågs i symptom värderingsskalor eller kognitiva sammansatta poäng.

Patienter som fick L-metylfolat uppvisade förändringar i ventromedial prefrontal fysiologi, inklusive ökad uppgiftsinducerad deaktivering, förändrad limbisk anslutning och ökad kortikal tjocklek.

Sammanfattningsvis visar studien att L-metylfolat kosttillskott ger hälsosamma fysiologiska förändringar och bidrar till symptomatisk förbättring av Schizofrenipatienter, vilket motiverar större kliniska prövningar (Roffman et al., 2018).

2020

Anti-pyruvatdehydrogenas–antikropp hos patienter med Schizofreni.

Nakagami och medarbetare presenterade år 2020 en studie som sökte efter autoantikroppars kandidater i serum från dels 25 Schizofrenipatienter dels 25 kontroller. De använde tvådimensionell gelelektrofores och ”western blotting” med proteiner från rått hjärna som antigener mot antikroppar. Immun-reaktiva antigener identifierades med masspektrometri. Antikroppsprevalens utvärderades genom ”western blotting” med användning av humana rekombinanta proteiner. Dessutom användes magnetisk resonans avbildningsdata sMRI för regionala hjärnvolymer som jämfördes med diffusions-tensor-avbildning (DTI).

Två proteiner i andningsvägarna identifierades som kandidat antigener. Tre patienter med Schizofreni, men inte kontroller, uttryckte antikroppar riktade mot en av kandidatantigenerna, dvs pyruvatdehydrogenas E1, komponent-subenhet-alfa, somatisk form, mitokondriell (PDHA1, EC 1.2.4.1), som är relaterad till mitokondriernas energiproduktion.

Tre Anti-PDHA1 antikroppspositiva patienter hade ökade volymer av vänster ”Occipital fusiform gyrus” jämfört med 16 antikropps-negativa patienter och 16 kontroller. I vänster ”Cuneus” observerades även ökade volymer jämfört med de 16 antikropps-negativa patienterna.

Detta är den första rapporten om en anti-pyruvatdehydrogenas antikropp hos patienter med Schizofreni. Denna antikropp PDHA1 är kompatibel med de senaste upptäckterna av mitokondriell dysfunktion vid Schizofreni och är involverad i patogenesen av en specifik undergrupp av Schizofreni (Nakagami et al., 2020).

2021

Lipidpatologi av ”Corpus callosum” vid Schizofreni

Shimamoto-Mitsuyama och medarbetare presenterade år 2021 lipidinnehållet i *Corpus callosum* från 15 patienter med Schizofreni och 15 ålders- och könsmatchade kontroller. Analyserna utfördes med hjälp av vätskekromatografi kopplad till tandemmasspektrometri och identifierade lipidkombinationer associerade med Schizofreni.

Realtids kvantitativa polymeras-kedjereaktions analyser visade låga gen expressions nivåer av lipidmetabolism-relaterade gener och deras potentiella uppströms transkriptionsfaktorer vid Schizofreni. Genreglerande nätverk

identifierade en nukleär faktor av aktiverade T-cells-cytoplasma-2 som är ett protein vilket kodas av genen NFATC2 placerad mest uppströms.

Vidare observerades låga genuttrycksnivåer av mikroglia-markörer, inflammatoriska cytokiner och koloni-stimulerande-faktor1-receptor (CSF1R), som är känd för att reglera densiteten av mikroglia, i *Corpus callosum* vid Schizofreni. Interaktionerna mellan CSF1R och flera gener i gennätverket kommer från NFATC2s.

Sammantaget ger denna studie indikationer på lipidavvikelser i *Corpus callosum* hos patienter med Schizofreni och att den potentiella rollen av nedsatt "NFATC2-relevant-gennätverk-mikrogliala-axel" kan vara den underliggande mekanismen (Shimamoto-Mitsuyama et al., 2021).

Vid Schizofreni resulterar reducerade och dysfunktionella mikroglia-celler i onormal korsning med oligodendrocyter via cytokin-mediators som IL1B och TGFB1.

Detta leder till transkriptionell störning orsakad av nedsatt Schizofreni-relaterat gennätverk inklusive NFATC2 och CSF1R, vilket resulterar i onormal lipidmetabolism.

Detta stör de normala egenskaperna och funktionerna hos oligodendrocyter och myelinskidan, vilket orsakar strukturella och funktionella brister i *Corpus callosum* (Shimamoto-Mitsuyama et al., 2021).

2022

Adenosin A2A-receptorer i hjärnan vid Schizofreni

Adenosin A2A-receptorer förekommer rikligt i de *basala ganglierna*, en region som är funktionellt inblandad i Schizofreni. Prekliniska studier tyder på en korsreglering mellan Adenosin A2A och dopamin D2-receptorer i denna region och att det är kopplat till sensibilisering av dopaminsystemet.

Marques och medarbetare presenterade år 2021 en studie för att studera tillgängligheten av A2A-receptorer hos tolv manliga patienter med kronisk Schizofreni som jämfördes med 13 matchade friska försökspersoner. De använde positronemissionstomografi (PET) med spårämnet ¹¹C-SCH442416.

Alla patienter medicinerades med antipsykotika men ingen uppvisade några motoriska eller extrapyramidala symptom. Bindningspotential (BPND), som är ett kvotmått mellan specifikt och icke-specifikt spårämnesupptag, jämfördes mellan grupperna för *Caudate*, *Putamen*, *Accumbens* och *Globus pallidum*.

Resultaten visade inga signifikanta skillnader mellan A2A-receptor bindningspotential (BPND) hos Schizofrenipatienter i *Caudate*, *Putamen*,

Accumbens och *Globus pallidum* till motsvarande områden hos matchade friska försökspersoner.

Det fanns inte heller någon signifikant korrelation mellan ¹¹C-SCH442416-bindning och svårighetsgraden av psykotiska symptom eller antipsykotisk dosering.

Genom att visa att tillgängligheten av A2A-receptorer hos medicinerade patienter med kronisk manlig Schizofreni inte är annorlunda än hos friska kontroller, indikerar denna studie att A2A receptorn inte tycks ha någon primär betydelse i patogenesen av Schizofreni (Marques et al., 2022).

Vit substans integritet hos Schizofrenipatienter med olika debut

Matrone och medarbetare rapporterade år 2022 om skillnader i vit substans integritet, intrakortikala glutamatnivåer, kliniska och kognitiva profiler mellan Schizofreni patienter med tidigt och vuxen debut av behandlingsresistent Schizofreni (TRS) (Matrone et al., 2022).

Patienter med tidig debut av TRS presterade bättre än vuxna patienter endast på kognitiva test som symbolkodning i relation med symptomens svårighetsgrad, särskilt negativa symptom.

MRS-resultat visade att Glutamatnivåer och Glutamat till Kreatin förhållandet ökade i främre cingulate cortex. Diffusions-tensor-abbildning med MR visade låga värden på fraktionerad anisotropi (FA) hos TRS-patienter jämfört med HC i:

- Bilateral främre talamusstrålning,
- Kortiko-spinalkanalen,
- *Inferior fronto-occipital fasciculus*,
- *Inferior longitudinell fasciculus*,
- *Superior longitudinell fasciculus* och
- Höger *fasciculus*.

Sammanfattningsvis identifierade specifik magnetisk resonansspektroskopi och diffusions-tensor-abbildnings förändringar hos TRS-patienter. Vuxen-debut TRS skilde sig lite från tidigt-debut TRS på de flesta mätningar; detta pekar på att förändringar har förekommit sedan Schizofreni började och kan utgöra en biologisk signatur på behandlingsresistens (Matrone et al., 2022).

Ketamin som en farmakologisk modell av Schizofreni

Studier av funktionell magnetisk resonanstomografi (fMRI) visar i vilotillstånd ett dysfunktionellt kopplingsmönster i Talamus vid Schizofreni.

N-metyl-D--(NMDAR) hypo-funktion är en ledande pato-fysiologisk modell för Schizofreni. Då NMDAR-antagonisten Ketamin administreras till friska frivilliga, induceras övergående Schizofreni liknande symptom och förändringar i fMRI-anslutningar hos talamus.

Den aktuella studien utnyttjade en NMDAR-hypo-funktionsmodell av dysfunktion hos talamus från friska frivilliga som genomgick Ketamin infusioner under fMRI.

De visade att Ketamin effekten liknar hallucinationsgraden hos patienter med Schizofreni.

Således reproducerar NMDAR-hypo-funktion, modellerad med Ketamin, den hyper-koppling i talamus som observerats vid Schizofreni över dess sjukdomsförlopp, inklusive perioden före psykosdebut, och kan bidra till svårighetsgraden vid hallucinationer (Abram et al., 2022).

2023

Olika roller av selenstatus vid psykiska störningar

En Mendelsk randomiseringsanalys utfördes av blodprover med hjälp av ”genom-wide *association studies*” (GWAS) sammanfattande statistik för att undersöka orsaks effekter av selenivåer vid psykiska störningar inklusive Schizofreni.

Resultaten visade att med genetiska associations studier uppskattade selenivåer i blodet var associerade med en minskad risk för Schizofreni (oddskvot [OR] = 0,90; med 95 % konfidensintervall: 0,87–0,95).

Resultaten indikerade att höga Selenivåer var kopplade till en lägre risk för Schizofreni (Guo et al., 2023).

Inflammatoriska biomarkörer och kognitiv dysfunktion vid Schizofreni

Den aktuella studien fokuserar på sambandet mellan Interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , Tumör Nekros Faktor (TNF- α) och C-Reaktivt-Protein (CRP), med kognitiv dysfunktion.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4

Totalt 25 studier med totalt 2398 kliniskt stabila polikliniska patienter ingick i analysen av sambandet mellan kognitiv prestation och variation i IL-6, IL-1 β , TNF- α och C-reaktiva protein(CRP).

Meta-analysresultat visade ett signifikant samband mellan förhöjda plasma nivåerna av IL-6, IL-1 β , TNF- α och C-reaktiva protein(CRP) hos patienter med Schizofreni och minskade kognitiva prestationer.

I studien hittades alltför få arbeten som involverade andra biomarkörer såsom IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, interferoner och studier av social kognition för att inkluderas i den aktuella studien (Patlola et al., 2023).

4-4 Sammanfattning av övrig metabolisk kartläggning

4-4.1 Publikationer om övrig metabolisk kartläggning

Behandlingsresultat vid Schizofreni

¹H-kärnmagnetisk resonansspektroskopi i kombination med datoriserad mönster-igenkänningsanalys användes för att undersöka metaboliska profiler i prover av cerebrospinalvätska (CSF) från patienter med Schizofreni och friska kontroller.

Patienter med Schizofreni har hjärnspecifika förändringar i glukosreglerande processer i CSF från första början. Korttidsbehandling med atypiska anti-psykotiska läkemedel resulterade i en normalisering av sjukdoms signaturen i CSF hos hälften av patienterna långt innan en klinisk förbättring kunde förväntas (Holmes et al., 2006).

Med en specialiserad metabolisk plattform som kvantifierar över 300 polära och opolära lipidmetaboliter (över sju lipidklasser) utvärderades globala lipidförändringar vid Schizofreni och vid behandling med tre vanligt använda atypiska antipsykotika (Kaddurah-Daouk et al., 2007).

Olanzapin och Risperidon påverkade ett mycket bredare spektrum av lipidklasser än Aripiprazol. Cirka 50 lipider tenderade att öka med både Risperidon och Olanzapin och koncentrationerna av triacylglyceroler ökade medan fria fettsyror minskade med båda läkemedlen men inte med Aripiprazol. Koncentrationer av Fosfatidyl-etanol-amin som undertrycktes hos patienter med Schizofreni höjdes av alla tre läkemedlen.

Det noterades även läkemedelsspecifika lipidförändringar, som korrelerade med akut behandlingssvar (Kaddurah-Daouk et al., 2007).

Oxidativ stress

Resultaten tyder på att det finns en ökad oxidativ fosforylering i cerebrala mitokondrier hos våldsamma patienter med Schizofreni vilket skulle kunna förklara observationen av deras ökade Etan utsöndring (Treasaden and Puri, 2008).

Purin-katabolism är en komponent i mitokondriernas homeostatiska respons på oxidant stress som associeras med Schizofreni patologi (Yao et al., 2010).

Metaboliska abnormiteter i ACC hos patienter med Schizofren.

Hardy och medarbetare presenterade användningen av multivoxel Proton MR-spektroskopi för att testa om *anterior cingulate cortex* (ACC) subregioner hos patienter med Schizofreni är metaboliskt annorlunda än hos friska kontroll personer (Hardy et al., 2011).

Studien omfattade tjugotvå patienter med Schizofreni och elva kontroll personer som genomgick magnetiska resonans imaging(MRI). Med 3-tesla proton MR-spektroskopi mättes också N-acetylaspartat (NAA), Kreatin(Cr) och Kolin (Cho) koncentrationer i *accumbens*(ACC).

Schizofreni patienter hade signifikant lägre koncentrationer av NAA och Cr i rostral ACC än i kaudal ACC, dock inte för Cho-koncentrationen.

Nivåerna av NAA i kaudal och rostral ACC skilde sig märkbart hos patienter från kontrollpersoner, vilket gör det möjligt att särskilja patienter med Schizofreni från friska kontroller med 68 % sensitivitet och 91 % specificitet.

Signifikanta skillnader mellan kaudal och rostral NAA-koncentration finns i ACC hos patienter med Schizofreni men inte i ACC hos friska kontrollpersoner, vilket indikerar att neuraldensitet eller integritetsskillnader mellan ACC-subregioner kan vara karakteristiska för sjukdomen (Hardy et al., 2011).

Serumbiomarkörer för Schizofreni.

Av tjugotvå studerade markörmetaboliter visade sig Citrat, Palmitinsyra, Myo-inositol och Allantoin uppvisa den bästa förmågan att fullständigt separera Schizofrena patienter från matchade friska kontroller.

Myo-inositol, Urinsyra och Tryptofan skilde sig före och efter Risperidon behandling av patienterna.

Metaboliska vägar inklusive energimetabolism, antioxidantförsvarssystem, neuro transmittor metabolism, fettsyra biosyntes och fosfolipid metabolism visade sig vara störda hos Schizofrena patienter men normaliserades delvis efter Risperidon behandling (Xuan et al., 2011).

fMRI Undersökningar vid Schizofreni och hörselhallucinationer

Sammanfalls analysen visade områden med reduktioner av samexistens grå substans och emotionell aktivering i bilaterala mellantemporala och övre temporal gyri.

Vänster övre och mellersta temporal gyri identifieras som relevanta områden för förståelsen av hörselhallucinationer vid Schizofreni. Användningen av multimodala tillvägagångssätt, delning av strukturell och funktionell information, kan visa på områden som är specifikt kopplade till svårighetsgraden av hörselhallucinationer (Garcia-Marti et al., 2012).

Fosforlipider och insulinresistens vid psykos

I jämförelse med friska individer hade Schizofreni patienter förhöjda nivåer av triglycerider men lägre nivåer av lysofosfatidyl-kolin, vilket förknippas med lägre kognitiv hastighet.

Resultaten kan vara av pato-fysiologisk relevans eftersom lysofosfatidyl kolin, är bärare av fleromättade lipider i blod-hjärn barriären.

Sambandet med lägre kognitiv hastighet stöder uppfattningen att förändrad neurotransmission vid Schizofreni delvis kan förmedlas av reaktiva lipider som prostaglandiner (Orešič et al., 2012).

Funktionaliserade Ergot-alkaloider för behandling av Schizofreni.

Ergot-alkaloidderivat, som under fysiologiska förhållandena kan omvandlas till D-lysergsyra(LSD) och till potentiella dopamin D3-receptoragonister är av intresse för behandling av Schizofreni och andra störningar i det centrala neurala systemet (Ivanova and Spiteller, 2012).

Metabolisk analys av Schizofreni patienter efter Risperidon behandling.

Med hjälp av en riktad tandem-masspektrometri-baserad metabolisk plattform jämfördes metaboliska signaturer. Monoamin- och aminosyra neurotransmittor(NT) metaboliter i plasma och urin studerades samtidigt mellan neuroleptika-naiva Schizofrenipatienter(FENNS) i första avsnittet och friska kontroller före och efter en 6-veckors monoterapi med Risperidon. Resultaten indikerar att patientens neuro-transmittor profiler återställs under Risperidon behandlingen.

Dessa resultat indikerar att Pregnanoliol, citrat och α -ketoglutarat (α -KG) signifikant associerade med symptomatologi av Schizofreni och kan vara användbara biomarkörer för att övervaka terapeutisk effekt. Detta kan ge

värdefulla insikter i patofysiologin för Schizofreni och kan främja inställningen till behandling, diagnos och sjukdomsförebyggande av Schizofreni och relaterade syndrom (Cai et al., 2012).

Potentiella metabolitmarkörer för Schizofreni

Nuvarande diagnostiska metoder för Schizofreni bygger på psykiatriska intervjuer, vilka är subjektiva till sin natur. Bristen på sjukdomsbiomarkörer för att stödja objektiva laborietester har varit en långvarig flaskhals i den kliniska diagnosen och utvärderingen av Schizofreni.

Yang rapporterar 2013 resultaten från en global metabolisk profileringsstudie som involverade 112 Schizofrena patienter och 110 friska försökspersoner (Yang et al., 2013).

Ett tränings-set och ett test-set, utformades för att identifiera metabolit markörer med en panel av serum-markörer identifierades bestående av:

- Glycerat,
- Eikosensyra,
- β -hydroxibutyrat,
- Pyruvat och
- Cystin

En mer sammansatt panel uppnåddes genom att till serumpanelen ovan tillföra

- β -hydroxibutyrat i urin

Sammanfattningsvis användes gaskromatografi och NMR som analytiska plattformar för att karakterisera de metaboliska profilerna i serum och urin från Schizofrena patienter.

Med den sammansatta panel med urin β -hydroxybutyrat till serumpanelen uppnåddes en separerbarhet på 100% i både tränings- och test-setet, vilket innebär en separerbarhet hos diagnos som motsvarar kliniska intervjuer (Yang et al., 2013).

En studie av L-metylfolat effekter

Patienter som fick L-metylfolat uppvisade förändringar i ventro-medial prefrontal fysiologi, inklusive ökad uppgiftsinducerad de-aktivering, förändrad limbisk anslutning och ökad kortikal tjocklek.

Ventro-mediala prefrontala cortex (vmPFC) är en del av prefrontala frontalloben i botten av hjärnhalvorna och är inblandad i bearbetningen av risk och rädsla, och reglerar amygdalas aktivitet.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. De1 4

Sammanfattningsvis visar studien att L-metylfolat kosttillskott ger hälsosamma fysiologiska förändringar och bidrar till symptomatisk förbättring av Schizofrenipatienter, vilket motiverar större kliniska prövningar (Roffman et al., 2018).

Anti-pyruvat-dehydrogenas–antikropp hos patienter med Schizofreni.

Detta är den första rapporten om en anti-pyruvat-dehydrogenas(PDHA1) antikropp hos patienter med Schizofreni. Denna antikropp PDHA1 är kompatibel med de senaste upptäckterna av mitokondrie dysfunktion vid Schizofreni och involverad i patogenesen av en specifik undergrupp av Schizofreni (Nakagami et al., 2020).

Lipidpatologi av corpus callosum vid Schizofreni

Vid Schizofreni resulterar reducerade och dysfunktionella mikroglia-celler i onormal korsning med oligodendrocyter via cytokin mediatorer som IL1B och TGFB1. Detta leder till transkriptionell störning orsakad av nedsatt Schizofreni-relaterat gennätverk inklusive NFATC2 och CSF1R, vilket resulterar i onormal lipidmetabolism.

Detta stör de normala egenskaperna och funktionerna hos oligodendrocyter och myelinskidan, vilket orsakar strukturella och funktionella brister i corpus callosum (Shimamoto-Mitsuyama et al., 2021?).

Adenosin A2A-receptorer i hjärnan vid Schizofreni

Genom att visa att tillgängligheten av A2A-receptorer hos medicinerade patienter med kronisk manlig Schizofreni inte är annorlunda än hos friska kontroller, indikerar denna studie att A2A receptorn inte tycks ha någon primär betydelse i patogenesen av Schizofreni (Marques et al., 2022).

Selenstatus vid psykiska störningar

Resultaten visade att högre Selen nivåer i blodet uppskattade med genetiska associations studier var associerade med en minskad risk för Schizofreni (Guo et al., 2023).

Inflammatoriska biomarkörer och kognitiv dysfunktion vid Schizofreni.

Meta-analysresultat visade ett signifikant samband mellan förhöjda plasmakoncentrationer av IL-6, IL-1 β , TNF- α och C-reaktivt protein(CRP) hos patienter med Schizofreni och minskade kognitiva prestationer (Patlola et al., 2023).

4-4.2 Konklusioner

Nuvarande diagnostiska metoder för Schizofreni bygger på psykiatriska intervjuer, vilka är subjektiva till sin natur. Bristen på sjukdomsbiomarkörer för att stödja objektiva laborietester har varit en långvarig flaskhals i den kliniska diagnosen och utvärderingen av Schizofreni.

Sammanfattningsvis indikerar att följande metabolitmarkörer skulle kunna främja Schizofreni-diagnos och behandlings uppföljning:

Serumbiomarkörer för Schizofreni.

Utav tjugotvå studerade markörmetaboliter visade sig Citrat, Palmitinsyra, Myo-inositol och Allantoin uppvisa den bästa förmågan att fullständigt separera Schizofrena patienter från matchade friska kontroller.

Myo-inositol, Urinsyra och Tryptofan skilde sig före och efter Risperidon behandling av patienterna.

Metaboliska vägar inklusive energimetabolism, antioxidantförsvarssystem, neuro-transmittor metabolism, fettsyrabiosyntes och fosfolipid metabolism visade sig vara störda hos Schizofrena patienter men normaliserades delvis efter Risperidon behandling (Xuan et al., 2011).

Metabolisk analys av Schizofreni patienter efter Risperidon terapi.

Med metaboliska signaturer av monoaminer och aminosyra neuro-transmittor(NT) metaboliter i plasma och urin indikerar att Pregnanediol, citrat och α -ketoglutarat(α -KG) är signifikant associerade med symptomatologi av Schizofreni och kan vara användbara biomarkörer för att övervaka terapeutisk effekt (Cai et al., 2012).

Potentiella metabolitmarkörer för Schizofreni

Yang och medarbetare rapporterade år 2013 resultaten från en global metabolisk profileringsstudie som involverade 112 Schizofrena patienter och 110 friska försökspersoner

Ett tränings- och ett test-set, utformades för att identifiera metabolitmarkörer med en panel av serum-markörer identifierades bestående av:

- Glycerat,
- Eikosensyra,
- β -hydroxybutyrat,
- Pyruvat och
- Cystin

En mer sammansatt panel uppnåddes genom att till serumpanelen tillföra

- β -hydroxybutyrat i urin

Sammanfattningsvis användes gaskromatografi och NMR som analytiska plattformar för att karakterisera de metaboliska profilerna i serum och urin från Schizofrena patienter.

Med en sammansatt panel med urin β -hydroxybutyrat och 5 andra markörer i serum uppnåddes en separerbarhet på 100% i både tränings- och test-setet, vilket innebär en diagnos som motsvarar kliniska intervjuer (Yang et al., 2013).

Referenser

- ABRAM, S. V., ROACH, B. J., FRYER, S. L., CALHOUN, V. D., PREDA, A., VAN ERP, T. G. M., BUSTILLO, J. R., LIM, K. O., LOEWY, R. L., STUART, B. K., KRYSTAL, J. H., FORD, J. M. & MATHALON, D. H. 2022. Validation of ketamine as a pharmacological model of thalamic dysconnectivity across the illness course of schizophrenia. *Molecular psychiatry*.
- ALMULLA, A. F., VASUPANRAJIT, A., TUNVIRACHAISAKUL, C., AL-HAKEIM, H. K., SOLMI, M., VERKERK, R. & MAES, M. 2022. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in schizophrenia: meta-analysis reveals dissociations between central, serum, and plasma compartments. *Molecular psychiatry*, 27, 3679-3691.
- CAI, H. L., LI, H. D., YAN, M., ZHANG, W. Y., JIANG, P., ZHU, R. H., LIU, Y. P., FANG, P. F., XU, P., YUAN, H. Y., YAN, X. Z., SUN, B., ZHANG, Q., ZHANG, X. H., HU, L., YANG, W. & YE, H. S. 2012. Metabolomic analysis of biochemical changes in the plasma and urine of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients after treatment with risperidone. *Journal of Proteome Research*, 11, 4338-4350-4350.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del 4

- CARLSSON, A., WATERS, N., HOLM-WATERS, S., TEDROFF, J., NILSSON, M. & CARLSSON, M. L. 2001. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41, 237-60.
- CHAN, M. K., HARRIS, L. W., GUEST, P. C., BAHN, S., TSANG, T. M. & HOLMES, E. 2011. Evidence for disease and antipsychotic medication effects in post-mortem brain from schizophrenia patients. *Molecular Psychiatry*, 16, 1189-1202-1202.
- DUMAS, M.-E. & DAVIDOVIC, L. 2015. Metabolic Profiling and Phenotyping of Central Nervous System Diseases: Metabolites Bring Insights into Brain Dysfunctions. *Journal of NeuroImmune Pharmacology*, 10, 402.
- EYJOLFSSON, E. M., NILSEN, L. H., KONDZIELLA, D., BRENNER, E., HABERG, A. & SONNEWALD, U. 2011. Altered C-13 glucose metabolism in the cortico-striato-thalamo-cortical loop in the MK-801 rat model of schizophrenia. *JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM*, 31, 976-985.
- GARCIA-MARTI, G., AGUILAR, E. J., MARTI-BONMATI, L., ESCARTI, M. J. & SANJUAN, J. 2012. Multimodal morphometry and functional magnetic resonance imaging in schizophrenia and auditory hallucinations. *World journal of radiology*, 4, 159-66.
- GUO, X., TANG, P., HOU, C. & LI, R. 2023. Mendelian randomization investigation highlights different roles of selenium status in mental disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 122, N.PAG-N.PAG.
- HARDY, C. J., TAL, A., BABB, J. S., PERRY, N. N., MESSINGER, J. W., ANTONIUS, D., MALASPINA, D. & GONEN, O. 2011. Multivoxel Proton MR Spectroscopy Used to Distinguish Anterior Cingulate Metabolic Abnormalities in Patients with Schizophrenia. *Radiology*, 261, 542-550.
- HOLMES, E., TSANG, T. M., HUANG, J. T. J., LEWEKE, F. M., KOETHE, D., GERTH, C. W., NOLDEN, B. M., GROSS, S., SCHREIBER, D., NICHOLSON, J. K. & BAHN, S. 2006. Metabolic profiling of CSF: evidence that early intervention may impact on disease progression and outcome in schizophrenia. *PLoS Medicine*, 3, e327-e327.
- IVANOVA, B. & SPITELLER, M. 2012. Functionalized Ergot-alkaloids as potential dopamine D3 receptor agonists for treatment of schizophrenia. *Journal of Molecular Structure*, 1029, 106-118.
- KADDURAH-DAOUK, R., MCEVOY, J., BAILLIE, R. A., LEE, D., YAO, J. K., DORAISWAMY, P. M. & KRISHNAN, K. R. R. 2007. Metabolomic mapping of atypical antipsychotic effects in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 12, 934-945.
- MARQUES, T. R., NATESAN, S., RABINER, E. A., SEARLE, G. E., GUNN, R., HOWES, O. D. & KAPUR, S. 2022. Adenosine A2A receptor in schizophrenia: an in vivo brain PET imaging study. *Psychopharmacology*, 239, 3439-3445.
- MATRONE, M., KOTZALIDIS, G. D., ROMANO, A., BOZZAO, A., CUOMO, I., VALENTE, F., GABAGLIO, C., LOMBARDOZZI, G., TROVINI, G., AMICI, E., PERRINI, F., DE PERSIS, S., IASEVOLI, F., DE FILIPPIS, S. & DE BARTOLOMEIS, A. 2022. Treatment-resistant schizophrenia: Addressing white matter integrity, intracortical glutamate levels, clinical and cognitive profiles between early-and adult-onset patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 114.

- NAKAGAMI, Y., SUGIHARA, G., NAKASHIMA, N., HAZAMA, M., SON, S., MA, S. H., MATSUMOTO, R., MURAI, T., IKEDA, A. & MURAKAMI, K. 2020. Anti-PDHA1 antibody is detected in a subset of patients with schizophrenia. *Scientific Reports*, 10.
- OREŠIČ, M., SEPPÄNEN-LAAKSO, T., SUN, D., TANG, J., THERMAN, S., VIEHMAN, R., MUSTONEN, U., VAN ERP, T. G., HYÖTYLÄINEN, T., THOMPSON, P., TOGA, A. W., HUTTUNEN, M. O., SUVISAARI, J., KAPRIO, J., LÖNNQVIST, J. & CANNON, T. D. 2012. Phospholipids and insulin resistance in psychosis: A lipidomics study of twin pairs discordant for schizophrenia.
- PATLOLA, S. R., DONOHOE, G. & MCKERNAN, D. P. 2023. The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 121, 110668.
- REID, M. A., WHITE, D. M., KRAGULJAC, N. V. & LAHTI, A. C. 2016. A combined diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy study of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 170, 341-350.
- ROFFMAN, J. L., PETRUZZI, L. J., TANNER, A. S., BROWN, H. E., ERYILMAZ, H., HO, N. F., GIEGOLD, M., SILVERSTEIN, N. J., BOTTIGLIERI, T., MANOACH, D. S., SMOLLER, J. W., HENDERSON, D. C. & GOFF, D. C. 2018. Biochemical, physiological and clinical effects of L-methylfolate in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Molecular Psychiatry*, 23, 316-322.
- SHIMAMOTO-MITSUYAMA, C., NAKAYA, A., ESAKI, K., BALAN, S., IWAYAMA, Y., OHNISHI, T., MAEKAWA, M., TOYOTA, T., DEAN, B. & YOSHIKAWA, T. 2021. Lipid Pathology of the Corpus Callosum in Schizophrenia and the Potential Role of Abnormal Gene Regulatory Networks with Reduced Microglial Marker Expression. *Cerebral Cortex*, 31, 448-462.
- TREASADEN, I. H. & PURI, B. K. 2008. Cerebral spectroscopic and oxidative stress studies in patients with schizophrenia who have dangerously violently offended. *BMC Psychiatry*, 8, 1-4.
- XUAN, J., YANG, L., CHEN, J., XING, Q., HE, L., PAN, G., FENG, G., FANG, Y., QIU, Y., JIA, W., SU, M. & LIU, Y. 2011. Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action. *Journal of Proteome Research*, 10, 5433-5443-5443.
- YANG, J., CHEN, T., SUN, L., ZHAO, Z., QI, X., ZHOU, K., CAO, Y., WANG, X., QIU, Y., SU, M., ZHAO, A., WANG, P., YANG, P., WU, J., FENG, G., HE, L., JIA, W. & WAN, C. 2013. Potential metabolite markers of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 18, 67-78.
- YAO, J. K., DOUGHERTY, J. G. G., REDDY, R. D., KESHAVAN, M. S., MONTROSE, D. M., MATSON, W. R., MCEVOY, J. & KADDURAH-DAOUK, R. 2010. Homeostatic Imbalance of Purine Catabolism in First- Episode Neuroleptic-Naïve Patients with Schizophrenia. *PLoS ONE*, 5, 1-14.

Del IV-5 Sammanfattning av metabolism vid Schizofreni

4-5.1 Sammanfattning av Glutamat och GABA vid Schizofreni

¹H-MRS och kronisk schizofreni

¹H-MRS visar att alla Schizofreni patienter hade ett signifikant lägre N-AcetylAsparagin-syra(NAA) till Kreatin(Cr) nivåförhållande i frontalloben än kontrollerna. Resultaten indikerar att det finns ett samband mellan det Glutamat-erga systemet och patofysiologin vid Schizofreni. (Szulc et al., 2013).

GABA och glutamat vid schizofreni

Signifikant lägre GABA till Kreatin(Cr)-nivåkvoter observerades i den prefrontala cortex hos patienter med Schizofreni jämfört med friska kontroller. Lägre GABA-nivåer men oförändrade glutamatnivåer i den mediala prefrontala cortexen vid Schizofreni, observerades särskilt hos högpresterande patienter. (Marsman et al., 2014).

¹H-MRS och Glutamat koncentrationer

Resultaten av MRS visar att signifikant lägre Glutamat koncentrationer i Hippocampus vid Schizofreni är associerat med patofysiologin för Schizofreni, (Stan et al., 2015).

4-5.2 Sammanfattning Tryptofan katabolism och Schizofreni

Aktivering av Tryptofanmetabolismen (TRYCAT)-vägen tycks vara involverad i patofysiologin för Schizofreni.

Patienter med Schizofreni rapporterades ha signifikant lägre serum-nivåer av Kynurensyra(KYNA) som dämpar effekten av α -7nikotin-acetyl-kolin receptorn (α 7nAChR) och/eller N-metyl-D-Aspartatreceptorn (NMDAR), två av de receptortyper vars dysfunktion tros bidra till kognitiv försämring vid Schizofreni. (Huang et al., 2021)}.

CSF-nivåer av Kynurensyra är förhöjda vid Schizofreni, vilket motiverar till nya terapeutiska strategier inriktade på hjärnans Kynurensyrasyntes. Studier i djurmodeller indikerar att höga nivåer av Tryptofan undertrycker aggressivt beteende, troligtvis relaterat till ökad central Serotonin tillgänglighet (Erhardt et al., 2001).

Andra resultat visar att potentialen för bildning av antioxidant Urinsyra(UA) från purinkatabolismen förändras tidigt under sjukdomsförloppet (Yao et al., 2010b).

Zhou visade att det finns ett negativt samband mellan volymen av grå substans(GMV) och förhållandet mellan plasmanivåerna av Kynurenin och Tryptofan (KYN/TRP och KYN) vid Schizofreni (Zhou et al., 2022).

En signifikant ökning av Kynurenin till Tryptofan förhållandet observerades i CNS och med en måttlig ökning av serum-IDO-aktivitet. (Almulla et al., 2022).

Patienter med Schizofreni visar jämfört med friska kontroller signifikanta skillnader för Tryptofan metaboliter i CNS vilket slutligen kan påverka glutamat-ergisk neurotransmission via N-metyl-D-aspartat och α -7Nikotin receptorer (Sales et al., 2023).

Godin rekomenderade att följande åtgärder för prevention av metabolism Syndrom(MetS) och forskning inom Schizofreni som bör främjas i klinisk praxis (Godin et al., 2023):

- främjande av tobaksavvänjning,
- undvikande av antidepressiva medel med risk för ökad Mets och
- främjande av fysisk aktivitet bör främjas mer aktivt.
- tidig förskrivning av Omega 3-fettsyror och
- viktminskningsmediciner (metformin och topiramid),
- specifika metabola läkemedel (statin och fenofibrat),
- kirurgisk minskning av fettvävnad och
- mikrobiota-orienterade behandlingar.

Studier av vuxna och barn med impulsivt och/eller våldsamt beteende

visar indikationer på att:

- Impulsivt och våldsamt beteende är förknippat med förändrad Serotonin metabolism.
 - Tarm-mikrobiomet kan kontrollera värdens tryptofanmetabolism.
 - Tarm- mikrobiomet spelar en roll i våldsamt beteende.
- (Langmajerová et al., 2023).

En systematisk genomgång av neuroimaging studier av Kynurenin-vägen visar robusta indikationer på att cerebrala abnormiteter är associerade med Kynurenin.vägen (Wang et al., 2023).

4-5.3 Sammanfattning av andra metaboliter vid Schizofreni

Nuvarande diagnostiska metoder för Schizofreni bygger på psykiatriska intervjuer, vilka är subjektiva till sin natur. Dock finns det indikationer på att följande metabolitmarkörer skulle kunna främja Schizofreni-diagnos och behandlings uppföljning:

Citrat, Palmitinsyra, Myo-inositol och Allantoin vid Schizofreni.

Utav tjugotvå studerade markörmetaboliter visade sig Citrat, Palmitinsyra, Myo-inositol och Allantoin uppvisa den bästa förmågan att fullständigt separera Schizofrena patienter från matchade friska kontroller och kan vara användbara biomarkörer för att övervaka terapeutisk effekt (Cai et al., 2012).

Yang och medarbetare rapporterade år 2013 resultaten från en global metabolisk profileringsstudie som identifierade en panel av serum-markörer identifierades bestående av:

- Glycerat,
- Eikosensyra,
- β -hydroxybutyrat,
- Pyruvat och
- Cystin

En mer sammansatt panel uppnåddes genom att till serumpanelen tillföra

- β -hydroxybutyrat i urin

Med denna sammansatta panel uppnåddes en separerbarhet på 100% i både tränings- och test-setet, vilket innebär en säkerhet i Schizofreni diagnos som motsvarar kliniska intervjuer (Yang et al., 2013).

Metabolisk analys av Schizofreni patienter efter Risperidon terapi.

Myo-inositol, Urinsyra och Tryptofan i plasma skilde sig före och efter Risperidon behandling av patienter med Schizofreni.

Metaboliska vägar inklusive energimetabolism, antioxidantförsvårssystem, neuro-transmittor metabolism, fettsyra biosyntes och fosfolipid metabolism visade sig vara störda hos Schizofrena patienter men normaliserades delvis efter Risperidon behandling (Xuan et al., 2011).

Key Words

Schizofreni

Glutamat

GABA och

Tryptofan katabolism

Metabolisk analys

Citrat,

Palmitinsyra,

Myo-inositol

Allantoin



Författaren:
**Rolf Bertil Ragnar PERSSON, Fil.Dr.,
MD.h.c**

Född den 12 oktober 1938 i Malmö,
Under 1980-2005 professor i medicinsk strålningsfysik
Nu: professor emeritus vid Lunds universitet
Publicerat mer än 400 vetenskapliga publikationer, och
20 omfattande rapporter och böcker.
Handledare för 40 doktorsavhandlingar vid de medicinska
och naturvetenskapliga fakulteterna:

Efter inledande studier under åren 1960-62 i kemi, matematik och fysik, började hans vetenskapliga karriär 1963 med undersökningar av hälso-effekterna av radioaktivt nedfall från de atmosfäriska kärnvapenproven, i näringskedjan lav-ren-människa, vilket 1970 resulterade i doktors-avhandlingen: *Radioaktivt nedfall i Norra Sverige - Årsvariationer från 1956 till 1967 i lavar och renar samt upptag och ämnesomsättning hos människan.*

Åren 1980, 1989-90, 1994 och 1996 deltog han i de Svenska polarexpeditionerna till Arktis (Nordpolen 10 september 1996) och Antarktis (1989-90) med forskning inom marin radioekologi. Under senare tid har han studerat toxiciteten av naturligt radioaktivt polonium-210 och dess distribution i atmosfären från Nord- till Syd-polen.

Hans kunskaper i kemi kom till nytta även inom den medicinska radiofysiken då Nordens första gammakamera installerades i Lund. Denna kunde avbilda fördelningen av radioaktiva ämnen i människokroppen. Tidigare hade man skannat med en detektor vilket tog lång tid och gav dålig upplösning. Men gammakameran krävde höga nivåer av radioaktiva ämnen i kroppen för att få bra bilder. Det slumpade emellertid sig så att man just upptäckt en isotop av ett nytt grundämne Teknetium-99m som skulle passa att använda tillsammans med gammakameran.

Hans första uppgift blev att framställa en Teknetium-99m-svavelkolloid. Efter idogt experimenterande optimerades alla ingående parametrar och det var dags att undersöka om preparatet kunde användas på patienter.

Gamma-kamerabilderna med teknetium-99m blev tusenfalt bättre än den gamla scintigrafien med ^{198}Au -kolloid. Detta blev början till hans engagemang i medicinsk bild-diagnostik som på outgrundliga vägar 1981 ledde till bildgivande magnetisk spinnresonans MRI.

Biomedicinska tillämpningar av NMR involverar också potentiella hälsorisker och han har skrivit omfattande monografier om detta ämne. Han har även i samarbete med neurokirurgen Leif G Salford studerat hälsoeffekter av exponering för elektromagnetiska fält motsvarande de som används i GSM-mobil kommunikation. De fann ökad permeabilitet för blodets albumin i blod-hjärnbarriären hos råttor.

Deras studier av gener i rått hjärna visar också att GSM-mikrovågor inte inducerar DNA-strängbrott eller förändrar kromatin, utan snarare påverkar RNA-uttrycket under specifika exponeringsförhållanden.

När det år 2015 kom en nationell MR-forskningsresurs till Lund med en 7-tesla magnet öppnades möjligheten att studera hjärnans funktion och kemi. Detta eggade hans visioner om själens kemi och ledde också till hans engagemang i hjärnabbildning av patienter med Schizofreni vilket är ämnet för denna serie publikationer.

Hjärnavbildning vid Schizofreni. De1 4