

# Σχιζοφρενική Διαταραχή

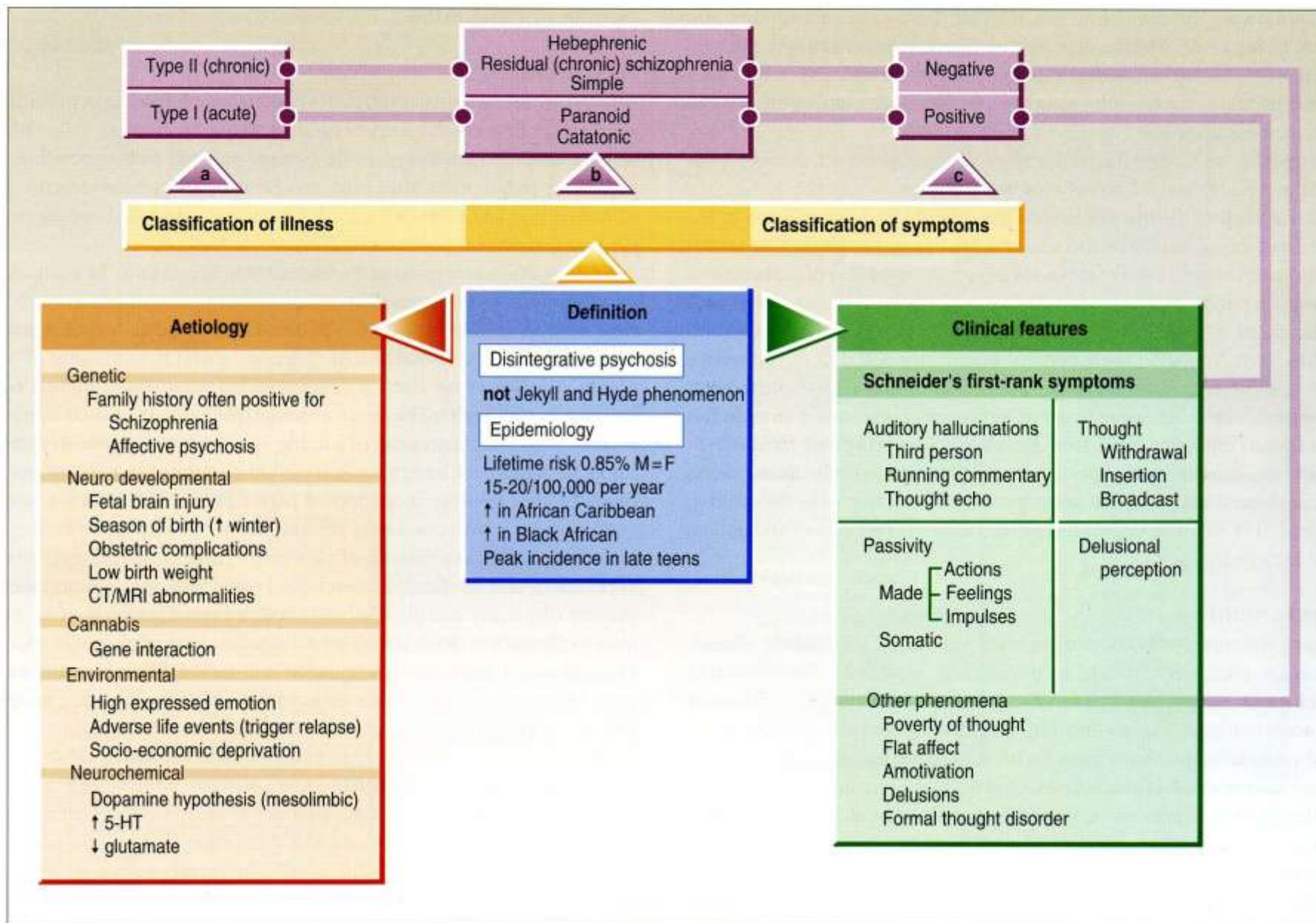
Εμμανουήλ Ν. Ρίζος

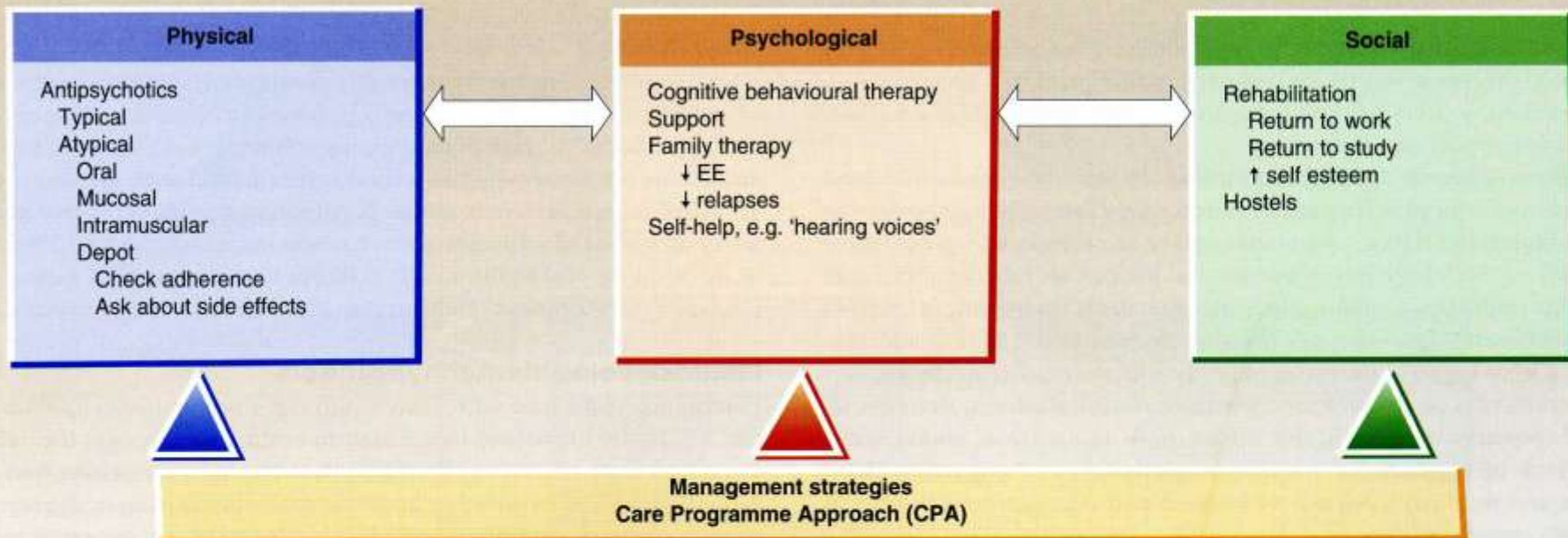
*Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών  
Β΄ Ψυχιατρική Κλινική Νοσοκομείο «Αττικόν»*

# Εισαγωγή

- Η μεγάλη αυτή κατηγορία περιλαμβάνει μια ομάδα από ψυχοπαθολογικές εκδηλώσεις που χαρακτηρίζονται από διαταραχές της σκέψης, του συναισθήματος και της συμπεριφοράς.
- Οι διαταραχές της σκέψης εκφράζονται με μεταβολές στον σχηματισμό εννοιών που οδηγούν σε παρερμηνείες και παραληρητικές ιδέες, ενώ οι συνοδές μεταβολές του συναισθήματος περιλαμβάνουν αμφιθυμικές, μειωμένες και απρόσφορες συναισθηματικές απαντήσεις και απώλεια της ψυχοσυναλλαγής. Την συμπεριφορά την χαρακτηρίζει πολλές φορές η απόσυρση, η επαναγωγή και η παραδοξότητα.

- ✿ Η ψυχοπαθολογική εικόνα που ανταποκρίνεται στον σημερινό όρο «Σχιζοφρένεια» υπήρχε ανέκαθεν. Γραπτά κείμενα ανάγονται από τον 14ο αιώνα π.Χ. Ο Αρεταίος από την Κατταδοκία τον 1ο αιώνα π.Χ. επεχείρησε να την διαχωρίσει σε διάφορες ομάδες.
- ✿ Ο Kraepelin στα τέλη του 19ου αιώνα απαρτιώνει τις ψυχωσικές διαταραχές σε ένα εννιαίο σχήμα νοσολογικής κατάταξης. Αυτός καθιερώνει πρώτος την νοσολογική ενότητα των ψυχοπαθολογικών καταστάσεων που εμπίπτουν στο πλαίσιο του σημερινού όρου «Σχιζοφρένεια». Εισάγει τον όρο «Πρώιμος Άνοια» για να περιλάβει σε αυτόν την ηβηφρένεια.



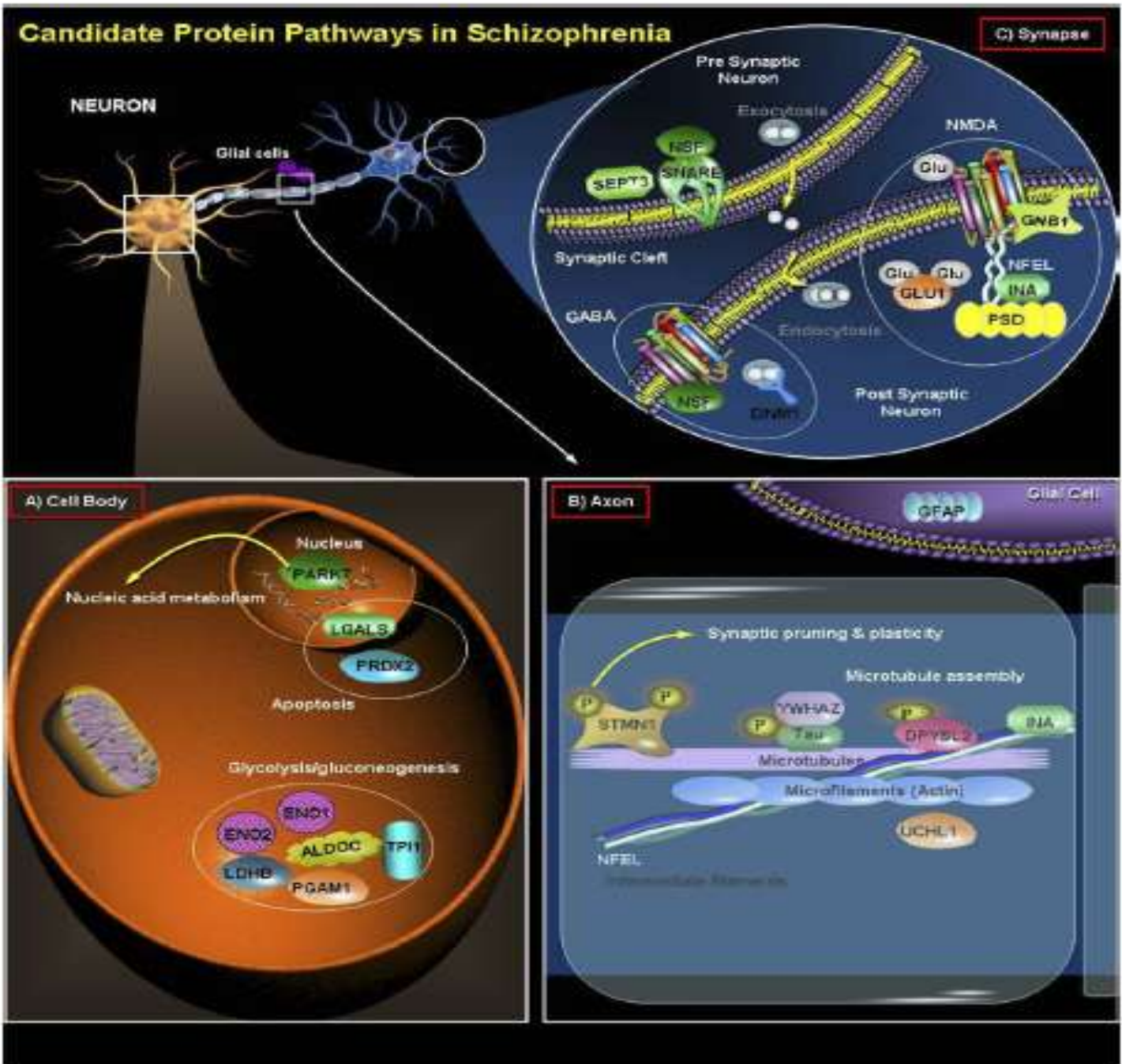


Predictors of relapse
Non-compliance with medication
Life-events
High relatives' expressed emotion
Cannabis misuse

Prognosis
90% with first psychotic episode well within a year
80% have a further episode within 5 years
10% die by suicide

Prognostic factors	
Good	Poor
Female	Male
In relationship, good social support	Single, social isolation
Onset—late, acute; clear precipitant	Onset—early, insidious
'Positive' symptoms	'Negative' symptoms
Affective component	Flat/blunted affect
Paranoid subtype	
Good premorbid personality	Substance misuse
High IQ	Low IQ
Normal CT/MRI scan	Positive family history

### Candidate Protein Pathways in Schizophrenia



# DSM-5 διαγνωστικά κριτήρια για Σχιζοφρένεια

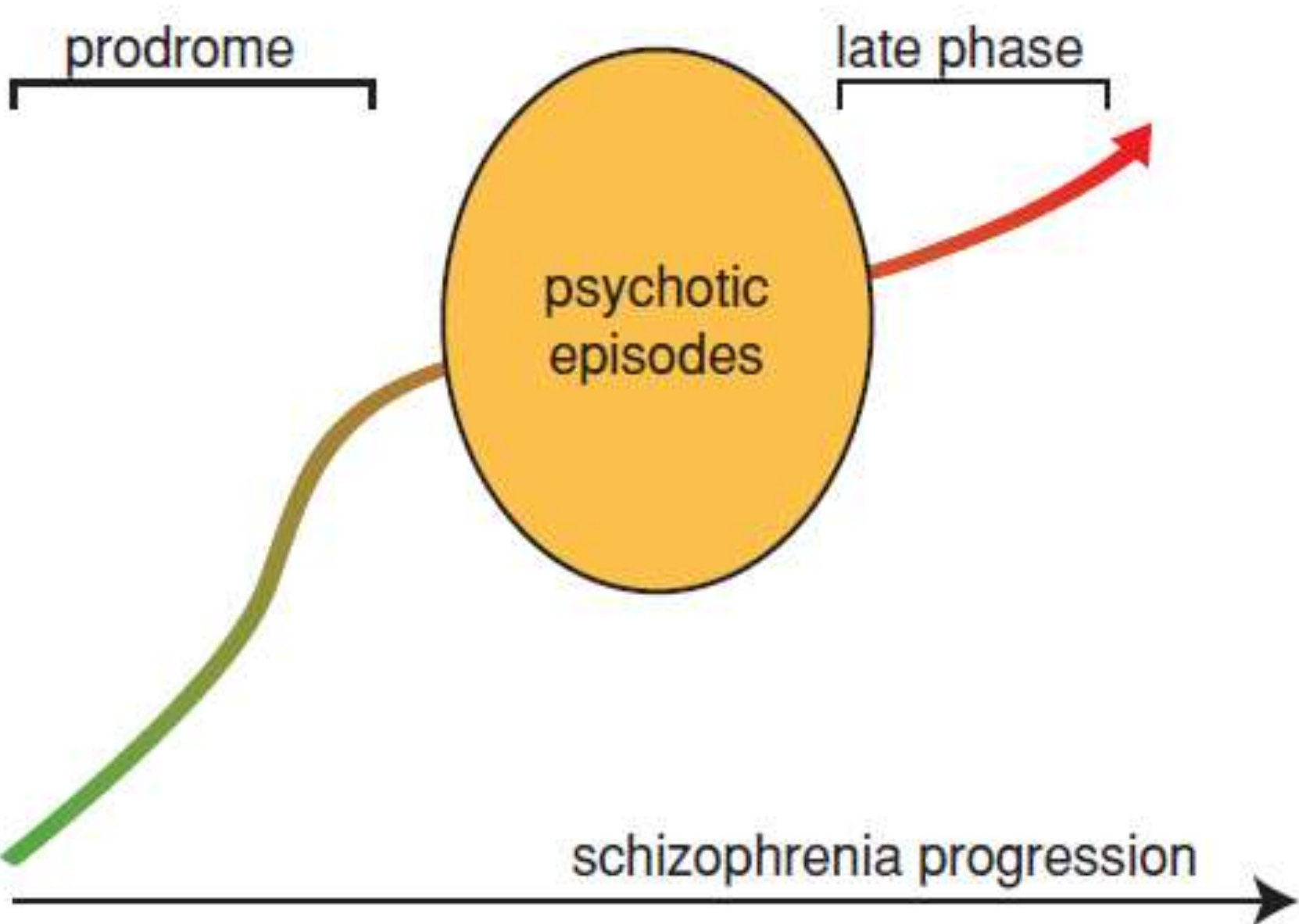
- A.** Δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια πρέπει να υπάρχουν για χρονικό διάστημα 1 μηνός ή λιγότερο σε περίπτωση επιτυχούς θεραπείας:
- ❑ Παραληρητικές ιδέες
  - ❑ Αντιληπτικές Διαταραχές (Ψευδαισθήσεις)
  - ❑ Αποδιοργανωμένος λόγος
  - ❑ Αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά
  - ❑ Αρνητικά συμπτώματα (υποβολιμότητα, συναισθηματική αμβλύτητα)
- B.** Για σημαντικό χρονικό διάστημα έκπτωση της λειτουργικότητας σε ένα ή περισσότερα πεδία (εργασία, κοινωνικές σχέσεις, αυτοσυντήρηση κλπ)
- C.** Συνεχής παρουσία των συμπτωμάτων για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών. Προσοχή στην παρουσία προδρόμων ή υπολειμματικών συμπτωμάτων (αρνητικά συμπτώματα).
- D.** Η διάγνωση της Σχιζοσυναισθηματικής Διαταραχής, της Καταθλιπτικής και της Διπολικής Διαταραχής έχουν αποκλειστεί.
- E.** Τα συμπτώματα δεν σχετίζονται με ψυχολογικά συμπτώματα λόγω χρήσης ουσιών ή λόγω άλλης οργανικής ιατρικής κατάστασης
- F.** Εάν υπάρχει ιστορικό αυτιστικού φάσματος διαταραχής ή διαταραχής επικοινωνίας, τότε η διάγνωση της Σχιζοφρένειας τίθεται εάν τα προεξάρχοντα παραληρήματα ή ψευδαισθήσεις είναι παρόντα για τουλάχιστον 1 μήνα

## DSM-5 διαγνωστικά κριτήρια για Σχιζοφρένεια

- 1<sup>ο</sup> επεισόδιο
- 1<sup>ο</sup> επεισόδιο σε μερική ύφεση
- 1<sup>ο</sup> επεισόδιο παρόν σε πλήρη ύφεση
- Πολλαπλά επεισόδια, παρόν οξύ επεισόδιο
- Πολλαπλά επεισόδια, παρόν σε μερική ύφεση
- Πολλαπλά επεισόδια, παρόν σε πλήρη ύφεση
- Συνεχής κατάσταση
- Μη ειδική κατάσταση
- Με κατατονικά συμπτώματα
- Καθορισμός της σοβαρότητας των συμπτωμάτων (παραληρητικά συμπτώματα, ψευδαισθήσεις, αποδιοργανωμένος λόγος, διαταραγμένη ψυχοκινητικότητα – συμπεριφορά, χρήση ειδικών κλιμάκων από 1-4).



negative symptom severity



schizophrenia



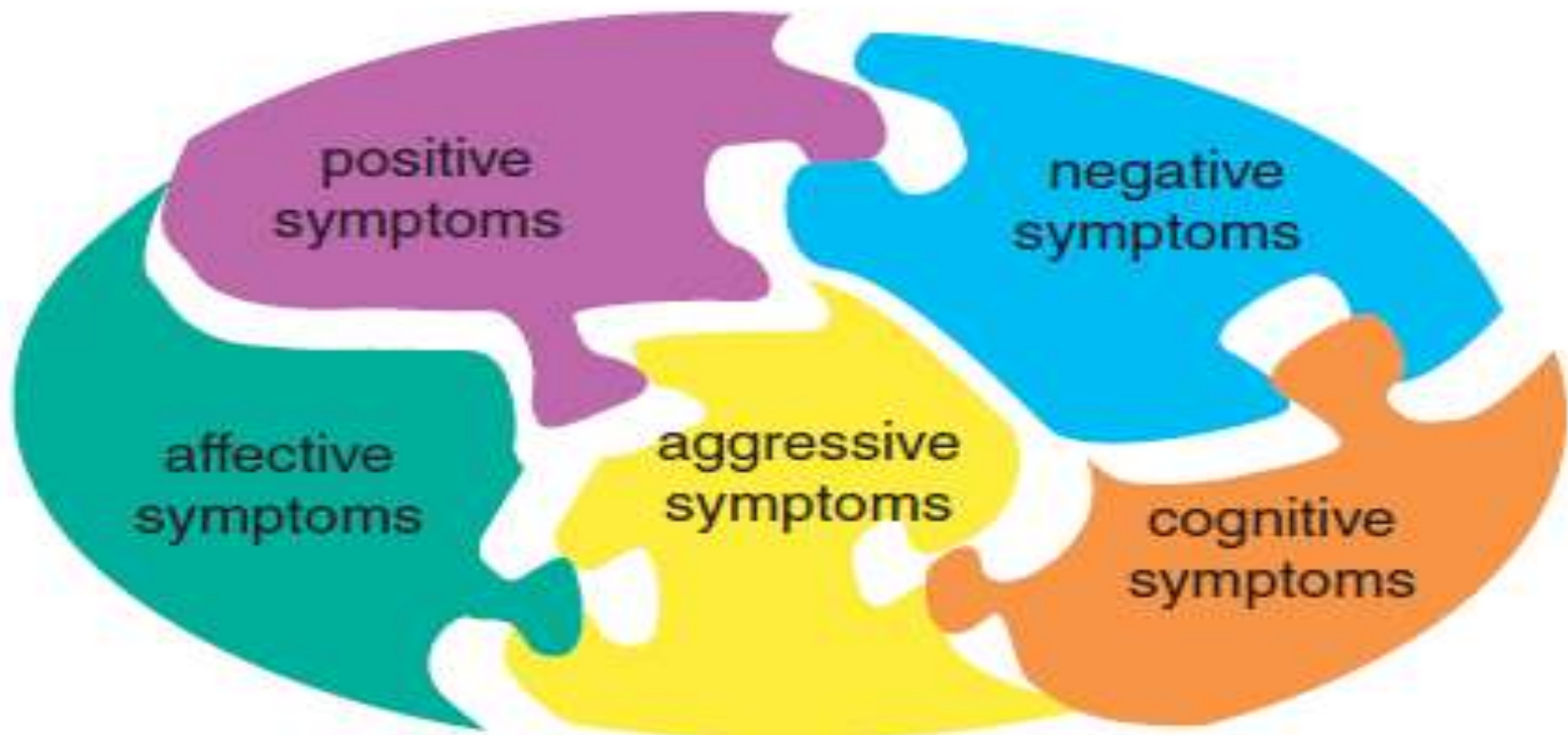
positive  
symptoms

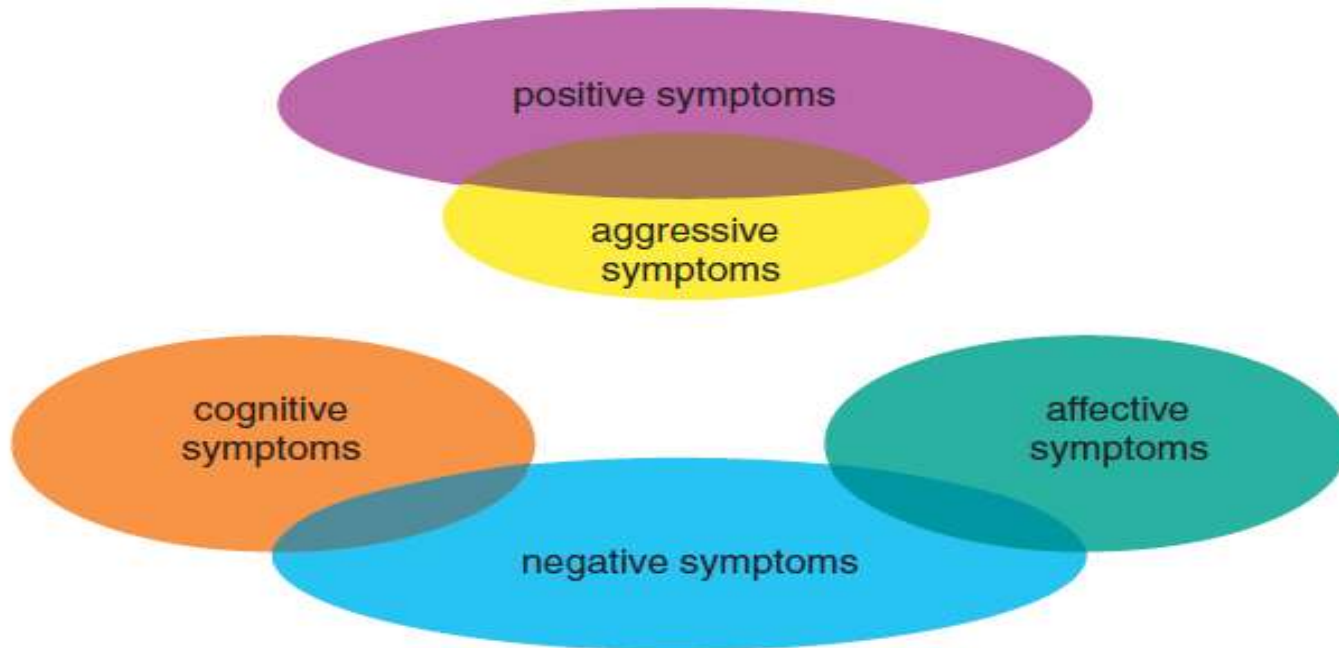
negative  
symptoms

affective  
symptoms

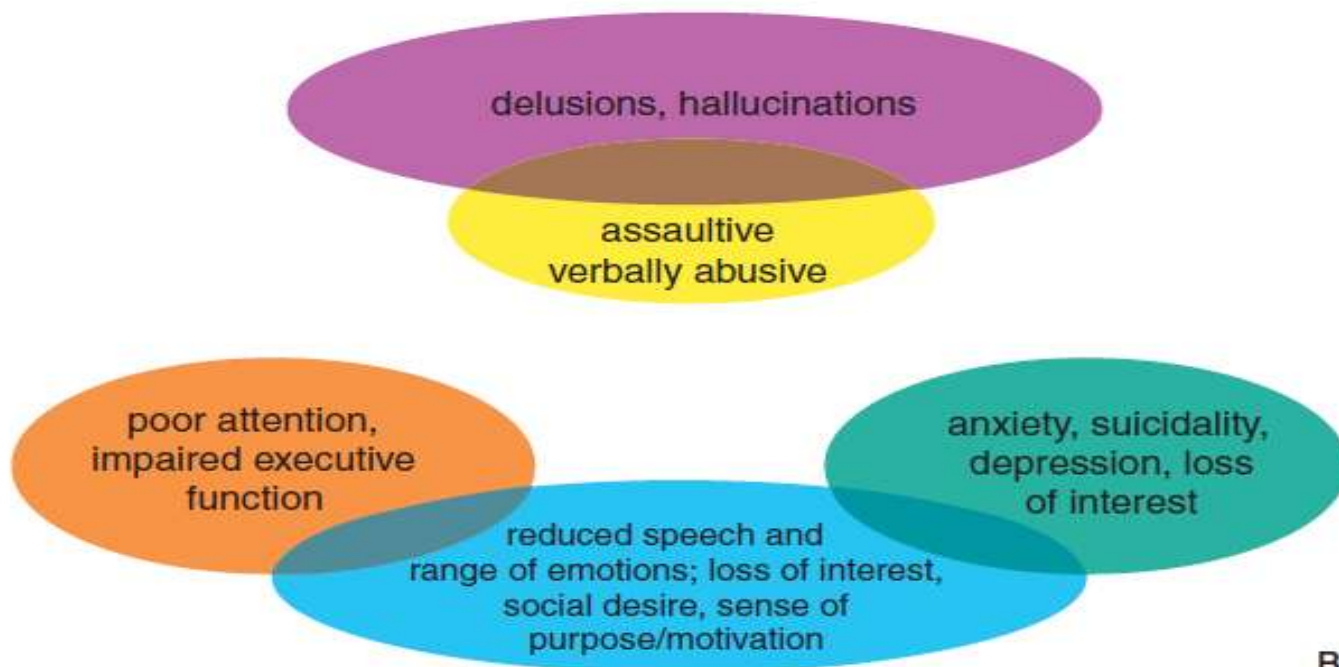
aggressive  
symptoms

cognitive  
symptoms






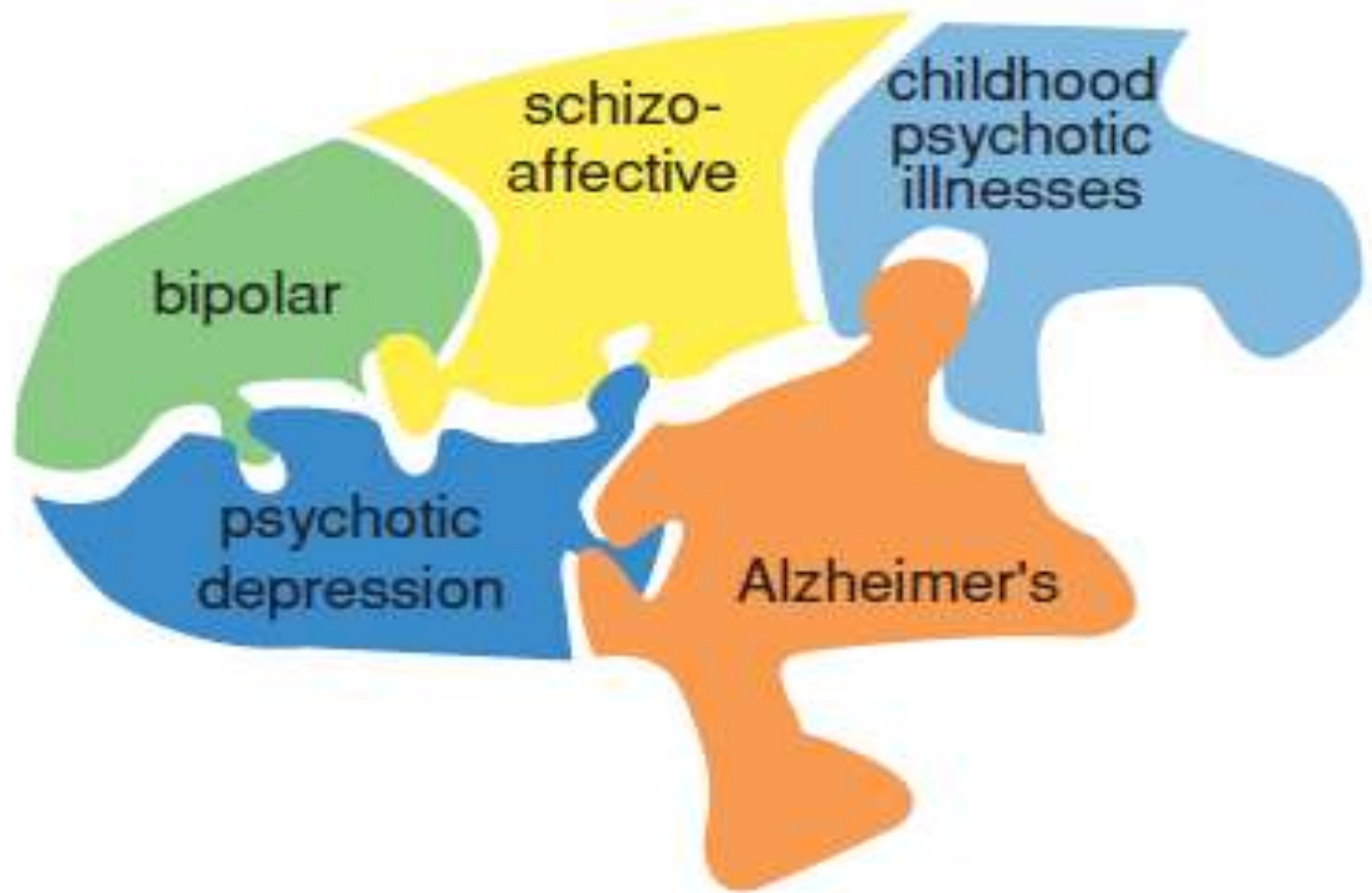
A

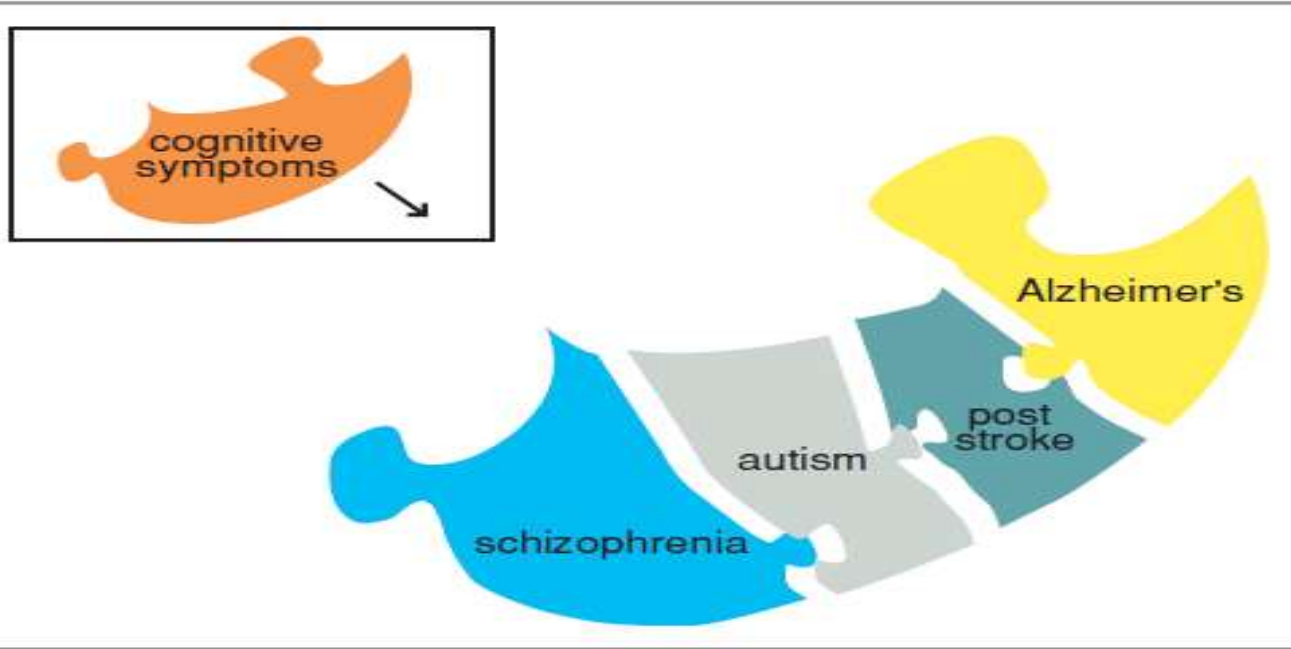
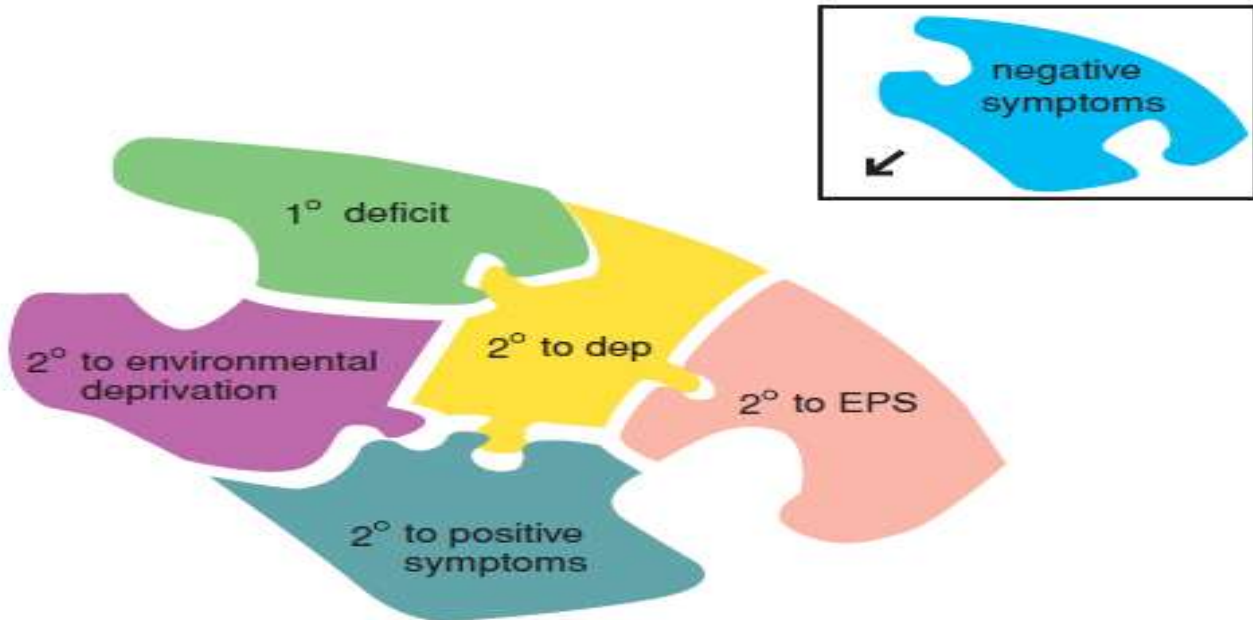


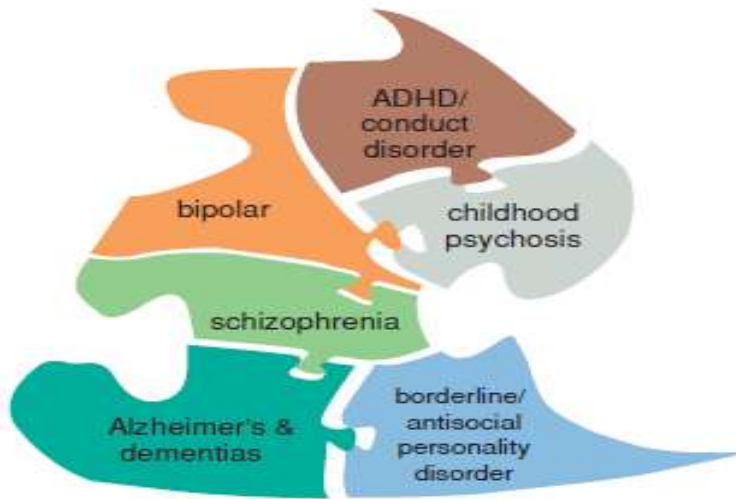
B



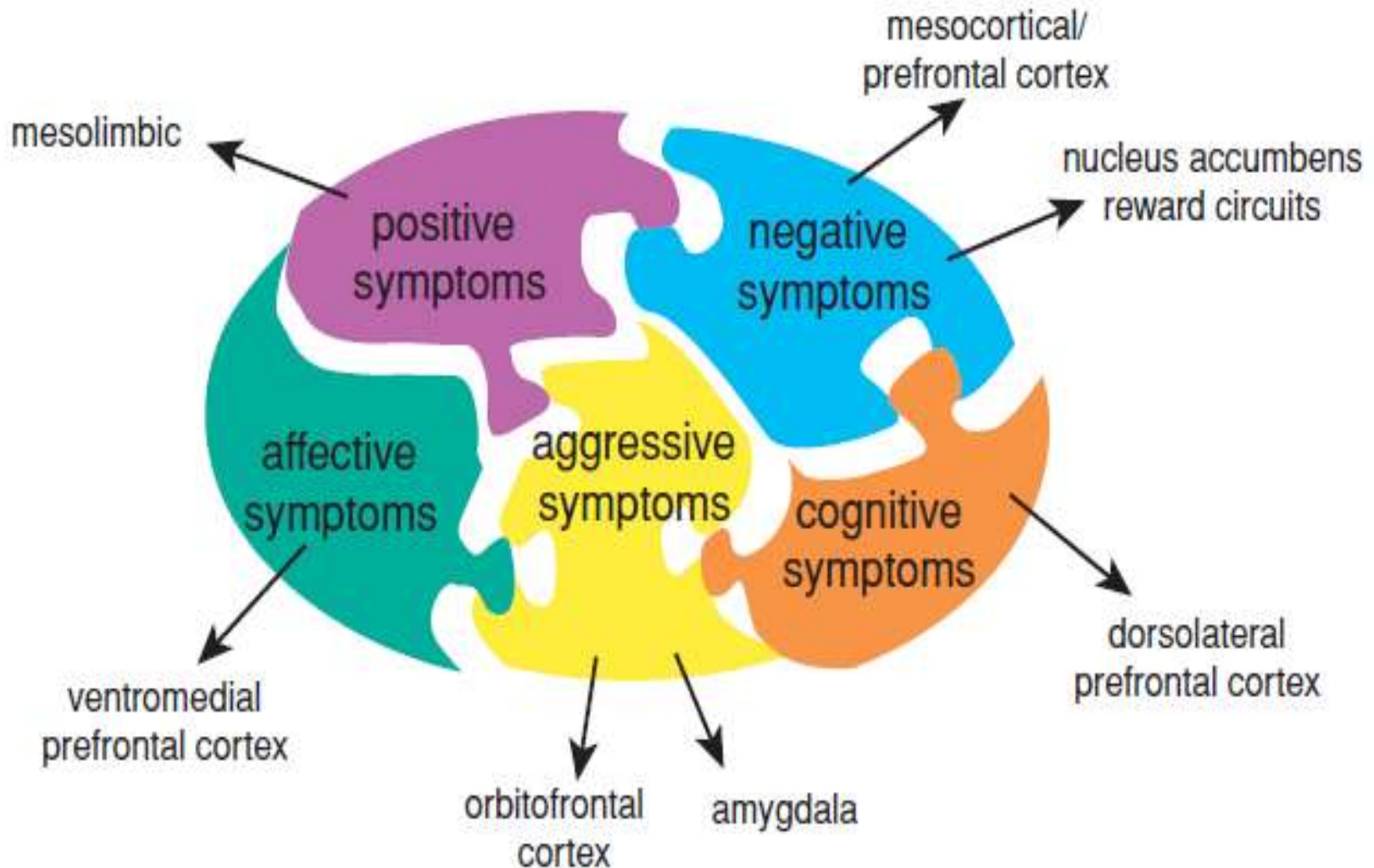
positive  
symptoms



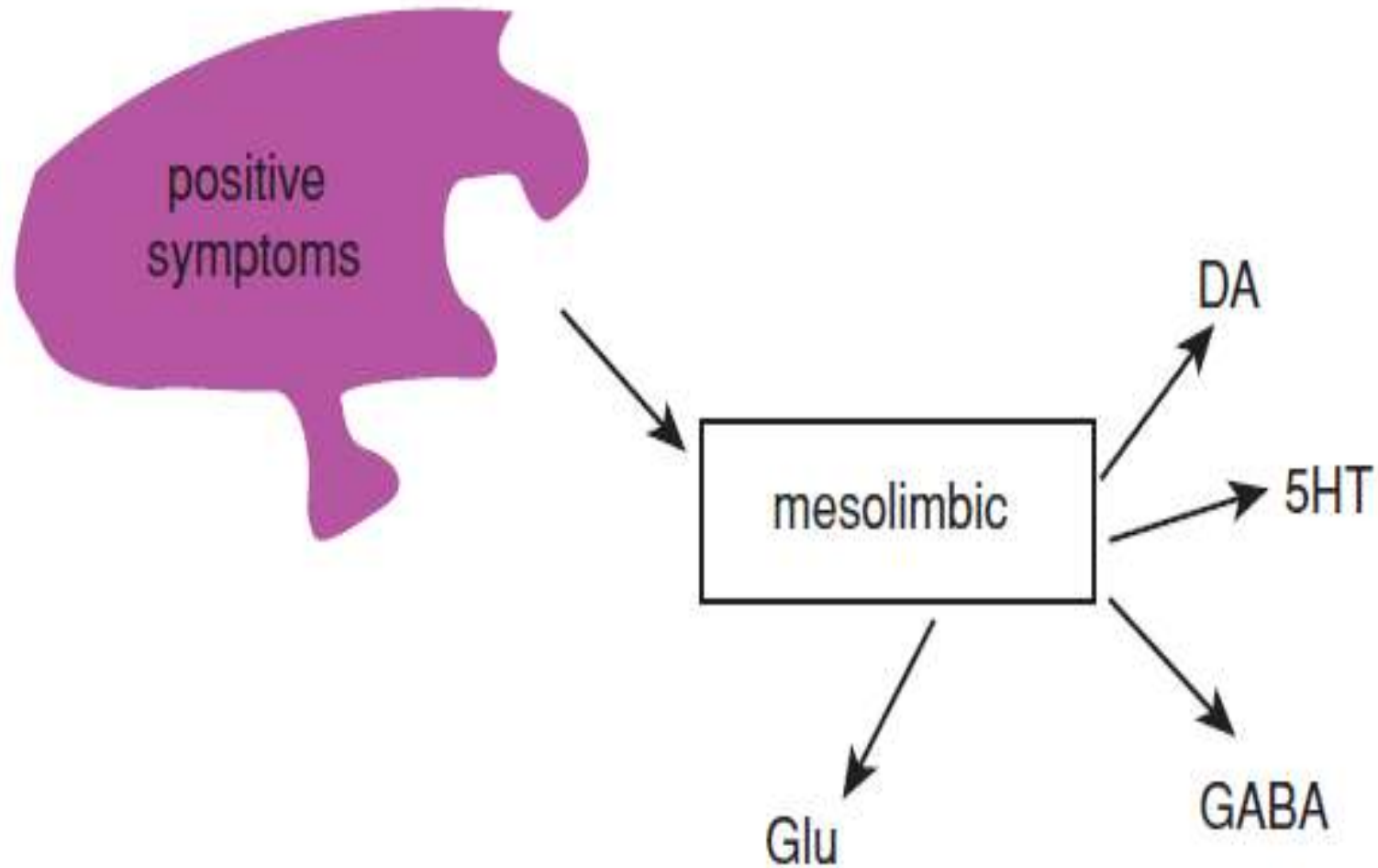




# Match Each Symptom to Hypothetically Malfunctioning Brain Circuits

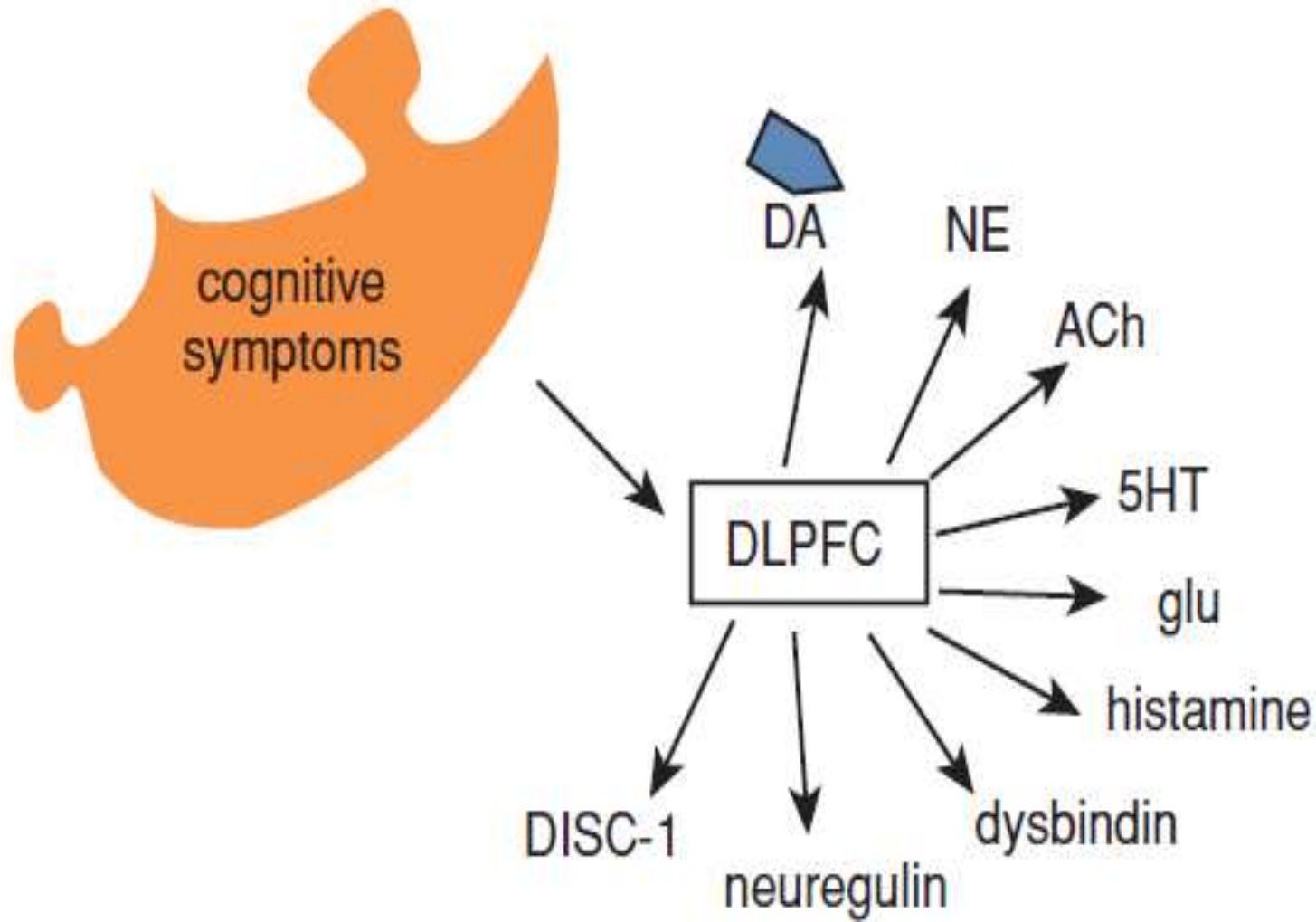


# Positive Symptoms: Consider Neurotransmitters and Other Molecules That Regulate Relevant Brain Circuits

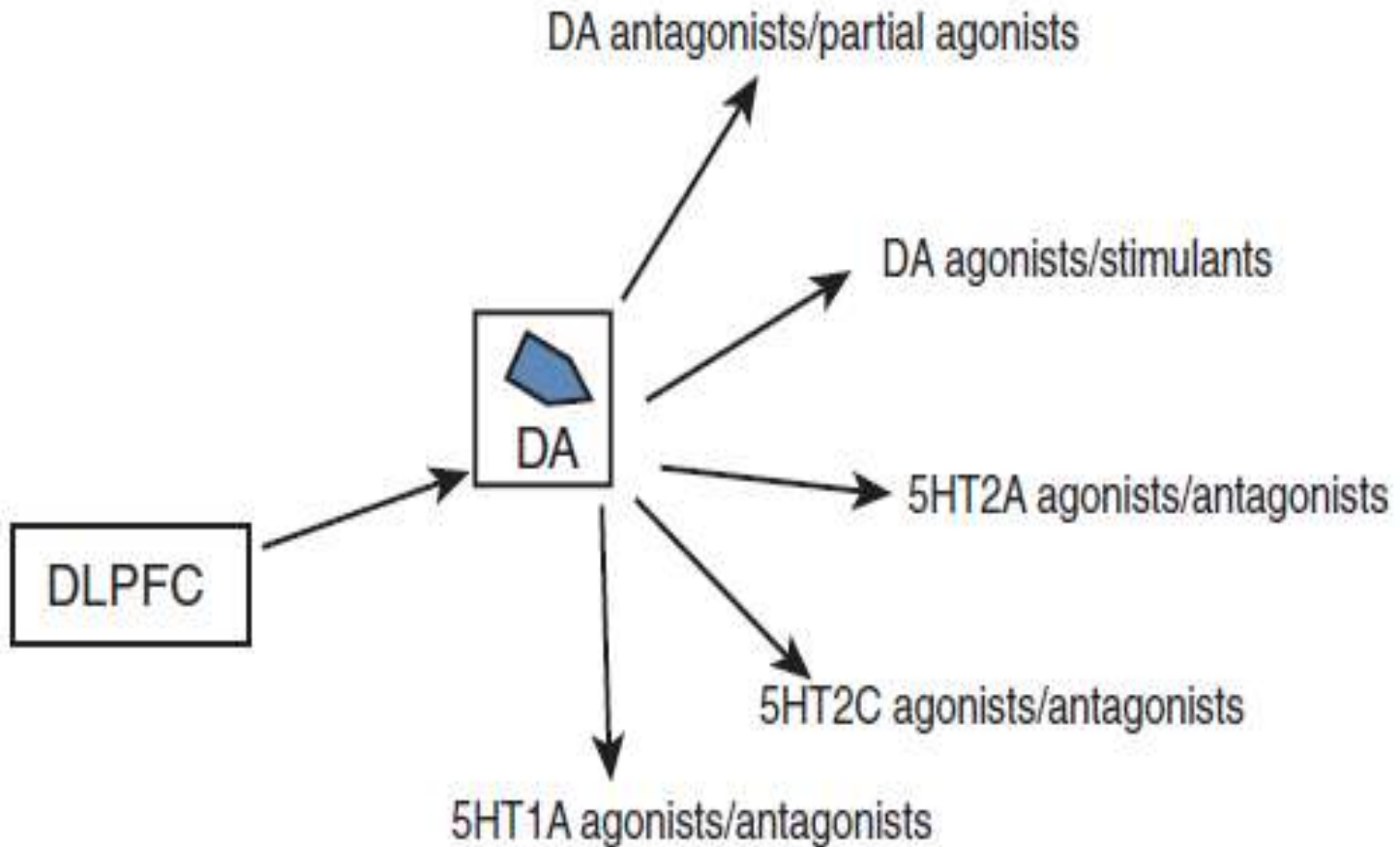




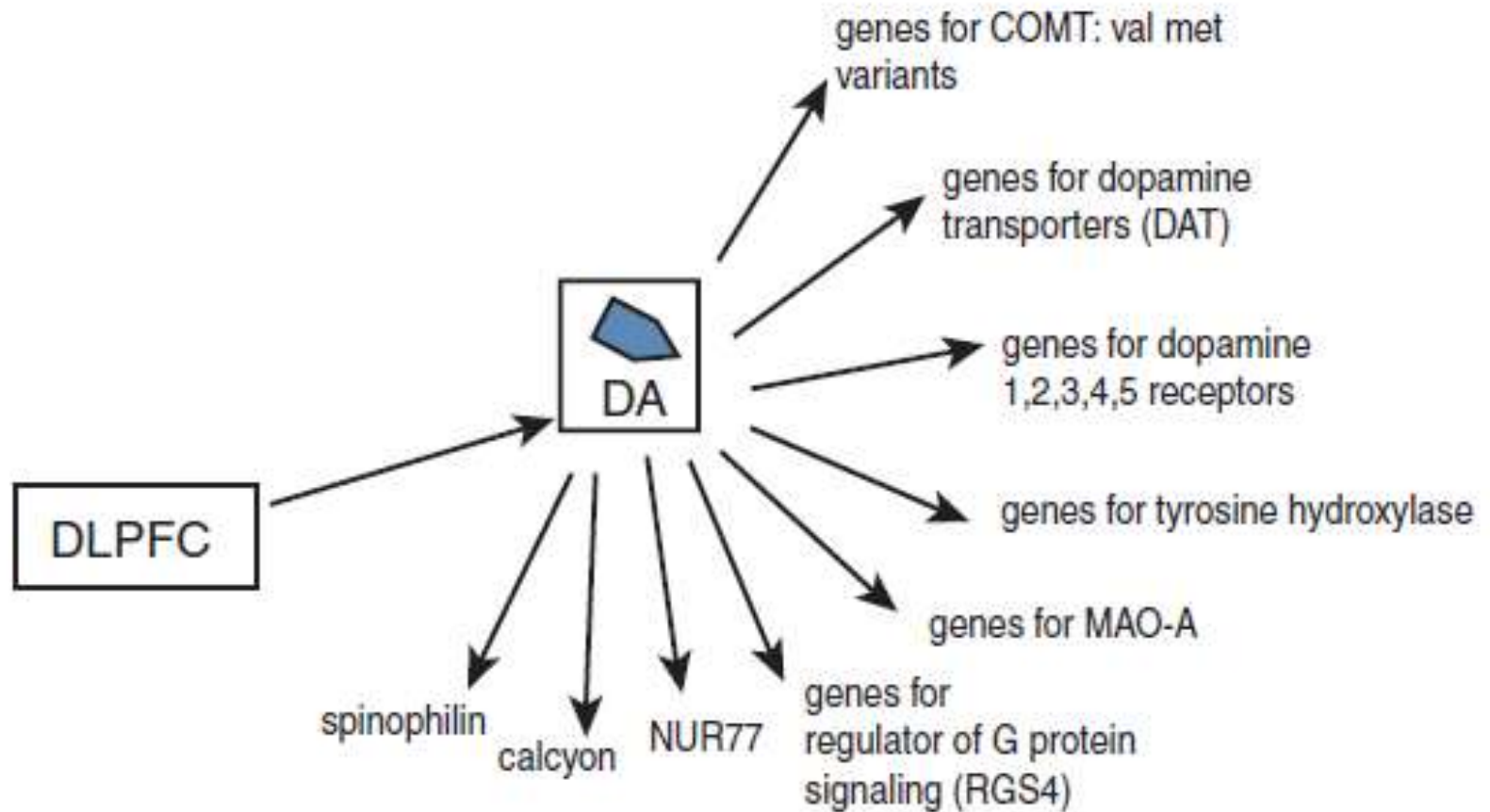
# Cognitive Symptoms: Consider Neurotransmitters and Other Molecules That Regulate Relevant Brain Circuits



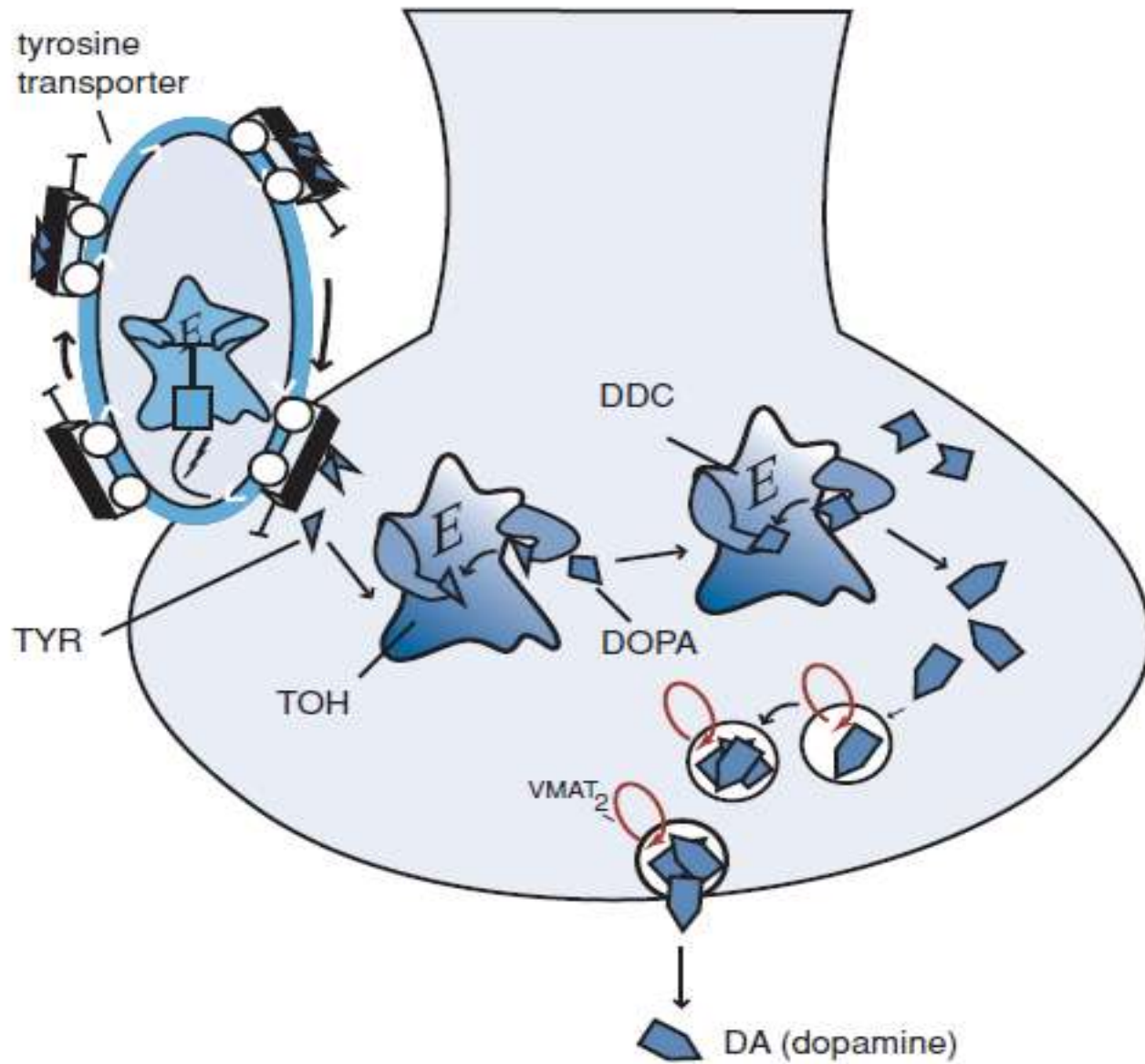
# Identify Pharmacologic Mechanisms That Influence Those Regulators to Select or Combine Treatments



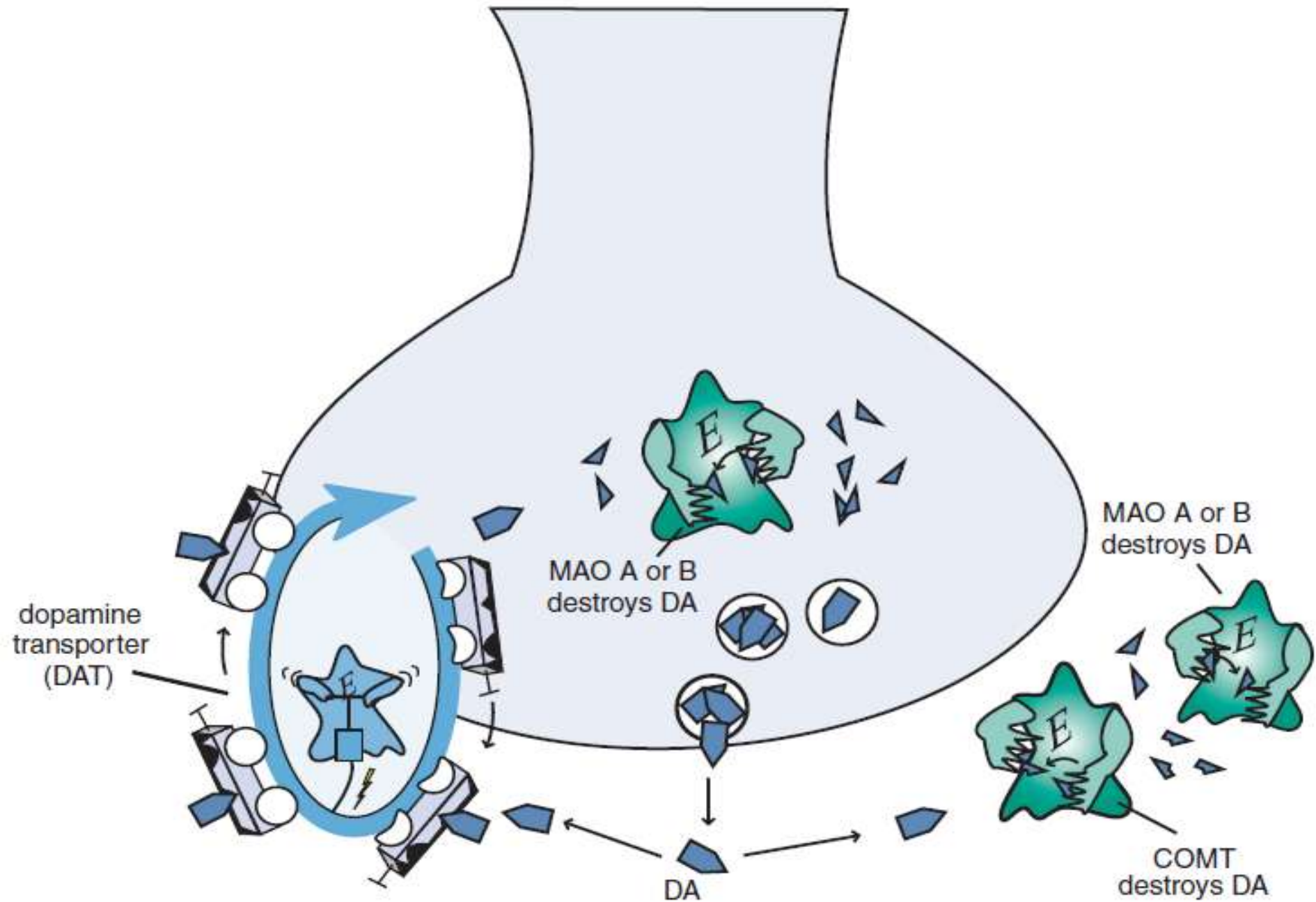
# Identify the Individual Influence of Genes on the Neurobiology of Those Regulators



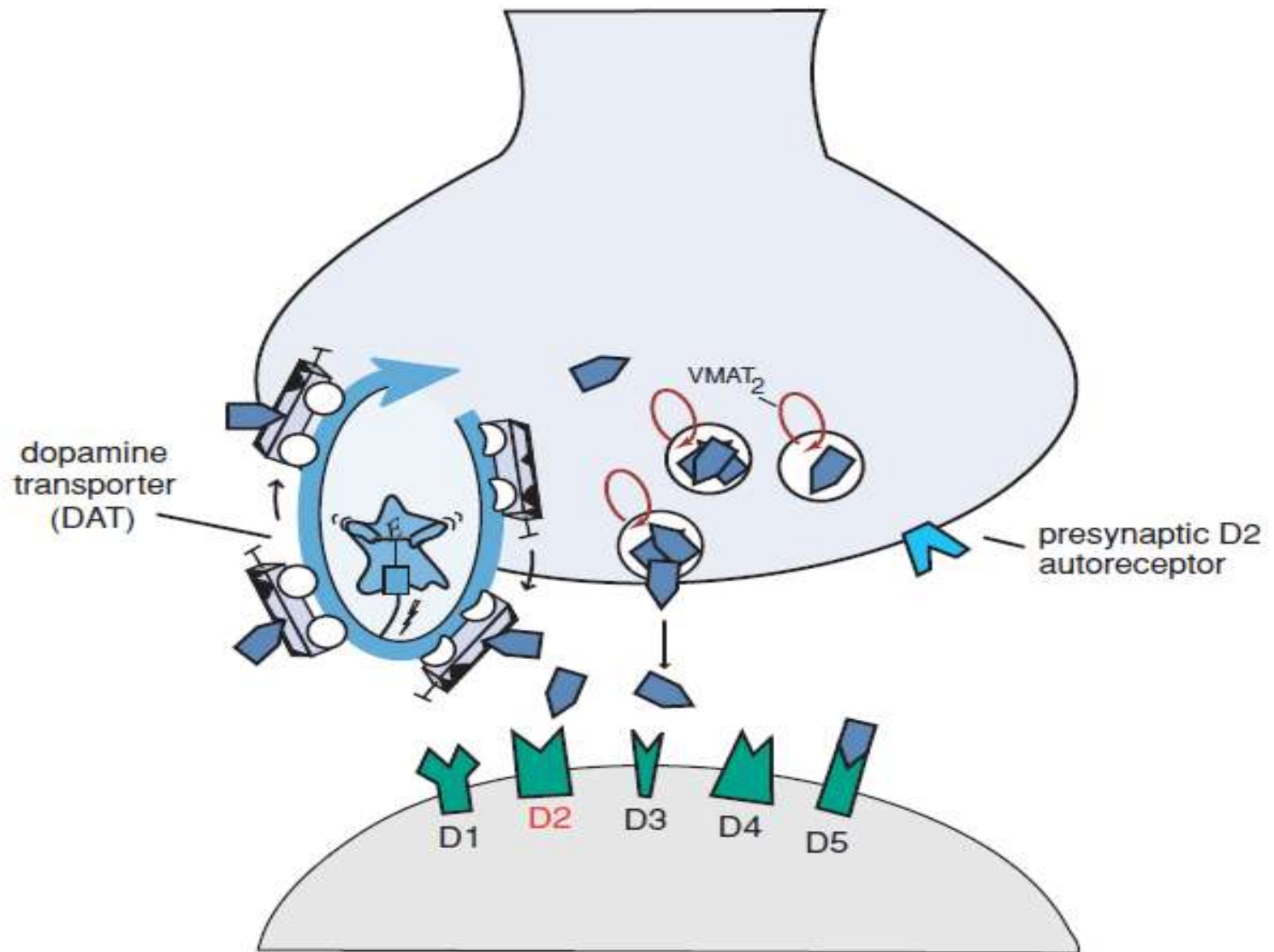
# Dopamine Is Produced



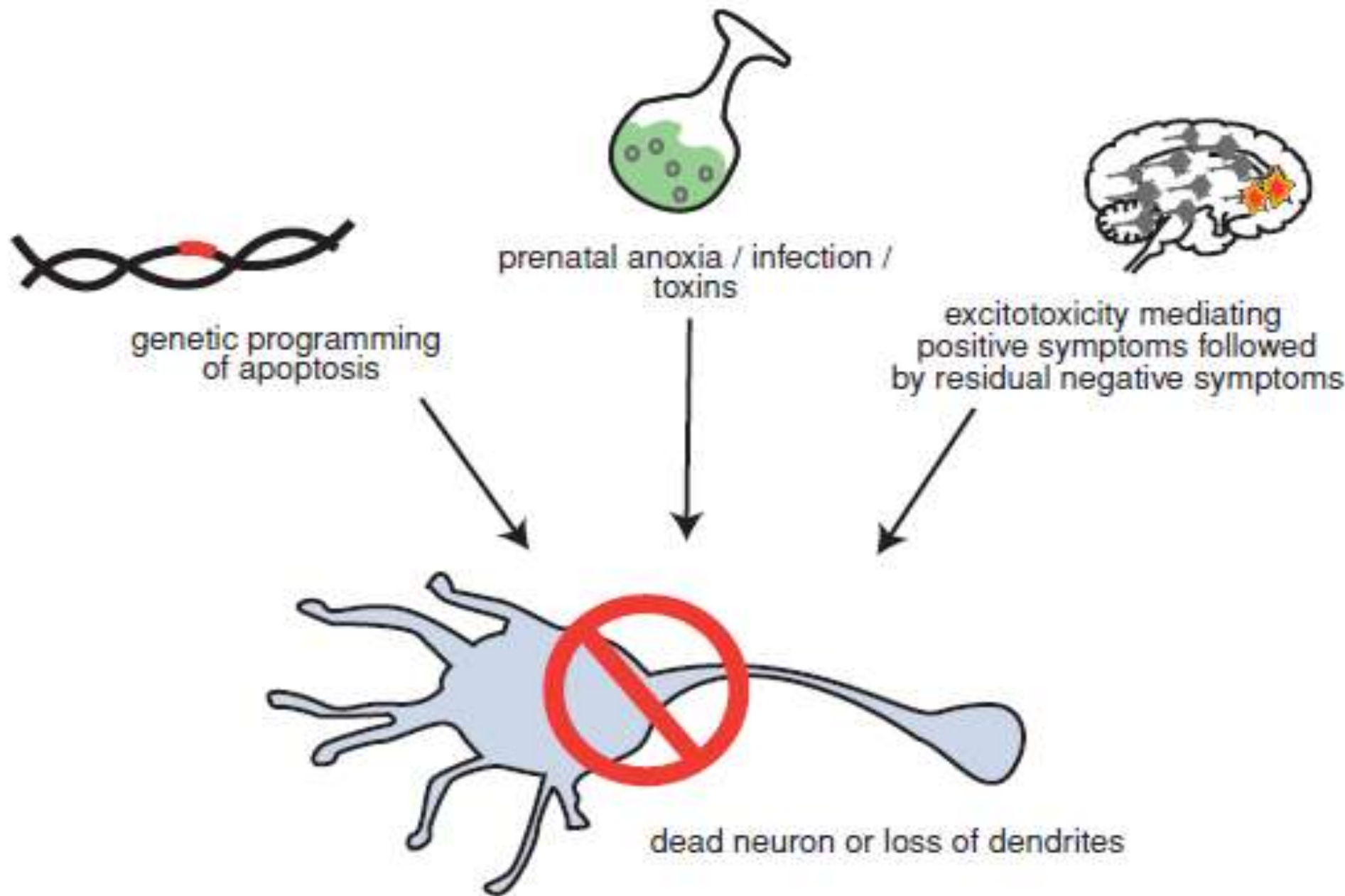
# Dopamine Action Is Terminated

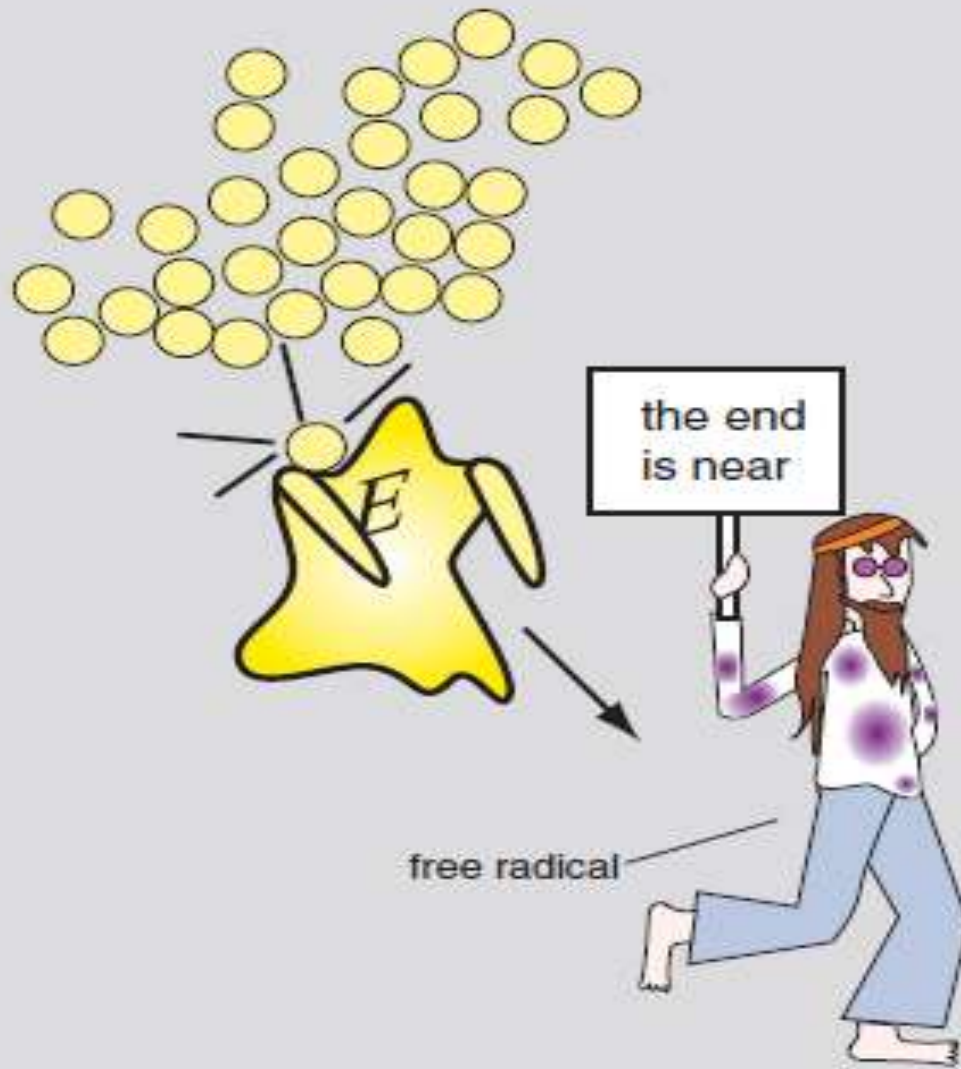


# Dopamine Receptors



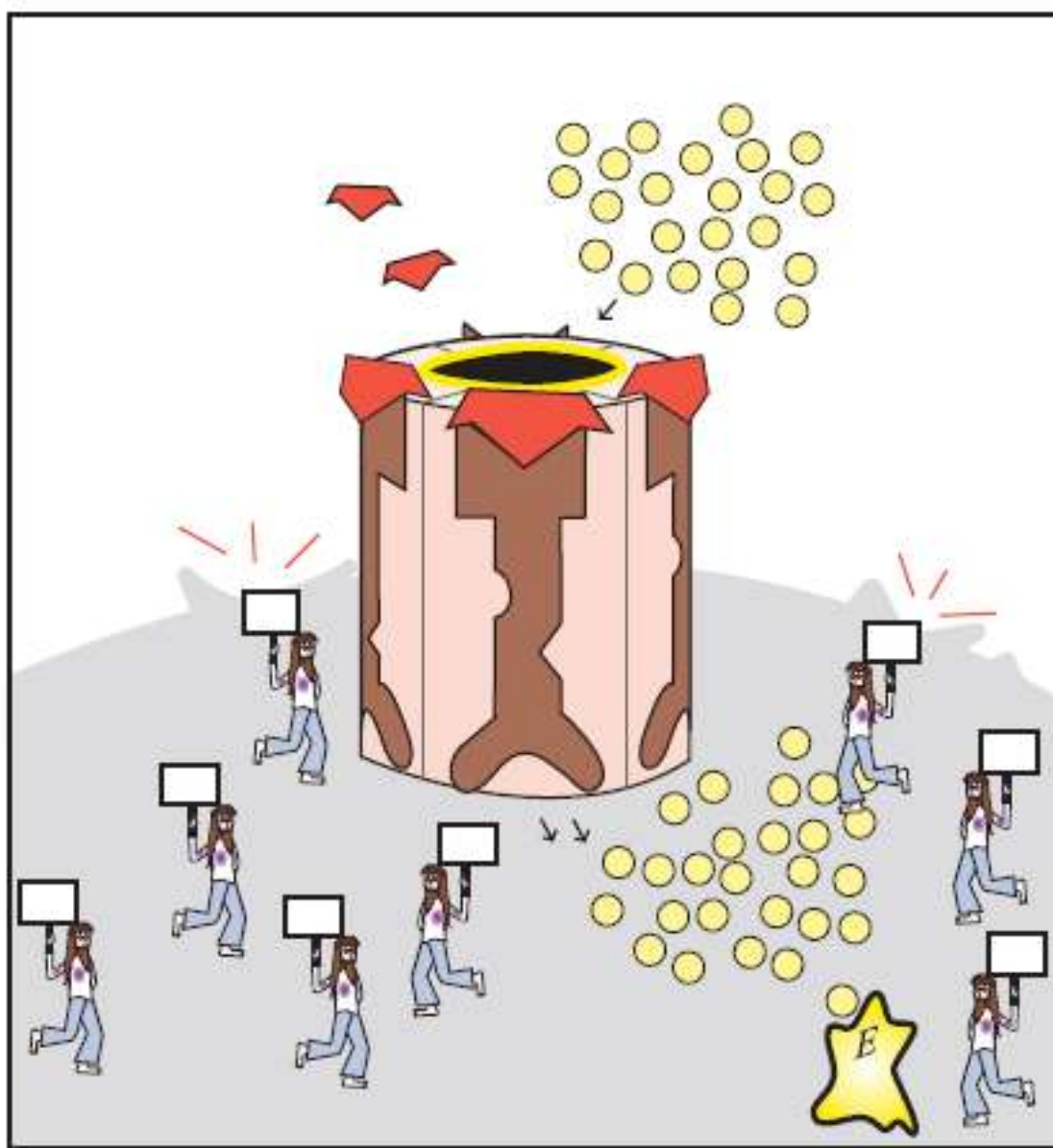
# Neurodegenerative Theories of Schizophrenia



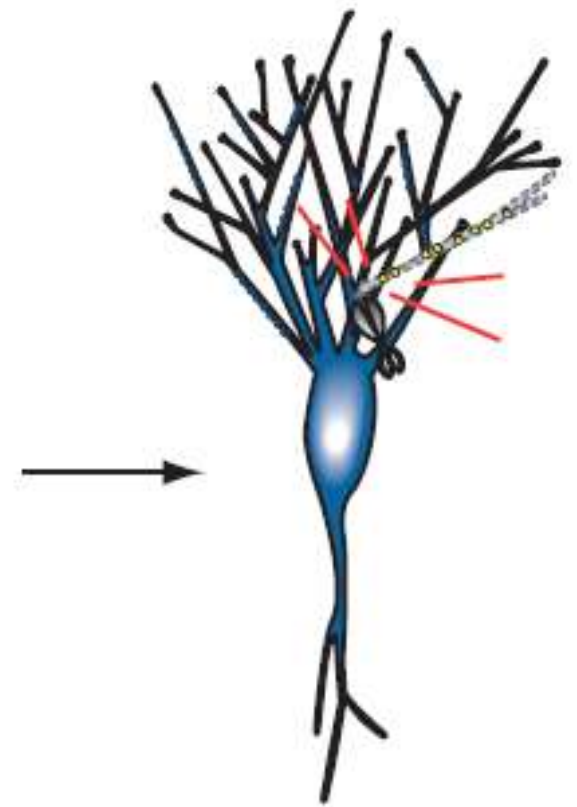


enzymes produce free radicals

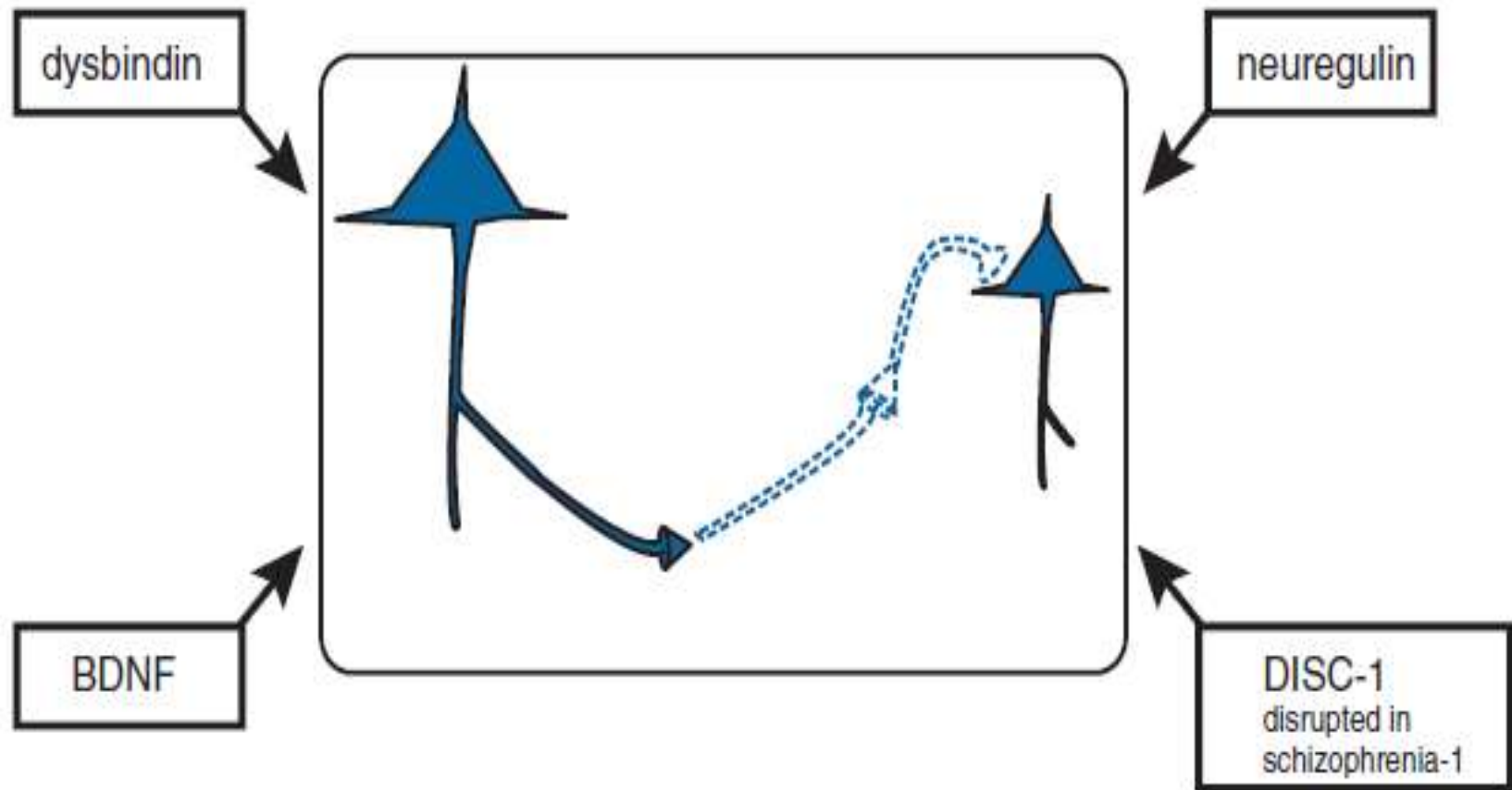




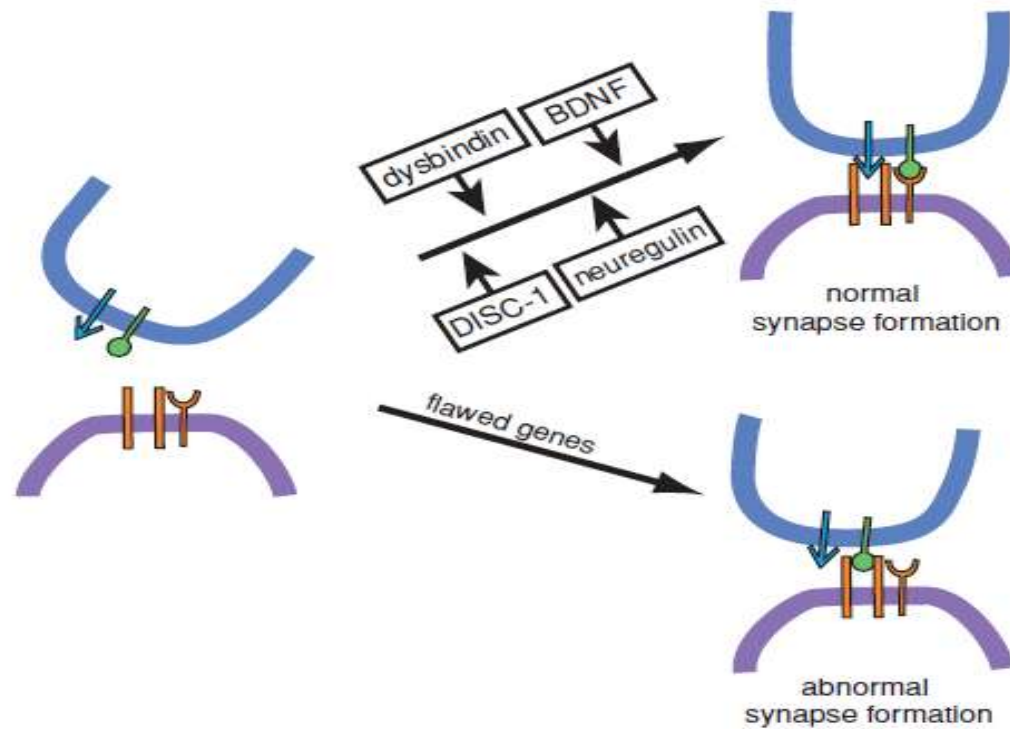
free radicals begin destroying dendrites



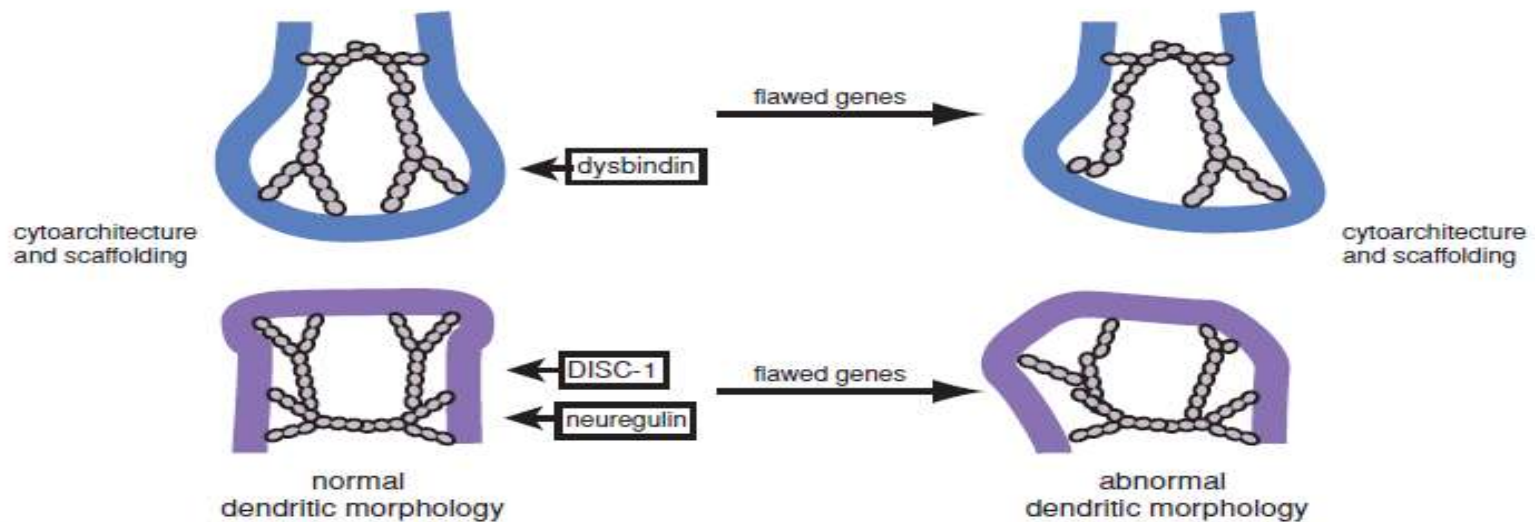
# Four Key Genes That Regulate Neuronal Connectivity and Synaptogenesis



# Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia: Key Susceptibility Genes Causing Abnormal Synaptogenesis

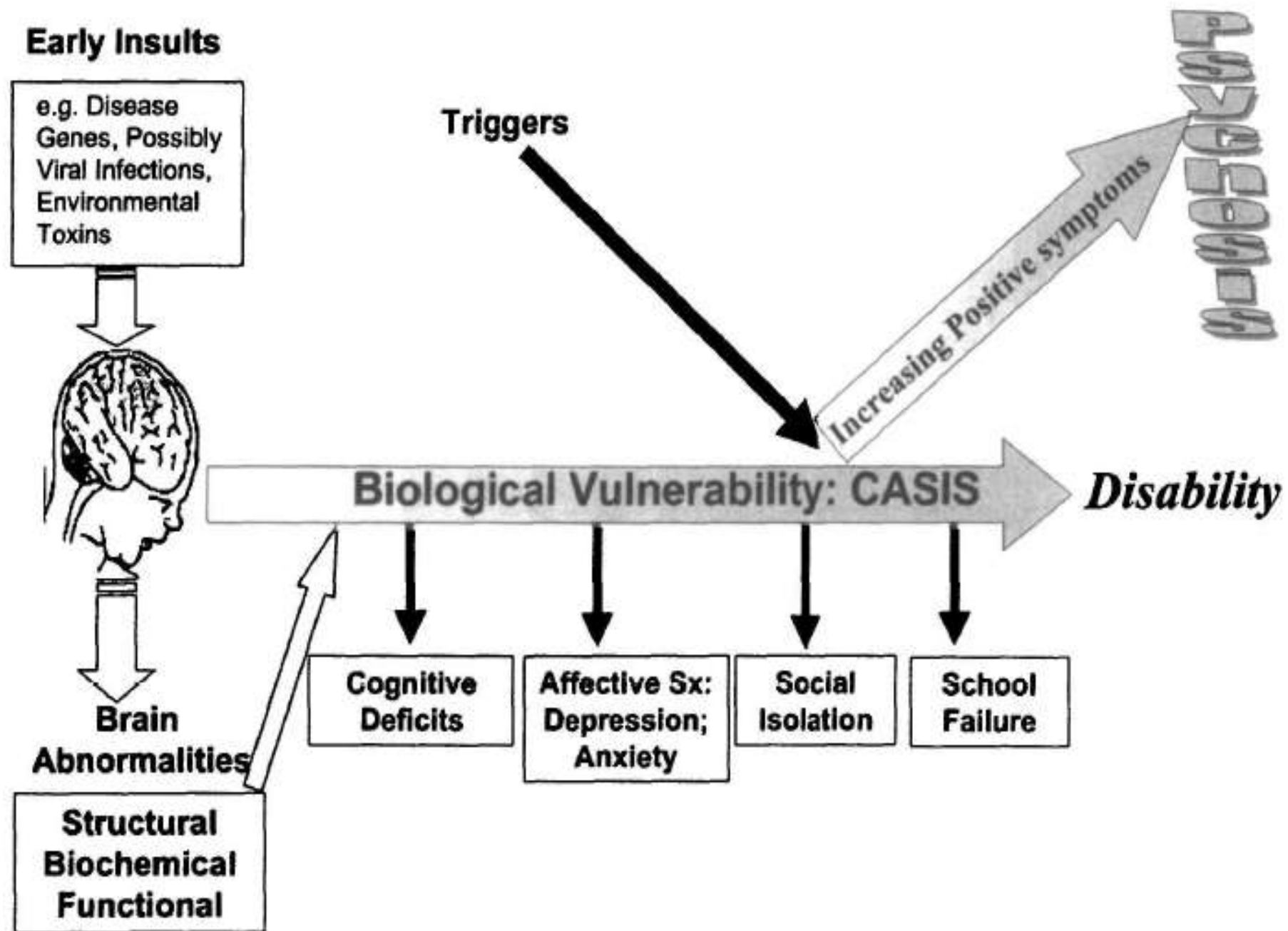


A

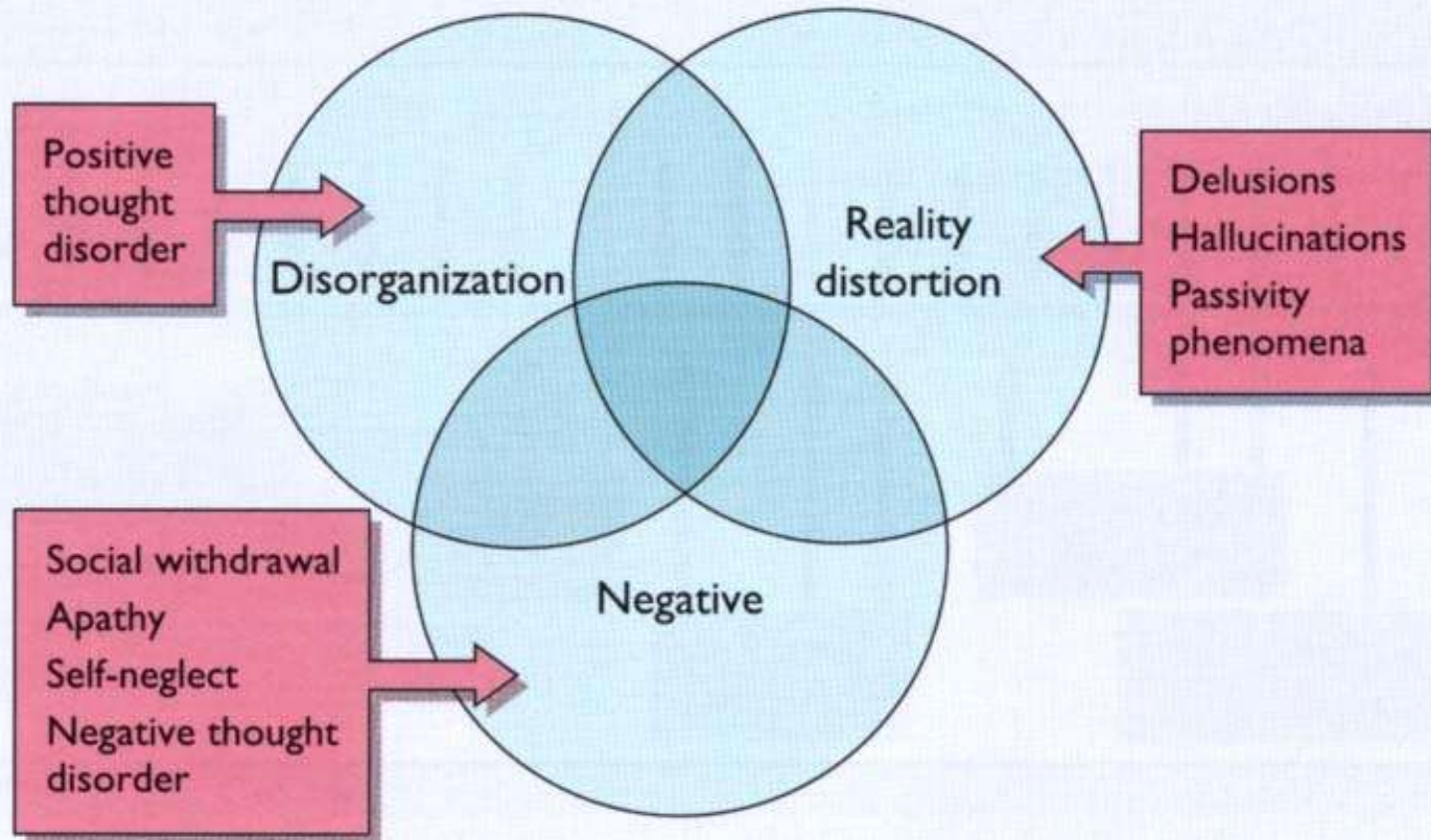


B

Figure 1. The neurodevelopmental model currently guiding the RAP program



## SYNDROMES OF SCHIZOPHRENIA



Σχιζοφρένεια



Θετικά  
συμπτώματα

Αρνητικά  
συμπτώματα

Άγχος/  
κατάθλιψη

Επιθετικότητα

Γνωσιακά  
συμπτώματα

# Impact of Symptoms of Schizophrenia on Overall Functioning

## Positive symptoms:

delusions  
hallucinations  
disorganized speech  
catatonia

## Cognitive symptoms:

attention  
memory  
executive functions  
(eg, abstraction)

Social

Occupational

## Negative symptoms:

affective flattening  
alogia  
avolition  
anhedonia

Work

Interpersonal

## Mood symptoms:

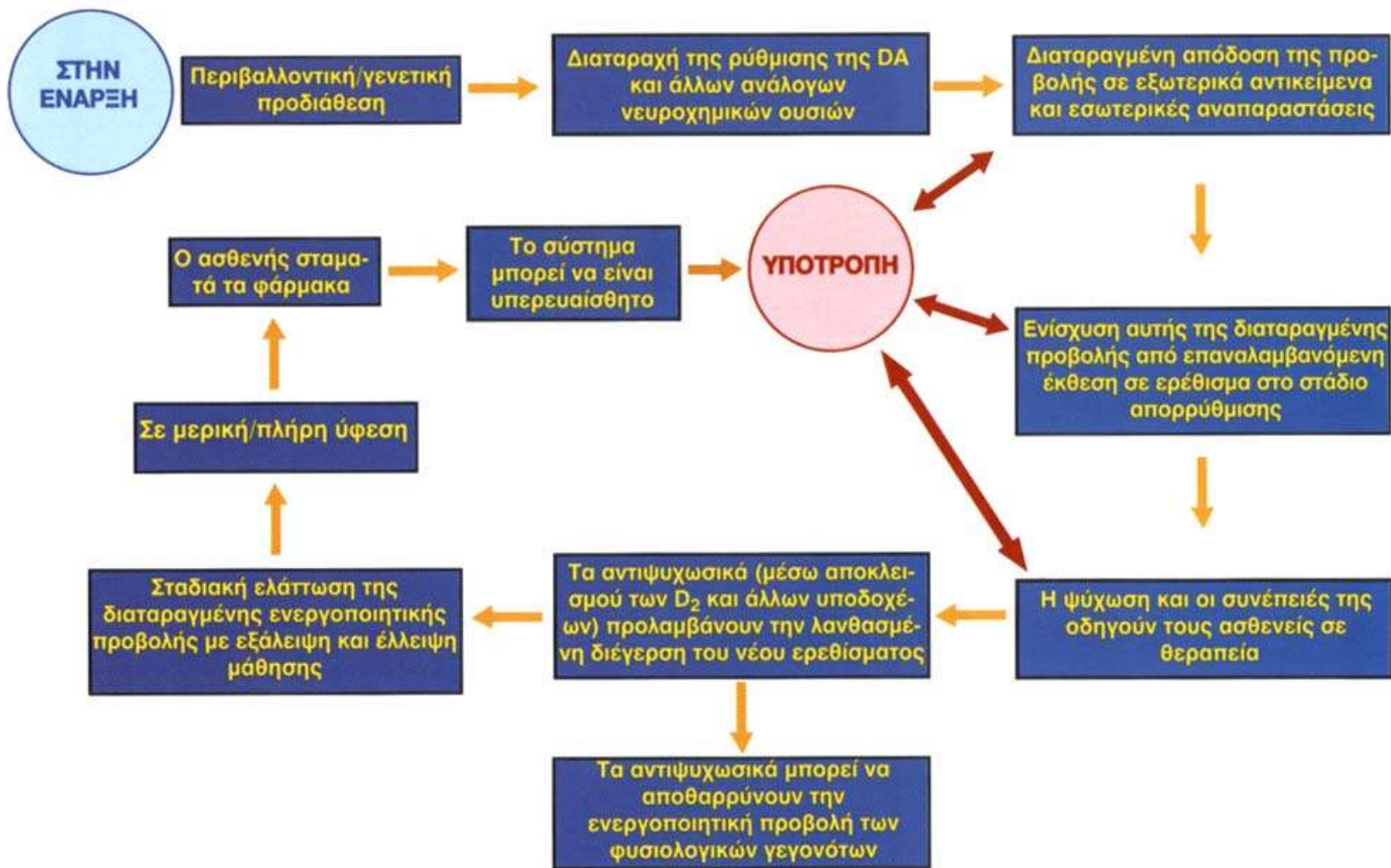
dysphoria  
suicidality  
helplessness

Self-care

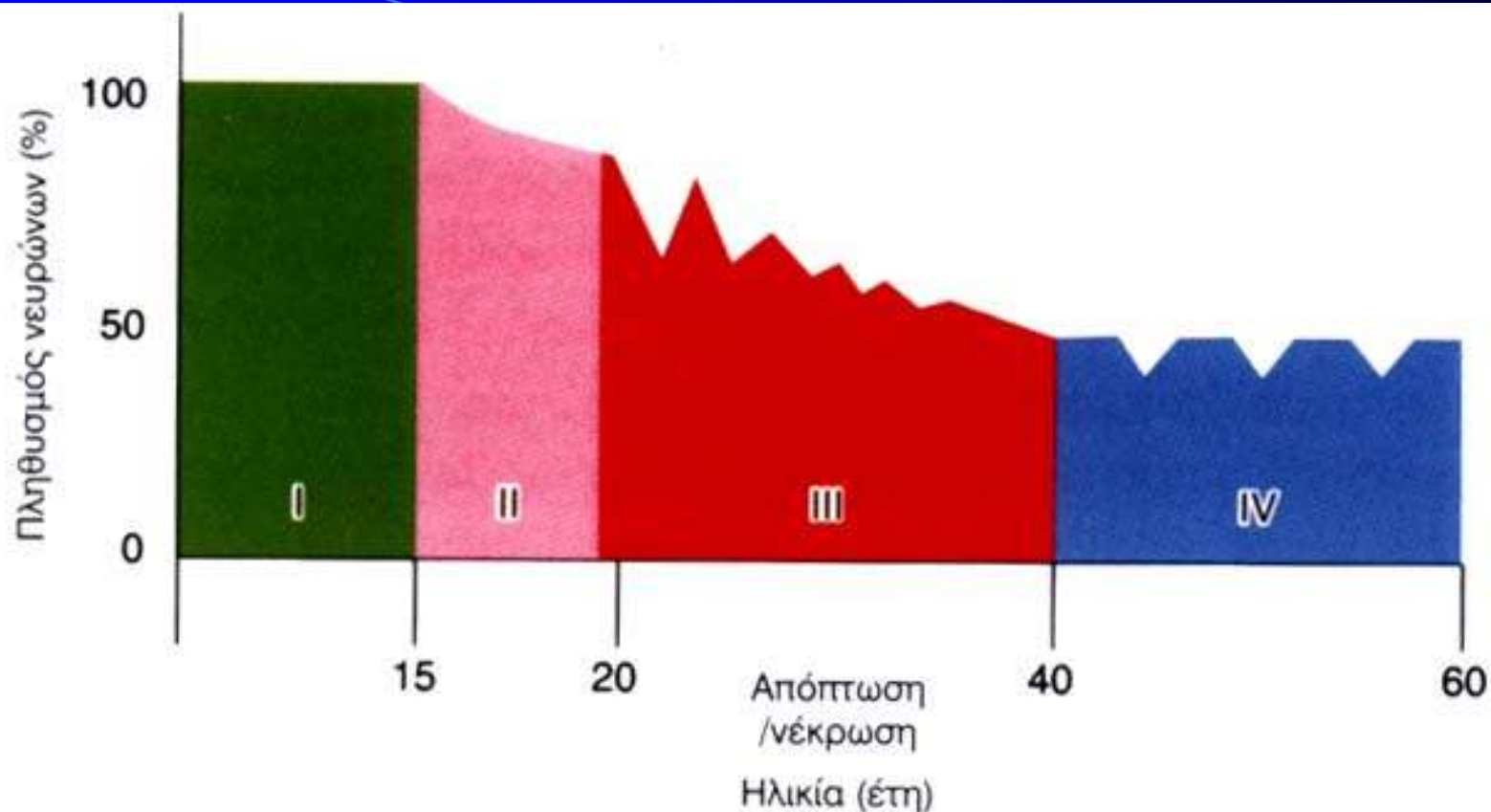


- Ο Bleuler το 1911 δημοσιεύει την κλασσική του μονογραφία «Η πρώϊμος άνοια και η ομάδα των σχιζοφρενειών». Εισάγει τον ελληνικό όρο «Σχιζοφρενία», για να υποδηλώσει με αυτό τον τρόπο ότι η άνοια δεν αποτελεί αναγκαστική κατάληξη της νόσου και ότι κύριο χαρακτηριστικό της έχει το σύμπτωμα της «σχίσεως» των ψυχονοητικών λειτουργιών. Επιπροσθέτως ο Bleuler εισάγει πρώτος την διάκριση των πρωταρχικών (αμφιθυμία, αδιαφορία, αποδιοργάνωση του συνειρμού, τον αυτισμό και την αβουλησία) και δευτερευόντων (ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες και τις κατατονικές εκδηλώσεις) σχιζοφρενικών συμπτωμάτων.

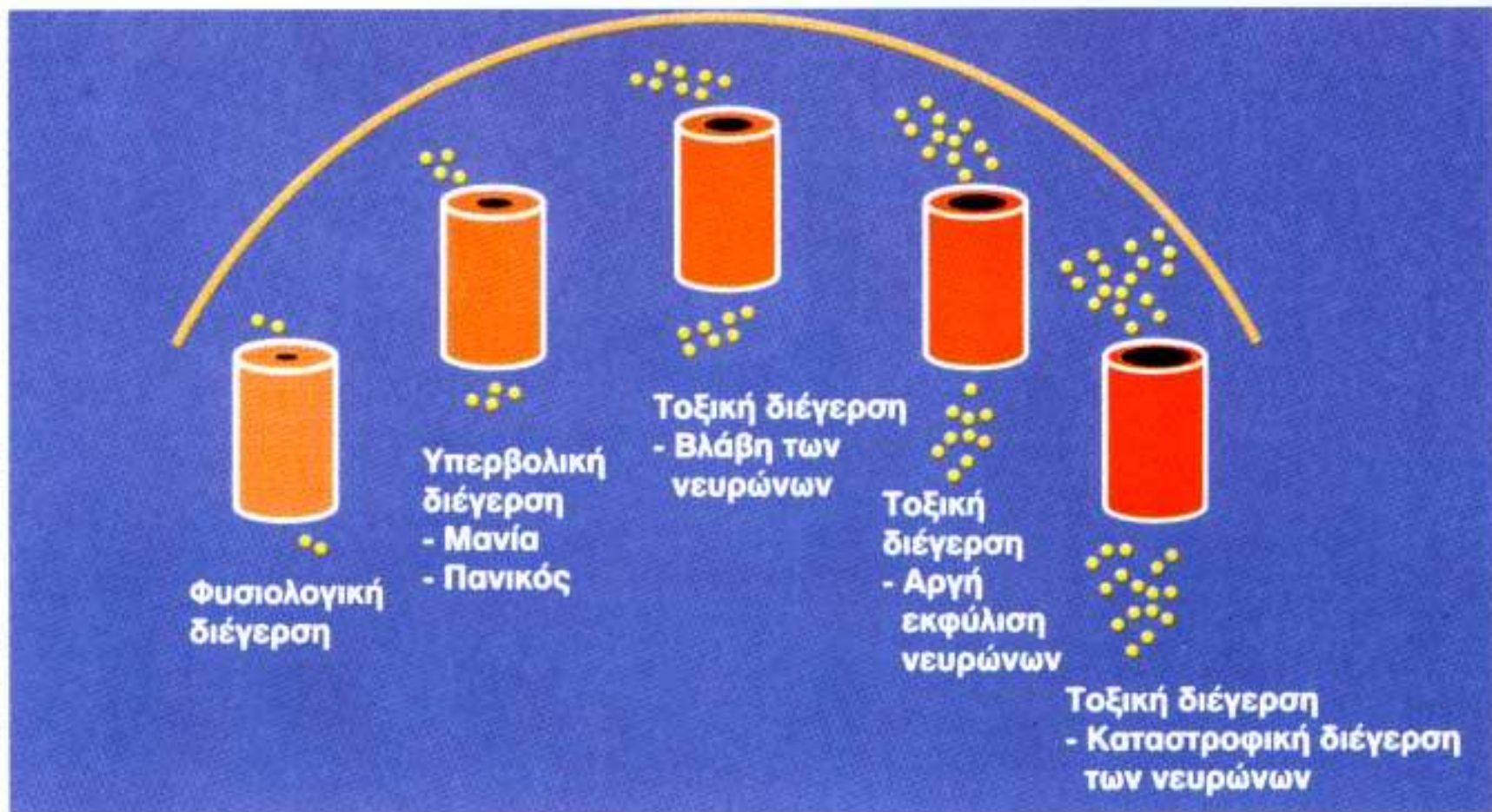




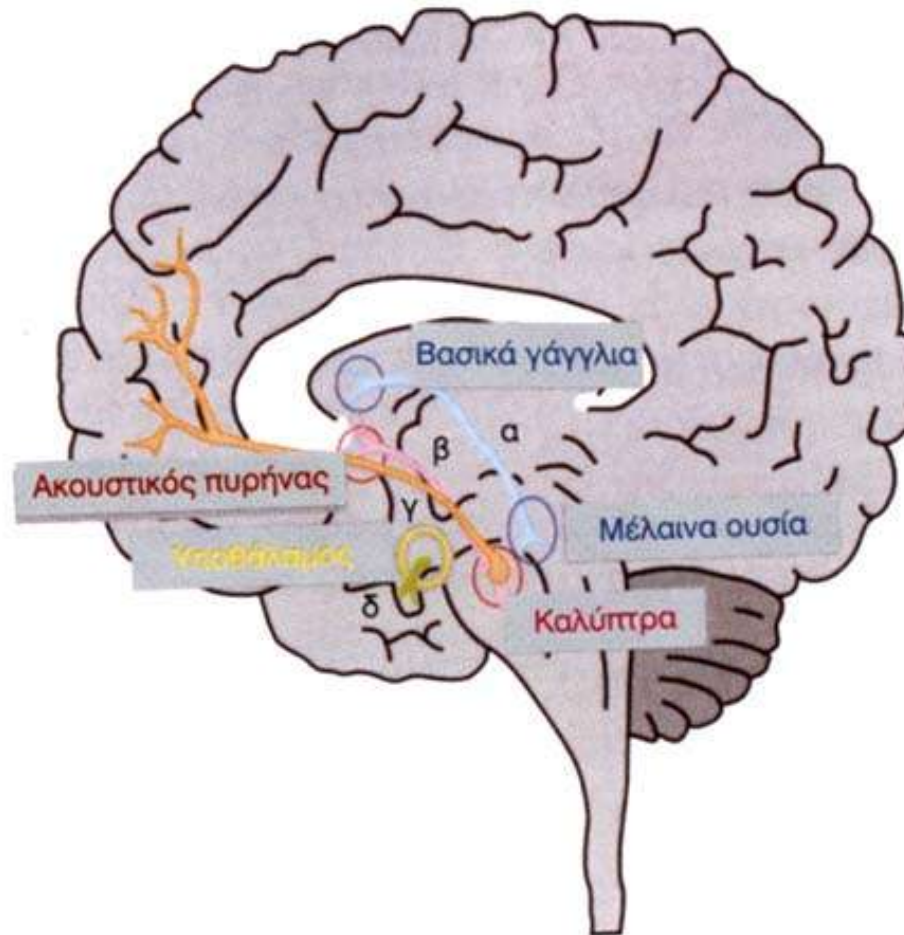
Η ψύχωση ως μία διαταραχή απορρύθμισης της ντοπαμίνης οδηγεί σε διαταραγμένη προβολή. Ένα μοντέλο που ενώνει την βιολογία με την ψυχολογία. DA = ντοπαμίνη



Η σχιζοφρένεια ως νευροεκφυλιστική διαταραχή. I, ένα προνοσηρό στάδιο με φυσιολογική λειτουργικότητα, II, ένα πρόδρομο στάδιο με ανεπαίσθητα συμπτώματα, αλλά μικρή ή καθόλου ελάττωση της λειτουργικότητας, III, τα χαοτικά συμπτώματα της ψυχικής νόσου με την διάσπαση της κοινωνικής και επαγγελματικής λειτουργικότητας και την υποθετική διέγερση της απόπτωσης ή της νέκρωσης, IV, ένα 'burn out' στάδιο, στο οποίο τα χαοτικά συμπτώματα υποχώρησαν, αλλά κυριαρχούν τα υπολειμματικά αρνητικά και γνωσιακά συμπτώματα και η μη-απάντηση στη θεραπεία. (Αναφέρεται με την άδεια του Stahl, 2000.)

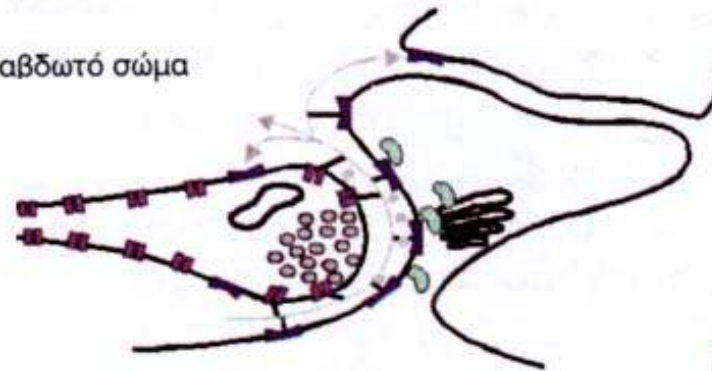


Η θεωρία τοξικής διέγερσης της νευρωνικής καταστροφής. Το φάσμα της διέγερσης από την γλουταμάτη μπορεί να κυμαίνεται από την φυσιολογική νευρομεταβίβαση, την υπερβολική μεταβίβαση που προκαλεί παθολογικά συμπτώματα μέχρι την τοξική διέγερση που προκαλεί νευρωνική εκφύλιση. (Αναφέρεται με την άδεια του Stahl, 2000.)



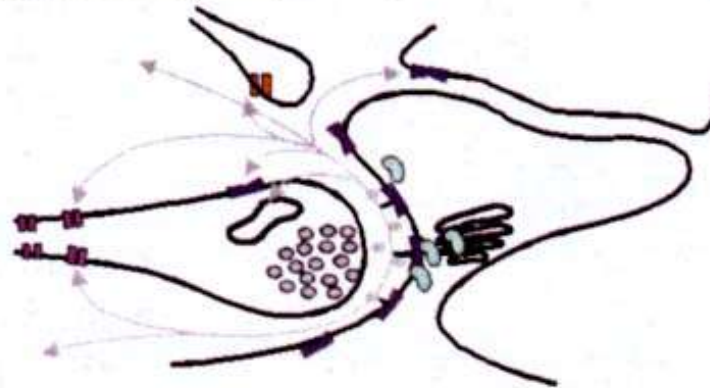
Ντοπαμινικές οδοί στον εγκέφαλο: α, η μελαινораβδωτή οδός, β, η μεσομεταιχμιακή οδός, γ, η μεσοφλοιϊκή οδός, δ, η φυματοχοανική οδός (Αναφέρεται με την άδεια του Stahl, 2000.)

Ραβδωτό σώμα



-  DA
-  Μεταφορέας DA
-  Υποδοχέας DA
-  COMT
-  Μεταφορέας NE

Προμετωπιαίος φλοιός



Συνάψεις DA στο ραβδωτό σώμα και στον προμετωπιαίο φλοιό. Στο ραβδωτό σώμα, η DA απομακρύνεται από τη σύναψη κυρίως με επαναπρόσληψη στις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις, με ειδικό σύστημα επαναπρόσληψης. Αντίθετα, στον προμετωπιαίο φλοιό, αυτές οι πρωτεΐνες μεταφορείς βρίσκονται κυρίως εξωσυναπτικά και η DA αποβάλλεται με μεταβολισμό από την COMT. (Από Sesack et al, 1998).

- Η σχιζοφρένεια είναι μια νόσος διαταραχής της ψυχικής παραγωγικότητας και οργάνωσης με ισχυρή γονιδιακή σύνδεση και η οποία μπορεί να θεωρηθεί ουσιαστικά ως διαταραχή ενός νευρωνικού συστήματος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αυτό υποδηλώνει ότι μάλλον όλη η λειτουργία του συστήματος και όχι ένα μέρος του μόνο είναι ανώμαλο στη νόσο και οδηγεί στα επακόλουθα συμπτώματα.

# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

The background features a dark blue gradient that transitions to a lighter blue on the right side. A prominent white curved line starts from the top left and curves downwards towards the bottom right, creating a dynamic, abstract shape.

## ΟΙΚΟΥΜΕΝΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

- ❖ Το 1919 ο Kraepelin μετά από προσωπική έρευνα σε ψυχιατρεία της Σιγκαπούρης και της Ινδονησίας διαπίστωσε την ύπαρξη πασχόντων από «πρώιμη άνοια» και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχιζοφρένεια είναι νόσος οικουμενική
- ❖ Ανθρωπολογικές μελέτες της Margaret Mead των νήσων Samoa σε πρωτόγονους πληθυσμούς
- ❖ Μελέτη των Benedict & Jackson το 1949



# *Η γνώση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των σχιζοφρενιών παρουσιάζει σοβαρές ελλείψεις*

## **Οι λόγοι είναι:**

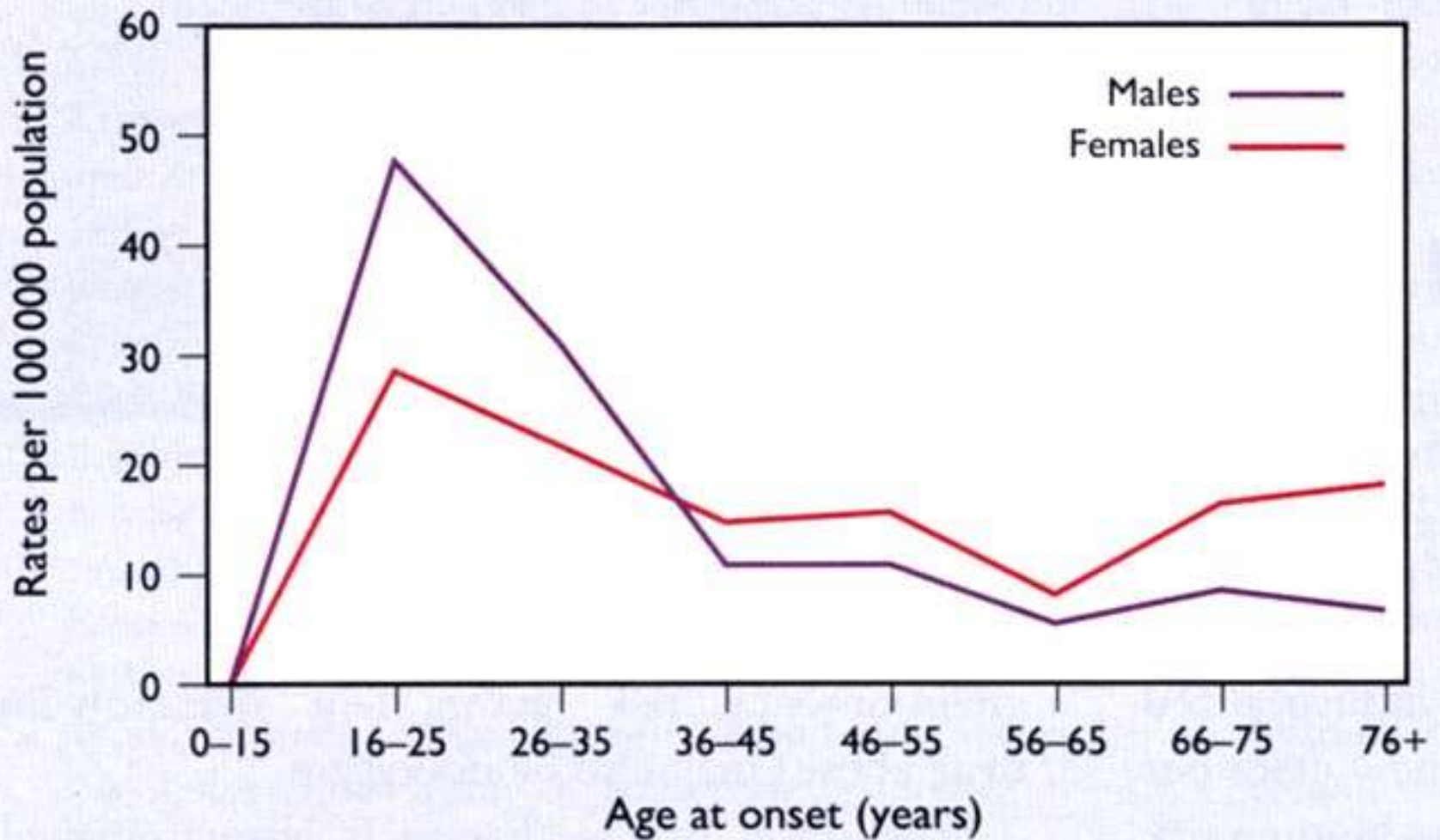
- ❑ Η ασάφεια των διαγνωστικών κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή των διαγνωσμένων περιστατικών
- ❑ Η αδυναμία καταγραφής του συνόλου των αρρώστων μιας και καταγράφονται μόνο εκείνοι που προσφεύγουν σε οργανωμένα κέντρα ψυχιατρικής φροντίδας
- ❑ Διαφορετική οργάνωση των ψυχιατρικών υπηρεσιών και συνεπώς τα επιδημιολογικά στοιχεία είναι μη συγκρίσιμα
- ❑ Διαφορές κοινωνικοπολιτισμικού επιπέδου των υπό μελέτη πληθυσμών. Το επίπεδο της λειτουργικότητας του ατόμου ορίζεται από τις απαιτήσεις της κοινωνικής ομάδος μέσα στην οποία ζει και αναπτύσσεται

- ✱ Η ετήσια επίπτωση της σχιζοφρένειας υπολογίζεται σε 0,4 – 0,5 στα 1000 άτομα του γενικού πληθυσμού και για το σύνολο των ηλικιών
- ✱ Ο επιπολασμός της υπολογίζεται σε 5 αρρώστους για 1000 άτομα
- ✱ Υπολογίζεται ότι 15-20 νεογέννητα στα 1000 θα νοσηλευθούν κάποτε στη ζωή τους για σχιζοφρένεια
- ✱ Η πιθανότητα νοσηλείας για σχιζοφρένεια σε κάθε άτομο που θα ζήσει μέχρι τα 45 έτη είναι περίπου 1%
- ✱ Ένα ποσοστό σχιζοφρενών όχι μόνο δεν νοσηλεύεται αλλά είναι δύσκολο να επισημανθεί
- ✱ Ένα ποσοστό διαφεύγει την στατιστική αξιολόγηση γιατί παρουσιάζει παροδικά επεισόδια που αντιμετωπίζονται επιτυχώς σε βραχύ χρονικό διάστημα
- ✱ Η σχιζοφρένεια εξακολουθεί να αποτελεί «κοινωνικό στίγμα»

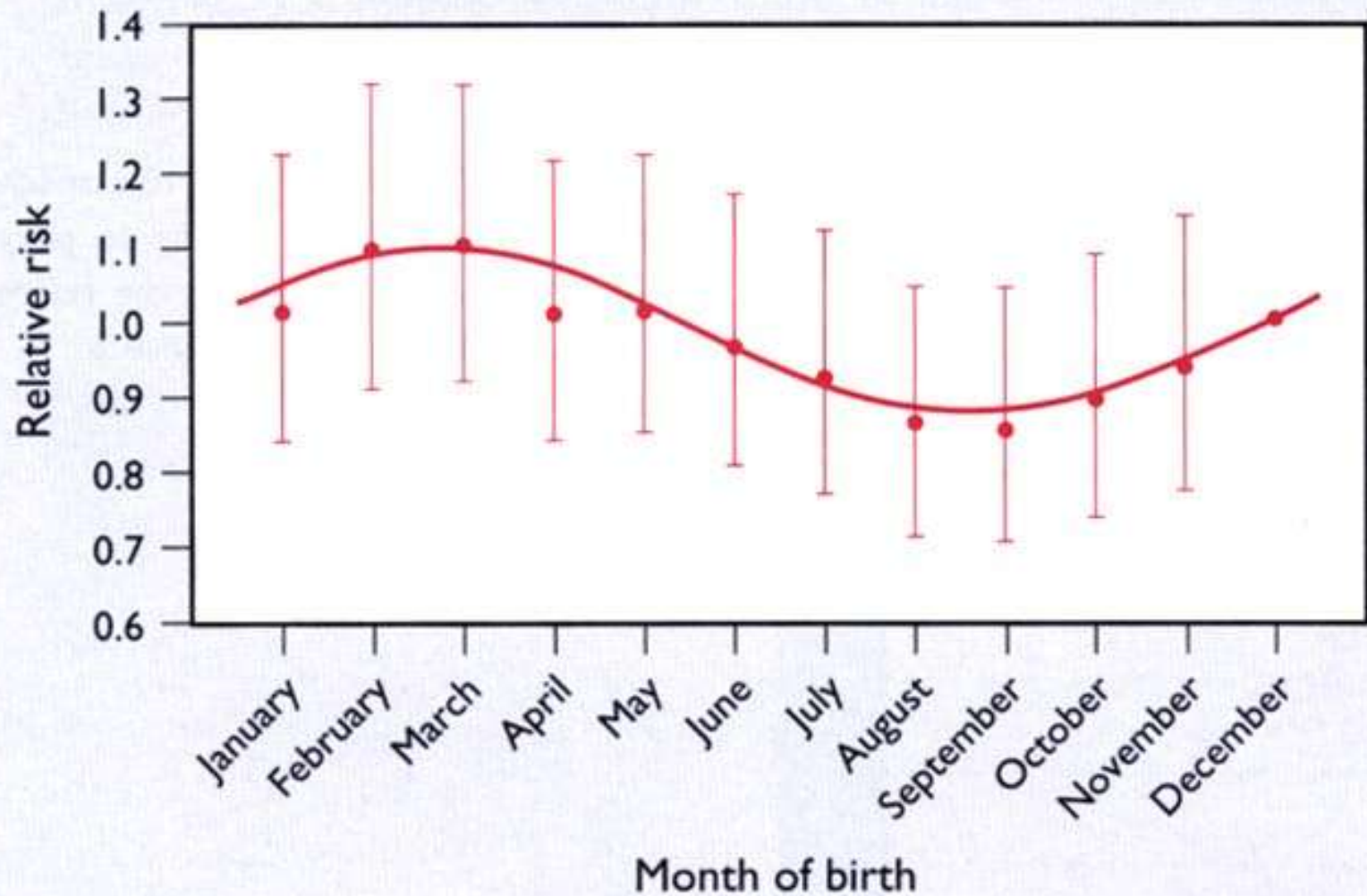
# Φύλο – Ηλικία

- Οι άνδρες φαίνεται να παρουσιάζουν μικρή υπεροχή νόσησης σε σύγκριση με τις γυναίκες
- Οι οικονομικά ασθενέστερες τάξεις σε σύγκριση με τις πιο εύρωστες
- Και οι δύο διαφορές αμφισβητούνται. Η υπεροχή των ανδρών μπορεί να είναι φαινομενική γιατί καθώς οι άνδρες εμπλέκονται με περισσότερες δραστηριότητες και χρειάζονται ψηλότερου βαθμού λειτουργικότητα, η έκπτωση από τη νόσο γίνεται ευκολότερα αντιληπτή. Η υπεροχή των ασθενέστερων οικονομικά σχετίζεται με την συχνότερη αναζήτηση ψυχιατρικών υπηρεσιών στην δημόσια περίθαλψη, σε αντίθεση με τις πιο εύρωστες οικονομικά τάξεις που καταφεύγουν στην ιδιωτική περίθαλψη προς αποφυγή του κοινωνικού στίγματος
- Η έναρξη της νόσου μπορεί να γίνει σε κάθε ηλικία, από την πρώτη παιδική έως την γεροντική. Συνήθως παρουσιάζεται στην όψιμη εφηβεία και στην πρώτη φάση της ενηλικίωσης. Η σχιζοφρένεια είναι κυρίως νόσος της νεότητας. Υπολογίζεται ότι το 60% των νοσηλευομένων είναι κάτω από την ηλικία των 35 ετών

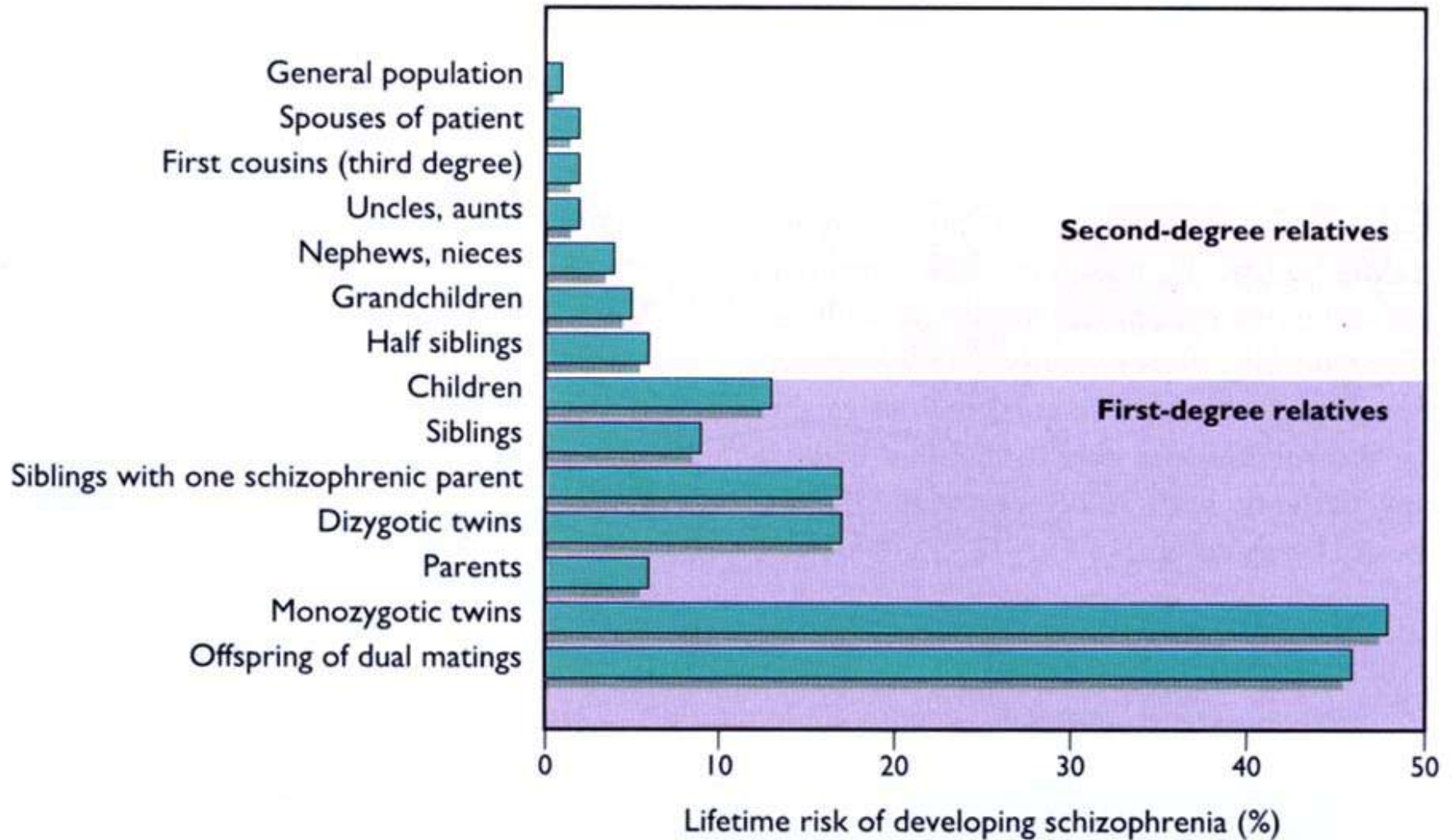
## INCIDENCE OF SCHIZOPHRENIA BY GENDER



## RELATIVE RISK OF SCHIZOPHRENIA ACCORDING TO MONTH OF BIRTH



## LIFETIME RISK OF DEVELOPING SCHIZOPHRENIA



## CONCORDANCE RATES FOR SCHIZOPHRENIA FROM TWIN STUDIES

### Monozygotic

### Dizygotic

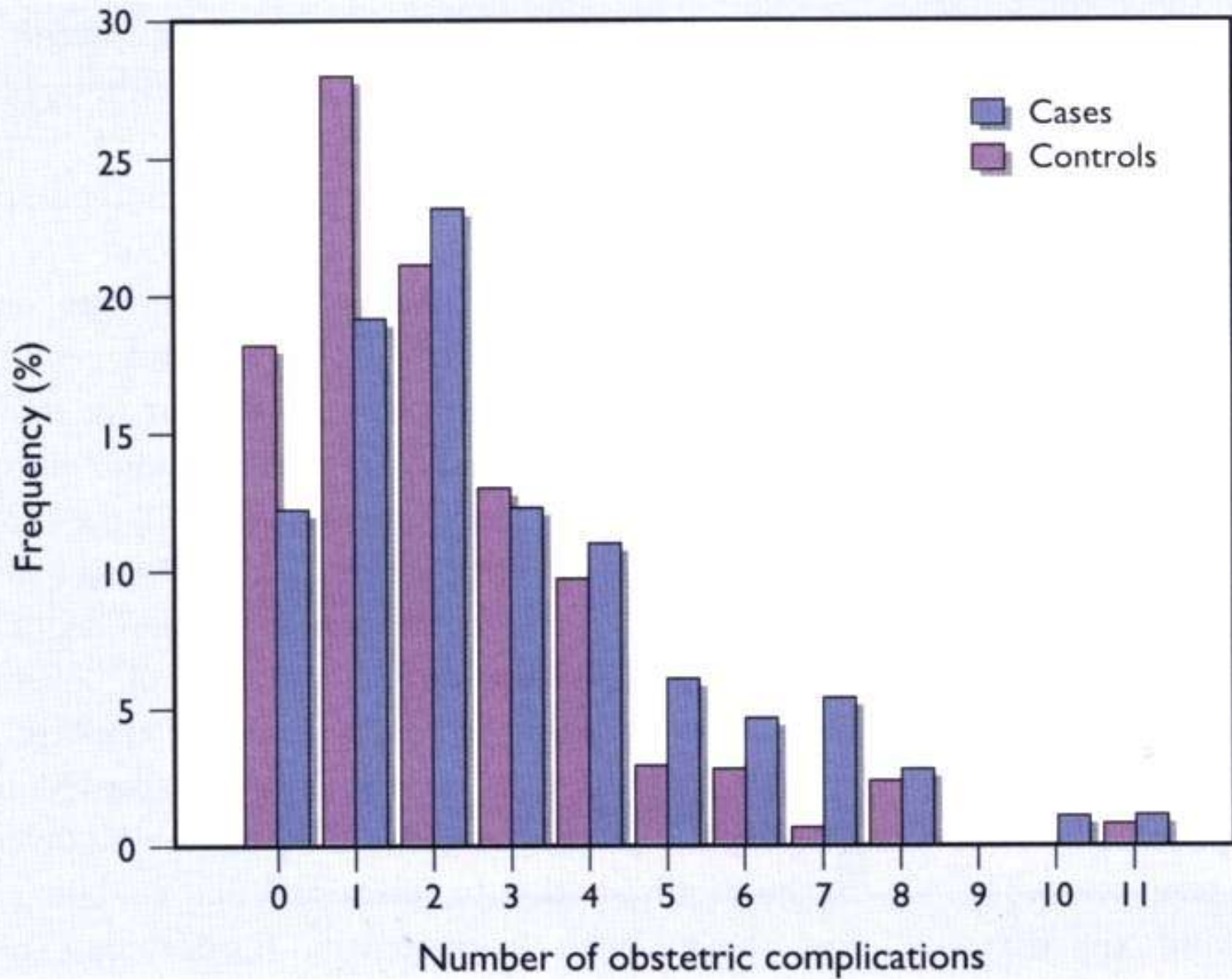
Study	Number of pairs	Concordance rate (%)	Number of pairs	Concordance rate (%)
Kringlen <sup>6</sup>	55	45	90	15
Fischer <sup>7</sup>	21	56	41	26
Shields & Gottesman <sup>4</sup>	22	58	33	12
Tienari <sup>8</sup>	17	35	20	13
Pollin <i>et al.</i> <sup>9</sup>	95	43	125	9
Cardno <i>et al.</i> <sup>10</sup>	49	41	57	5

## ADOPTION STUDIES

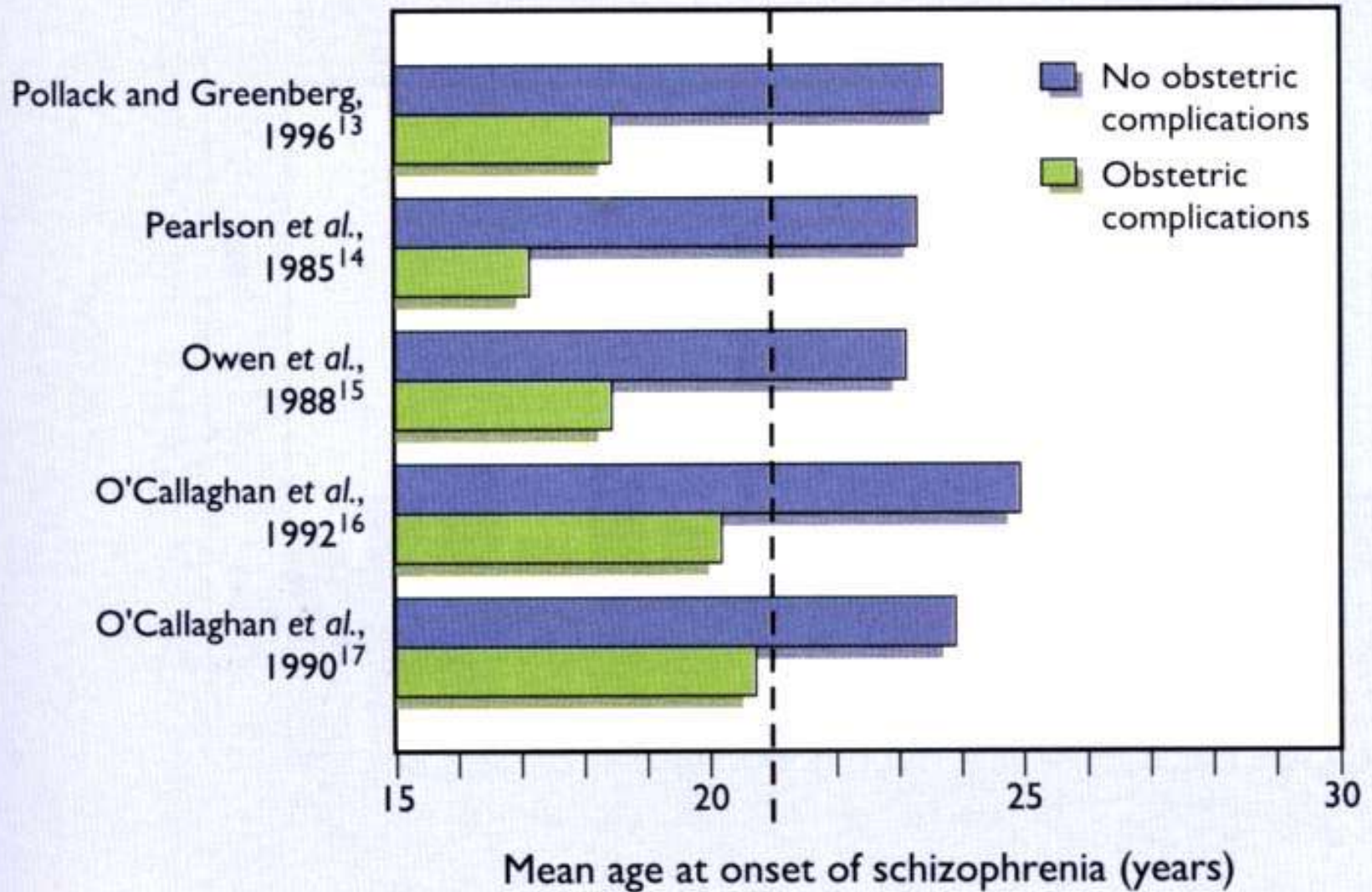
Study	No.	Schizophrenia spectrum disorders (%)
Kety <i>et al.</i> <sup>11</sup> : Biological parents of schizophrenic adoptees	66	12.1
Biological parents of control (normal) adoptees	65	6.2
Adoptive parents of schizophrenic adoptees	63	1.6
Adoptive parents of control adoptees	68	4.4
Rosenthal <i>et al.</i> <sup>12</sup> : Children of schizophrenics adopted away	69	18.8
Children of normals adopted away	79	10.1



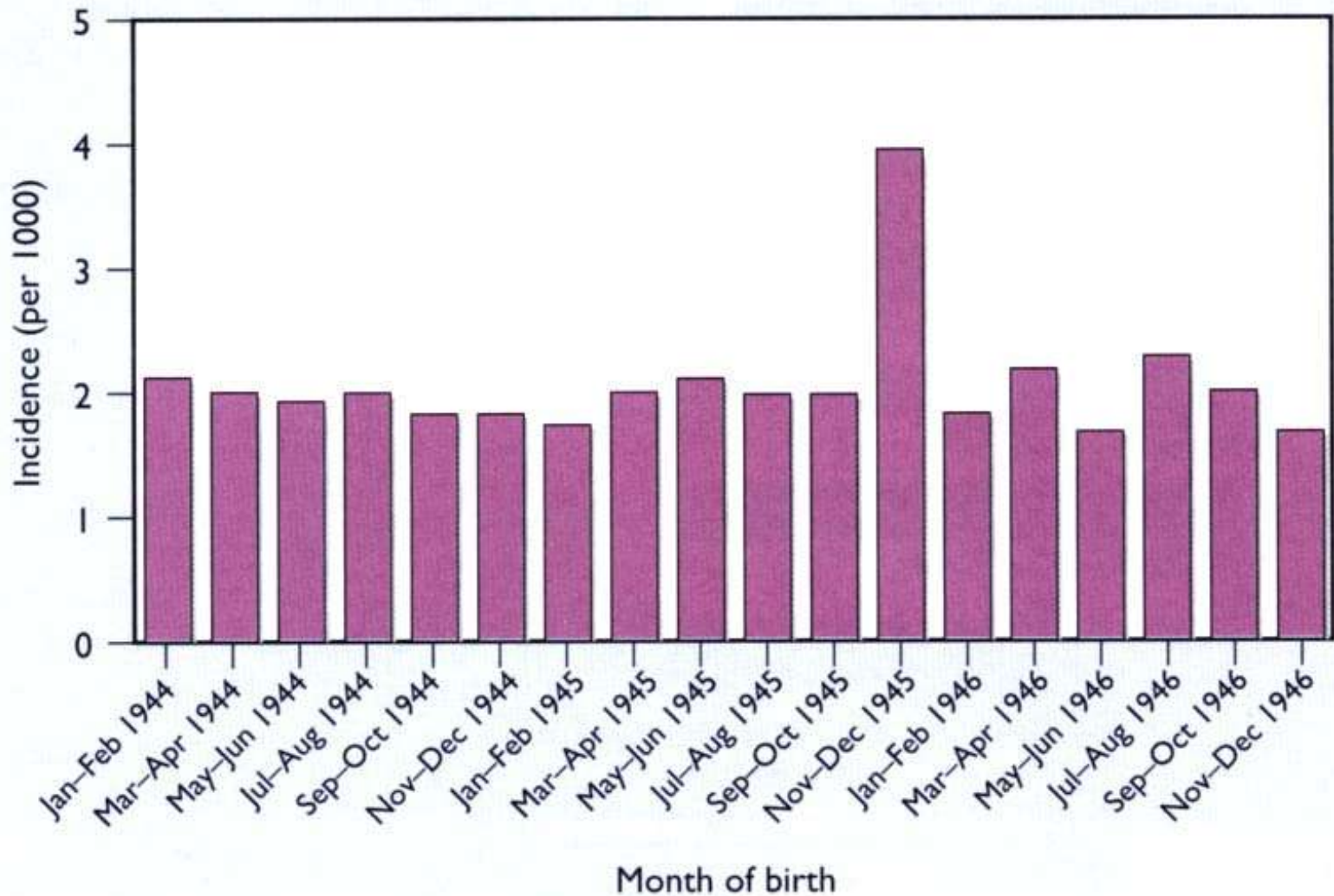
## EXPOSURE TO OBSTETRIC COMPLICATIONS



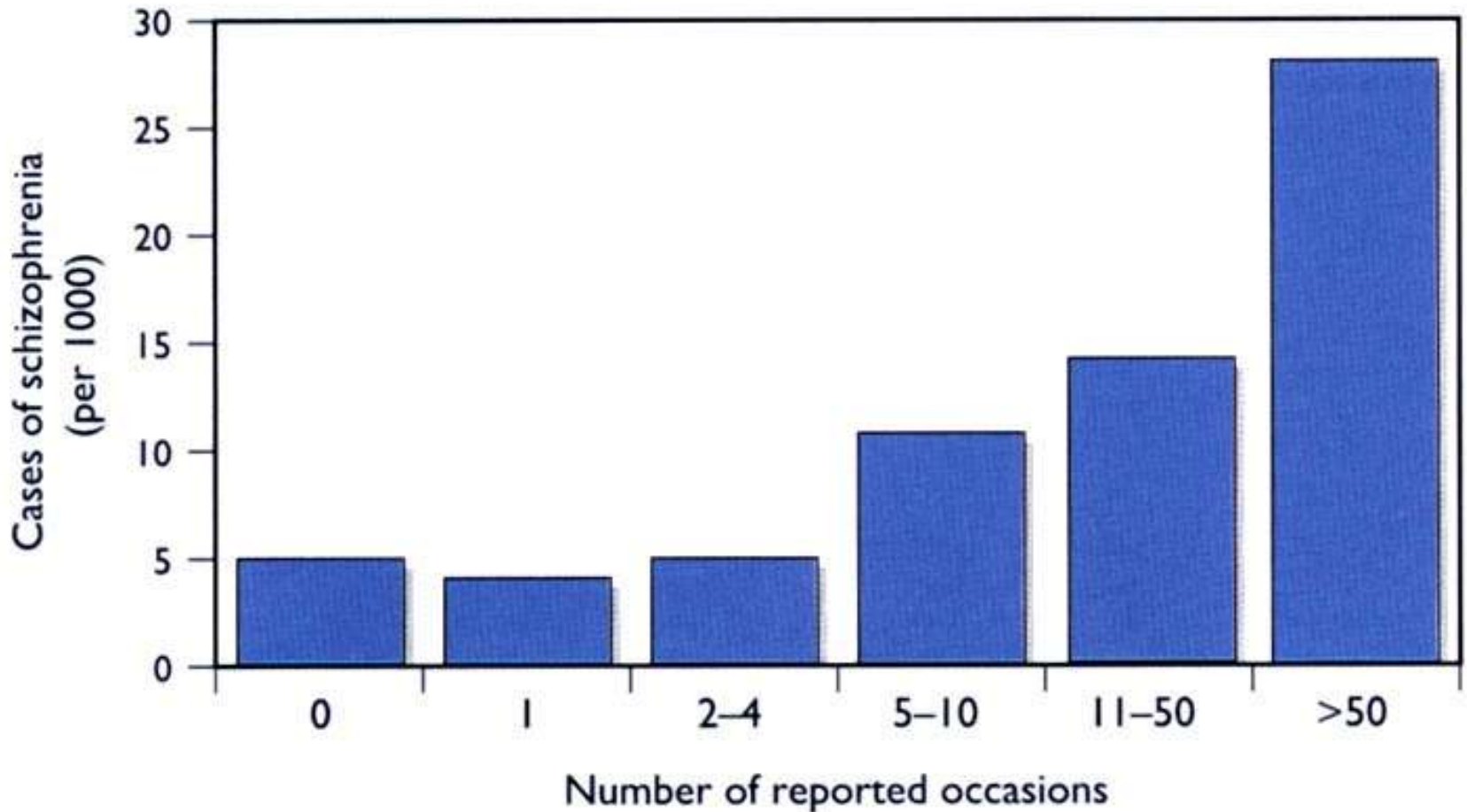
## OBSTETRIC COMPLICATIONS AND AGE OF ONSET

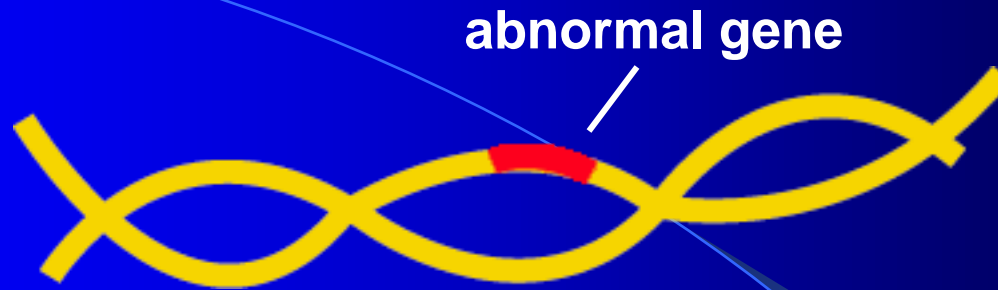


## ADVERSE PRENATAL ENVIRONMENTAL EXPOSURE AND INCIDENCE OF SCHIZOPHRENIA



## CANNABIS CONSUMPTION AT AGE 18 AND LATER RISK OF SCHIZOPHRENIA





abnormal gene



abnormal gene product



*100% will develop the inherited disease (classical autosomal dominant pattern)*

**INHERITED DISEASE**

## RISK FACTOR 1

an enzyme is too slow  
ever since birth so it is  
hard to metabolize  
neurotransmitters when  
release is very fast

## RISK FACTOR 3

some of the wrong  
synapses were  
eliminated in  
adolescence

## RISK FACTOR 5

nerves fire too fast  
when you take  
“speed”



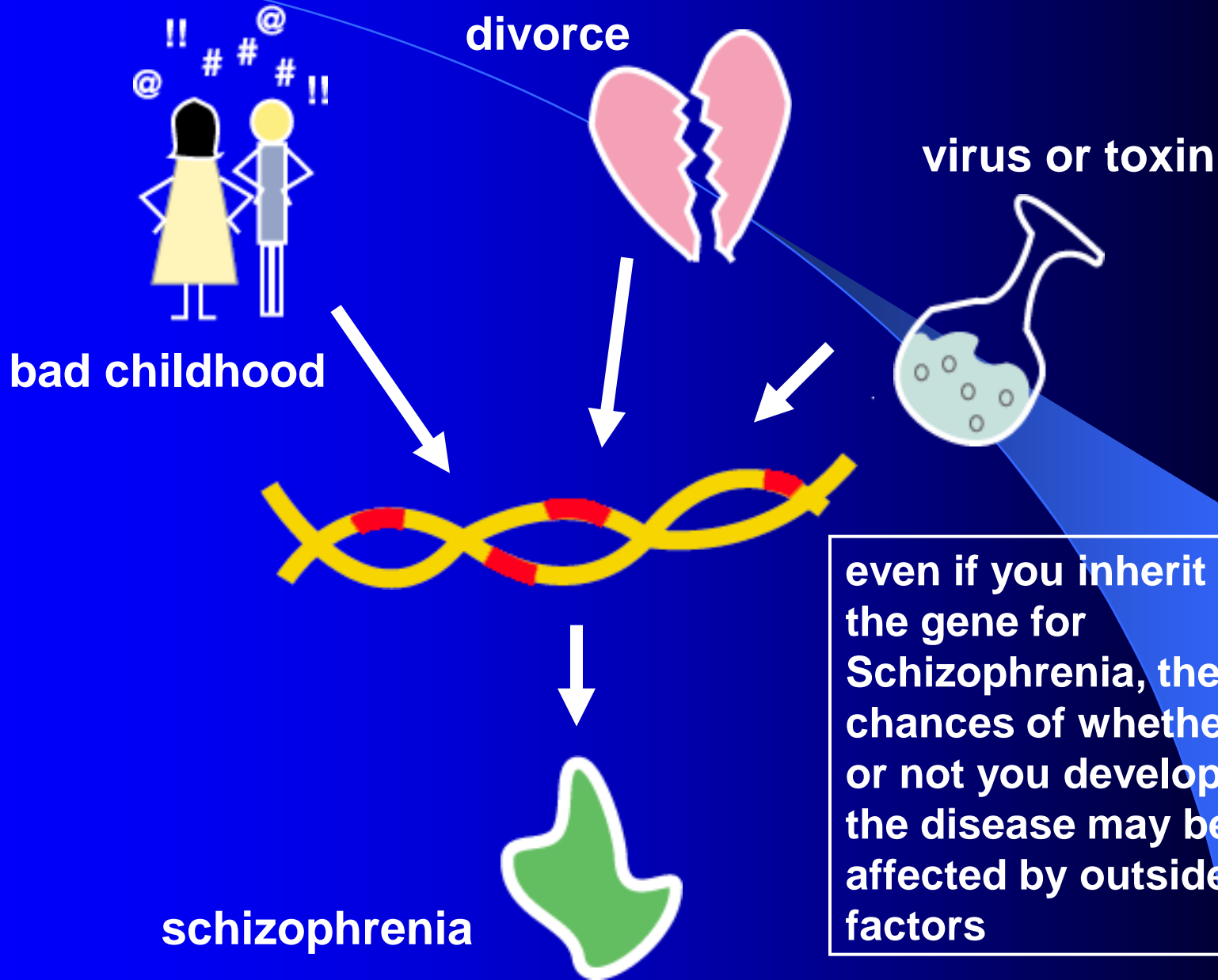
## RISK FACTOR 2

some neurons  
migrated too far during  
development in utero

## RISK FACTOR 4

nerves fire too fast  
when you see your  
mother

***1-3 are inherited genetic “hits” - 4 & 5 are environmental “hits” expressed through abnormal genetic responses***



## Σχιζοφρένεια-Γενετικές Μεταβολές

- Απεικονιστικές μελέτες
  - ✓ Διεύρυνση πλαγίων κοιλιών
  - ✓ Ιππόκαμπος, παραϊπποκάμπια έλικα, αμυγδαλή
  - ✓ Μορφομετρικές μεταβολές εγκεφαλικών δομών (ενδοφαινότυποι της νόσου?)



## Η γενετική βάση της Σχιζοφρένειας και των λοιπών ψυχικών διαταραχών

- Μελέτες οικογενειών
- Μελέτες διδύμων
- Μελέτες σύνδεσης
- Μελέτες συσχέτισης
- Μελέτες συσχέτισης όλου του γονιδιώματος (Genome-wide associations studies, GWA)
- Μελέτες παραλλαγών γενετικών αντιγράφων (Copy number variation studies, CNV, genomics)
- Μοριακές γενετικές μελέτες

## Η γενετική βάση της Σχιζοφρένειας και των λοιπών ψυχικών διαταραχών

- Μοριακές γενετικές μελέτες
- Σημαντική γενετική αλληλεπικάλυψη μεταξύ των αιτιολογικά σχετιζόμενων γονιδίων για την ανάπτυξη της Σχιζοφρένειας και άλλων μειζόνων ψυχικών διαταραχών (Διπολική Διαταραχή, Μείζονα Κατάθλιψη, Αυτοκτονικότητα, Εξαρτήσεων, Αυτισμός, Διαταραχή υπερκινητικότητας και ελλειμματικής προσοχής, Αναπτυξιακές Διαταραχές)
- Κοινή μεταβαλλόμενη νευροβιολογική και γενετική βάση



## Association of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first psychotic episode drug-naïve schizophrenic patients

E.N. Rizos <sup>a,\*</sup>, M. Papathanasiou <sup>b</sup>, P.G. Michalopoulou <sup>a,c</sup>, A. Mazioti <sup>b</sup>, A. Douzenis <sup>a</sup>, A. Kastania <sup>d</sup>, P. Nikolaidou <sup>a</sup>, E. Laskos <sup>e</sup>, K. Vasilopoulou <sup>a</sup>, L. Lykouras <sup>a</sup>

<sup>a</sup> National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, 2nd Department of Psychiatry, "ATTIKON" General Hospital, Athens, Greece

<sup>b</sup> Department of Radiology, University of Athens, Medical School, "ATTIKON" Hospital, Athens, Greece

<sup>c</sup> Section on Schizophrenia, Imaging and Therapeutics, Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, United Kingdom

<sup>d</sup> Bioinformatics and Medical Informatics Team, Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Athens, Greece

<sup>e</sup> Biochemistry and Microbiology Department, Athens Psychiatric Hospital "Dromokriton", Athens, Greece

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 29 October 2010

Received in revised form 22 February 2011

Accepted 1 March 2011

Available online 5 April 2011

#### Keywords:

Serum BDNF

Hippocampus

FEP

MRI volume

Schizophrenia

### ABSTRACT

Evidence suggests that hippocampal volumetric abnormalities are present in first-episode schizophrenia. The hippocampus contains the highest brain levels of neurotrophic factors, which are major determinants of neuronal plasticity. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) influences neuronal survival, differentiation, synaptogenesis, and maintenance and is also correlated with neuronal activation in the hippocampus. BDNF is also involved in the development and modulation of dopaminergic-related systems. Alterations of serum BDNF levels have been shown in a number of studies with first episode patients with schizophrenia, probably reflecting an association between BDNF and the pathogenesis of the disorder.

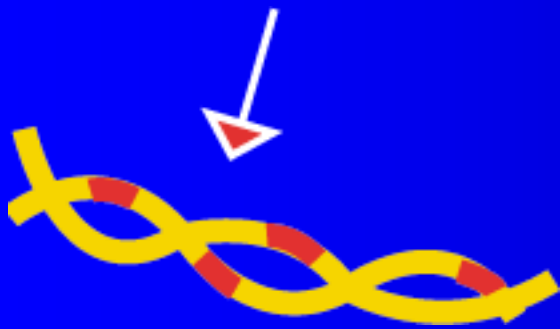
In the present study we investigated the correlation between serum BDNF levels and hippocampal volumes in a sample of first episode drug-naïve patients with schizophrenia (FEP) and healthy control subjects.

We found that hippocampal volume (HV) was decreased in FEP patients. Corrected right HV of FEP patients were significantly smaller compared to corrected right HVs of healthy subjects. The serum BDNF levels in the sample of FEP patients was significantly reduced compared to the healthy subjects. A significant positive association was found between serum BDNF and the corrected right HV in the group of patients such that the smaller the HV, the more reduced the serum BDNF levels. (Pearson  $r = 0.452$ ,  $p = 0.045$ ). Our findings indicate that low serum BDNF levels are associated with reduction in HV at the onset of schizophrenia and may further support the theory of a neuroprogressive–neurotoxic reaction associated with the onset of psychosis.

**MINOR  
STRESSORS**

**MODERATE  
STRESSORS**

**MAJOR  
STRESSORS**



(DNA with  
predisposition for  
schizophrenia --  
highly biologically  
determined)

(DNA with  
predisposition for  
depression --  
moderately  
biologically  
determined)

("normal" DNA)

**SCHIZOPHRENIA**

**DEPRESSION**

**PTSD**

***Η θνησιμότητα των σχιζοφρενών είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό***

**Αιτίες:**

- Η αυτοκτονία
- Τα ατυχήματα
- Το υπερβολικό κάπνισμα
- Κατάχρηση της αλκοόλης
- Συχνότερη ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών (Σακχαρώδης Διαβήτης)
- Κακές συνθήκες διαβίωσης

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ – ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ

- Το μεγάλο φάσμα των συμπτωμάτων και της διαφορετικής έκβασης – πρόγνωσης οδήγησε σε προσπάθειες καθορισμού υποτύπων ή κλινικών μορφών. Η αναφορά γίνεται με βάση το πιο πρόσφατο διαγνωστικό εγχειρίδιο της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Ένωσης (DSM-IV). Ανάλογη είναι με το σύστημα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), ICD-10. Δεν περιλαμβάνονται οι Παραληρητικές Διαταραχές, το βραχύ αντιδραστικό επεισόδιο, η σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή, και η σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας.

## Αποδιοργανωμένος τύπος

(Ηβηφρενική μορφή κατά ICD – 10)

Χαρακτηρίζεται από:

- Ανακοπές του συνειρμού και ασυναρτησία
- Αμβλύ, απρόσφορο συναίσθημα
- Απουσία συστηματικών παραληρητικών ιδεών ή ψευδαισθήσεων
- Αποδιοργανωμένη συμπεριφορά (ανόητη συμπεριφορά)
- Έναρξη πρώιμη κατά την εφηβεία
- Άτομα με προβληματική προνοσηρή προσωπικότητα
- Κακή πρόγνωση, συνεχής αποδιοργάνωση

## Κατατονικός τύπος

### Βασικά συμπτώματα:

- Διαταραχές της ψυχοκινητικότητας που είναι:
  - Εμβροντησία με αναστολή της αυτόματης και της προκλητής ψυχοκινητικότητας
  - Αρνητισμός με ενεργητική αντίσταση σε κάθε παρότρυνση για κίνηση
  - Αυτόματη ή προκλητή καταληψία
  - Κατατονικές διεγέρσεις με έντονη, αφύσικη, άσκοπη ψυχοκινητικότητα
  - Βίαιη και καταστροφική συμπεριφορά
  - Μετάπτωση από την διέγερση στην κατατονική εμβροντησία και αντίστροφα
  - Άρνηση των ίδιων λειτουργιών (λήψη τροφής, ούρηση, αφόδευση)



- Παραληρητικές ιδέες που δεν προεξάρχουν αλλά πυροδοτούν διεγέρσεις
- Η μορφή αυτή καλύπτει ένα μεγάλο ηλικιακό φάσμα συνήθως άνω των 30
- Γρήγορη εγκατάσταση των συμπτωμάτων (κεραυνοβόλες περιπτώσεις)
- Προηγείται συνήθως ανησυχία, ευερεθιστότητα, καταθλιπτικόμορφο συναίσθημα, απόσυρση
- Επείγουσα αντιμετώπιση με άμεση έναρξη αντιψυχωσικής αγωγής
- Σχετικά καλή πρόγνωση στα πρώτα στάδια
- Με την πάροδο της νόσου υπάρχει επιβάρυνση της κλινικής εικόνας
- Σπάνια μορφή τροποποίηση των συμπτωμάτων λόγω των φαρμάκων

## *Παρανοϊκός τύπος*

Χαρακτηρίζεται από :

- Επικράτηση παραληρητικών ιδεών (διώξεως ή μεγαλείου) ή και ακουστικών ψευδαισθήσεων
- Οι παραληρητικές ιδέες αναφέρονται σε συγκεκριμένο θέμα
- Διάχυτο άγχος
- Παρερμηνευτική συμπεριφορά, καχυποψία, αντιθετικότητα, βιαιότητα
- Καθολικό πομπώδες ύφος (εγωκεντρική στάση και συμπεριφορά)
- Συναίσθημα σύντονο με το ιδεακό περιεχόμενο του παραληρήματος
- Καλή διατήρηση της προσωπικότητας
- Καλό γενικό επίπεδο λειτουργικότητας

- Έναρξη νόσου πιο όψιμη
- Ευνοϊκότερη πρόγνωση Προνοσηρά προσωπικότητα (περιορισμένες κοινωνικές σχέσεις, εμμονή, ηθικολογία, θρησκοληψία, ζηλόφθονη, εχθρική, ειρωνική, επιφυλακτική συμπεριφορά, δύσκαμπτο συναίσθημα με περιορισμένη δονητικότητα, υπεροπτική και απορριπτική στάση)
- Παλαιότερα συσχέτιση με την σχιζοειδή προσωπικότητα (προνοσηρή φάση της νόσου)
- Βασικοί παράγοντες που διαμορφώνουν την συμπτωματολογία:
  - Τρόπος εγκατάστασης της νόσου (αιφνίδια ή σταδιακή)
  - Προνοσηρά προσωπικότητα (Σχιζοειδική ή μη Σχιζοειδική)

- Σε περίπτωση οξείας εγκατάστασης ο ασθενής μετά από φαρμακευτική αγωγή συνήθως επανέρχεται πλήρως στην προνοσηρά κατάσταση. Εάν δεν παρουσιάσει νέο επεισόδιο τότε τίθεται η διάγνωση «οξύ Σχιζοφρενικό επεισόδιο» ή κατά DSM-IV βραχεία ψυχωτική διαταραχή ή βραχεία αντιδραστική ψύχωση (παρουσία εξωτερικών ψυχοπαιεστικών παραγόντων)
- Βασικά συμπτώματα της προχωρημένης – χρόνιας νόσου είναι το παραλήρημα, οι ψευδαισθήσεις και οι προοδευτικά αυξανόμενες διαταραχές της δομής της σκέψης, του συναισθήματος και της συμπεριφοράς

## Υπολειμματικός τύπος

*(Υπολειμματική Σχιζοφρένεια κατά ICD-10)*

Τα διαγνωστικά χαρακτηριστικά είναι:

- Απουσία έκδηλων παραληρητικών ιδεών και ψευδαισθήσεων
- Ασυναρτησία και αποδιοργανωμένη συμπεριφορά
- Συναισθηματική αμβλύτητα
- Κοινωνική απόσυρση και εκκεντρική συμπεριφορά
- Μη συστηματικές παραληρητικές ιδέες
- Πορεία είναι χρόνια

## Αδιαφοροποίητος τύπος

*(Αδιαφοροποίητη μορφή κατά ICD)*

Τα διαγνωστικά χαρακτηριστικά είναι:

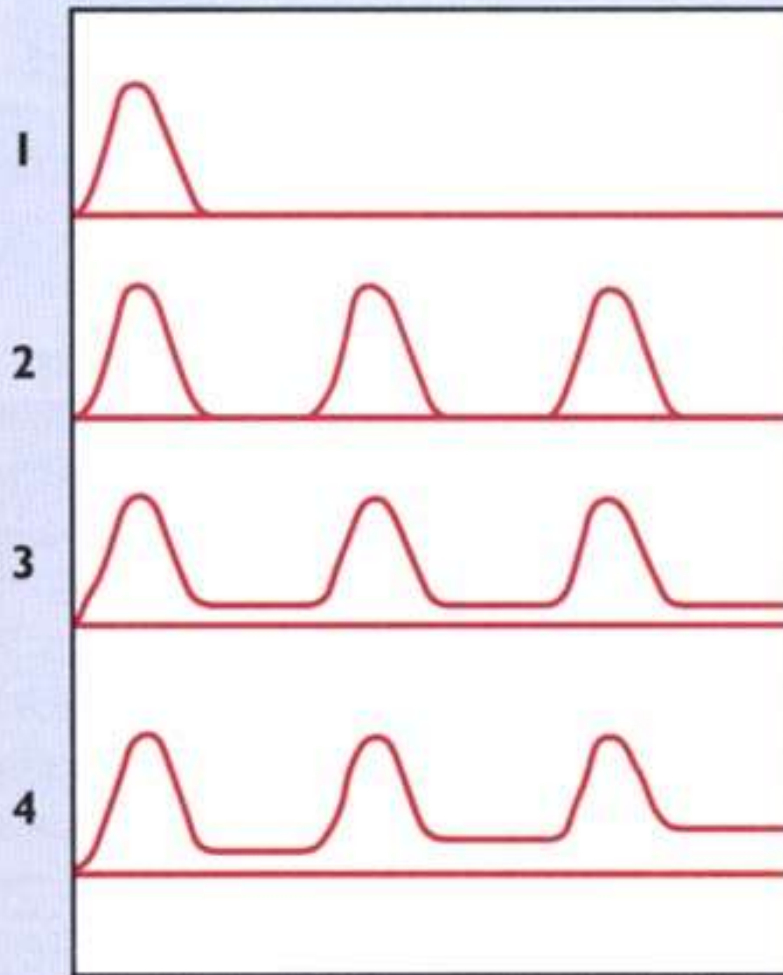
- Έκδηλες παραληρητικές ιδέες και ψευδαισθήσεις
- Ασυναρτησία και βαριά αποδιοργάνωση της συμπεριφοράς
- Τα συμπτώματα δεν πληρούν τα κριτήρια του αποδιοργανωμένου, του κατατονικού ή του παρανοϊκού τύπου

# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

*Μόνο μετά την παρέλευση ενός έτους από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων της ενεργού φάσης*

- Επεισοδιακή Με Υπολειμματικά Συμπτώματα Μεταξύ των Επεισοδίων
- Επεισοδιακή Χωρίς Υπολειμματικά Συμπτώματα Μεταξύ των Επεισοδίων
- Συνεχής (με προεξάρχοντα Αρνητικά συμπτώματα)
- Μοναδικό Επεισόδιο Σε Μερική Ύφεση
- Μοναδικό Επεισόδιο Σε Πλήρη Ύφεση
- Άλλος ή Απροσδιόριστος Τύπος

## FIVE-YEAR FOLLOW-UP OF 102 PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA



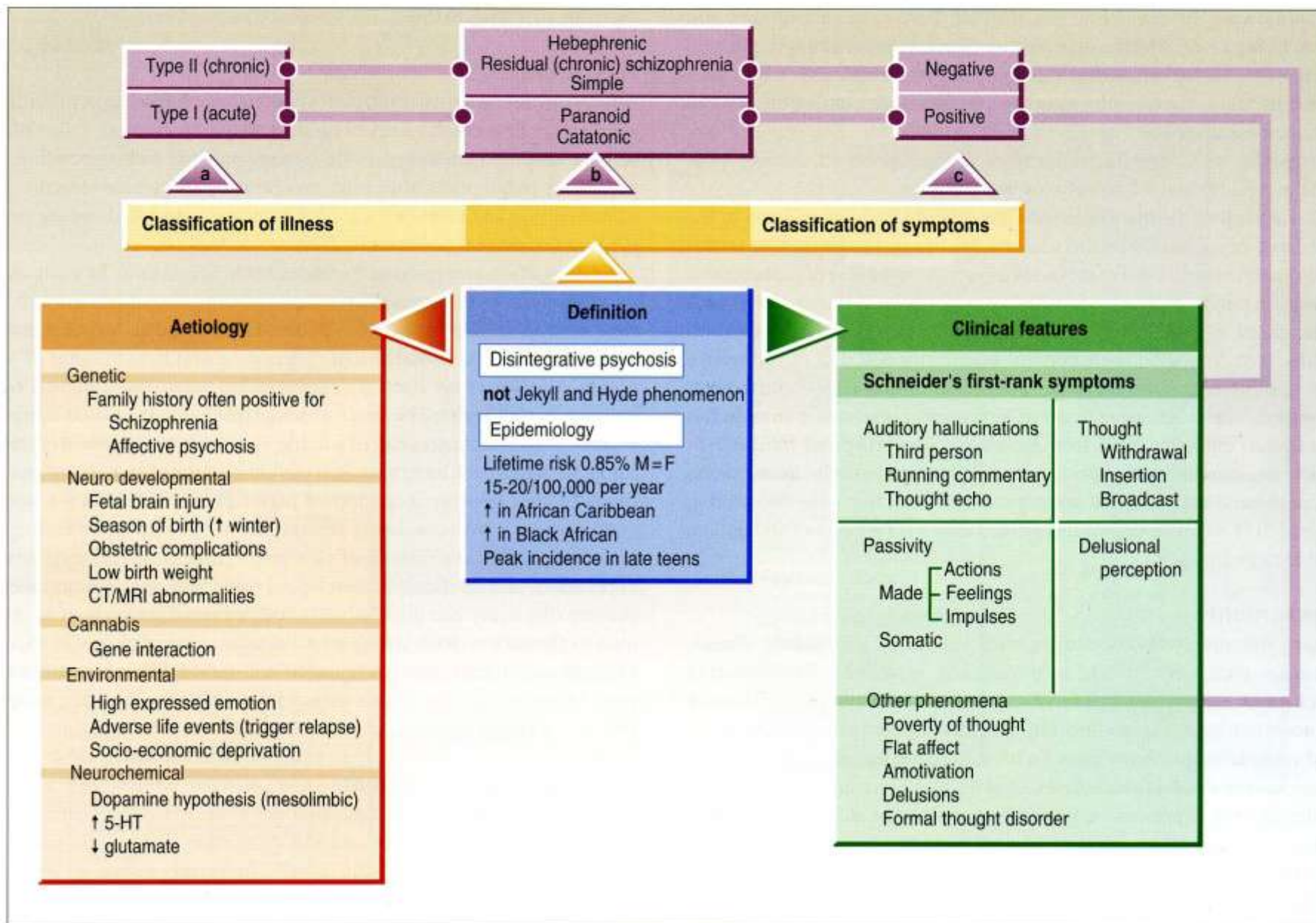
One episode  
no impairment. **13%**

Several episodes with no  
or minimal impairment. **30%**

Impairment after the first  
episode with occasional  
exacerbations of symptoms. **10%**  
No return to normality.

Impairment increasing with  
each exacerbation of  
symptoms. No return  
to normality. **47%**





# Σχιζοφρένεια – Θεραπεία

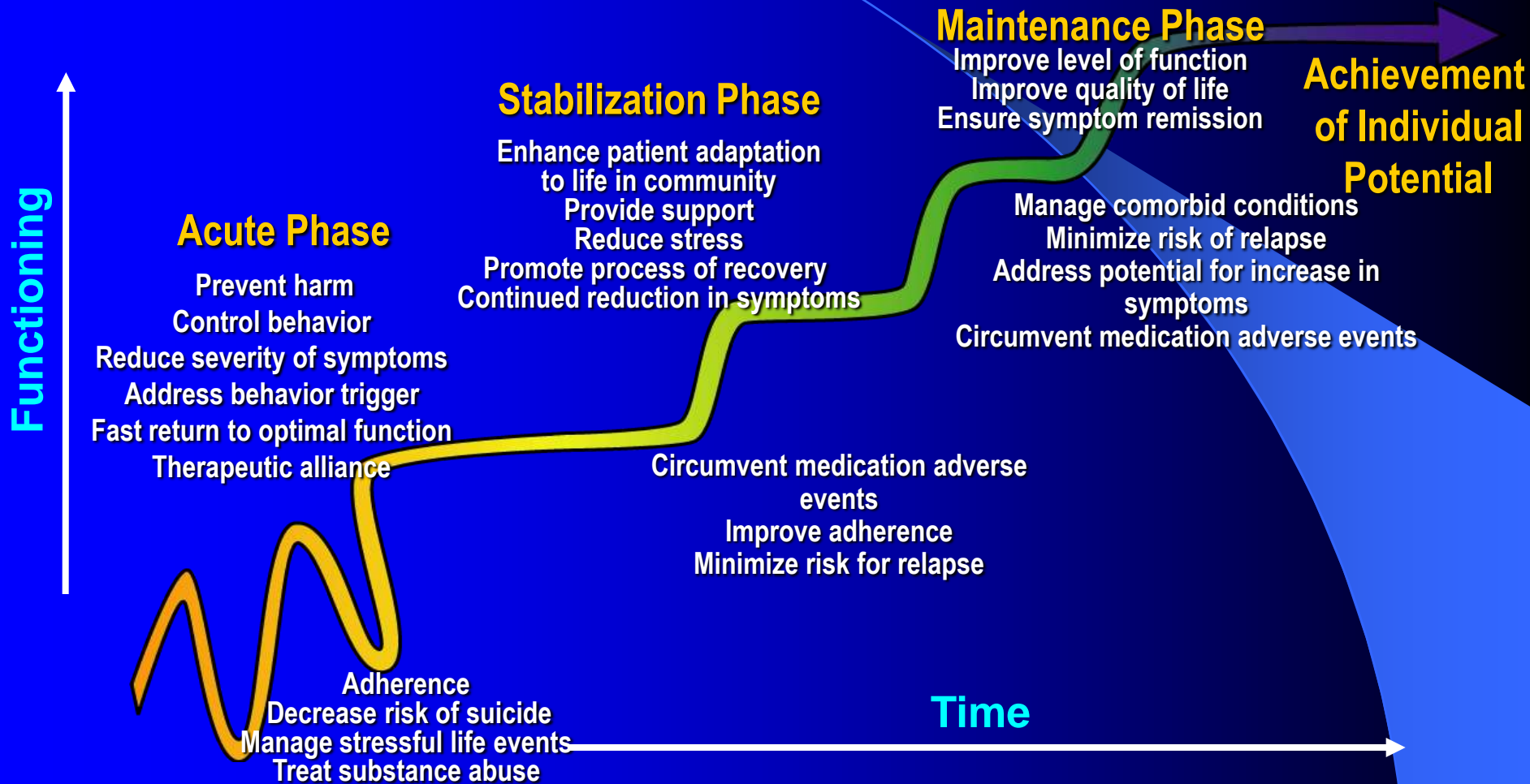
## Μέρος II

- Φάρμακα
- Ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις
- Επανένταξη – Αποκατάσταση (Ψυχοκοινωνική αποκατάσταση)

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

- Φαρμακευτική Αγωγή
  - Η Φ.Α. έχει αποδειχθεί χρήσιμη και αποτελεσματική στην καταστολή των ψυχωτικών συμπτωμάτων (θετικών κυρίως αλλά και αρνητικών)
  - Διατήρηση του αρρώστου ελεύθερου από αγχώδεις ή διεγερτικές εκδηλώσεις, ψευδαισθήσεις και παραληρητικές ιδέες
  - Κινητοποίηση του ασθενούς όταν προεξάρχουν τα αρνητικά συμπτώματα της νόσου που είναι και τα πιο συχνά
  - Κλίμα συνεργασίας για την εφαρμογή ψυχοθεραπευτικών και άλλων κοινωνικής κατεύθυνσης θεραπευτικών προγραμμάτων με στόχο την γρήγορη υποχώρηση των συμπτωμάτων, την καλύτερη συμμόρφωση στην λήψη της αγωγής σε μακροχρόνια βάση και την κοινωνική επανένταξη του αρρώστου
- Ψυχοθεραπευτικές τεχνικές
- Κοινωνική – Κοινοτική Φροντίδα

# Schizophrenia: A Journey of Evolving Therapeutic Challenges and Treatment Goals



# Treatment Effectiveness Encompasses a Broad Spectrum of Illness Outcomes

- Psychopathology
- Cognition
- Social, vocational functioning
- Subjective acceptance
- Treatment adherence
- Relapse prevention
- Psychiatric and medical comorbidities
- Progression prevention

Adapted from: Lieberman JA. Oral presentation. *American Psychiatric Association 2005, Atlanta, GA.*

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ 1ΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ – ΟΞΕΙΑΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ – ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ (long term management)

## Αντιμετώπιση:

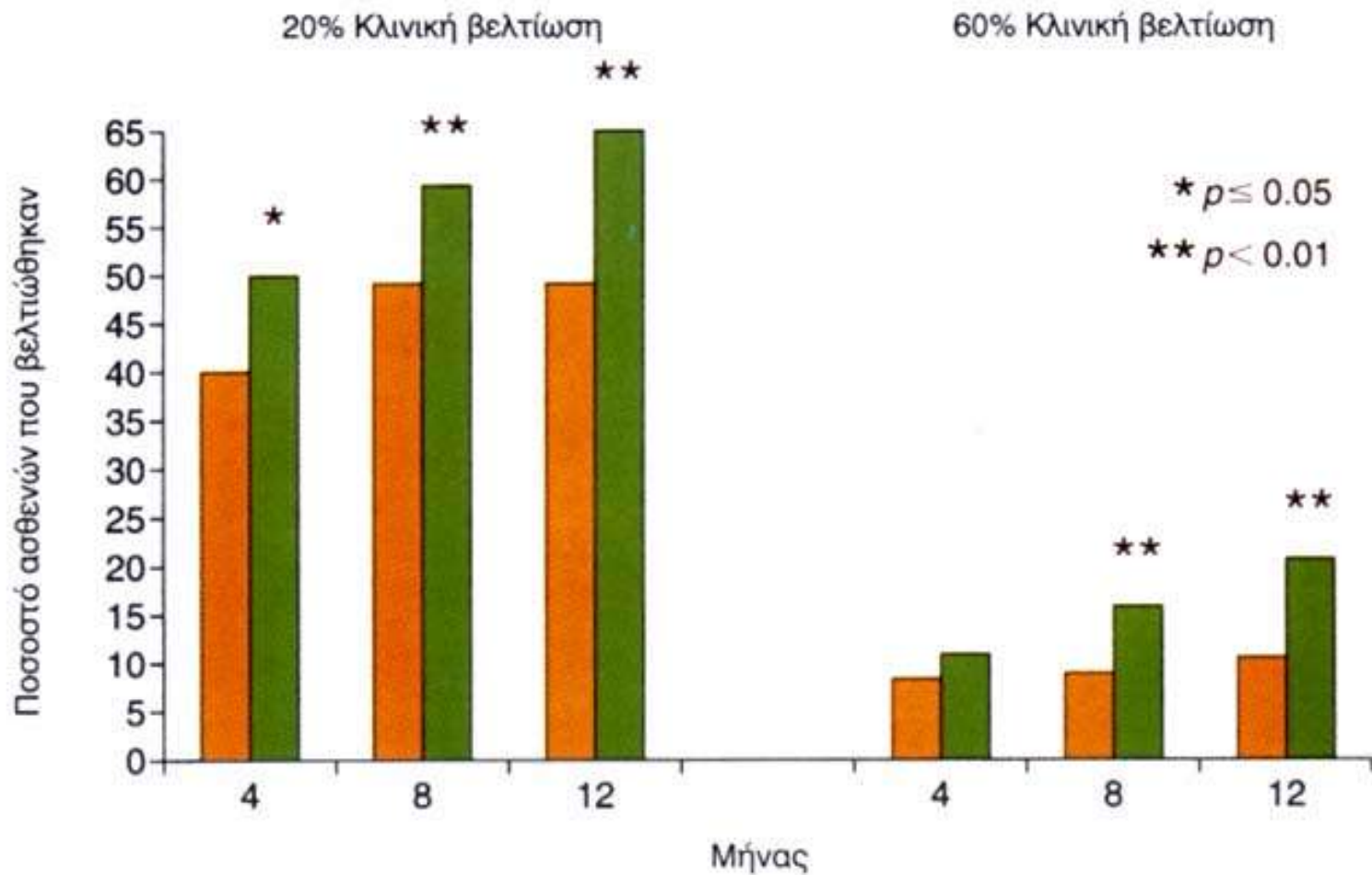
- Θετικών συμπτωμάτων
- Αρνητικών συμπτωμάτων
- Γνωσιακές λειτουργίες
  
- ☀ Η αποτελεσματικότητα των αντιψυχωσικών φαρμάκων (κλασσικών και ατύπων) έχει αποδειχθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών για την θεραπεία της οξείας νόσου
- ☀ 65-70% των ασθενών που λαμβάνουν αντιψυχωσική αγωγή για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων βελτιώνονται. Η βελτίωση περιλαμβάνει:
  - Το άγχος – ανησυχία
  - Θετικά συμπτώματα (ψευδαισθήσεις, παραλήρημα)
  - Αρνητικά ή συνοδά καταθλιπτικά συμπτώματα

- Η αποτελεσματικότητα των τυπικών και ατύπων αντιψυχωτικών στην αντιμετώπιση της θετικής συμπτωματολογίας της νόσου φαίνεται να είναι ανάλογη. Η βασική διαφορά αφορά στην βελτίωση των αρνητικών συμπτωμάτων και των γνωσιακών λειτουργιών αλλά και στην εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών. Εδώ φαίνεται σαφής υπεροχή των ατύπων
- Σημαντικό πρόβλημα η μη βελτίωση των γνωσιακών συμπτωμάτων . Ειδικώς η διαταραχή του λόγου, η μάθηση και η εκτελεστική λειτουργικότητα δυσκολεύουν τον ασθενή και δεν απαντούν στην θεραπεία
- Σε όλες τις κλινικές μελέτες παρατηρείται σαφής βελτίωση των θετικών συμπτωμάτων σε χρονικό διάστημα 4 – 12 εβδομάδων μπορεί να χρειαστούν αρκετοί μήνες για την βελτίωση των γνωσιακών συμπτωμάτων

- Τα αντιψυχωτικά φάρμακα βελτιώνουν την ψύχωση αλλά σπάνια προκαλούν πλήρη και διαρκή ύφεση
- Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν μια μερική απάντηση, με το 20-50% αυτών να μειώνουν την βαθμολογία της Κλίμακας Σύντομης Ψυχιατρικής Εκτίμησης (BPRS)
- Απάντηση πάνω του 50% αν και εμφανίζεται περιστασιακά είναι σπάνια και είναι ανέφικτος θεραπευτικός στόχος
- Οι περισσότερες κλινικές μελέτες καθορίζουν την απάντηση σε εύρος 20 – 30% αλλά η κλινική σημασία αυτού στην καθημερινή αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας είναι αμφίβολη
- Μείωση των συμπτωμάτων κατά 20-30% μπορεί να μην είναι πολύ εντυπωσιακή για τους ασθενείς και μπορεί να θεωρηθεί ανεπαρκής από τον ιατρό. Αποτέλεσμα αυτού του γεγονότος είναι η έναρξη πολυθεραπείας



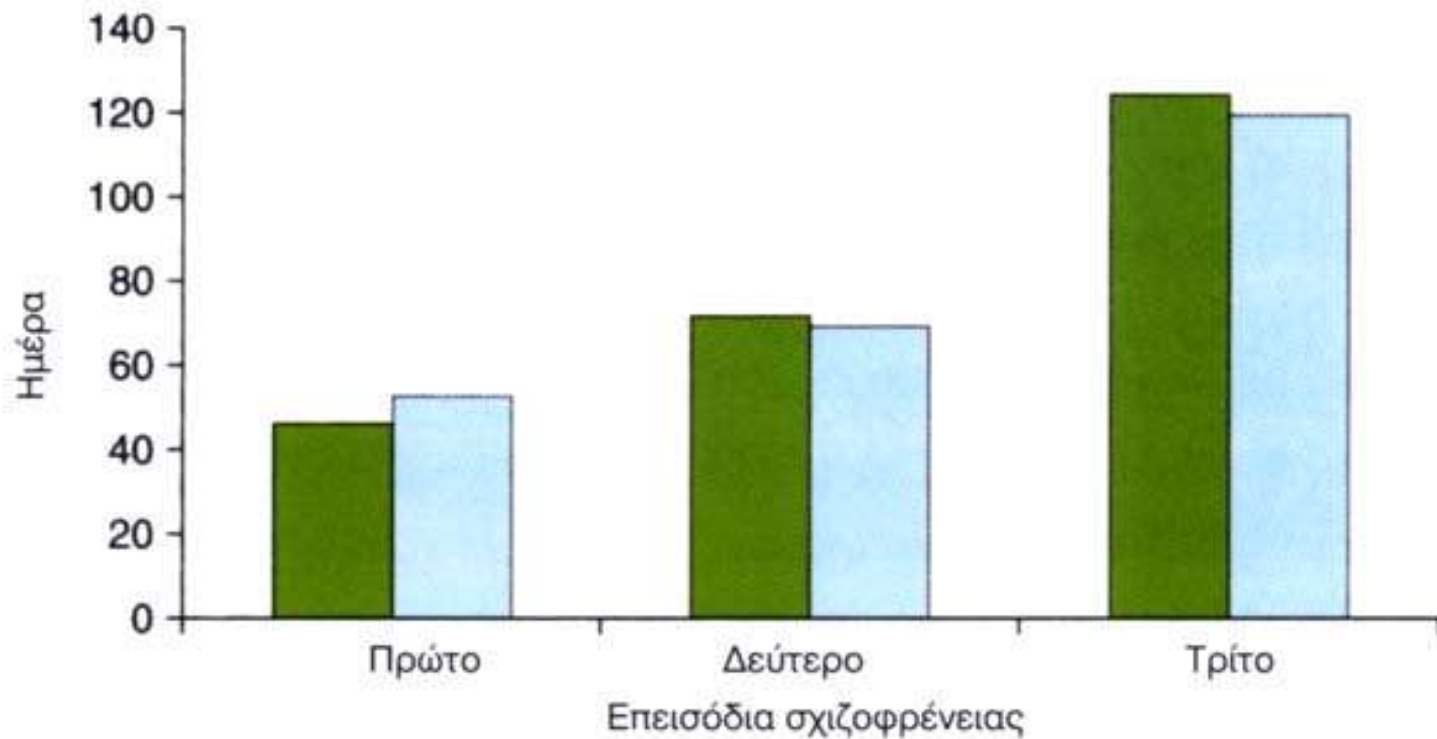
- Ένα άλλο χαρακτηριστικό των αντιψυχωσικών φαρμάκων είναι ο χρόνος που απαιτείται σε πολλούς ασθενείς για να παρατηρηθεί σημαντική απάντηση
- Σε μελέτη αποτελεσματικότητας με 684 ασθενείς, που έγινε σύγκριση της θεραπευτικής έκβασης με λήψη ρισπεριδόνης ή κλασικών αντιψυχωτικών το 50% των ασθενών υπό ρισπεριδόνη έφθασαν μετά από 4 μήνες σε κλινική βελτίωση σε ποσοστό 20% με την χρήση της Κλίμακας PANSS (Κλίμακα θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων) φτάνοντας μετά από 12 μήνες στο 65%. Όσον αφορά την κλινική βελτίωση κατά 60% μόνο το 11% των ασθενών έφθασαν σε αυτόν τον θεραπευτικό στόχο μετά από 4 μήνες, που έφθασε το 21% μετά από 12 μήνες. Επίσης φάνηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα ποσοστά απάντησης με την ρισπεριδόνη στους 4 μήνες αλλά όχι στους 8 και 12 για απάντηση στο 60%.
- Μεγάλη ανάγκη επέκτασης της διάρκειας των μελετών. Όπου είναι εφικτό η διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να επεκτείνεται από 8 εβδομάδες μέχρι 20-26 εβδομάδες



Κλινική βελτίωση στη διάρκεια του χρόνου σε ασθενείς που έπαιρναν κλασικά αντιψυχωσικά (πορτοκαλί στήλη) και ρισπεριδόνη (πράσινη στήλη), όπως μετρήθηκε με την Κλίμακα Θετικών και Αρνητικών Συμπτωμάτων. (Αναφέρεται με την άδεια του Mahmoud από τους Merideth et al, 1998.)

# ΠΡΟΛΗΨΗ Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

- Ένα πρόβλημα των θεραπειών για την σχιζοφρένεια είναι το γεγονός ότι ο αριθμός των ψυχωσικών επεισοδίων, που παρουσιάζει ένας ασθενής μπορεί να επηρεάσει τον χρόνο της ύφεσης
- Σε μια 5-ετή παρακολούθηση 70 σχιζοφρενικών ασθενών οι Lieberman et al (1996) απέδειξαν ότι ο μέσος χρόνος ύφεσης αυξάνεται από 45 ημέρες περίπου μετά το πρώτο επεισόδιο, σε 70 ημέρες μετά το δεύτερο και σε περισσότερες από 120 ημέρες μετά το τρίτο επεισόδιο
- Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφηκαν από τους Levander et al (2001), οι οποίοι σε μια αναδρομική μελέτη 100 ασθενών βρήκαν ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία σχετιζόταν γραμμικά με τον αριθμό των προηγούμενων οξέων επεισοδίων
- Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε γιατί τα φάρμακα δεν είναι τόσο αποτελεσματικά όσο πριν
- Φυσική εξέλιξη της νόσου (νευροαναπτυξιακές, νευροκυβλι-στικές διεργασίες)
- Ανάπτυξη ανοχής στην φαρμακευτική αγωγή



Χρόνος ύφεσης με διαδοχικά επεισόδια σχιζοφρένειας σε 10 σχιζοφρενικούς ασθενείς. Παρουσιάζονται οι μέσοι (πράσινη στήλη) και ενδιάμεσοι (μπλε στήλη) χρόνοι. (Αναφέρεται με την άδεια των Lieberman et al, 1996.)

# ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΑΠΑΝΤΟΥΝ

- ❑ Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν απαντά στην μονοθεραπεία πρώτης επιλογής, ακόμη και για απάντηση κατά 30%
- ❑ Χορήγηση συνδυασμού αντιψυχωτικών φαρμάκων
- ❑ Συνδυασμός ενός φαρμάκου με μακρό χρόνο κατάληψης του υποδοχέα με ένα φάρμακο με σύντομο χρόνο κατάληψης του υποδοχέα
- ❑ Η φαρμακευτική πολυθεραπεία δεν έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματικός τρόπος
- ❑ Σημαντική αύξηση του ημερήσιου κόστους νοσηλείας με ασαφή αποτελέσματα
- ❑ Έκθεση του ασθενούς σε ένα δυνητικά ευρύτερο φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την χρήση ενός αντιψυχωσικού φαρμάκου
- ❑ Εναλλακτικός τρόπος ενίσχυσης της αποτελεσματικότητας μπορεί να είναι η χρήση συμπληρωματικής θεραπείας με άλλης κατηγορίας φάρμακα, χωρίς τα περισσότερα από αυτά να έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

- ❑ Η χρήση σταθεροποιητών της διάθεσης όπως το βαλπροϊκό οξύ, μπορεί να είναι αποτελεσματική
- ❑ Ο Casey και συν. (2003) απέδειξαν ότι το βαλπροϊκό οξύ μπορεί να είναι αποτελεσματικό στην αύξηση του μεγέθους της θεραπευτικής απάντησης, όχι μόνο στην μανία αλλά και στην σχιζοφρένεια
- ❑ Σε μια πολυκεντρική διπλή-τυφλή μελέτη των Casey και συν. (2003) ο συνδυασμός βαλπροϊκού με ρισπεριδόνη ή ολανζαπίνη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη πτώση της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα PANSS, σε σχέση με την μονοθεραπεία με αντιψυχωσικό, σε όλη την διάρκεια της μελέτης
- ❑ Σε άλλη μελέτη των (Wassef και συν. 2000) το βαλπροϊκό συμπλήρωσε την δράση της αλοπεριδόλης σε προκαταρκτικές μελέτες σε σχιζοφρενικούς αρρώστους

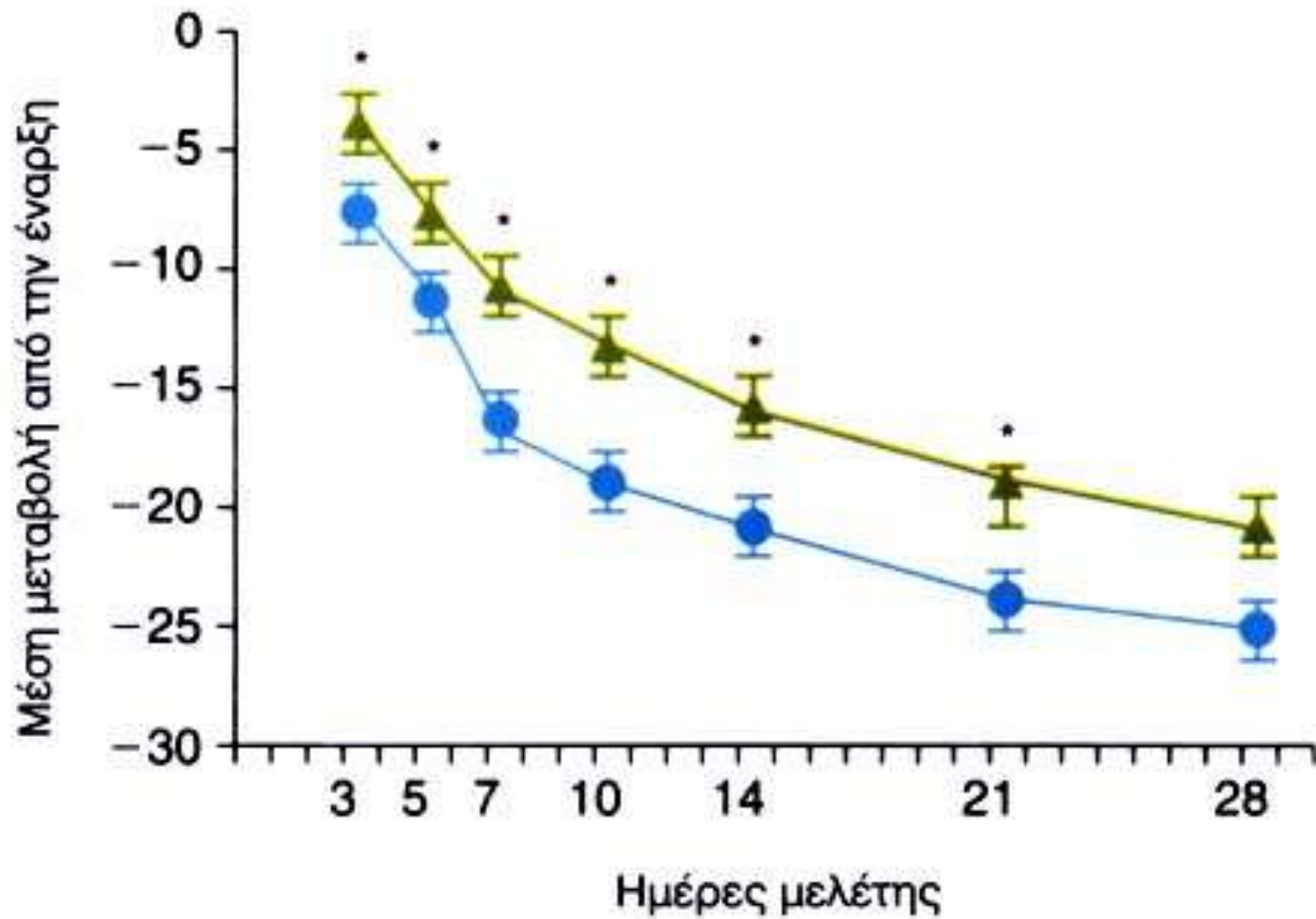
Συχνές συμπληρωματικές στρατηγικές που βρέθηκαν στην βιβλιογραφία και διεκδικούν την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας των αντιψυχωσικών στη θεραπεία της σχιζοφρένειας

Βαλπροϊκό οξύ/βαλπροϊκό νάτριο

Άλλα αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη)

Λίθιο

Βενζοδιαζεπίνες





## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ 1ΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

- Θεραπευτική συμφωνία
- Κριτήρια επιλογής (σοβαρότητα συμπτωμάτων, ιστορικό ΣΔ, παχυσαρκίας, νοσήματα καρδιοαγγειακού κλπ)
- Σταδιακή τιτλοποίηση (ελαχίστη θεραπευτική δόση)
- Προσαρμογή της δόσης με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανοχή (2-3 mg ρισπεριδόνης, 5-15 mg ολανζαπίνης, 150-600 mg κουετιαπίνης, 40-120 mg ζιπρασιδόνης, 100-600 mg αμισουλπρίδης, 2-10 mg αλοπεριδόλης)

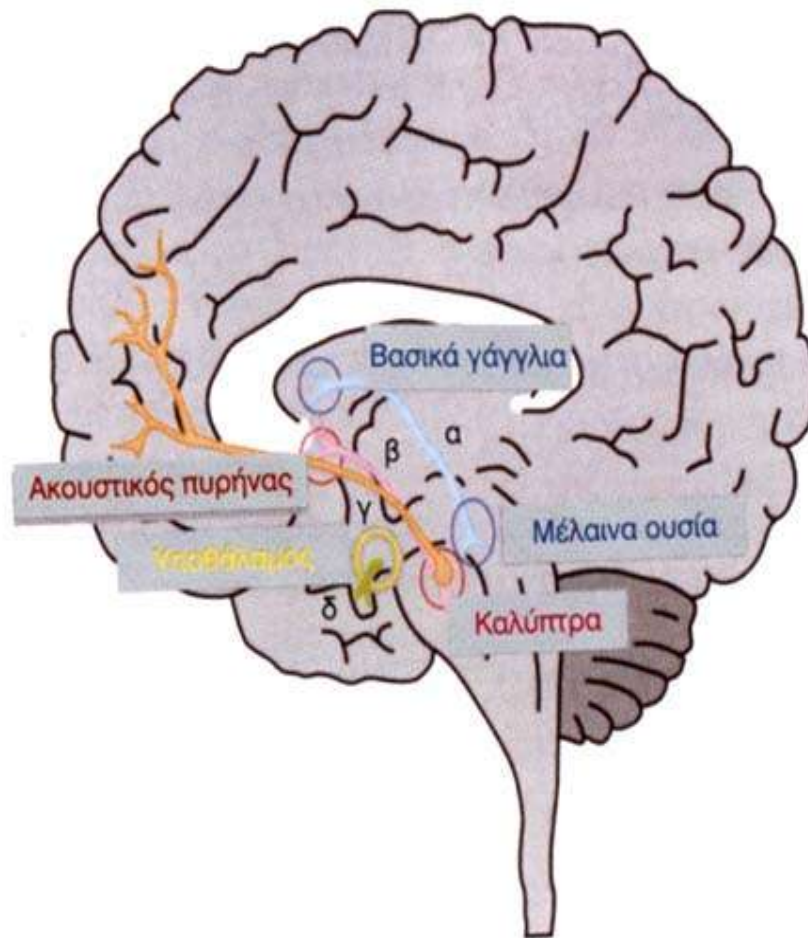
## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ 1ΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

- Τακτική επανεκτίμηση του ασθενούς
- Χρόνος τουλάχιστον 6-8 εβδομάδων για την απάντηση στη θεραπεία
- Επί αποτελεσματικής αγωγής ανάγκη συνέχισης της ίδιας αγωγής στην ίδια δοσολογία για τουλάχιστον 6 μήνες
- Επί μη αποτελεσματικής αγωγής ανάγκη αλλαγής του φαρμάκου με την ίδια διαδικασία
- Με την πάροδο 6μήνου συστήνεται η μείωση της αγωγής στο ήμισυ της αρχικής (θεραπεία συντήρησης) μέχρι 2 έτη

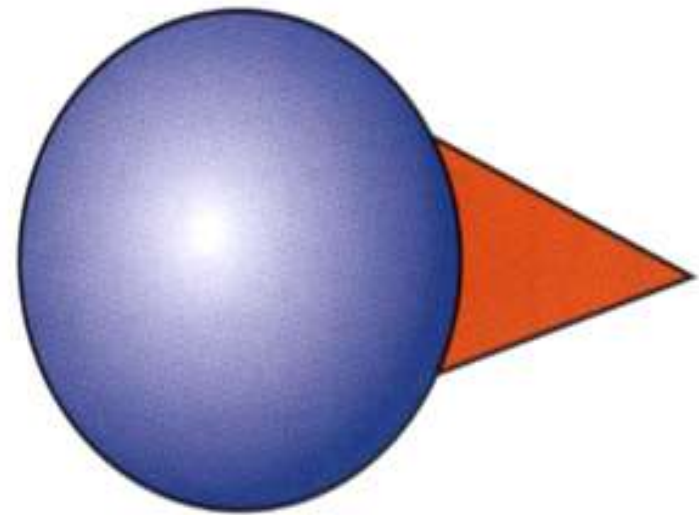
Κονταξάκης Β, Κόλλιας Κ, Χαβάκη-Κονταξάκη Μ. Πρώιμες Ψυχωσικές εκηλώσεις p 151-160, Εκδόσεις ΒΗΤΑ



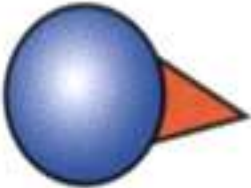
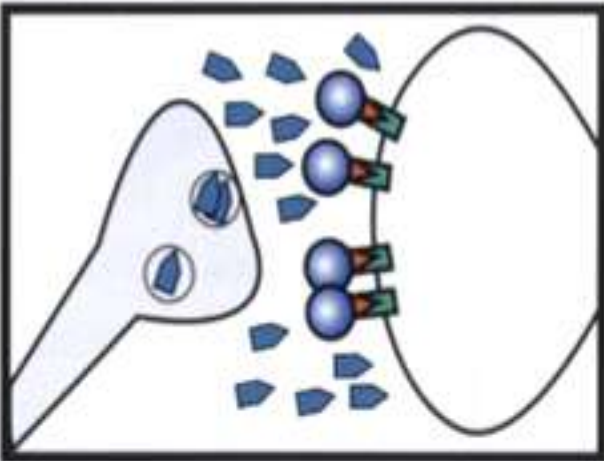
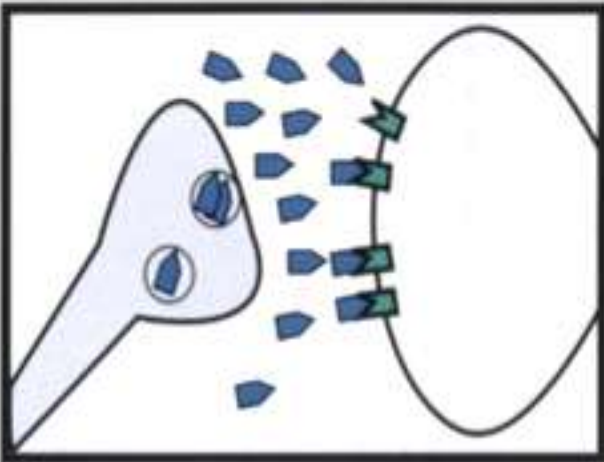
Θεραπευτικές στρατηγικές για την σχιζοφρένεια. Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος της Καλιφόρνια. Κάθε ξεχωριστή στρατηγική πρέπει να χρησιμοποιείται για αρκετό χρόνο (16-20 εβδομάδες) προτού προχωρήσετε στην επόμενη.



Ντοπαμινικές οδοί στον εγκέφαλο: α, η μελαινораβδωτή οδός, β, η μεσομεταιχμιακή οδός, γ, η μεσοφλοιϊκή οδός, δ, η φυματοχοανική οδός (Αναφέρεται με την άδεια του Stahl, 2000.)

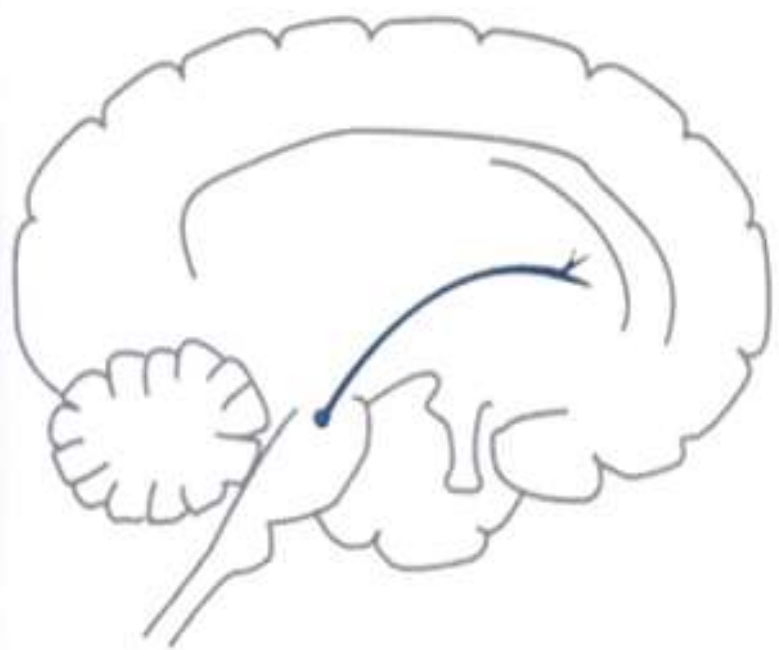


pure D<sub>2</sub> blocker

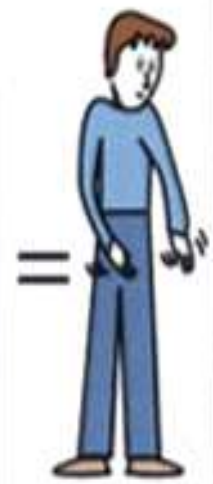
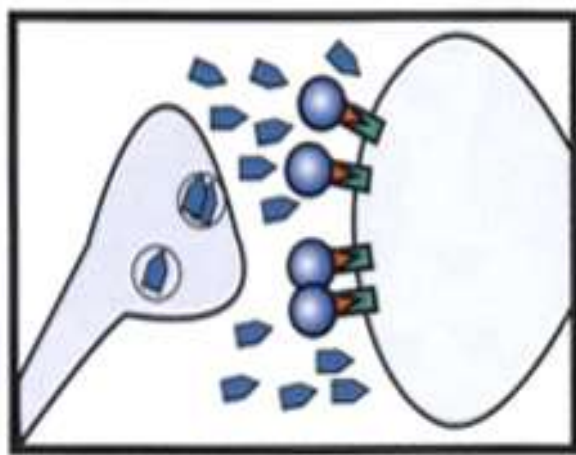


pure  
D2 blocker

nigrostriatal pathway

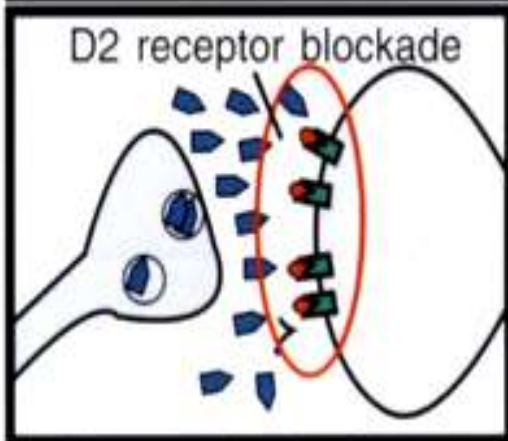
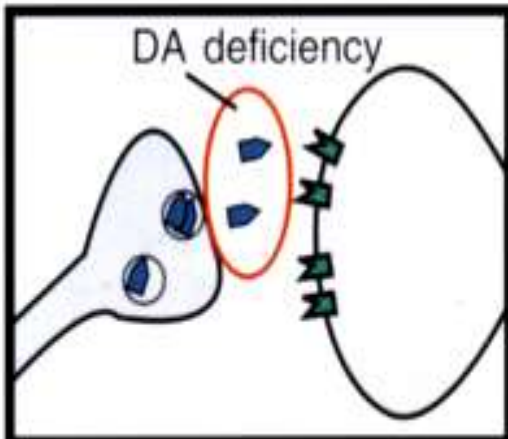


Nigrostriatal pathway



=

EPS

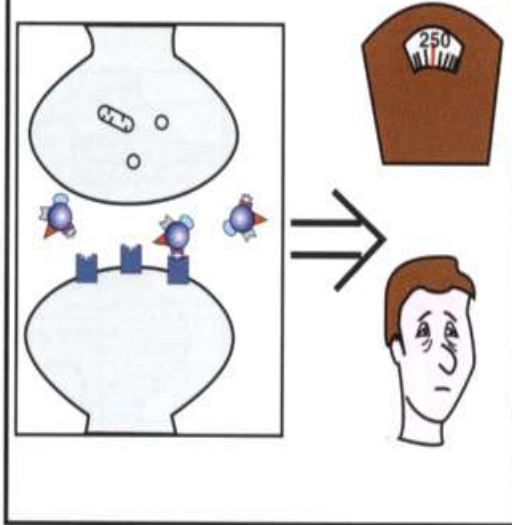


Mesocortical pathway

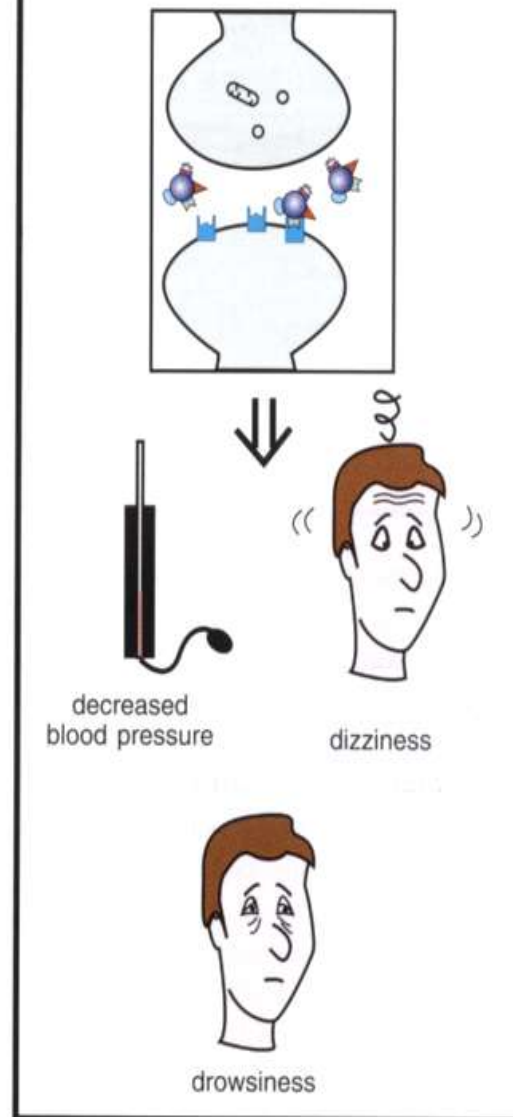


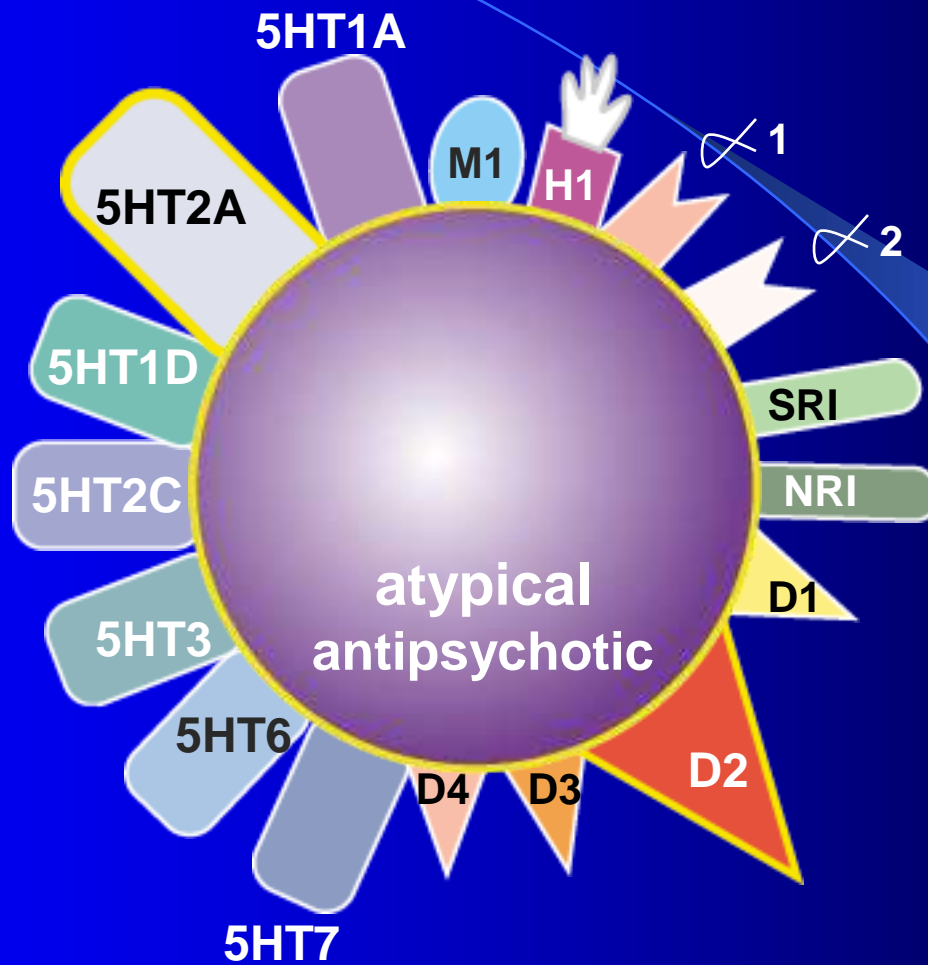


H1 INSERTED

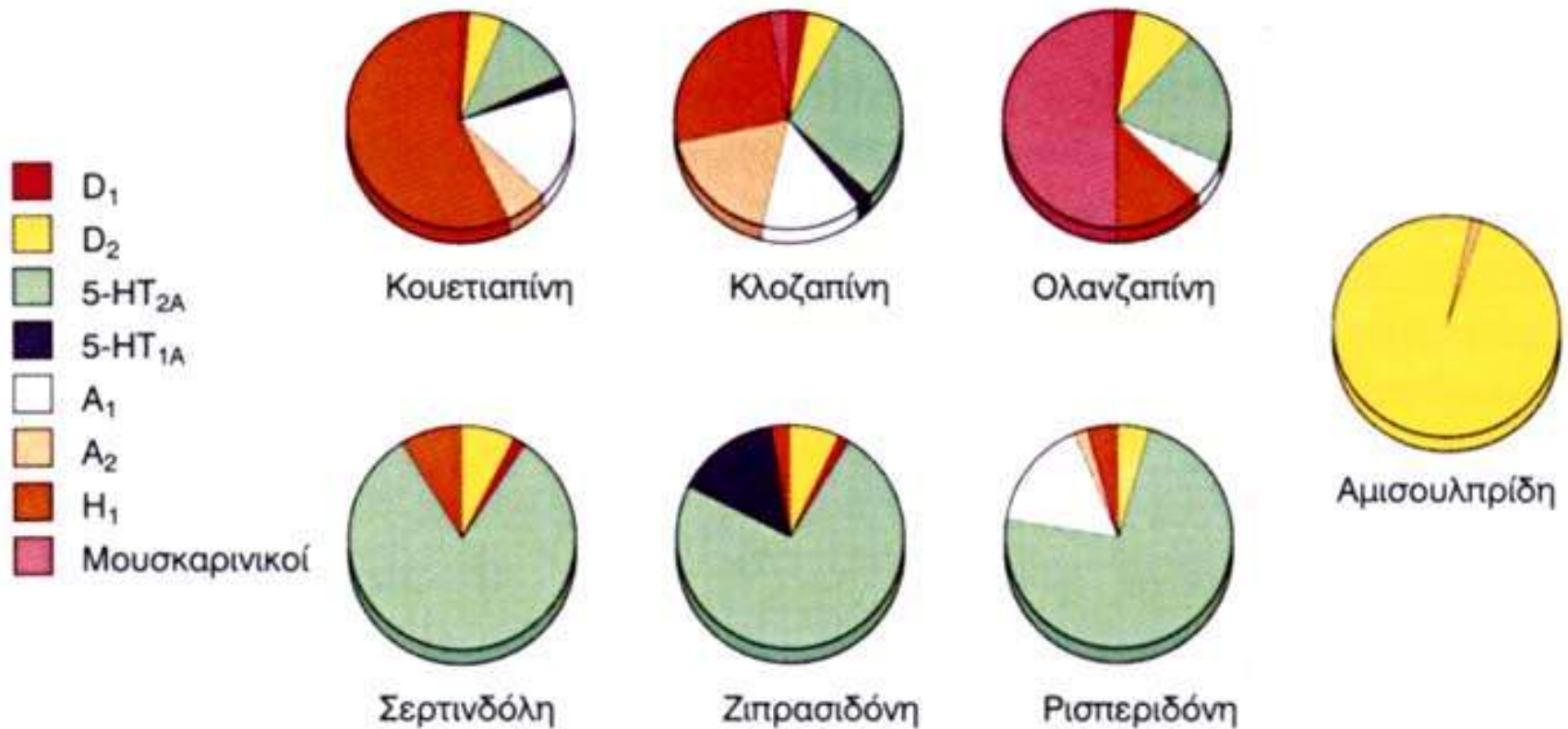


$\alpha_1$  INSERTED

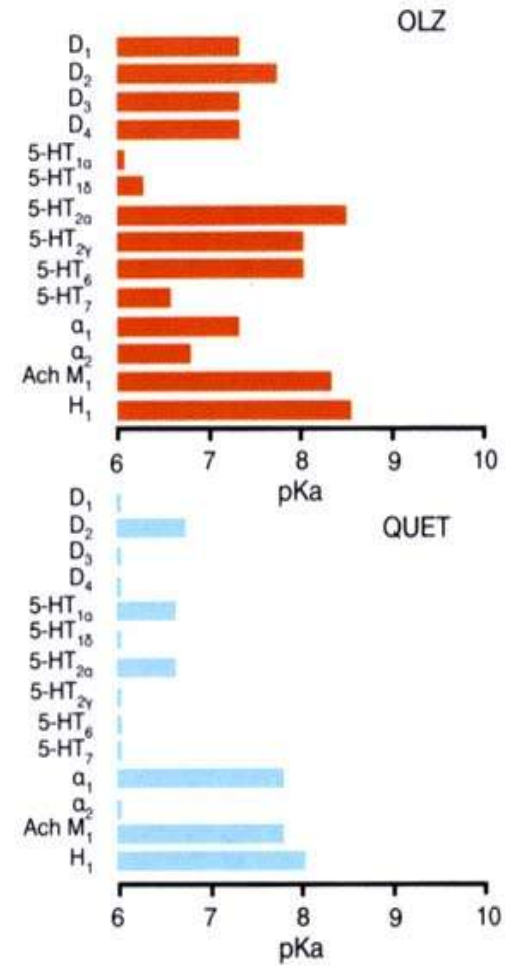
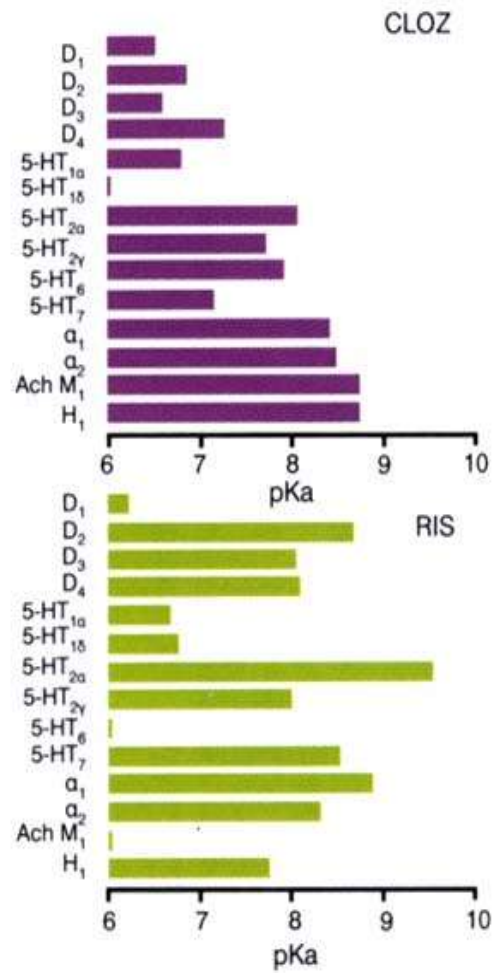
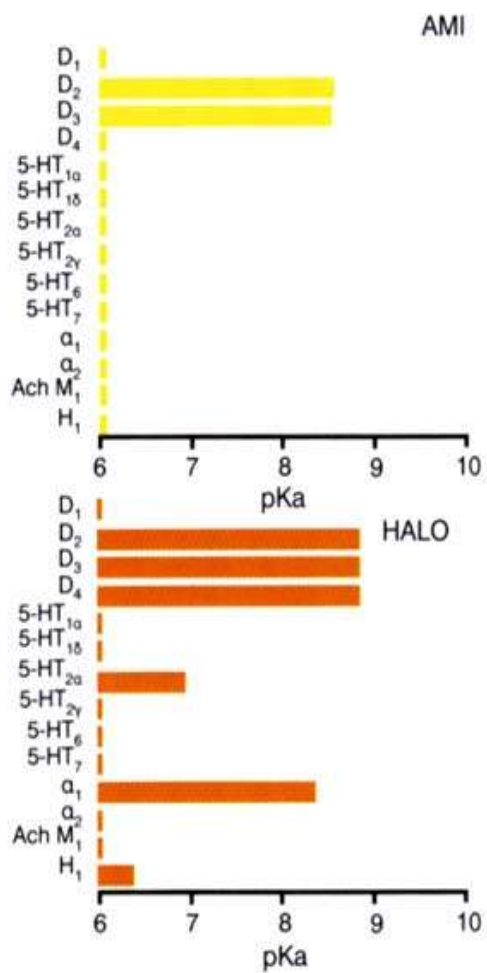




## Ο Ρόλος της Ντοπαμίνης στην Παθοφυσιολογία και Θεραπεία της Σχιζοφρένειας



*Εκλεκτικότητα υποδοχέων των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων.*



Προφίλ σύνδεσης υποδοχέων της αμισουλπρίδης και άλλων αντιψυχωσικών.

# Φαρμακευτική αντιμετώπιση της Σχιζοφρένειας

## Στόχοι της ΦΑ

- ✓ Αποτελεσματικότητα
- ✓ Ανοχή
- ✓ Ασφάλεια (ανεπιθύμητες ενέργειες)
- ✓ Οξεία αντιμετώπιση
- ✓ Χρόνια χορήγηση (maintenance treatment)

## Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αποτελέσουν κριτήρια στην επιλογή του κατάλληλου αντιψυχωσικού

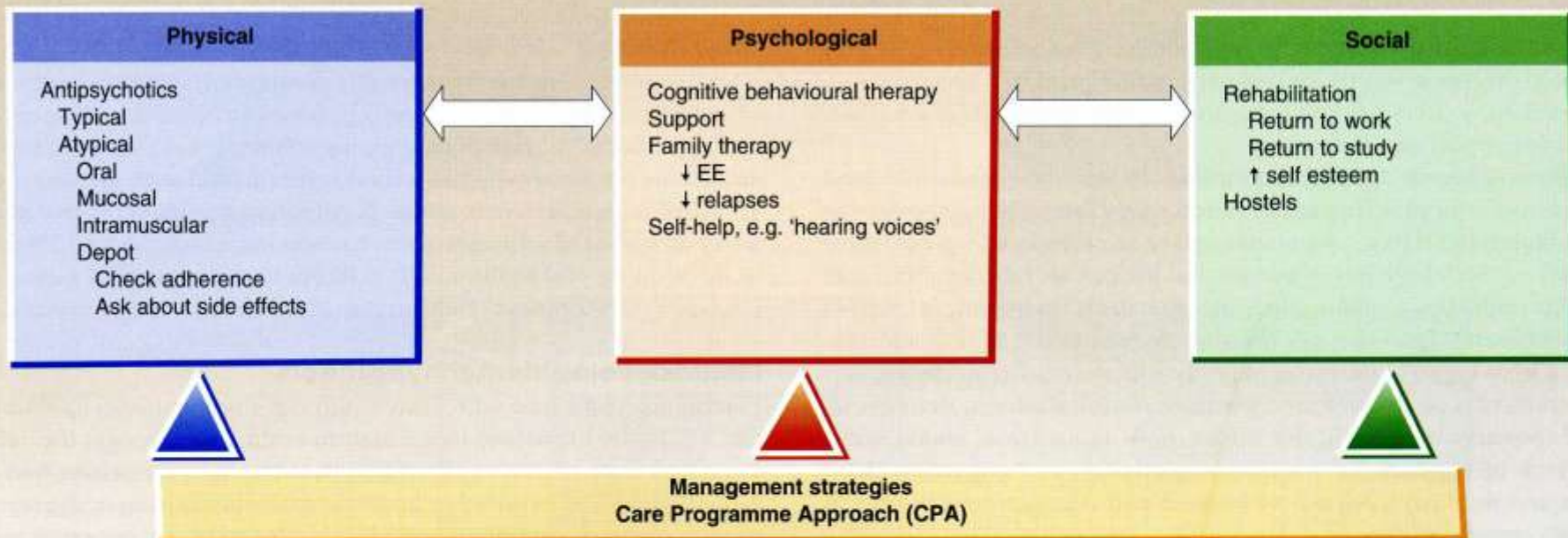
- Νευροτροφικοί παράγοντες (η πιθανή σχέση των αντιψυχωσικών με νευροτροφική ή νευροτοξική δράση των ντοπαμινεργικών συστημάτων)
- Ειδική δράση σε περιοχές στόχους στο ΚΝΣ, δοσολογικό σχήμα, επίπτωση στον μεταβολισμό των νευρώνων
- Μερικά άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα ανεβάζουν τα επίπεδα των νευροτροφινών και συνεπώς φαίνεται να έχουν νευροτροφική δράση (Rizos et al, World J Biol Psychiatry 2008)

## Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αποτελέσουν κριτήρια στην επιλογή του κατάλληλου αντιψυχωσικού

- Νευροαπεικονιστικά ευρήματα
- Οι παρατηρούμενες μορφομετρικές μεταβολές δομών του εγκεφάλου (διεύρυνση πλαγίων κοιλιών, μείωση όγκων ιπποκάμπου κλπ) σχετίζονται με την βαρύτητα των συμπτωμάτων της νόσου, αλλά αποτελούν και προγνωστικούς δείκτες
- Φαρμακευτικοί παράγοντες φαίνεται ότι βελτίωσαν την παρατηρούμενη μείωση των όγκων σε σύγκριση με άλλους (Lieberman et al, 2005)

- Η αποτελεσματικότητα των ατύπων αντιψυχωτικών έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με πολυμορφισμούς γονιδίων εμπλεκόμενων σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάπτυξης της σχιζοφρενικής νόσου.
- Οι γενετικές μέθοδοι της προθεραπευτικής πρόβλεψης της απάντησης στο φάρμακο βρίσκονται σε εξέλιξη (Φαρμακογενετικές μελέτες).
- Δυνατή η επιλογή πιο αποτελεσματικής θεραπείας με λιγότερες παρενέργειες, σύμφωνα με τη γενετική προδιάθεση του ατόμου





Predictors of relapse
Non-compliance with medication
Life-events
High relatives' expressed emotion
Cannabis misuse

Prognosis
90% with first psychotic episode well within a year
80% have a further episode within 5 years
10% die by suicide

Prognostic factors	
Good	Poor
Female	Male
In relationship, good social support	Single, social isolation
Onset—late, acute; clear precipitant	Onset—early, insidious
'Positive' symptoms	'Negative' symptoms
Affective component	Flat/blunted affect
Paranoid subtype	
Good premorbid personality	Substance misuse
High IQ	Low IQ
Normal CT/MRI scan	Positive family history

## Συμπεράσματα

- Πολλοί και ετερογενείς είναι οι παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν την κρίση των κλινικών για την λήψη της κατάλληλης ΦΑ
- Σοβαρότητα των συμπτωμάτων
- Το φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών
- Η ανάπτυξη της φαρμακογενετικής θα αποτελέσει σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα αποτελεσματικότητας, ανοχής και παρενεργειών στην επιλογή του κατάλληλου αντιψυχωσικού με βάση τον γονιδιακό χάρτη του κάθε ασθενούς

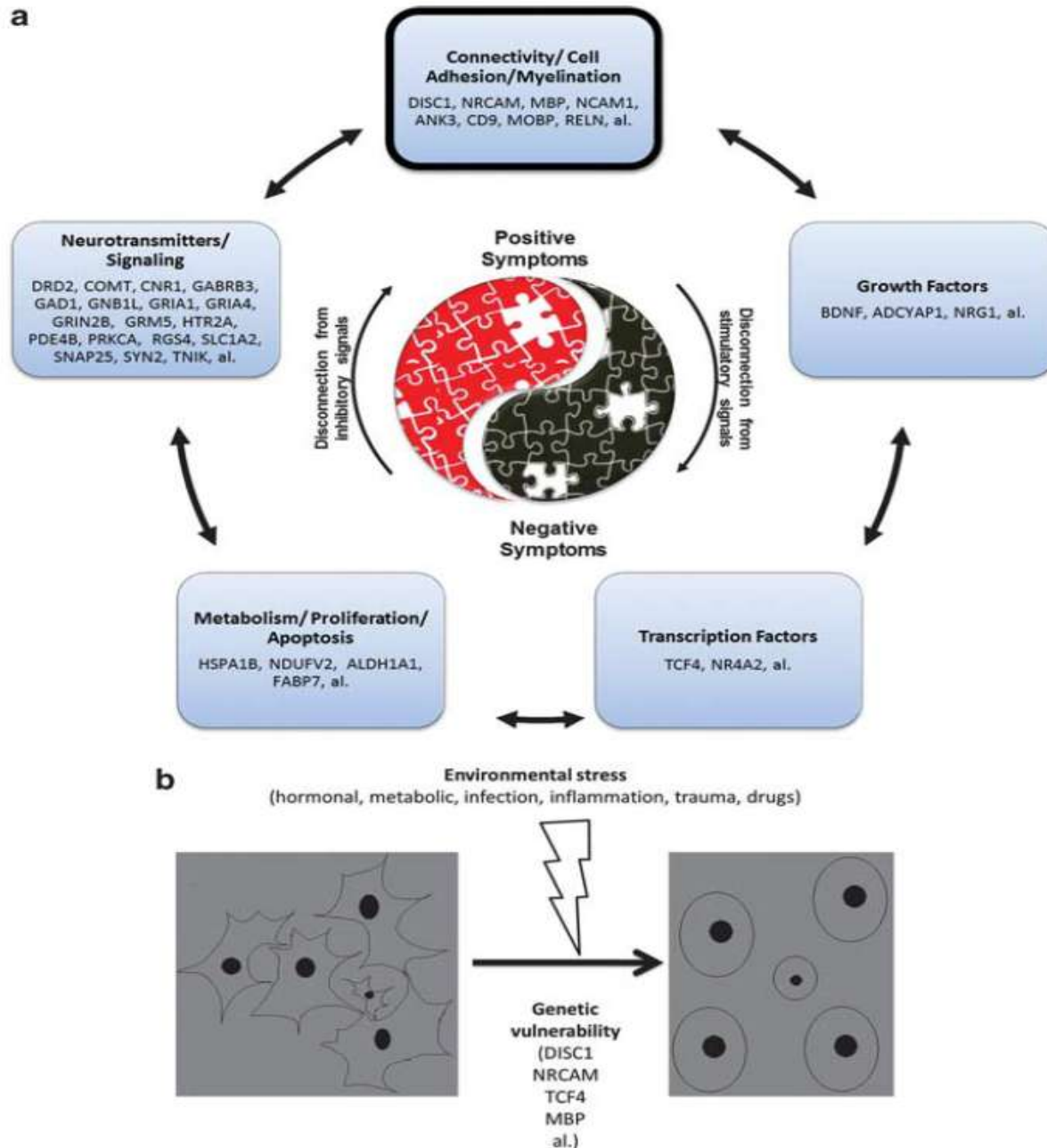
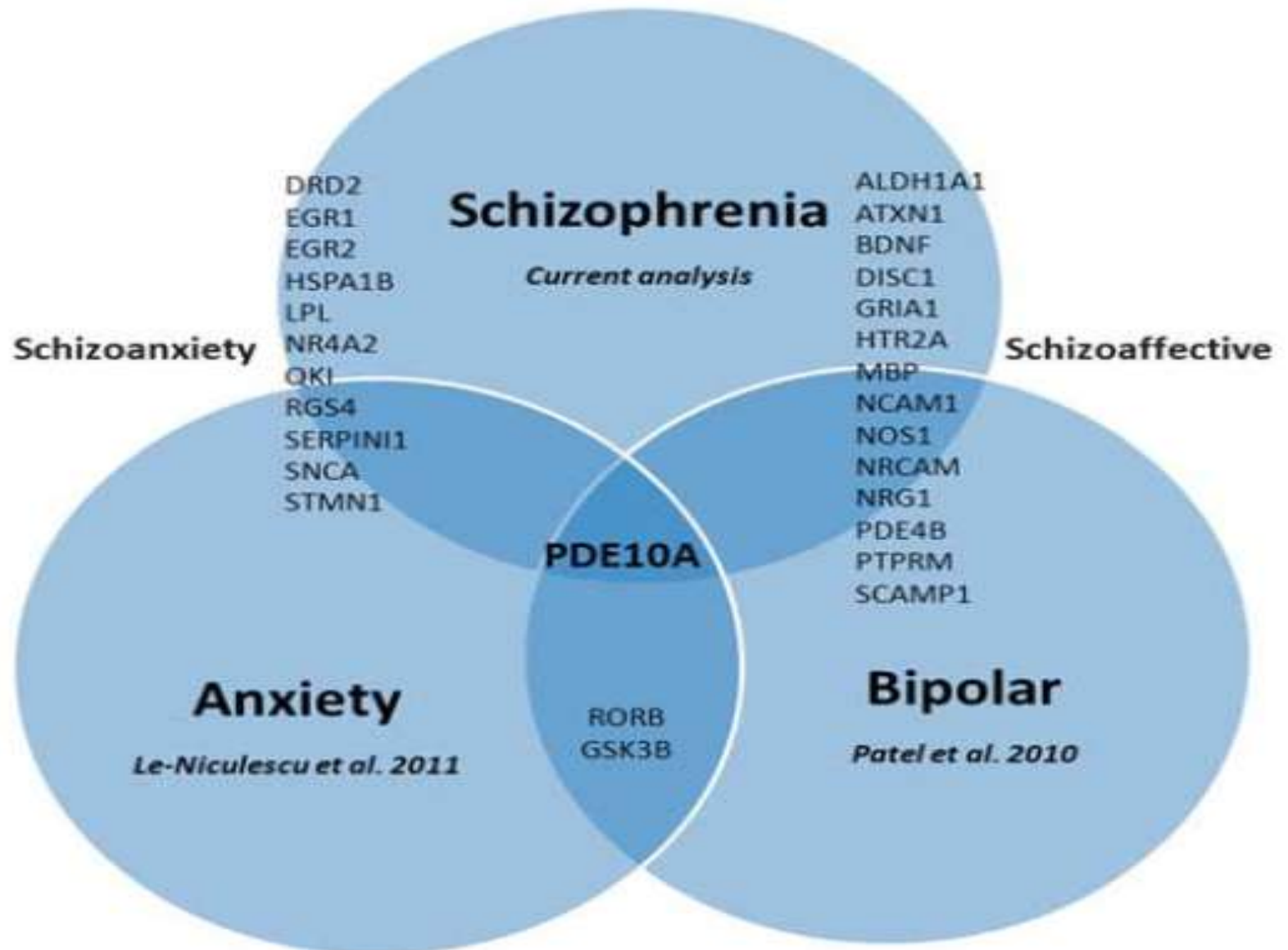


Figure 3. Schizophrenia as a disease of disconnection. (a) Biology of schizophrenia, (b) gene–environment interplay.



**Figure 8.** Genetic overlap among psychiatric disorders.

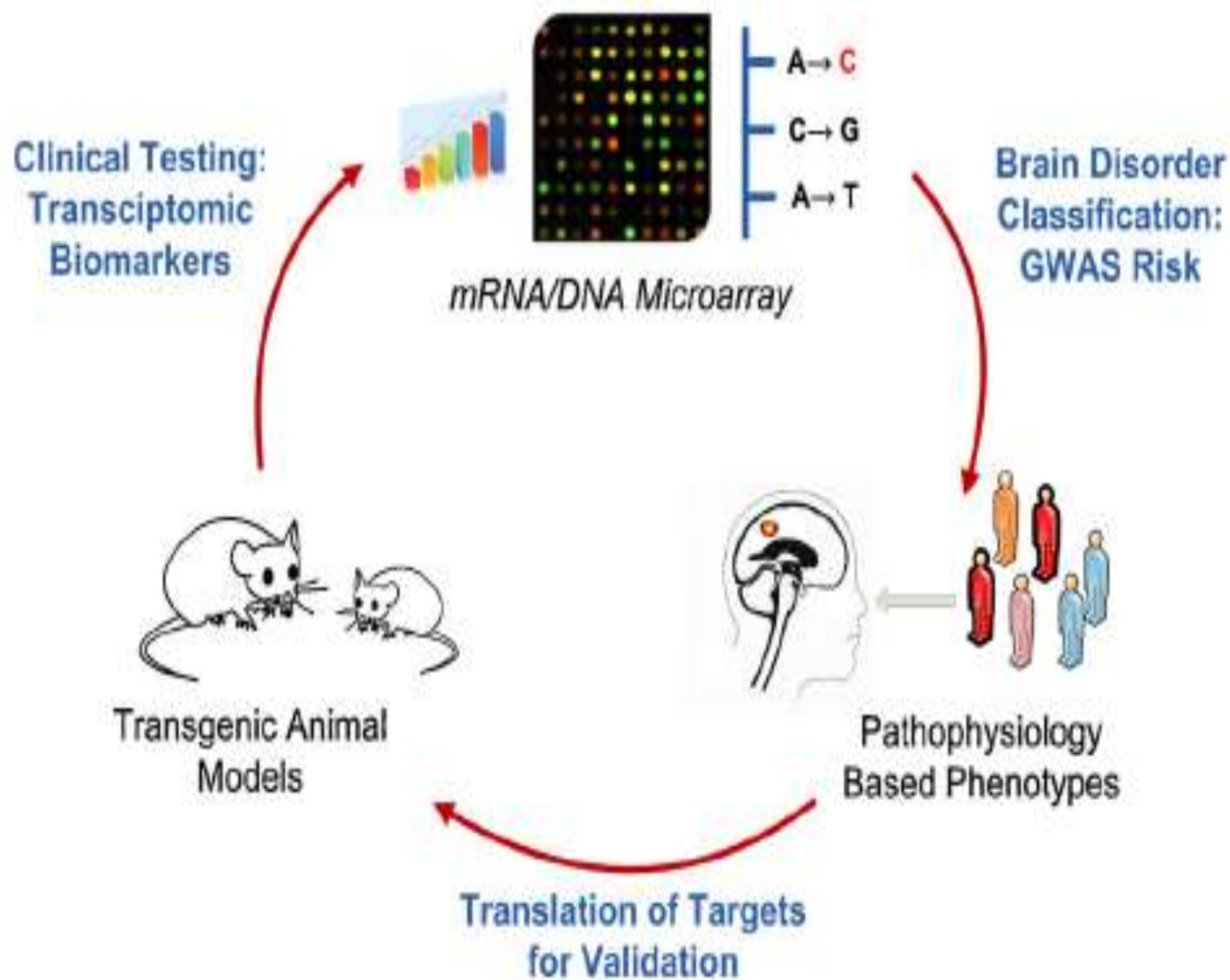


Fig. 1. Overview of gene-based drug development process of neuropsychiatric diseases.

## Σχιζοφρενική διαταραχή – Συμπεράσματα

- Η Σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα διαταραχή με σαφή κληρονομική πολυγονιδιακή επιβάρυνση, με κεντρικό στοιχείο την κακή νευροαναπτυξη – νευροεκφύλιση (νευροτοξική θεωρία), συγκεκριμένων εγκεφαλικών σχηματισμών
- Η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών – φαρμακευτικών σχεδιασμών απαιτεί κατανόηση των νευροβιολογικών μηχανισμών και των ιδιομορφιών τους
- Η γνώση των συγκεκριμένων νευροεπισημονικών δεδομένων σε βασικό νευροβιολογικό επίπεδο, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές φαρμακευτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, με βάση ασφαλείς γενετικούς και βιολογικούς δείκτες, που θα ανιχνεύονται σταθερά και επαναλαμβανόμενα σε συγκεκριμένους ενδοφαινότυπους των διαφόρων ψυχικών διαταραχών.