



Εξελίξεις και προοπτικές της Ψυχιατρικής


Α. Δουζένης


Αν. Καθηγητής Ψυχιατρικής

Πανεπιστημίου Αθηνών

Δ/ντης Β' Ψυχιατρικής Κλινικής


Αττικό Νοσοκομείο

- 
- Εξελίξεις στη διάγνωση των ψυχιατρικών διαταραχών
 - Πρόοδος στην ψυχιατρική με τη συμβολή των νευροεπιστημών
 - Νευροαπεικόνιση
 - Γενετική των ψυχικών διαταραχών
 - Φαρμακογενετική
 - Ψυχιατρική θεραπευτική
 - Ανάπτυξη ψυχοθεραπειών
 - Εξελίξεις στην ψυχοφαρμακολογία
 - Πρόληψη ψυχιατρικών διαταραχών
 - Προστασία δικαιωμάτων των ασθενών



Εξελίξεις στη διάγνωση με εφαρμογή σύγχρονων ταξινομικών νοσολογικών συστημάτων

- Συστήματα ταξινόμησης
- Διαγνωστικά κριτήρια
- Δομημένες συνεντεύξεις

- 
- ✓ ***Εξελίξεις στη διάγνωση με εφαρμογή σύγχρονων ταξινομικών νοσολογικών συστημάτων***
 - ✓ Καθιερώνουν μια κοινή γλώσσα στη διαγνωστική πρακτική
 - ✓ Αυξάνουν την αξιοπιστία της
 - ✓ Συμβάλλουν στην επικοινωνία και συνεννόηση των ψυχιάτρων

Διαγνωστική διαδικασία: Στόχευση

- Θα συνεχιστούν οι διορθωτικές αναθεωρήσεις με στόχο τη βελτίωση των διαγνωστικών κατηγοριών
- Σύγκλιση των δύο διαγνωστικών συστημάτων από την οποία θα προέλθει ένα και μόνο διαγνωστικό σύστημα
- Ανάπτυξη ενός πολυαξονικού διαγνωστικού συστήματος στο οποίο θα έχουν θέση όλα τα ερμηνευτικά μοντέλα της ψυχοπαθολογίας, δηλ. θα βασίζεται στην αιτιοπαθογένεια των ψυχικών διαταραχών

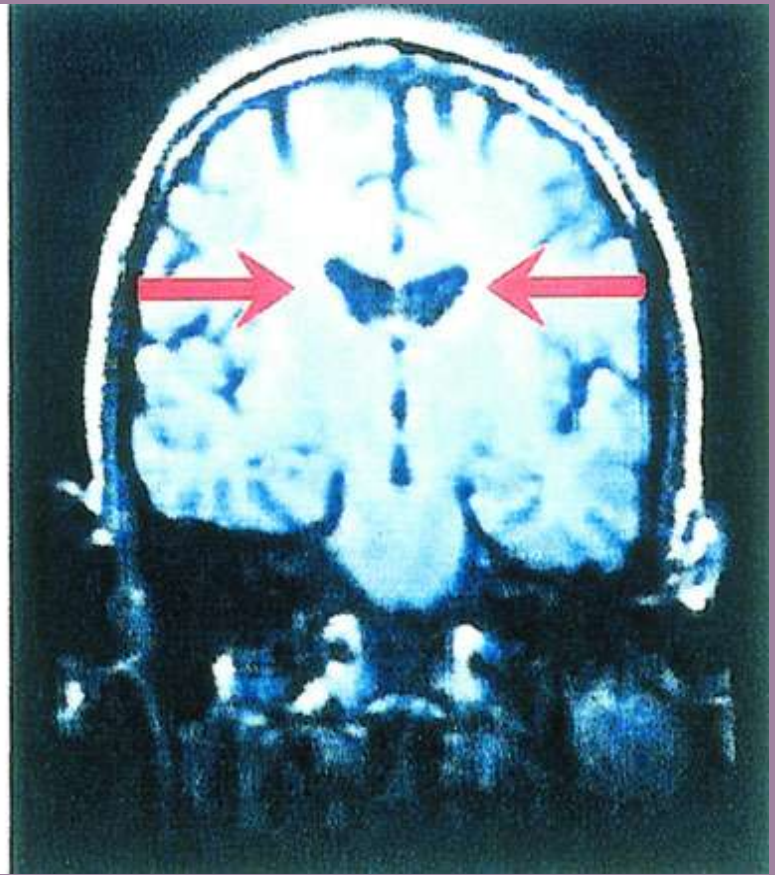
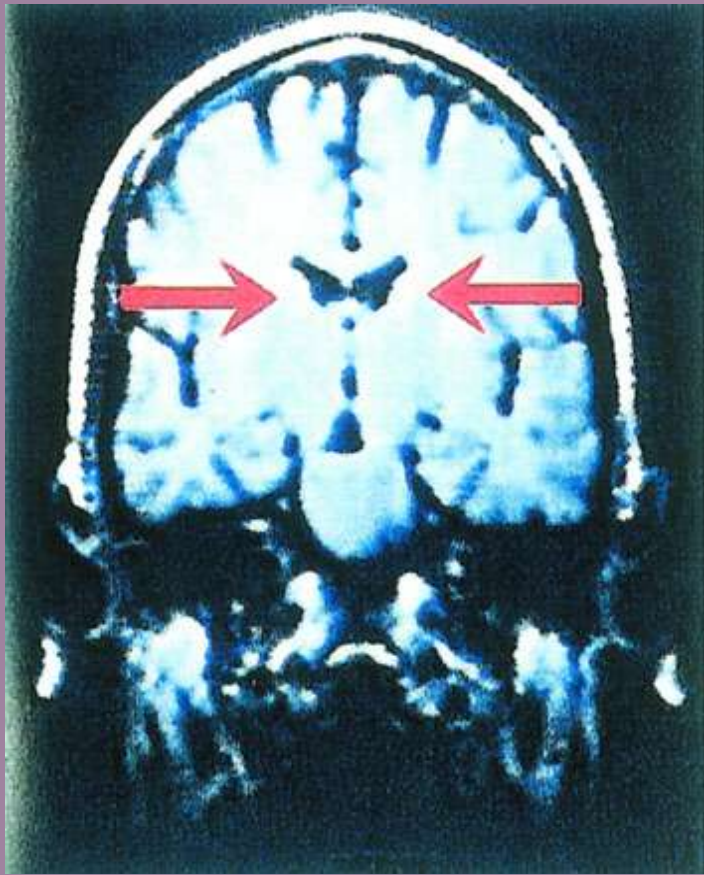
Η συμβολή των νευροεπιστημών στην πρόοδο της Ψυχιατρικής *Νευροαπεικόνιση*

- # Αλλοιώσεις στη μορφολογία και μεταβολές στη λειτουργία του εγκεφάλου
- # Νευρομεταβιβαστικά συστήματα και
- # Δεσμευτική ικανότητα των υποδοχέων
- # Μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων
- # Μελέτη συμπτωμάτων μετά από έκθεση σε πειραματικές συνθήκες νόσου
- # Μελέτη γνωστικών λειτουργιών και εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σ' αυτές π.χ. ασθενείς με σχιζοφρένεια
- # *Η απαρτίωση ανατομικών και λειτουργικών ευρημάτων με τη βοήθεια νευροαπεικονιστικών τεχνικών συμβάλλει στη μελέτη της παθογένειας των ψυχικών διαταραχών*

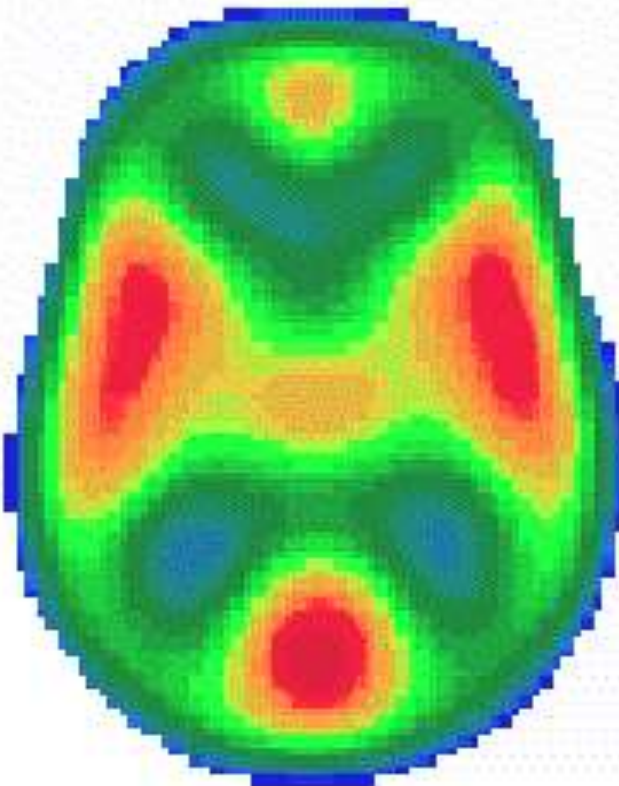


Η συμβολή των νευροεπιστημών στην πρόοδο της Ψυχιατρικής *Νευροαπεικόνιση*

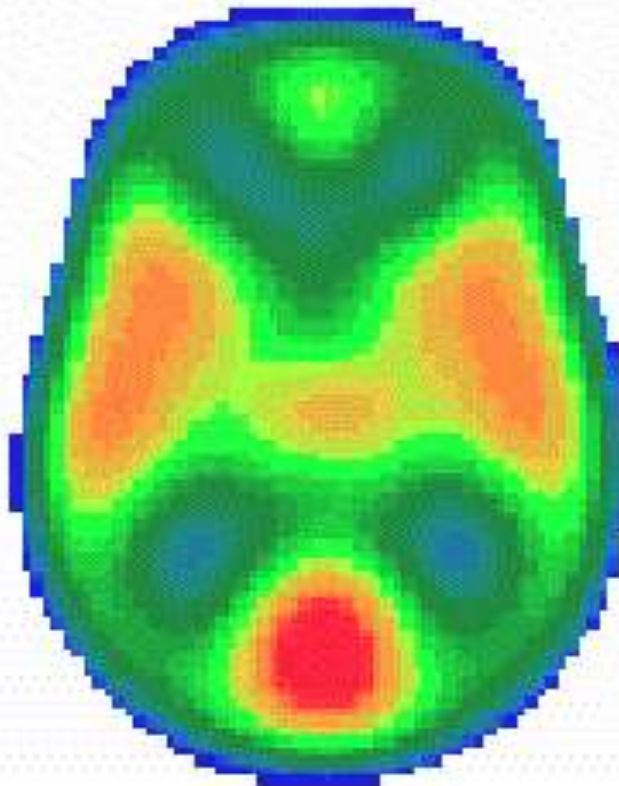
- ✚ Μείωση φλοιωδών περιοχών του προμετωπιαίου και μέσου κροταφικού λοβού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια στους οποίους συμπεριλαμβάνονται και ασθενείς με πρώτο επεισόδιο της νόσου



**without
schizophrenia**

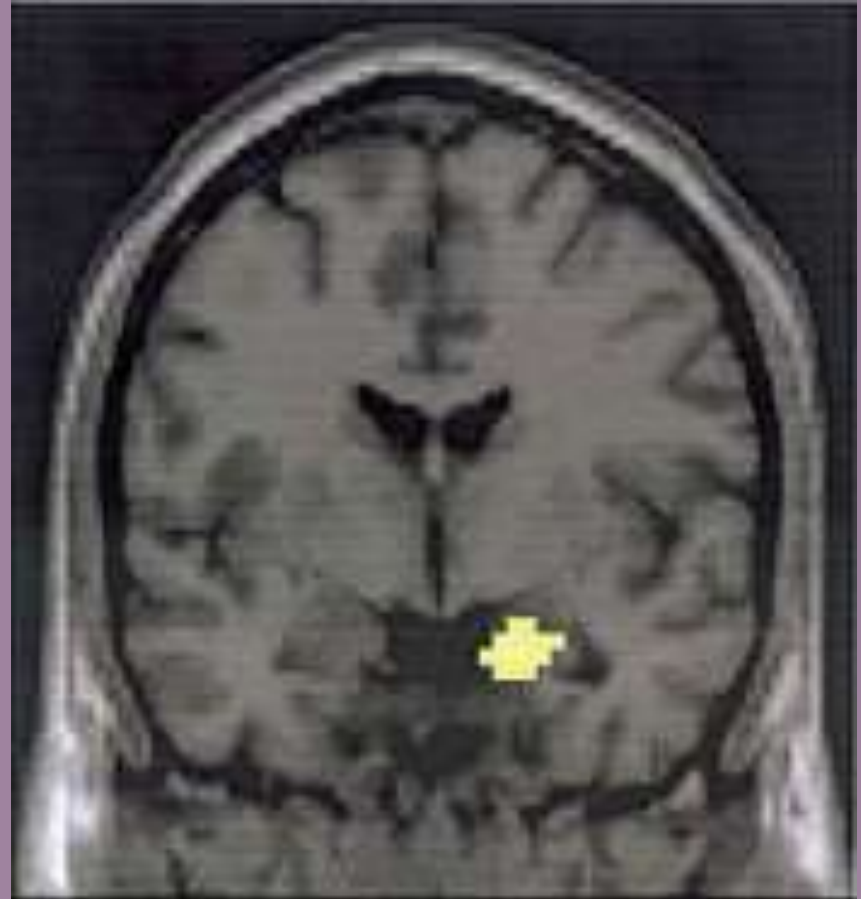


**with
schizophrenia**



Λειτουργικές Διαταραχές

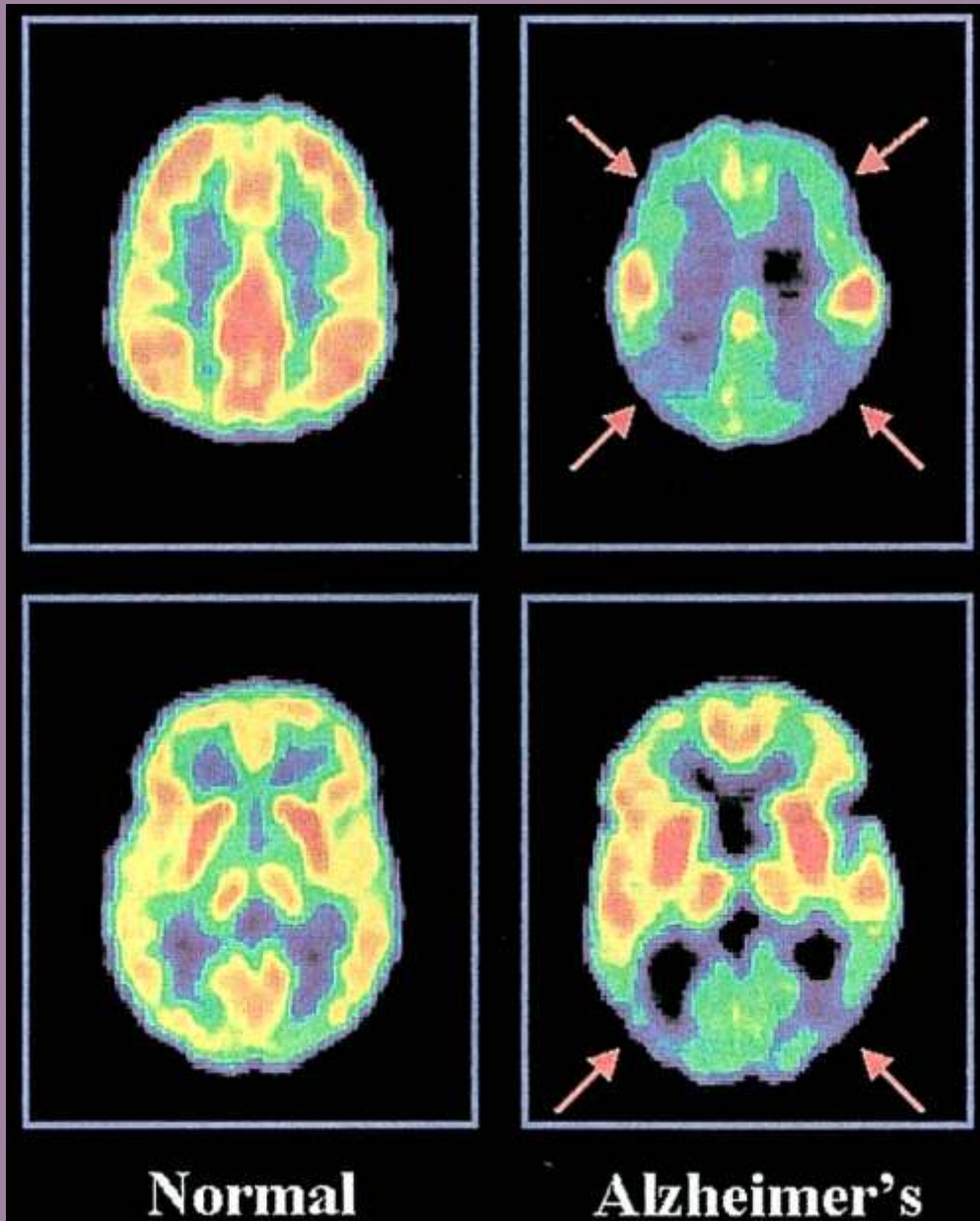
Υπερλειτουργία
της αμυγδαλής

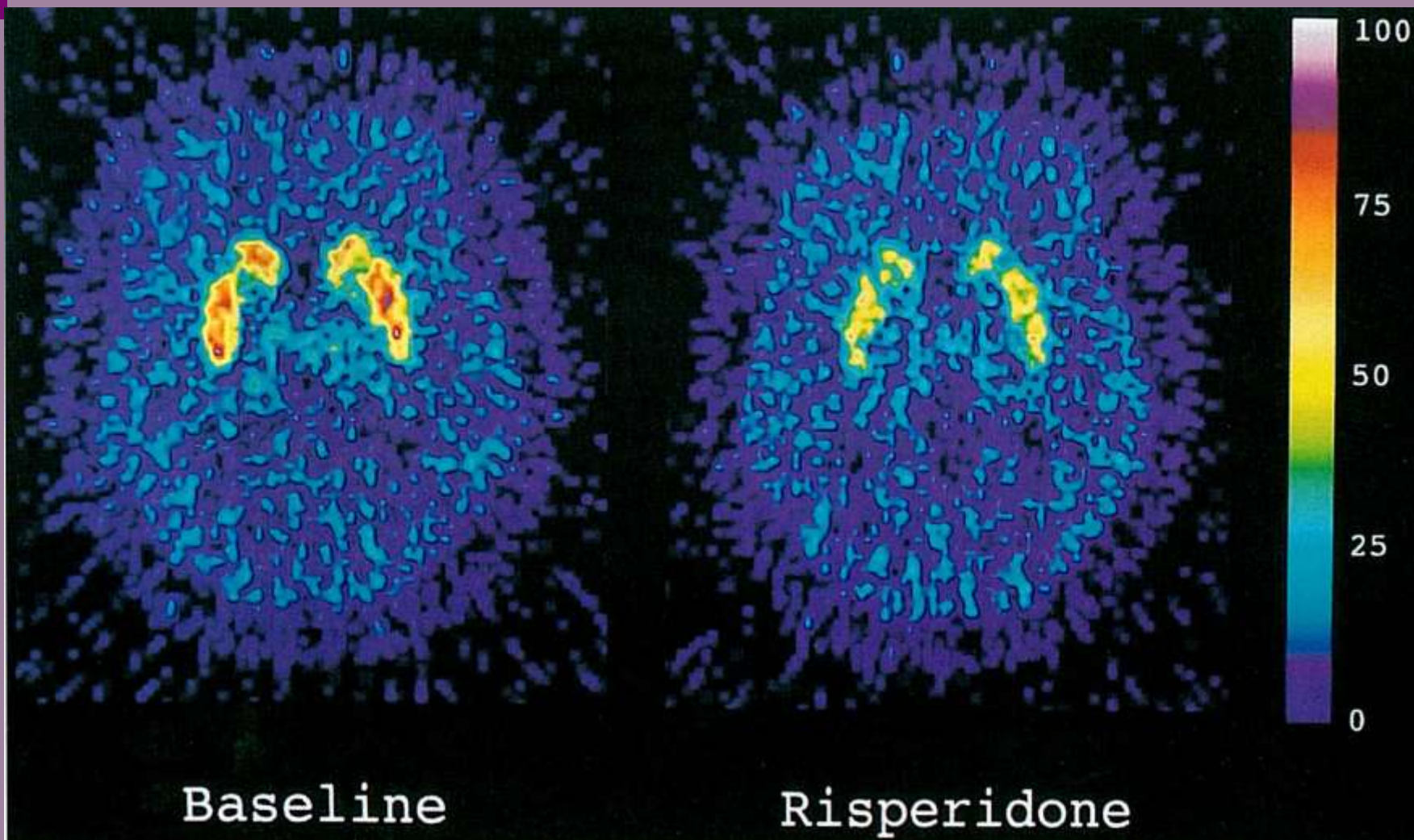


Απεικονίσεις με PET ενός ηλικιωμένου ασθενή και ενός ατόμου με πιθανή νόσο Alzheimer.


Τα βέλη δείχνουν ελάττωση του εγκεφαλικού ρυθμού μεταβολισμού γλυκόζης στον ασθενή που περιλαμβάνουν το βρεγματοκροταφικό και μετωπιαίο συνειρμικό φλοιό

Πορτοκαλί και κίτρινο απεικονίζουν περιοχές με αυξημένο μεταβολισμό ενώ μπλε και πράσινο με μειωμένο





Απεικονίσεις με PET που δείχνουν την κατανομή της ραδιενεργά σημασμένης ουσίας σε οριζόντια τομή του εγκεφάλου μέσω επιπέδου που διασχίζει το ραβδωτό σώμα σε ένα υγιές άτομο μετά από χορήγηση [^{11}C]ρακλοπρίζης πριν και μετά από per os χορήγηση 1mg ρισπεριδόνης



Η συμβολή των νευροεπιστημών στην πρόοδο της Ψυχιατρικής *Νευροαπεικόνιση*

Στόχος

- Να καταστεί δυνατή η εφαρμογή νευροαπεικονιστικών τεχνικών σε ευρεία κλίμακα για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς
- Προϋπόθεση: η μείωση του κόστους

Η συμβολή των νευροεπιστημών στην πρόοδο της Ψυχιατρικής *Γενετική των ψυχικών διαταραχών*

- ✓ Η εφαρμογή της εντυπωσιακά αναπτυσσόμενης μοριακής γενετικής στην Ψυχιατρική συμβάλλει στην ταυτοποίηση γονιδίων, τα οποία προδιαθέτουν για εμφάνιση ψυχικών διαταραχών
- ✓ Αυτή η προσπάθεια είναι εξαιρετικής σπουδαιότητας για την κατανόηση της μοριακής βάσης των ψυχικών νοσημάτων όπως και για την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων θεραπειών και προληπτικών παρεμβάσεων
- ✓ Η ακολουθία του ανθρώπινου γονιδιώματος καθιστά την ανακάλυψη τέτοιων γονιδίων ένα ελκυστικό πρόβλημα

Η συμβολή των νευροεπισημών στην πρόοδο της Ψυχιατρικής Γενετική των ψυχικών διαταραχών

- Απουσία αξιόπιστων φαινοτύπων
- Ομαδοποίηση ασθενών με **πιο ειδικούς φαινότυπους** που είναι χαρακτηριστικοί ακραίων μορφών μιας νόσου, το παράδειγμα της αυτοκτονικής συμπεριφοράς, του παρανοϊκού ιδεασμού και της εποχικότητας
- Αναζήτηση συσχέτισης μεταξύ μιας γενετικής παρέκκλισης και **ενός ενδοφαινοτύπου**, δηλ. μιας υποκείμενης βιοχημικής νευροφυσιολογικής ή άλλης παραμέτρου, η οποία συνδυάζεται με μια ομάδα συμπτωμάτων

Υποψήφια γονίδια που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από σχιζοφρένεια

Neuregulin 1 NRG1

Χρωμόσωμα 8p12-21

- Παράγει 14 πρωτεΐνες
- Συχνότητα εμφάνισης απλοτύπου (σειράς πολυμορφισμών)

Γενικός πληθυσμός: 7,5% , Ασθενείς 11,5-15%

- Νευρωνική επικοινωνία
- Ρύθμιση της λειτουργίας των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος και των υποδοχέων GABA_a



Υποψήφια γονίδια που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από σχιζοφρένεια

Συμπεράσματα

- Επηρεάζουν την ανάπτυξη και δικτύωση των νευρώνων και ασκούν έμμεσο έλεγχο στη γλουταμινεργική και ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση

Υποψήφια γονίδια που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από σχιζοφρένεια

Περιορισμοί

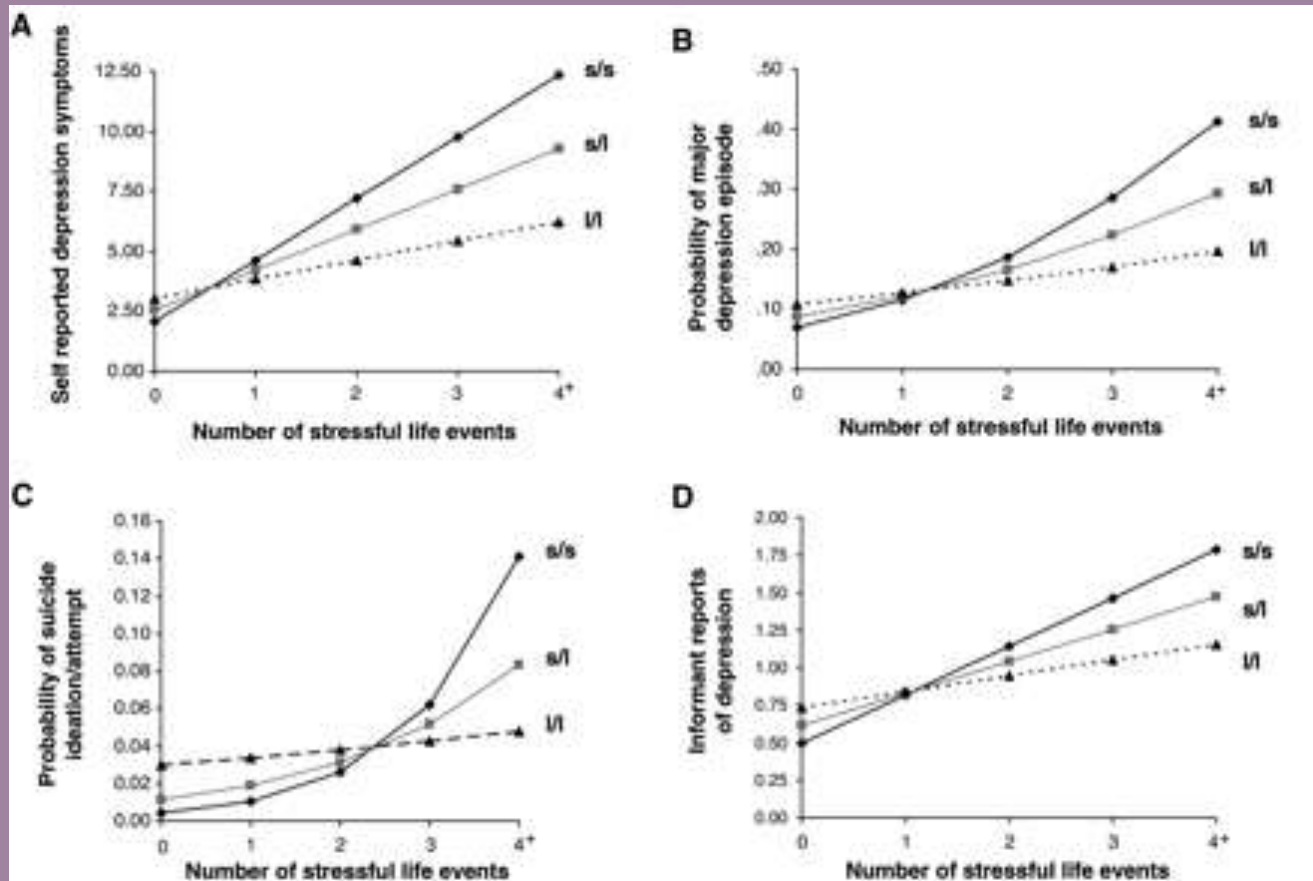
- Αύξηση του κινδύνου νόσησης <3,5%
- Κανένα γονίδιο δεν προκαλεί σχιζοφρένεια
- Νευρωτική εγκεφαλική οργάνωση

Στάδια ευαλωτότητας για την εκδήλωση σχιζοφρένειας

Γενετική ευαλωτότητα (π.χ. Neuregulin, Dysbindin, DISC1)

- ◆ Περιβάλλον γέννησης
Περιγεννητικές επιπλοκές → Η ευαλωτότητα προς ψύχωση υποδηλώνεται από δείκτες που απηχούν ανωμαλία ή καθυστέρηση στη νευροανάπτυξη
- ◆ Ιογενής έκθεση
- ◆ Stress και κακή διατροφή μητέρας
- ◆ Περιβάλλον ανάπτυξης → Η ευαλωτότητα προς ψύχωση εκδηλώνεται από δείκτες που απηχούν ήπια ελλείμματα στις διαπροσωπικές σχέσεις, χαμηλή επίδοση στο σχολείο και ήπια γνωστικά ελλείμματα
 - ◆ Ανατροφή
 - ◆ Κακοποίηση
 - ◆ Τραύμα
- ◆ Περιβάλλον ενηλικίωσης → Αλληλεπίδραση των εκλυτικών αυτών παραγόντων με προϋπάρχουσα γενετική προδιάθεση αυξάνει την ευαλωτότητα προς νόσηση
 - ◆ Κατάχρηση ουσιών
 - ◆ Μετανάστευση
 - ◆ Αστικοποίηση
 - ◆ Κοινωνικός αποκλεισμός / ψυχοπιεστικά γεγονότα
 - ◆ Έναρξη σχιζοφρένειας

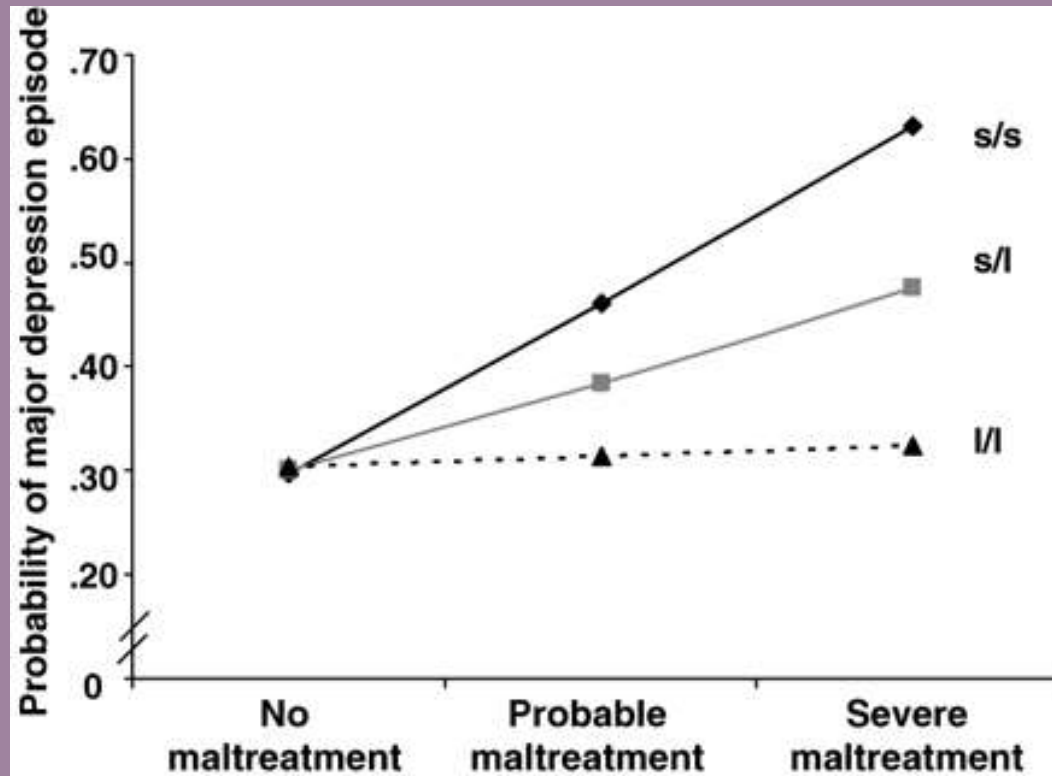
Μείζων κατάθλιψη



Κατάθλιψη ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γονότυπου του μεταφορέα της σεροτονίνης (serotonin transporter gene) και ψυχοκοινωνικών περιβαλλοντικών παραγόντων (στρεσογόνων γεγονότων ζωής)
S: βραχύ και L: μακρό αλληλόμορφο γονίδιο

Kaspi et al 2003

Μείζων κατάθλιψη



Κατάθλιψη ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γονότυπου του μεταφορέα της σεροτονίνης (serotonin transporter gene) και ψυχοκοινωνικών περιβαλλοντικών παραγόντων (ιστορικού παιδικής κακοποίησης)

S: βραχύ και L: μακρό αλληλόμορφο γονίδιο

Kaspi et al 2003

Υποψήφια γονίδια για τις μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές (ενδεικτικά)

■ Σχιζοφρένεια:

- Dysbindin
- Neuregulin
- DISC1
- DAO
- DAOA
- G72

■ Διπολική διαταραχή:

- BDNF
- DISC
- G72
- GRK

■ Νόσος του Alzheimer:

- APP (precursor of A β)
- Presenilins 1 & 2
- ApoE

Γενετική Προδιάθεση



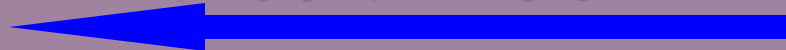
Μήτρα - Περιβάλλον



Επιγενετικά Φαινόμενα



(Μήτρα) - Περιβάλλον



Λειτουργικοί Οδοί - Νευροδιαβιβαστές



Περιβάλλον



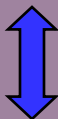
Γνωσιακό Προφίλ (Cognition)



Περιβάλλον



Συμπεριφορικός Φαινότυπος



Κοινωνικό πλαίσιο - Περιβάλλον

Γενετική Προδιάθεση



Μήτρα - Περιβάλλον



Επιγενετικά Φαινόμενα

- A) Μετανάστευση νευρικών κυττάρων**
- B) Ανισορροπία των διεγερτικών (γλουταμικό) και ανασταλτικών (GABA) μηχανισμών**
- Γ) Ανώμαλη Συναπτογένεση**

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες στη νόσο Alzheimer

Ευαλωτότητα

- Απολιποπρωτεΐνη-Ε e4

Γονίδια

Νόσος Alzheimer

Περιβάλλον

- κρανιοεγκεφαλική κάκωση
- αγγειακοί παράγοντες
- απλός έρπης
- χοληστερόλη
- υψηλή αρτηριακή πίεση

Καθοριστικά

- Πρόδρομη ουσία β-αμυλοειδούς
- Προσενιλίνη-1
- Προσενιλίνη-2

Προστατευτικά

- Μη-στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες
- Θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα
- Εκπαίδευση

Φαρμακογενετική

- ❁ Βελτίωση της αποτελεσματικότητας
- ❁ Βράχυνση του χρόνου έναρξης δράσης
- ❁ Μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών

Φαρμακογενετική των Αντιψυχωσικών Φαρμάκων

- ✘ Η κλινική ψυχιατρική μπορεί να ωφεληθεί σε μεγάλο βαθμό από τις πρόσφατες προόδους στην έρευνα του φαρμακογονιδιώματος
- ✘ Η εφαρμογή των στρατηγικών φαρμακογονιδιώματος στην αντιψυχωσική θεραπεία θα έχει σαφή πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής του φαρμάκου που είναι πιο πιθανό να έχει θετικά αποτελέσματα, σύμφωνα με την γενετική προδιάθεση του ατόμου
- ✘ Το κύριο πλεονέκτημα είναι η βελτιωμένη θεραπευτική δράση και άρα η ανταπόκριση του ασθενούς καθώς και η ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών
- ✘ Σε πρόσφατες μελέτες διερευνώνται η αναγνώριση των γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με την ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και η δημιουργία μιας δοκιμασίας για την πρόβλεψη της θεραπευτικής απάντησης, χρησιμοποιώντας γενετικές πληροφορίες

Φαρμακογενετική Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Απάντηση στη θεραπεία

- Πολυμορφισμός στο γονίδιο που ελέγχει την έκφραση του μεταφορέα της σεροτονίνης, στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος στη ζώνη ενίσχυσης (ενεργοποίησης)
- Περιορίζει την αποτελεσματικότητα της φλουβοξαμίνης και της παροξετίνης

Μεταβολισμός

Πολυμορφισμός στο κυτόχρωμα CYP2D6

Νευροτροφίνες και Ψυχικές Διαταραχές

- ◆ Οι νευροτροφίνες σχετίζονται με την ανάπτυξη, αναγέννηση και διατήρηση των νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος
- ◆ **Ο BDNF (brain-derived neurotrophic factor)** είναι μέλος της οικογένειας των νευροτροφινών και εμπλέκεται στην παραγωγή, μεταβολισμό και στην δραστηριότητα των νευρομεταβιβαστικών συστημάτων και ειδικότερα στην ανάπτυξη και λειτουργία των ντοπαμινεργικών συστημάτων
- ◆ Επιπρόσθετα ο BDNF παίζει σημαντικό ρόλο στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές του ΚΝΣ και συνεπώς συνδέεται με **την παθοφυσιολογία της σχιζοφρενικής διαταραχής**

Buckley et al 2007

Νευροτροφίνες και Ψυχικές Διαταραχές

- ❖ Μελετήσαμε τις μεταβολές του BDNF παράγοντα στο περιφερικό αίμα 14 ασθενών με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο σε συνδυασμό με ψυχοπαραμετρικούς παραμέτρους και σε 15 υγιείς εθελοντές
- ❖ Τα αποτελέσματα έδειξαν οι ασθενείς **είχαν χαμηλότερα επίπεδα BDNF σε σχέση με τους υγιείς ($p=0.034$)**
- ❖ Επίσης τα επίπεδα του BDNF των ασθενών παρουσίασαν στατιστικά **σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα θετικά ($p=0.008$) και αρνητικά ($p=0.033$) συμπτώματα των ασθενών** (εποκλίμακες PANSS θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων)
- ❖ Οι μειωμένες τιμές του BDNF κατά την έναρξη της Σχιζοφρένειας πιθανώς συσχετίζονται με την παθογένε-νεια και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου

Rizos and Lykouras J Psych Res 2008 (Submitted)

Εξελίξεις στις Νευροεπιστήμες Συμπεράσματα

- Η πρόοδος που έχει συντελεσθεί στον τομέα των Νευροεπιστημών συμβάλλει στη διάδοση της γνώσης ότι
- το πνεύμα αντιστοιχεί – τουλάχιστον εν μέρει – στον εγκέφαλο
- Τα ψυχικά συμπτώματα είναι το αποτέλεσμα των βιολογικών διαταραχών που συμβαίνουν στον εγκέφαλο
- Οι γνώσεις μας για την παθοφυσιολογία των ψυχικών διαταραχών έχουν εμπλουτισθεί

Πρόοδοι στην ψυχιατρική θεραπευτική

Η ανάπτυξη των ψυχοθεραπειών και το θεωρητικό τους υπόβαθρο

Αρχές του 20ου αιώνα: Διαμορφώνονται τα δύο ρεύματα που κυριάρχησαν σε μεγάλο μέρος του 20ου αιώνα:

Η Ψυχανάλυση και ο Συμπεριφορισμός

- ✓ *Ψυχαναλυτική θεωρία*

Διεύρυνση των θεραπευτικών εφαρμογών αυτής της θεωρίας

- ✓ *Συμπεριφορισμός*

Συμπεριφορική – Γνωσιακή ψυχοθεραπεία

Πρόοδοι στην ψυχιατρική θεραπευτική

Η ανάπτυξη των ψυχοθεραπειών και το θεωρητικό τους υπόβαθρο

■ *Δεύτερο μισό του 20ου αιώνα*

Ανάπτυξη ψυχοθεραπειών που ξέφευγαν από το ατομικό πλαίσιο και εστίασαν στις αλληλεπιδράσεις που υποθάλπτουν την ψυχοπαθολογία μέσα στο σύστημα της **κοινωνικής ομάδας, της οικογένειας και του ζεύγους**

Εξελίξεις στην ψυχοφαρμακολογία

Ανάπτυξη νέων φαρμάκων

- **Συνετέλεσαν**
στην **έξοδο των ασθενών** από τα άσυλα
- **Κατέστησαν δυνατή**
την εφαρμογή ψυχοκοινωνικών και άλλων ψυχο-θεραπευτικών τεχνικών
- **Συνετέλεσαν**
στη μείωση του **στίγματος** των ψυχικών διαταραχών
- **Συνέβαλαν**
στην (τριτογενή) **πρόληψη** των ψυχικών διαταραχών
- **Συνέβαλαν**
στην **έρευνα της βιολογικής βάσης** των μειζόνων ψυχικών διαταραχών αλλά και των γνωστικών λειτουργιών

Εξελίξεις στην ψυχοφαρμακολογία

Ανάπτυξη νέων φαρμάκων

- ✦ Νεότερα αντικαταθλιπτικά SSRI's SNRI's
- ✦ Άτυπα αντιψυχωσικά

Στόχευση

- ✦ Βελτίωση αποτελεσματικότητας
- ✦ Μείωση του χρόνου που απαιτείται για την έναρξη της δράσης τόσο των αντιψυχωσικών όσο και των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων



Εξελίξεις και Προοπτικές της ψυχιατρικής Θεραπευτικής

- ❖ **Συνδυασμός φαρμακοθεραπείας-ψυχοθεραπείας**
- ❖ **Το Βιο-Ψυχο- Κοινωνικό μοντέλλο και η εφαρμογή του**

Πρόληψη ψυχικών διαταραχών Παροχή υπηρεσιών ψυχικής υγείας

Μείωση των περιπτώσεων–πρωτογενής πρόληψη

- ❖ Γενετική συμβουλευτική
- ❖ Προγεννητική φροντίδα
- ❖ Μαιευτική φροντίδα – περίοδος λοχείας
- ❖ Έγκαιρη αποκάλυψη δυσπροσαρμοστικών καταστάσεων
- ❖ Οργάνωση προγραμμάτων ελεύθερου χρόνου σε εφήβους υψηλού κινδύνου
- ❖ Δημιουργία υποστηρικτικών συστημάτων για τις ανύπανδρες μητέρες
- ❖ Κοινωνικά υποστηρικτικά συστήματα σε οικογένειες με πολλά προβλήματα
- ❖ Προαγωγή ψυχικής υγείας

Πρόληψη ψυχικών διαταραχών Παροχή υπηρεσιών ψυχικής υγείας

Έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση – δευτερογενής πρόληψη

- Αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις
- Έγκαιρη και ορθή διάγνωση ψυχιατρικών περιστατικών
- Προγράμματα ευαισθητοποίησης του κοινού στην έγκαιρη αναγνώριση ψυχοπαθολογικών καταστάσεων

Πρόληψη ψυχικών διαταραχών Παροχή υπηρεσιών ψυχικής υγείας

*Αποφυγή υποτροπών της νόσου –
τριτοβάθμια πρόληψη*

- ❖ Αποϊδρυματισμός – ανάπτυξη της Κοινωνικής Ψυχιατρικής – εναλλακτικές λύσεις νοσηλείας – διαμονής → κοινωνική ενσωμάτωση του ατόμου

Διασφάλιση δικαιωμάτων ασθενών

Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

❖ Τα θεμελιώδη ανθρώπινα δικαιώματα των ατόμων με ψυχικές διαταραχές παραβιάζονται συστηματικά κατά την αντιμετώπισή τους από την κοινωνία

Η εξασφάλιση της ψυχικής υγείας του πληθυσμού θεωρείται μέσο για την επιτέλεση στρατηγικών πολιτικών στόχων, όπως:

- Μακροπρόθεσμη ευημερία
- Κοινωνική δικαιοσύνη
- Αλληλεγγύη
- Ασφάλεια
- Ποιότητα ζωής