

Σχιζοφρένεια και Συναφείς Ψυχώσεις

Γιώργος Αλεβιζόπουλος,
Καθηγητής Δικανικής Ψυχιατρικής,
Παν/κη Ψυχιατρική Κλινική
ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

- Σχιζοφρένεια:
 - Μια σοβαρή ψυχική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από:
 - Παραληρητικές ιδέες (διώξεως, ελέγχου)
 - Ψευδαισθήσεις (κυρίως ακουστικές)
 - Παράδοξη συμπεριφορά (απομόνωση συναισθηματική απόσυρση)
 - Ασυναρτησία στο λόγο

Σχιζοφρένεια

Ιστορία

- Αρχαιότητα και μεσαίωνας— δαιμονική κατοχή
- Morel (1852) – demence precoce πρώιμη άνοια
- Kraepelin (1893) – dementia praecox πρώιμη άνοια
- Bleuler (1911) –schizophrenia σχιζοφρένεια
- Παρόν – Οικογένεια προβλημάτων στα οποία το κοινό πυρηνικό στοιχείο είναι η διαταραχή της σκέψης
- Μέλλον : Διαταραχές σκέψης;

Επιδημιολογία της σχιζοφρένειας

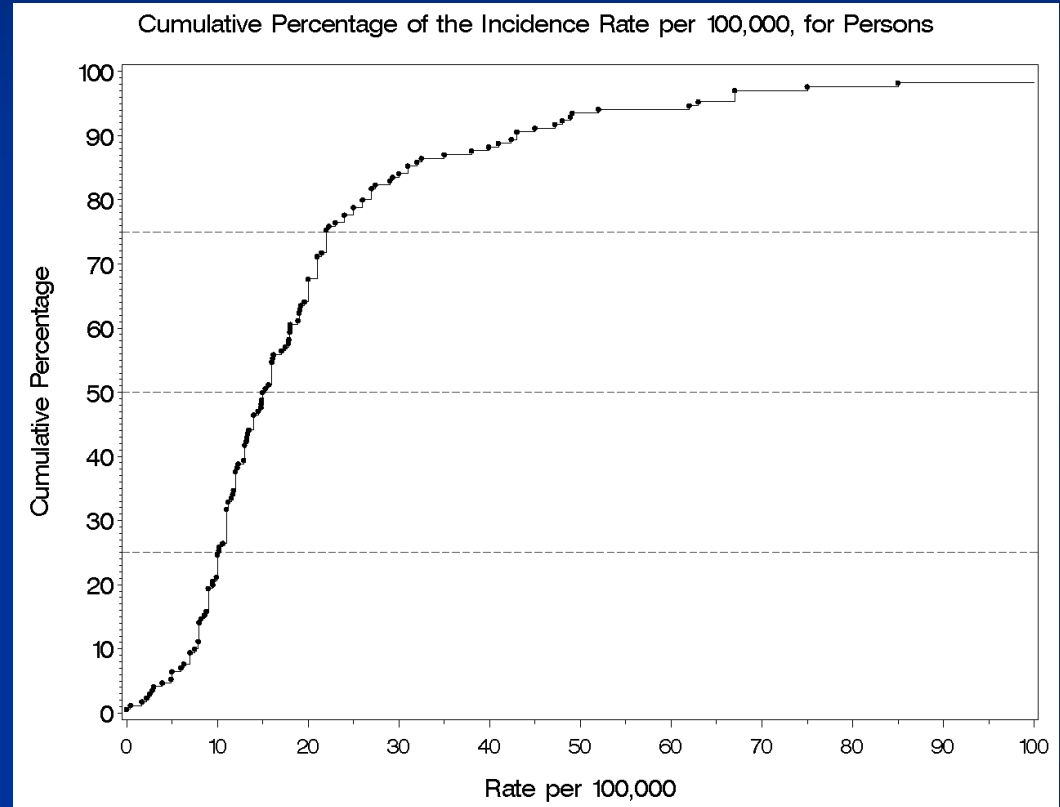


Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τη σχιζοφρένεια

- Γενικά είναι αποδεικτό ότι η επίπτωση της σχιζοφρένειας είναι περίπου 1% σε παγκόσμιο επίπεδο:
- WHO μελέτη 10 εθνών
 - 8 κέντρα (7 έθνη).
 - “Στενή” 7 - 14 ανά 100,000 (Aarhus, Denmark to Nottingham, UK, αντίστοιχα).
 - “Ευρεία” 16 - 42 ανά 100,000 (Honolulu, Hawaii σε αστική περιοχή Chandigarh, India, αντίστοιχα).
 - *“Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ισχυρά τη σταθερότητα της διαταραχής σε διαφορετικούς πληθυσμούς...”*.

Επιδημιολογικά στοιχεία της σχιζοφρένειας

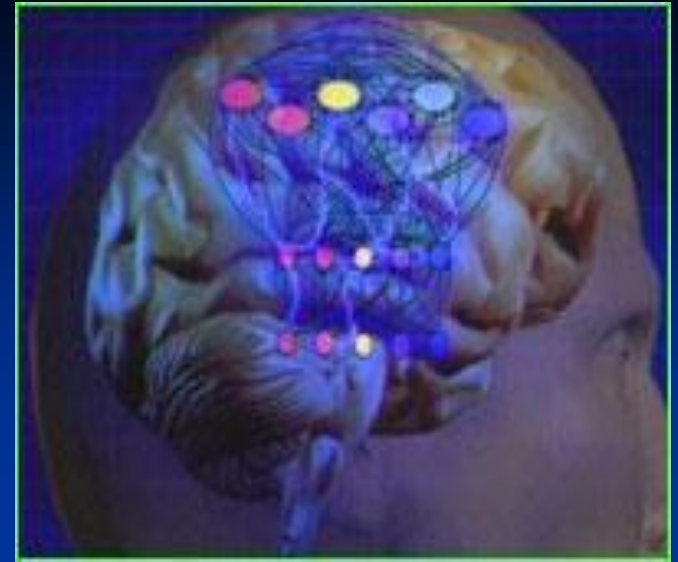
- Άνδρες και γυναίκες εμφανίζουν περίπου τα ίδια ποσοστά νόσησης $A:\Gamma = 1:1,4^1$
- Επιδημιολογική μετα-ανάλυση της περιόδου 1965-2001 1222 εργασιών (98 όχι αγγλικές) έδειξε 15.2 (7.7- 43.0) ανά 100,000₂
- Μετανάστες 4,7 ανά 100,000



1. McGrath JJ. (2005) NAPE 2004 Lecture: Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 111 (1) 4-11.

2. McGrath et al. (2004) **BMC Medicine**. 28;2(1):13

Διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα



■ Οι άνδρες παρουσιάζουν νωρίτερα τη νόσο είναι βαρύτερη και έχει χειρότερη πρόγνωση

1. Ενδεχομένως να οφείλεται ότι οι σχιζοφρενείς ♂ προκαλούν νωρίτερα την προσοχή των άλλων όταν εμφανίζουν ψυχωτικά συμπτώματα.
2. Ενδεχομένως οι ♀ αρχικά να μη διαγιγνώσκονται ορθά.
3. Η σχιζοφρένεια μπορεί αρχικά να διαγιγνώσκεται ως κατάθλιψη ή διπολική διαταραχή και η μικτή αγωγή να οδηγεί σε διαφορετική έκβαση
4. Τα οιστρογόνα παίζουν προστατευτικό ρόλο
5. Ενδεχομένως μικρότερη πλαγίωση του εγκεφάλου επηρεάζει την πορεία
6. Ενδεχομένως οι διαφοροποιήσεις σε ανατομικές δομές όπως ο ανώτερος βρεγματικός φλοιός να παίζουν ανεξάρτητο ρόλο στη βαρύτητα των συμπτωμάτων

Σχιζοφρένεια και σωματική υγεία

Συν-νοσηρότητα στη σχιζοφρένεια

- 40% παχύσαρκοι έναντι του 27% του γενικού πληθυσμού
- 70-80% καπνιστές έναντι 25% του γενικού πληθυσμού
- 47% κάνει κατάχρηση ψυχοδραστικών ουσιών
- 2-3 φορές αυξημένη επίπτωση ΣΔ

Θνητότητα στη σχιζοφρένεια

- Απώλεια 25-30 χρόνων ζωής
- 50% αύξηση του θανάτου από σωματικές νόσους
- 3πλάσια πιθανότητα αιφνιδίου θανάτου
- 2πλάσια πιθανότητα καρδιαγγειακών

Harris et al Br J Psychiatry 1998;173:11

Colton et al Prev Chronic Dis 2006;3:42

Osby et al. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:844

Osby et al BMJ 2000;321:483

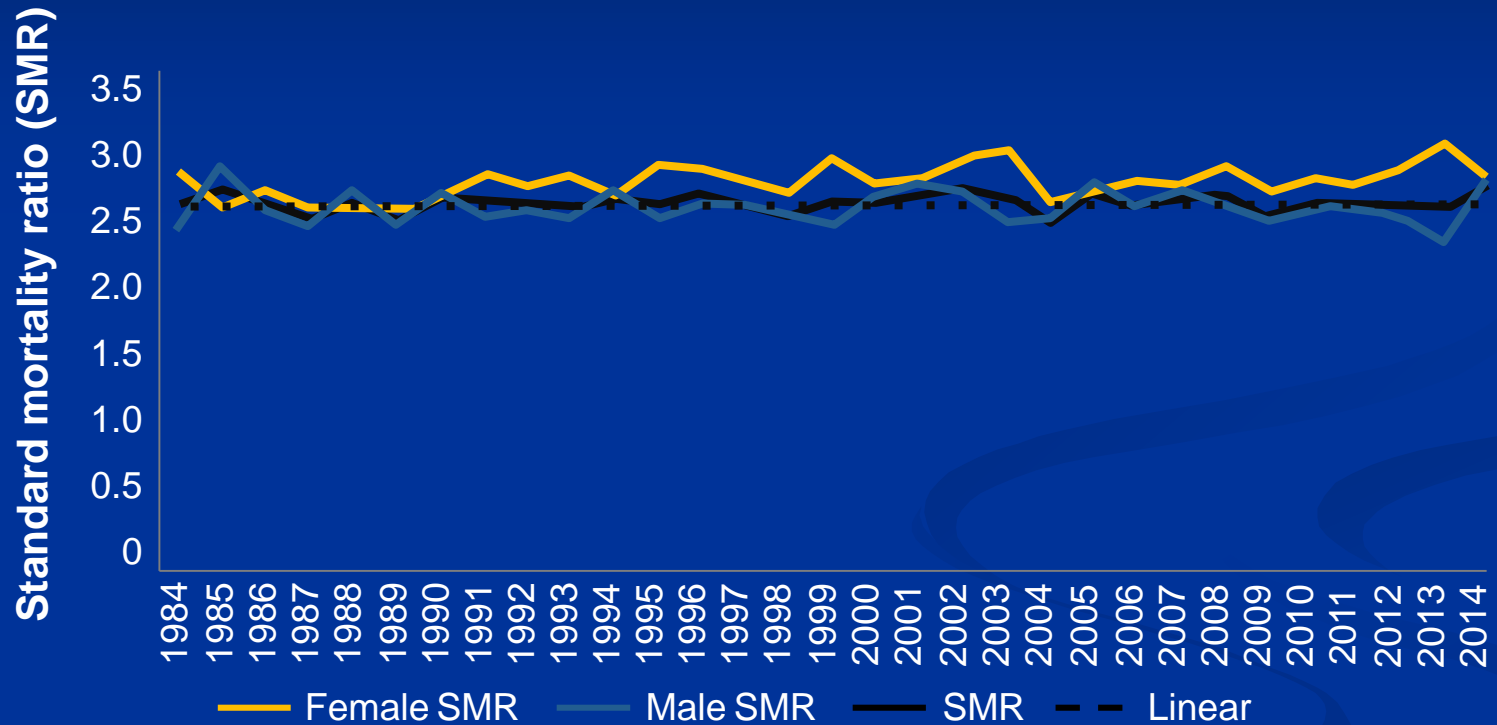
Κύριες αιτίες θανάτου στη σχιζοφρένεια

Year	All causes		Natural		Cardiovascular		Suicide		Unspecified violence	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
1976–80	2.6	2.1	1.7	1.7	1.7	1.7	13.2	17.1	12.1	7.4
1981–85	2.7	2.6	1.8	2.0	2.0	2.1	16.9	28.5	12.6	9.9
1986–90	4.3	3.0	2.0	2.0	4.2	3.1	27.7	35.3	21.1	15.8
1991–95	9.4	3.6	4.4	2.1	8.3	5.0	47.8	58.6	45.2	20.1

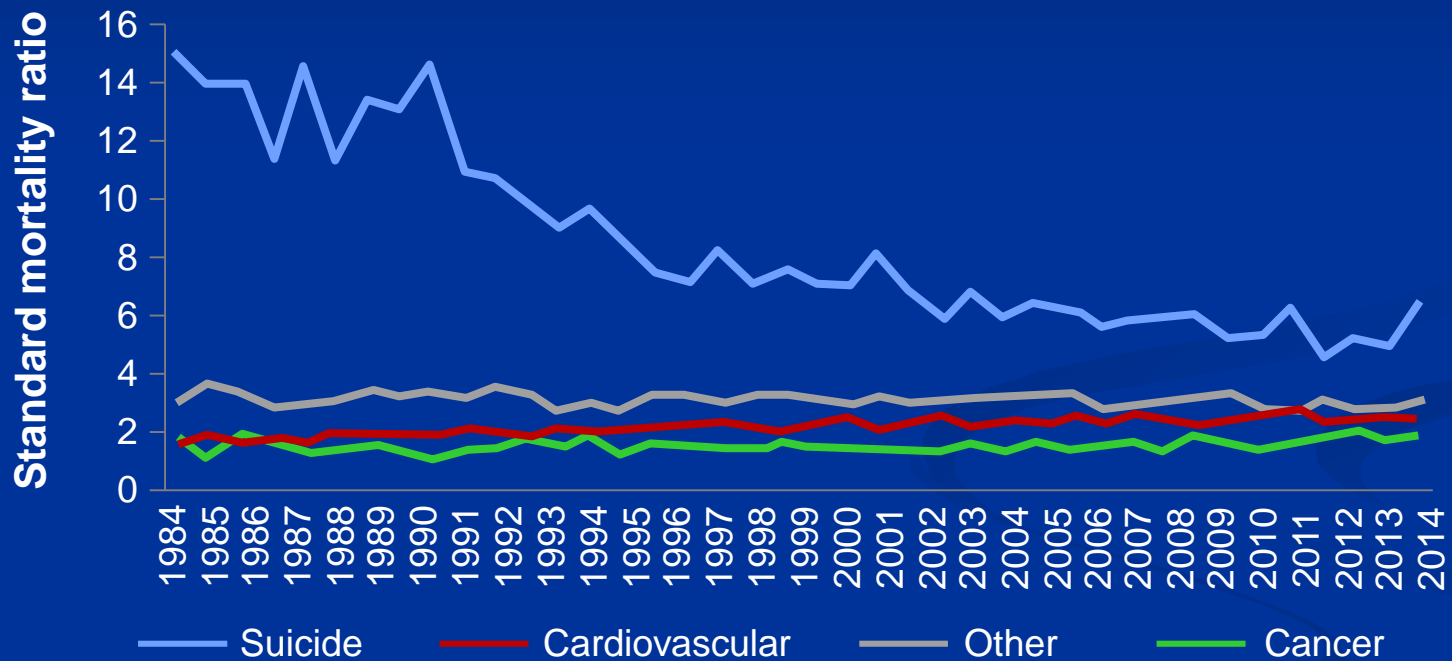
Table shows observed over expected number of deaths for different causes in patients first admitted to hospital with schizophrenia between 1976–1995

All mortality ratios increased over time. The increased deaths from natural and cardiovascular causes suggest that the somatic health of these patients deteriorated, perhaps because their illness caused them to adopt an unhealthy lifestyle

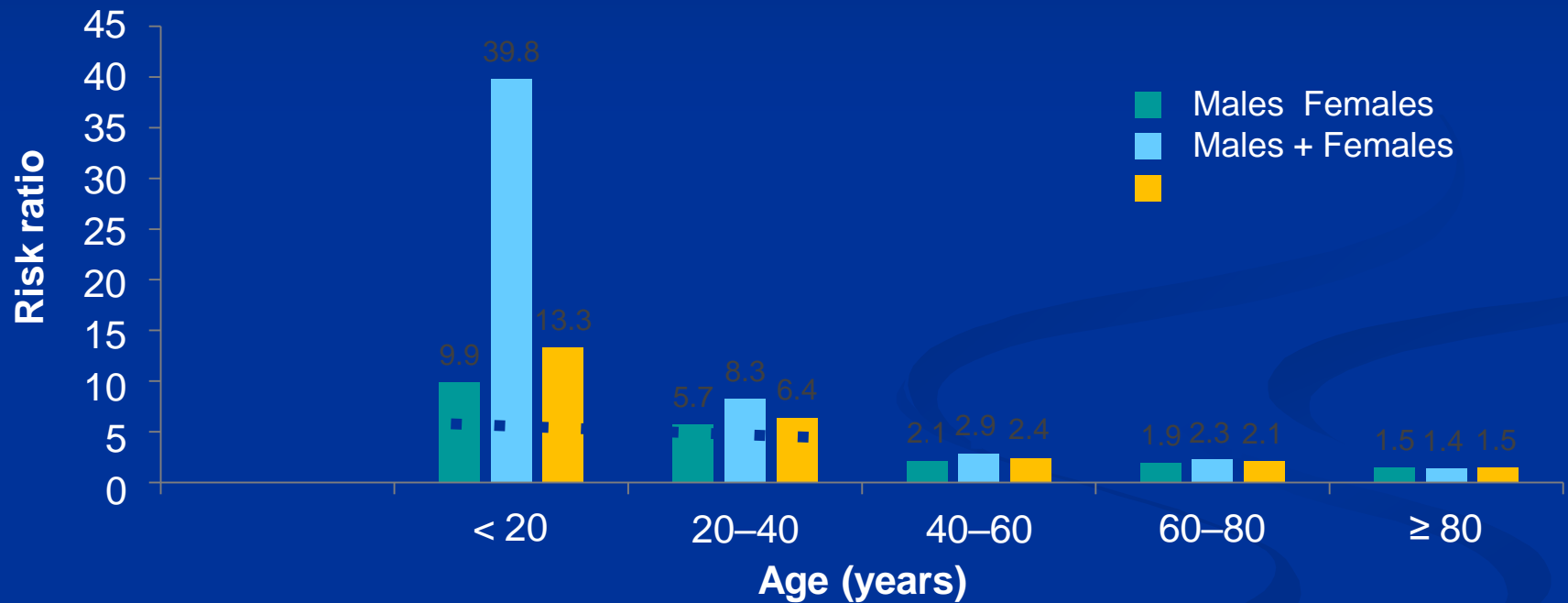
Επίδραση της Σχιζοφρένειας στην Θνησιμότητα



Επίπτωση της σχιζοφρένειας στην ανά αιτία Θνησιμότητα



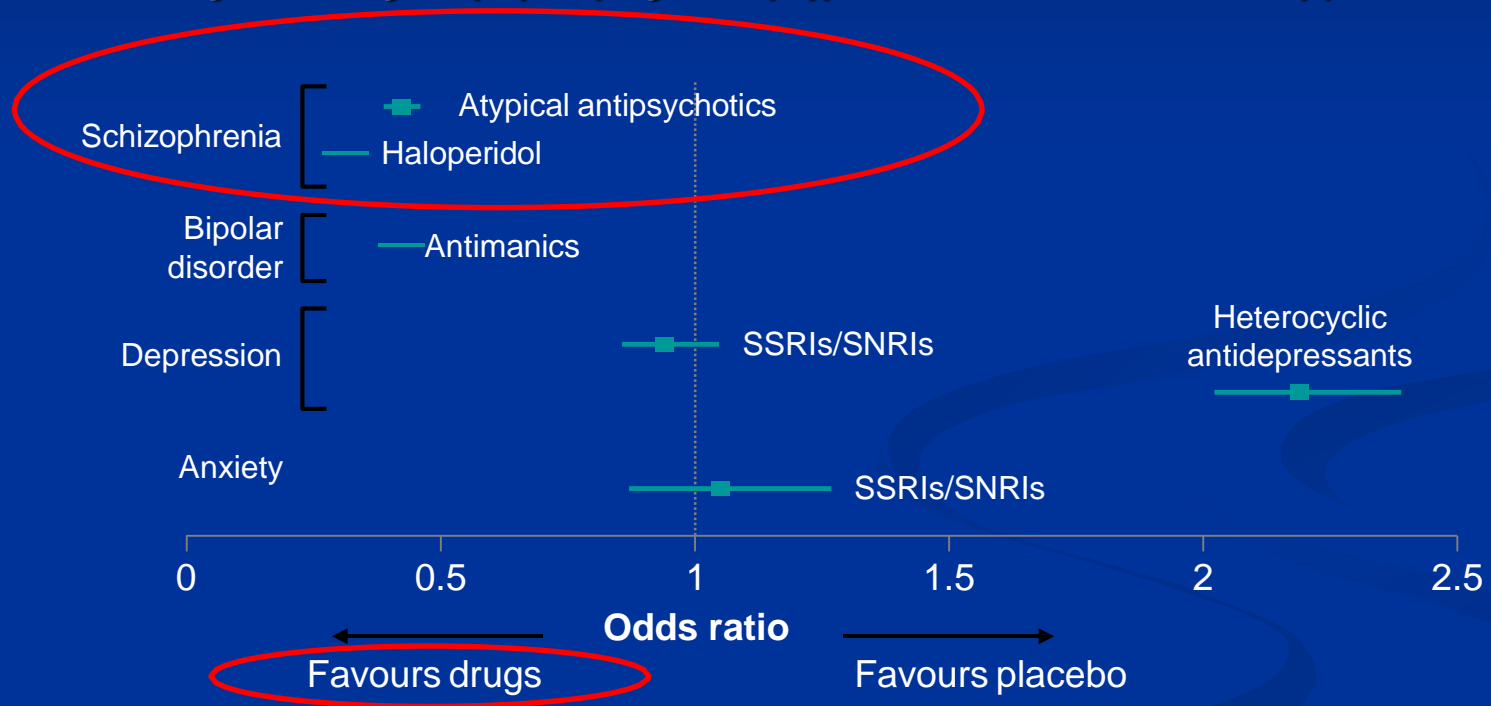
Ο κίνδυνος θνησιμότητας αυξάνεται στους νεώτερους ασθενείς



Adapted from: Bitter I, et al. Eur Psychiatry. 2017;45:97-103.

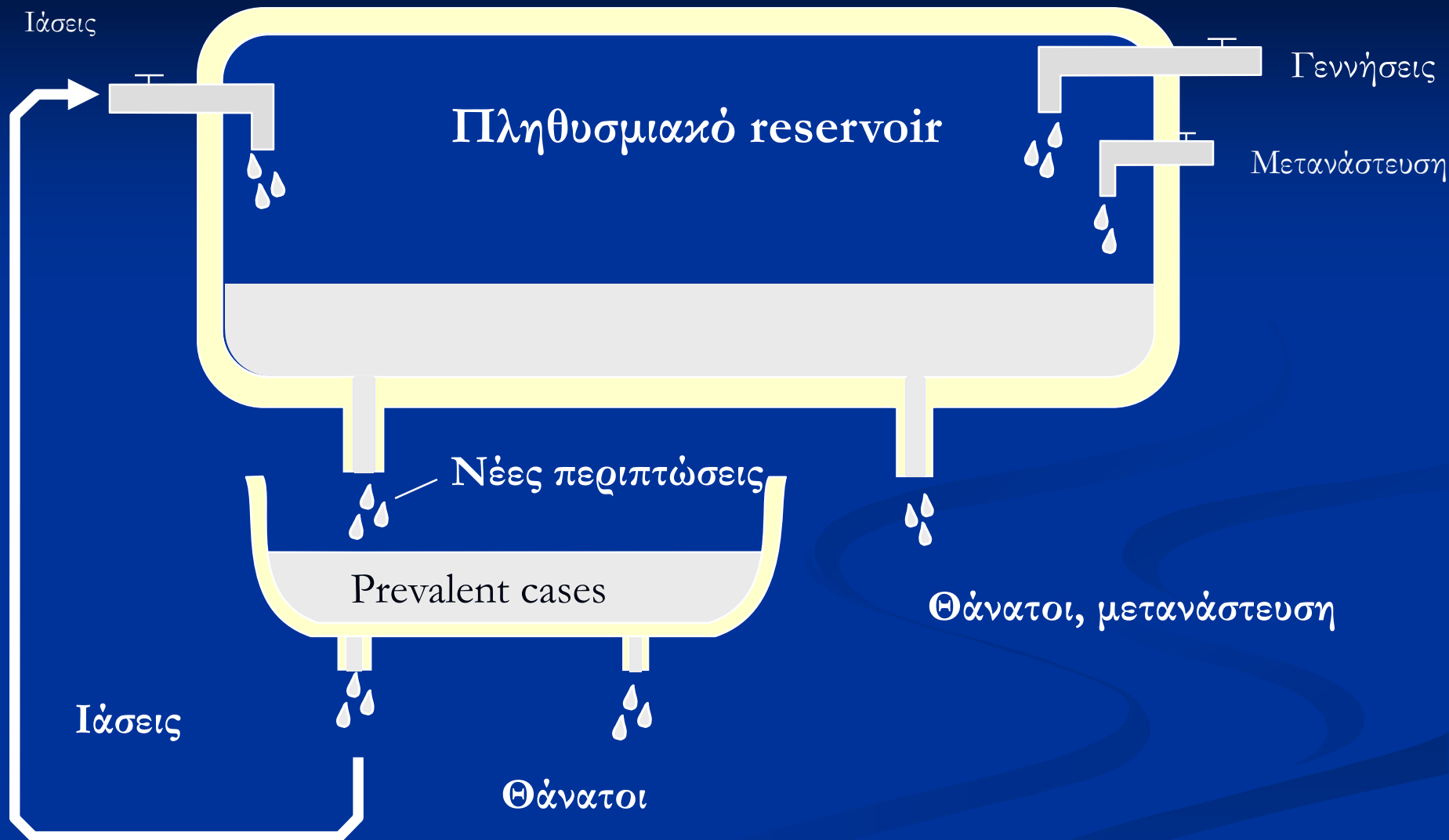
Συνολικός Κίνδυνος θνησιμότητας ασθενών που λαμβάνουν μέρος σε ψυχοφαρμακολογικές κλινικές μελέτες

Συνολικός Κίνδυνος θνησιμότητας: Αντιψυχωτικά έναντι Εικονικού Φαρμάκου



SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor;
SNRI, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor

Khan A, et al. JAMA Psychiatry. 2013;70:1091-9.
Schneider-Toma J, et al. Lancet Psychiatry. 2018;5:653-63.



Σχιζοφρένεια : ταξινόμηση και κλινική εικόνα



Emil Kraepelin

Ο Emil Kraepelin (1856-1926) ήταν ψυχίατρος του 19ου αιώνα που θεωρούσε ότι οι βιολογικές ανωμαλίες και οι γενετικές μεταλλάξεις ήταν οι κύριες αιτίες ψυχιατρικών καταστάσεων. Θεωρείται ευρέως ο πατέρας της σύγχρονης ψυχιατρικής.

Οι γάτες του Louis Wain (1860-1939)

Napsbury Hospital



The Devil's Bridge 1842 R. Dadd



Σχιζοφρένεια

Διαγνωστικές οντότητες

Το DSM – IV κατηγοριοποιεί 9 διαταραχές στην ομάδα σχιζοφρένεια και άλλες ψυχωτικές διαταραχές

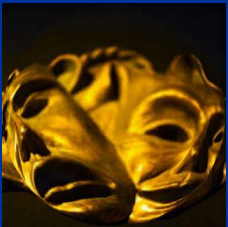
- Σχιζοφρένεια
- Σχιζοφρενιόμορφη διαταραχή
- Σχιζοσυναισθηματική διαταραχή
- Παραληρητική διαταραχή
- Βραχεία ψυχωτική διαταραχή
- Επινεμούμενη ψυχωτική διαταραχή
- Ψυχωτική διαταραχή οφειλόμενη στη γενική σωματική κατάσταση
- Ουσιοεπαγόμενη ψυχωτική διαταραχή
- Ψυχωτική διαταραχή μη προσδιοριζόμενη αλλιώς

■ Σχιζοφρενιόμορφη Διαταραχή:

- Συμπτώματα ίδια με της σχιζοφρένιας με την διάφορα ότι υποχωρούν μέσα σε 6 μήνες
- Σχετίζεται περισσότερο με διαταραχές της διάθεσης

■ Σχιζοσυναισθηματική διαταραχή:

- Διαταραχή με χαρακτηρισες τόσο σχιζοφρένιας όσο και διαταραχής της διάθεσης, στην οποία δεν μπορεί να τεθεί η διάγνωση μόνο της μιας ή της άλλης
- Η πιθανότητα νόσησης είναι <1%



■ Παραληρητική Διαταραχή:

- Διαταραχή της οποίας μοναδική και προεξέχουσα εκδήλωση είναι μια μη αλλόκοτη παραληρητική ιδέα που είναι σταθερή και αμετακίνητη (Ερωτομανίας τύπος, Ζηλοτυπικός τύπος, Διωκτικός τύπος, Σωματικός τύπος, Μικτός τύπος)
- Γενετικές μελέτες δεν το σχετίζουν με σχιζοφρένεια, ούτε υπάρχει ιστορικό σχιζοφρένειας στην οικογένεια – πιστεύεται ότι σχετίζεται με ψυχοκοινωνικούς παράγοντες (κακοποίηση)
- Σπάνια στους ασθενείς εντοπίζονται αλλοιώσεις στο μεταίχμιακό σύστημα

■ Βραχεία Ψυχωτική Διαταραχή:

- Τα συμπτώματα διαρκούν λιγότερο από μήνα και σχετίζονται με κάποιο στρεσογόνο γεγονός.

■ Επιμενόμενη Ψυχωτική Διαταραχή:

- Παραληρητικό σύστημα το οποίο μοιράζονται 2 ή περισσότερα άτομα.
- Συνήθως διωκτικές παραληρητικές ιδέες, μπορεί να σχεδιάσουν αυτοκτονία ή ανθρωποκτονία

■ Επιλόχεια Ψύχωση:

- Σύνδρομο που εμφανίζεται μετά τον τοκετό και χαρακτηρίζεται από βαριά κατάθλιψη και παραληρητικές ιδέες
- Εμφανίζεται 2-3 μέρες μετά τον τοκετό
- Λόγο υποκείμενης ψυχικής νόσου, μεταβολής ορμονών κατά τον τοκετό
- Αν δεν χορηγηθεί θεραπεία – κίνδυνος βρεφοκτονίας ή αυτοκτονίας



■ Προκαλούμενη από Ουσίες Ψυχωτική Διαταραχή:



- Υπάρχει η απόδειξη από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση ή τα εργαστηριακά ευρήματα είτε των ακολούθων:

1) Τα συμπτώματα εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια ή μέσα σε ένα μήνα μετά από Τοξίκωση ή Στέρηση Ουσίας. (όπως αλκοόλ, αμφεταμίνες, κοκαΐνη, κάναβις και παραισθησιογόνα).

2) Η χρήση φαρμακευτικής αγωγής συνδέεται αιτιολογικά με τη διαταραχή.

- Η διαταραχή δεν εξηγείται καλύτερα με μια Ψυχωτική Διαταραχή, η οποία δεν προκαλείται από ουσίες.

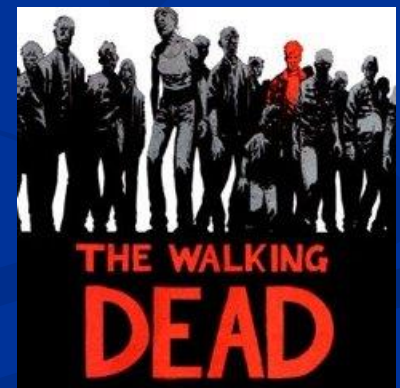
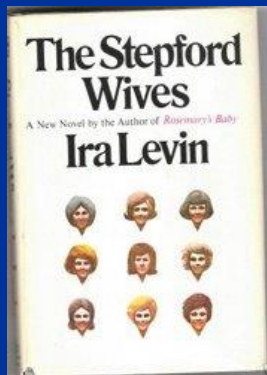
■ Ψυχωτική Διαταραχή Οφειλόμενη σε Γενική Σωματική Κατάσταση:

- Υπάρχει η απόδειξη από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση ή τα εργαστηριακά ευρήματα ότι η διαταραχή αποτελεί την άμεση φυσιολογική συνέπεια μιας γενικής σωματικής κατάστασης.
- Η διαταραχή δεν εξηγείται καλύτερα με άλλη ψυχική διαταραχή.
- Η διαταραχή δεν εμφανίζεται αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της πορείας ενός ντελίριο.

* Lupus Eritematoso Sistemico, ενδοκρinoπάθειες, ουραιμία, πορφυρία, Σύνδρομο Wilson, Χορεία του Huntington, Τραυματισμοί του βρεγματικού και του κροταφικού λοβού, επιληψίες, Νεοπλάσματα, Άνοια τύπου Alzheimer κ.λπ..

■ Ψυχωσική διαταραχή μη προσδιοριζόμενη αλλιώς:

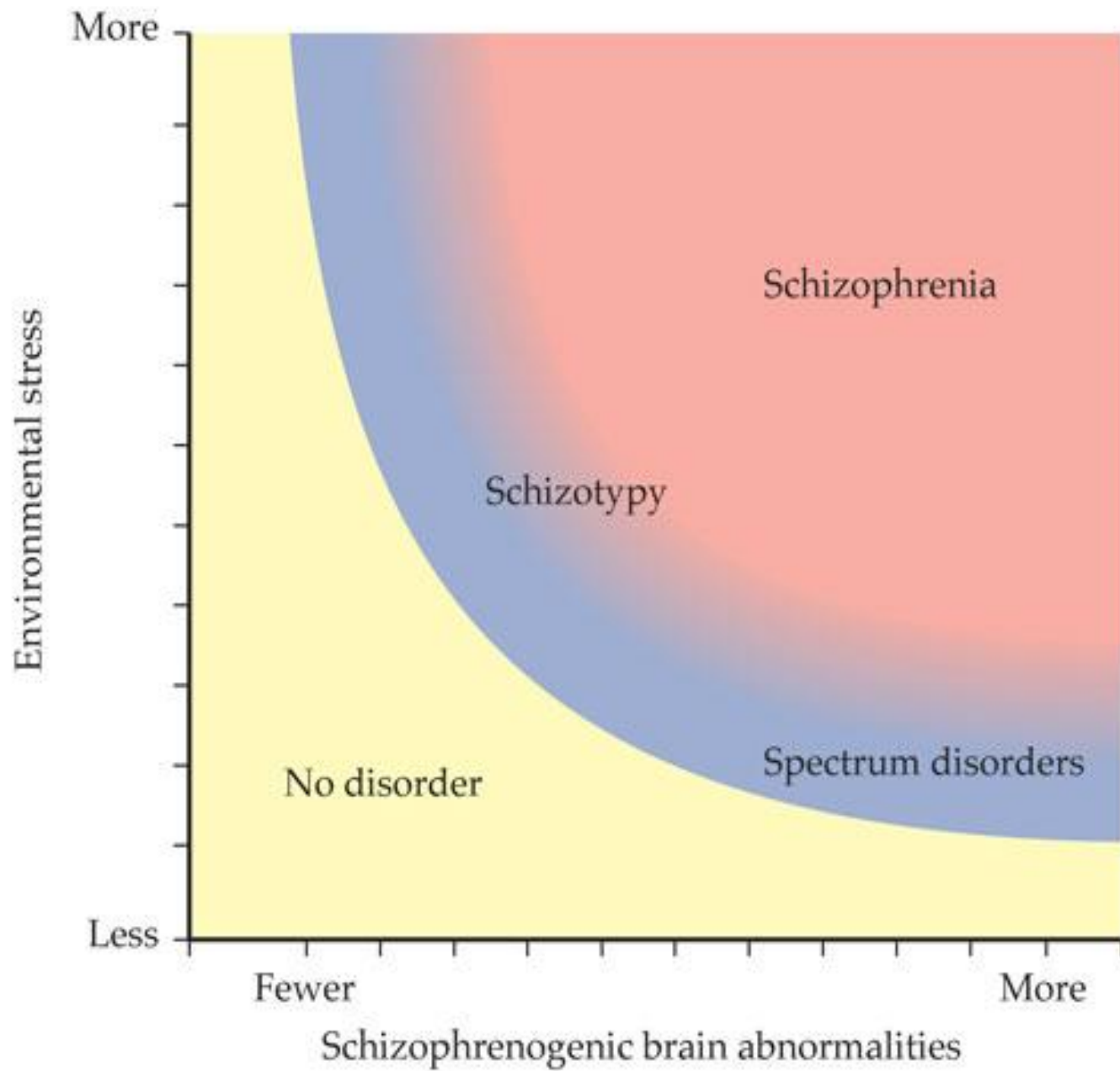
- Ασθενείς με ψυχωτικές εκδηλώσεις που δεν πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης συγκεκριμένης ψυχωτικής διαταραχής.
- Αυτοσκοπική ψύχωση : Ο ασθενής βλέπει έναν ίσιο ή φάντασμα με την μορφή του σώματος του
- Σύνδρομο Carprgras: Ιδέα ότι τα άτομα του περιβάλλοντος δεν είναι οι εαυτοί τους αλλά σωσίες
- Σύνδρομο Cotard: Μηδενιστικές παραληρητικές ιδέες (το σώμα του ασθενούς έχει αποσυντεθεί)



■ Σύνδρομα συνδεόμενα με συγχειρισμένο πολιτιστικό περιβάλλον:

- Koro – Ασία- Φόβος ότι το πέος θα εισχωρήσει στην κοιλία οδηγώντας το άτομο στο θάνατο ή στην περίπτωση των γυναικών το στήθος
- Windigo – Native Americans – Κατάληψη του ατόμου από το πνεύμα Windigo και μετατροπή του σε κανίβαλο
- Susto – Λατινική Αμερική – Πεποίθηση ότι έχουν πέσει θύματα μαύρης μαγείας....






Σχιζοφρένεια: Ορισμός και σημειολογία

- Μια σοβαρή ψυχική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από:
 - Παραληρητικές ιδέες (διώξεως, ελέγχου)
 - Ψευδαισθήσεις (κυρίως ακουστικές)
 - Παράδοξη συμπεριφορά (απομόνωση συναισθηματική απόσυρση)
 - Ασυναρτησία στο λόγο

- Περιγραφή
- Παραγωγικά ή θετικά συμπτώματα: (αναγνωρίζονται από την παρουσία τους)
 - Παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις, παράδοξες κινήσεις, ασυναρτησία.
- Αρνητικά συμπτώματα: (χαρακτηρίζονται από την απουσία φυσιολογικών συμπεριφορών)
 - Κοινωνική απόσυρση, επιπέδωση συναισθήματος, φτώχεια λόγου, μειωμένα κίνητρα.



Schizophrenia
can be treated.
Seek help.



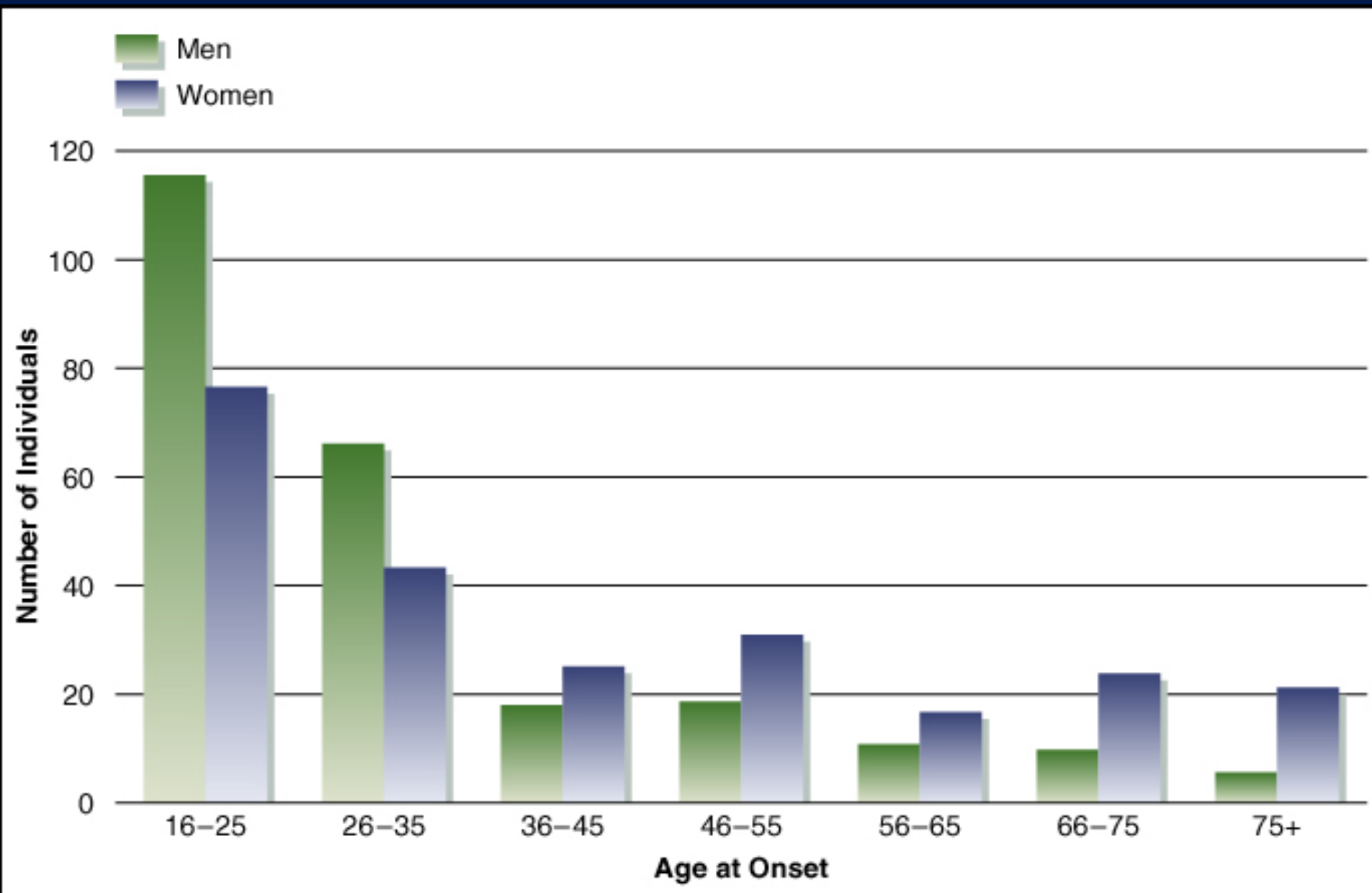


Σχιζοφρένεια

Διαγνωστικά στοιχεία-υποτύποι

- Παρανοειδής – 35-40%
- Αποδιοργανωτική – 10%
- Κατατονική – 10%
- Αδιαφοροποίητη – 20%
- Υπολειμματική – 20%

Ηλικία έναρξης της σχιζοφρένειας σε άνδρες και γυναίκες



Ηλικία έναρξης σχιζοφρένειας

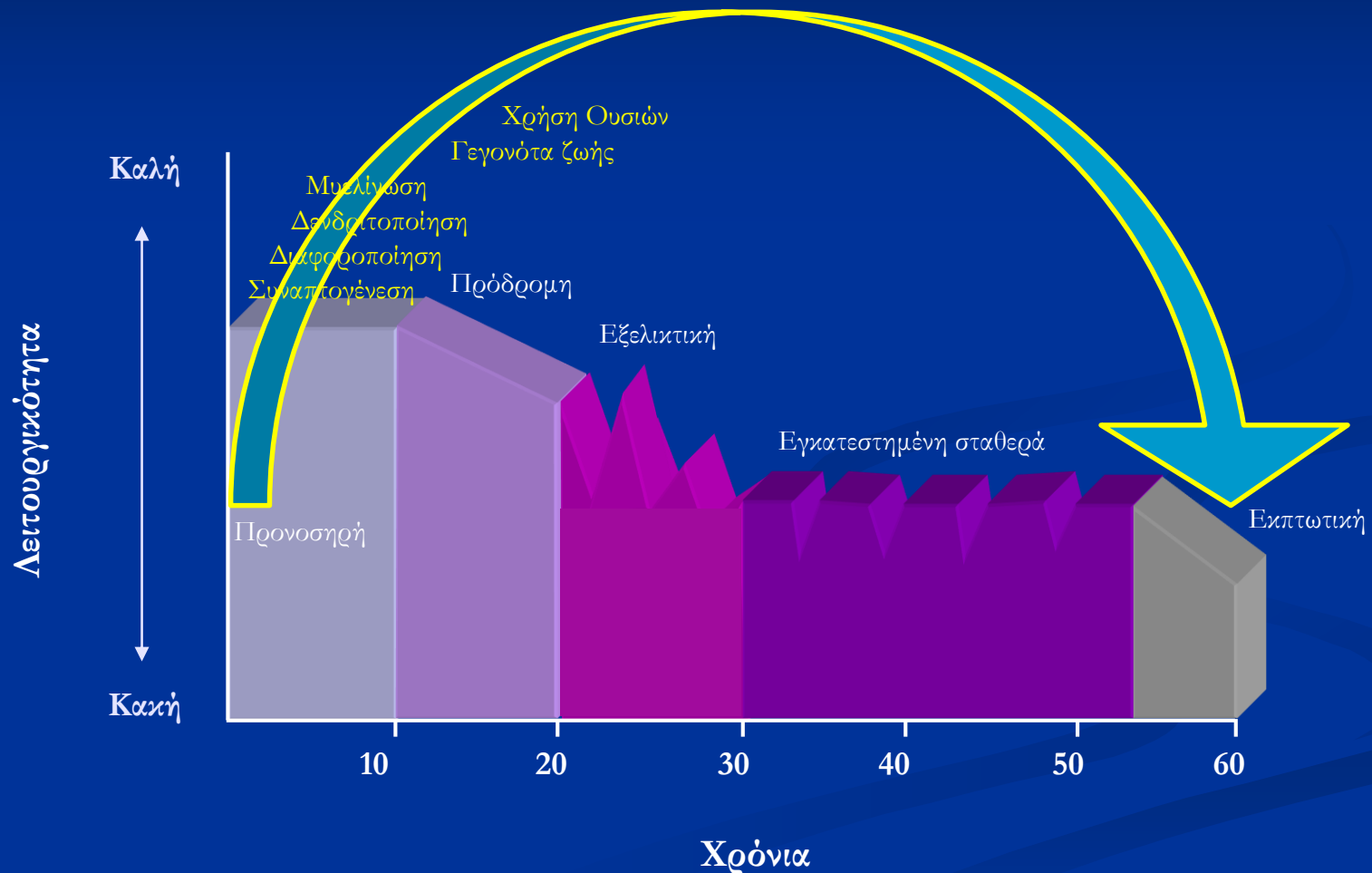


Lindamer et al., Psychopharm. Bull., 1997 ; 33:221-28

Harrow M, et al. Schizophrenia Bull 2005; 31:723-734

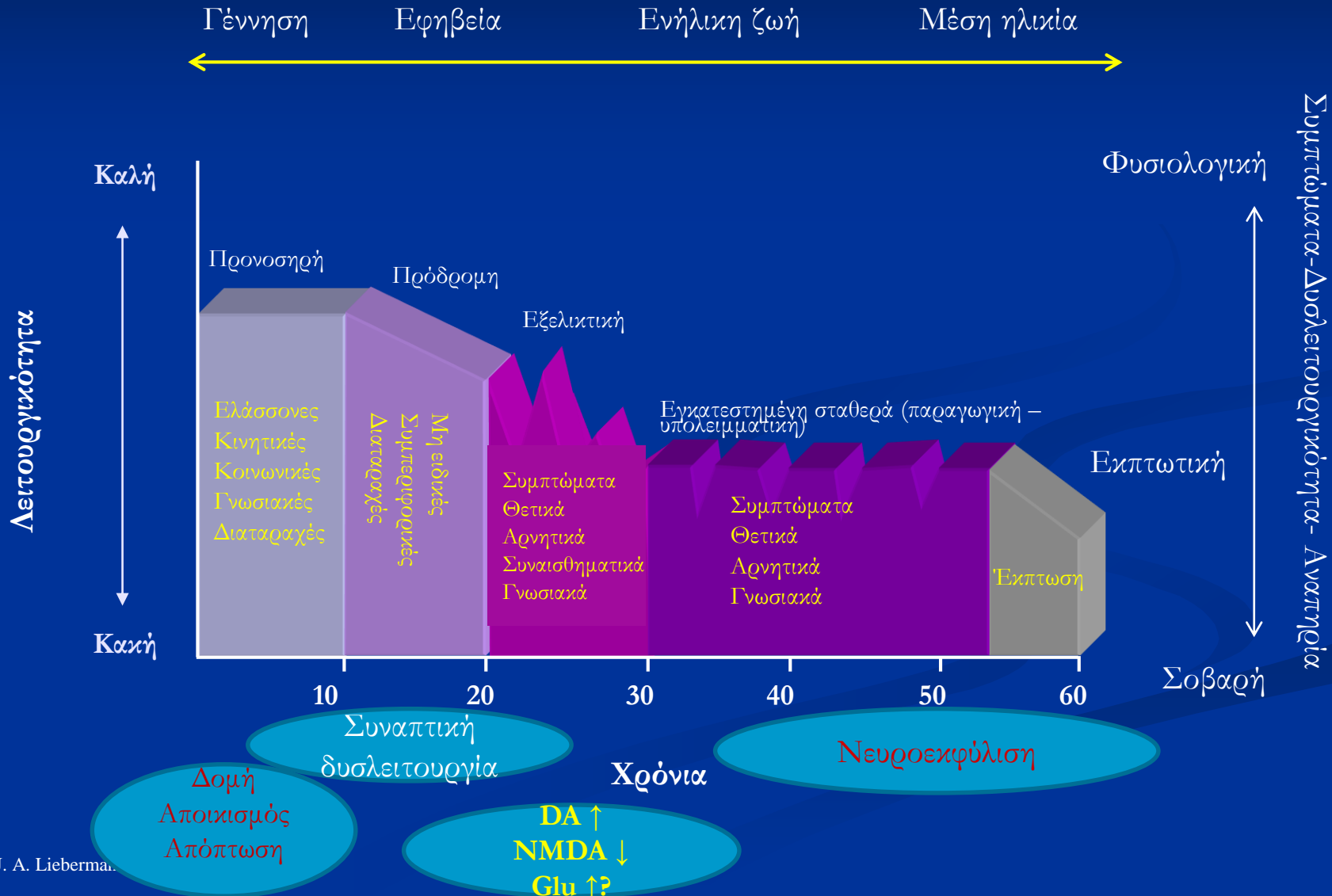
Η Πορεία της Σχιζοφρένειας

Θεωρητικό Μοντέλο



Η πορεία της σχιζοφρένειας

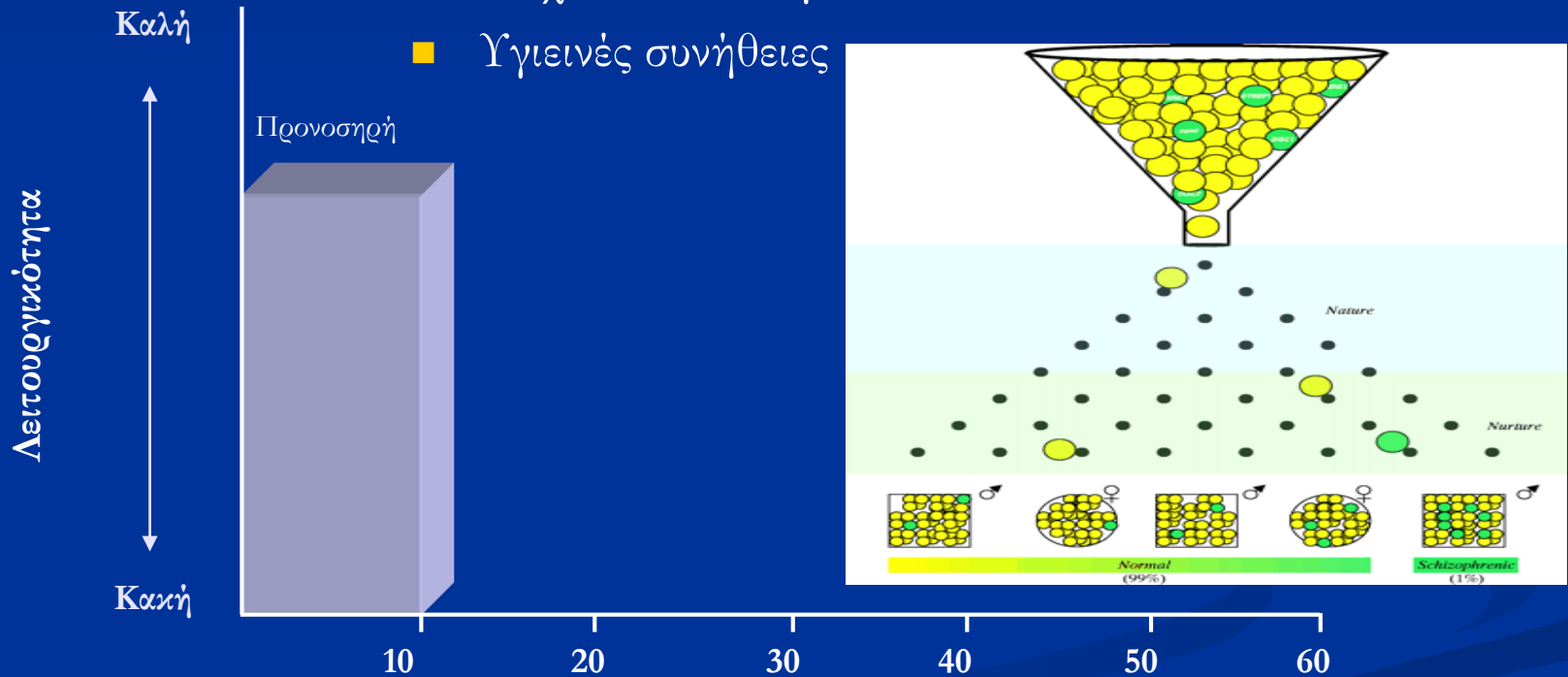
Θεωρητικό μοντέλο



Η Πορεία της σχιζοφρένειας

Κύρια Ευρήματα- Παρεμβάσεις

- Πρωτοβάθμια πρόληψη
- Ψυχοεκπαίδευση
- Υγιεινές συνήθειες



Ruhrmann, S et al. Arch Gen Psychiatry 2010; 67:241-251

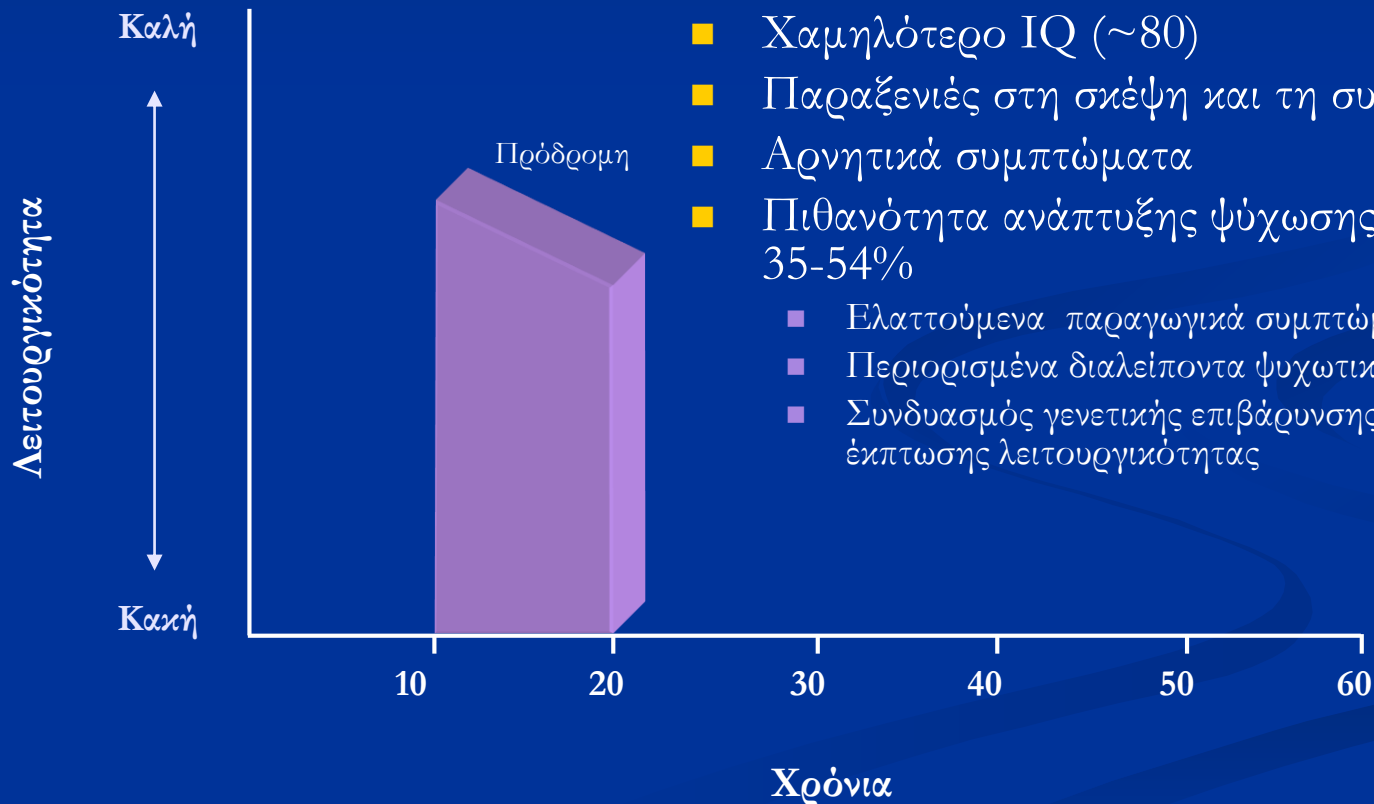
Χρόνια

The Prospective European Prediction of Psychosis Study

Η Πορεία της Σχιζοφρένειας

Κύρια Ευρήματα- Παρεμβάσεις

- Πτωχή κοινωνική προσαρμογή
- Χρήση ουσιών, κυρίως κάνναβης
- Χαμηλές σχολικές επιδόσεις
- Χαμηλότερο IQ (~80)
- Παραξενιές στη σκέψη και τη συμπεριφορά
- Αρνητικά συμπτώματα
- Πιθανότητα ανάπτυξης ψύχωσης σε 12 μήνες 35-54%
 - Ελαττούμενα παραγωγικά συμπτώματα
 - Περιορισμένα διαλείποντα ψυχωτικά συμπτώματα
 - Συνδυασμός γενετικής επιβάρυνσης και πρόσφατης έκπτωσης λειτουργικότητας



Το μοντέλο της κάνναβης

- Η κάνναβη πυροδοτεί ψύχωση
- 4 τουλάχιστον πρόσφατες μελέτες με διαφορετικά πληθυσμιακά δείγματα δείχνουν
 - Η χρήση κάνναβης οδηγεί σε διαφορετικές ειβάσεις στους ασθενείς που θα αναπτύξουν παραγωγικά ή αρνητικά συμπτώματα.
 - Δρα επιβαρυντικά στα παραγωγικά και θετικά στα αρνητικά συμπτώματα.

Burns et al Afr J Psychiatry 2010 ; 27

Makkos et al Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;15:212-217

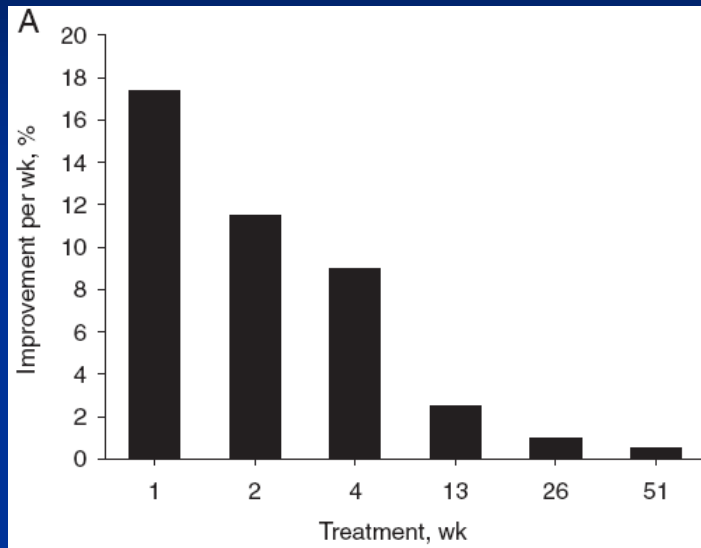
Schubart et al. Psychol Med 2010;7:1-10

Machielsen et al. Aust N Z J Psychiatry 2010; 44:721-728

Η Πορεία της Σχιζοφρένειας

Θεραπεία γρήγορη και αποτελεσματική

Αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων



Λειτουργικότητα

Κακή

10 20 30 40 50 60

1. Αποτελεσματικότητα αντιψυχωτικών
2. Ψυχοεκπαίδευση
3. Βελτίωση κοινωνικών δεξιοτήτων
4. Πρώιμη παρέμβαση

Αναποτελεσματικότητα παρεμβάσεων

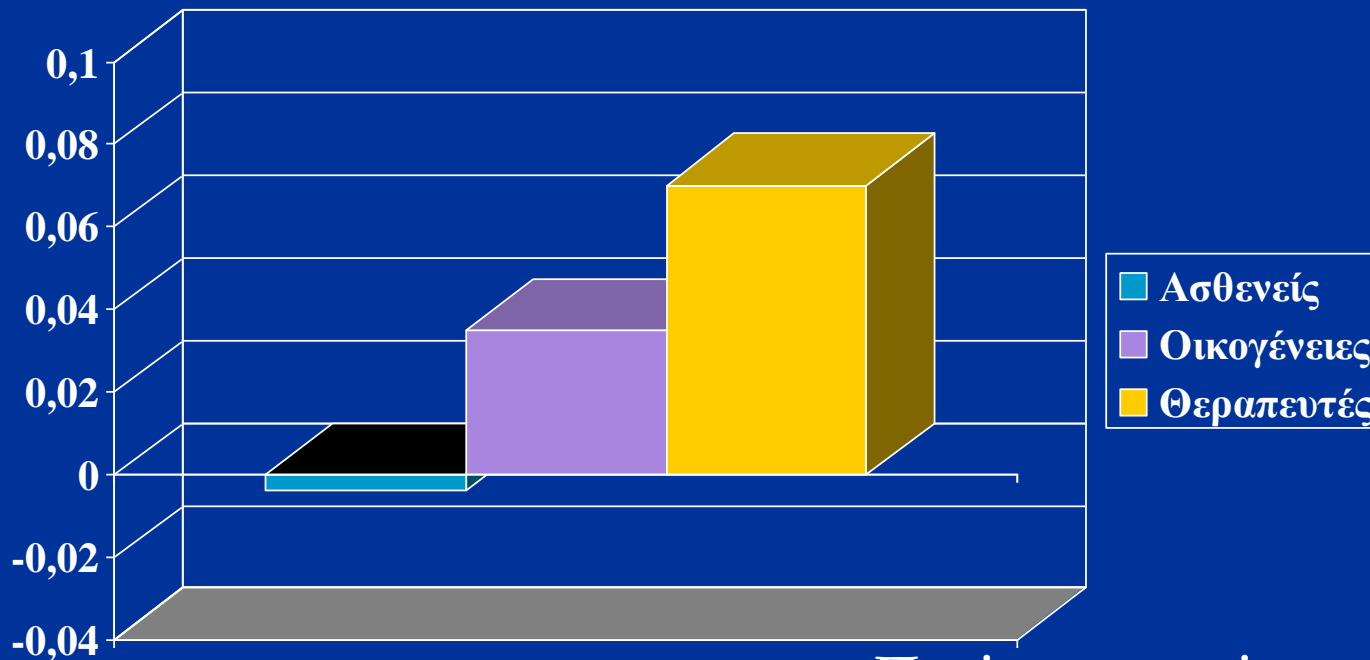
1. 50% των ασθενών παίρνουν λιγότερο από 70% της δόσης
2. Σε 1 χρόνο 32% επανανοσηλεύεται
Εξελικτική

Leucht, et al. Biol Psychiatry 2005; 57:1543-1549 Χρόνια

Goff et al. J Clin Psychiatry 2011; 72:e13

Lang et al Psychiatr Serv 2010;61:1239-1247

Διαφορετικές προσδοκίες ως προς την έκβαση: Συμπτώματα έναντι ανεπιθυμητών ενεργειών



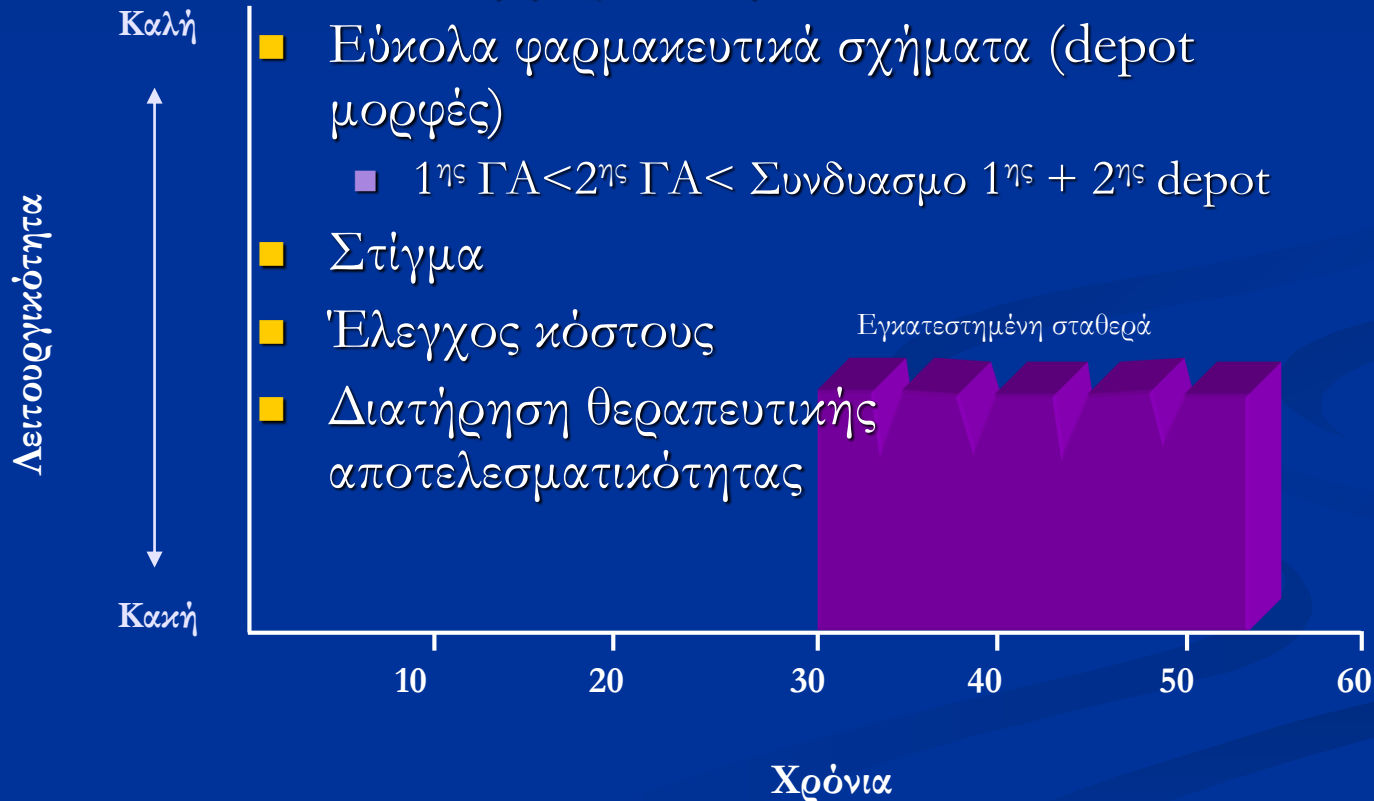
Παράγοντες κακής συμμόρφωσης:

1. Νέοι
2. Ουσίες
3. Σταθεροποιητές
4. Αντικαταθλιπτικά/ αγχολυτικά
5. Αντιχολινεργικά

Η Πορεία της Σχιζοφρένειας

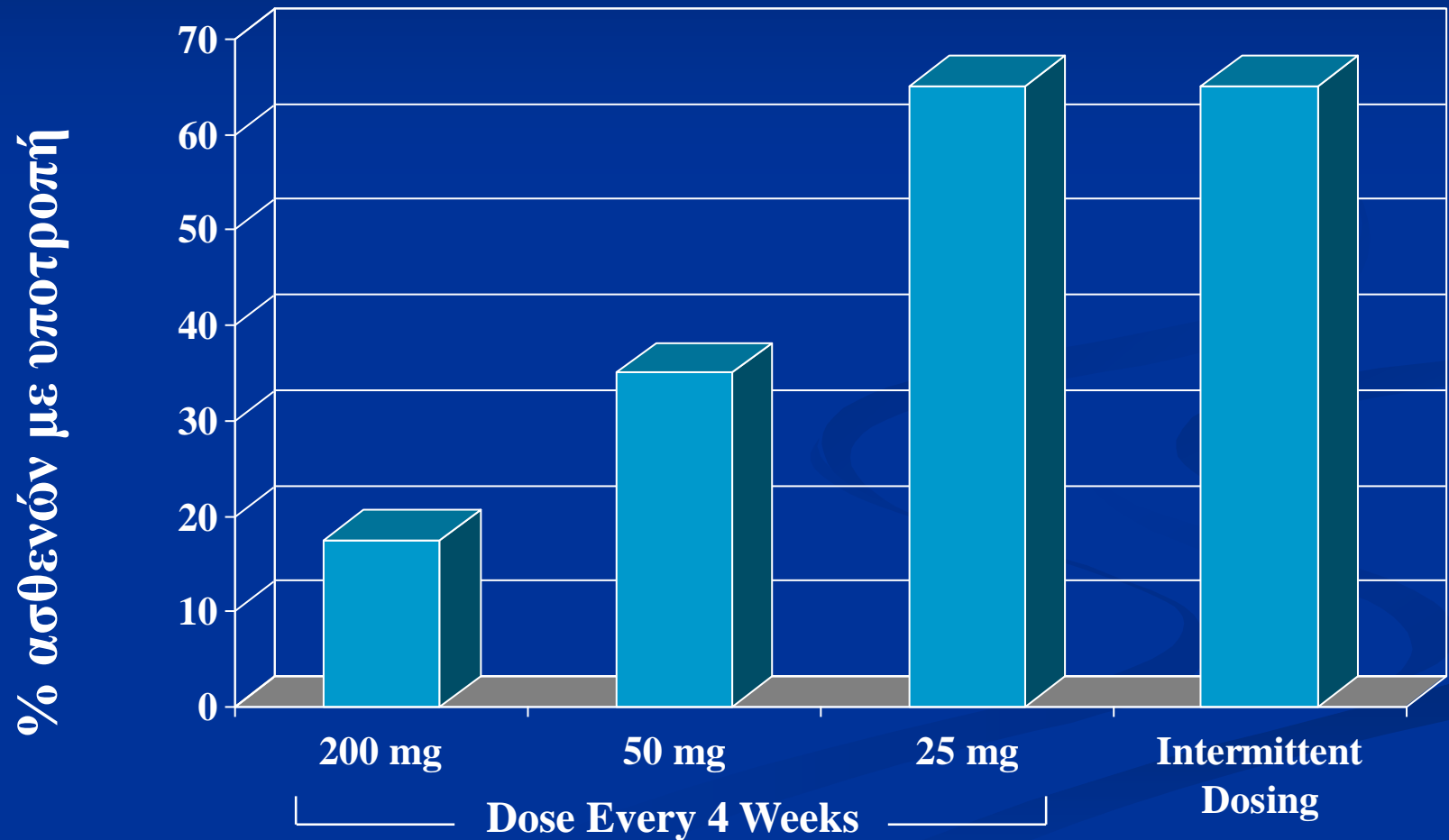
Απώτερη Έκβαση

- Μείωση φορτίου της νόσου
- Εύκολα φαρμακευτικά σχήματα (depot μορφές)
 - 1^{ης} ΓΑ < 2^{ης} ΓΑ < Συνδυασμο 1^{ης} + 2^{ης} depot
- Στίγμα
- Έλεγχος κόστους
- Διατήρηση θεραπευτικής αποτελεσματικότητας



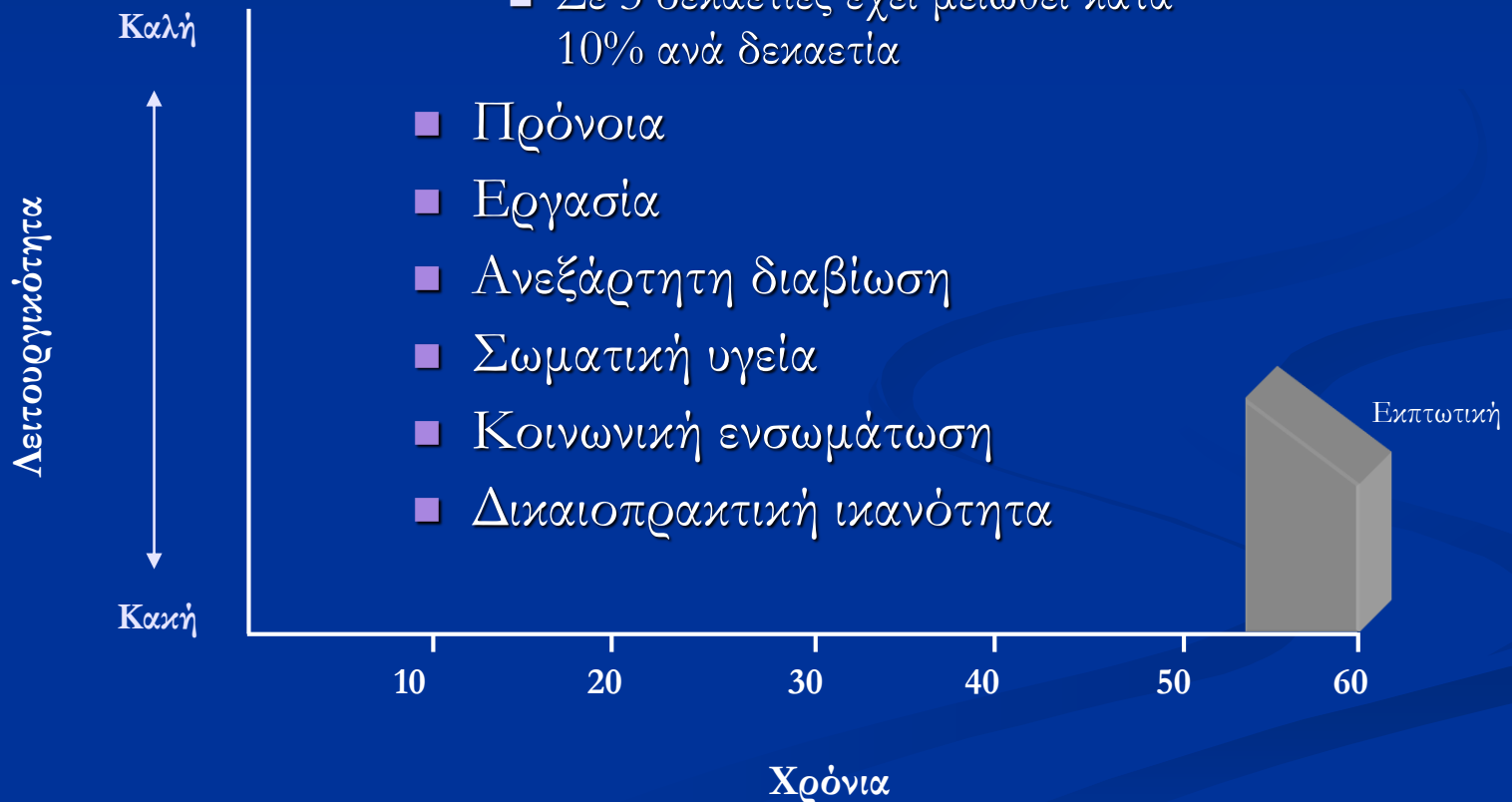
Συσχέτιση μεταξύ της δόσης και του ρυθμού υποτροπής

1 χρόνος θεραπείας με Haloperidol Decanoate

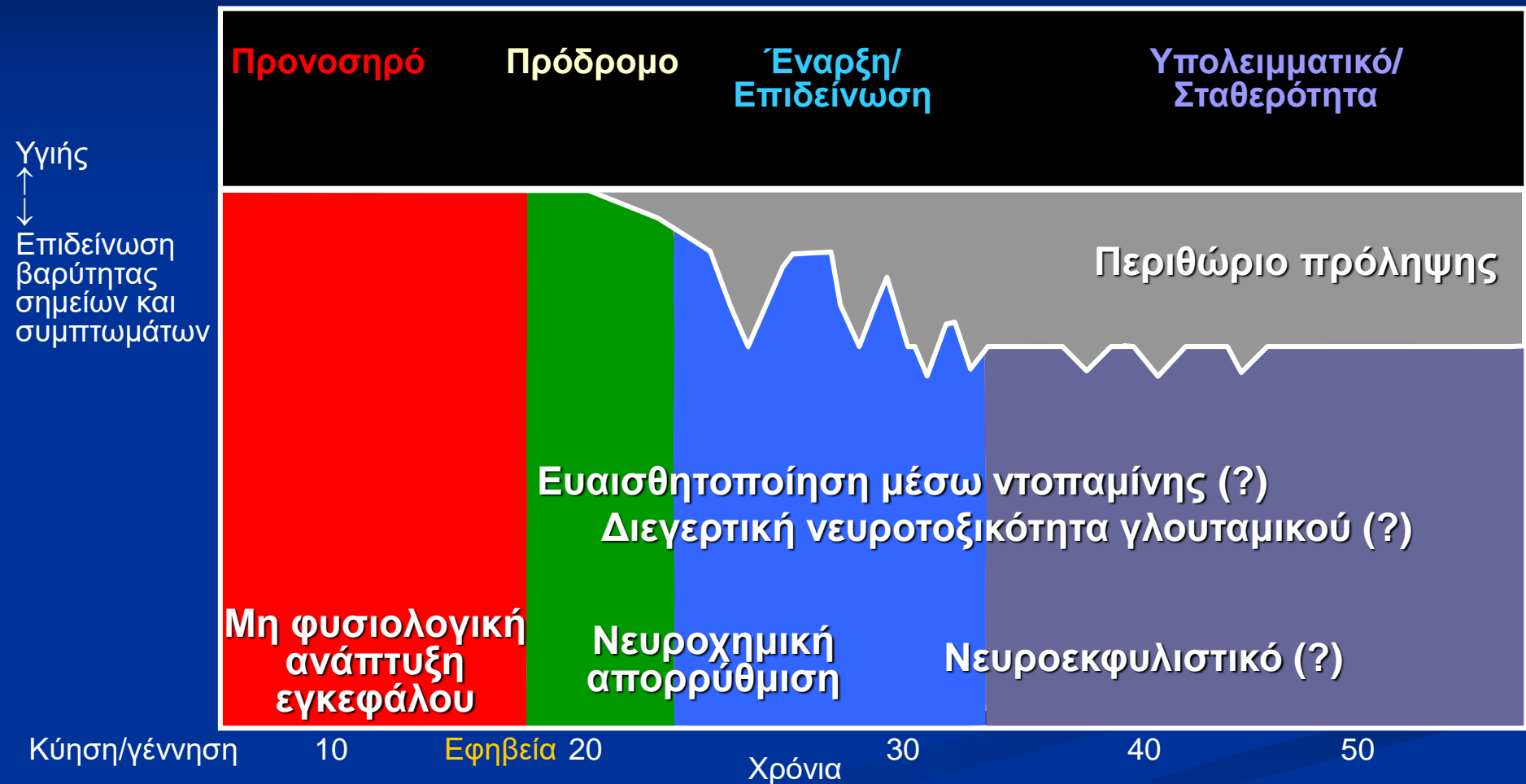


Η Πορεία της Σχιζοφρένειας

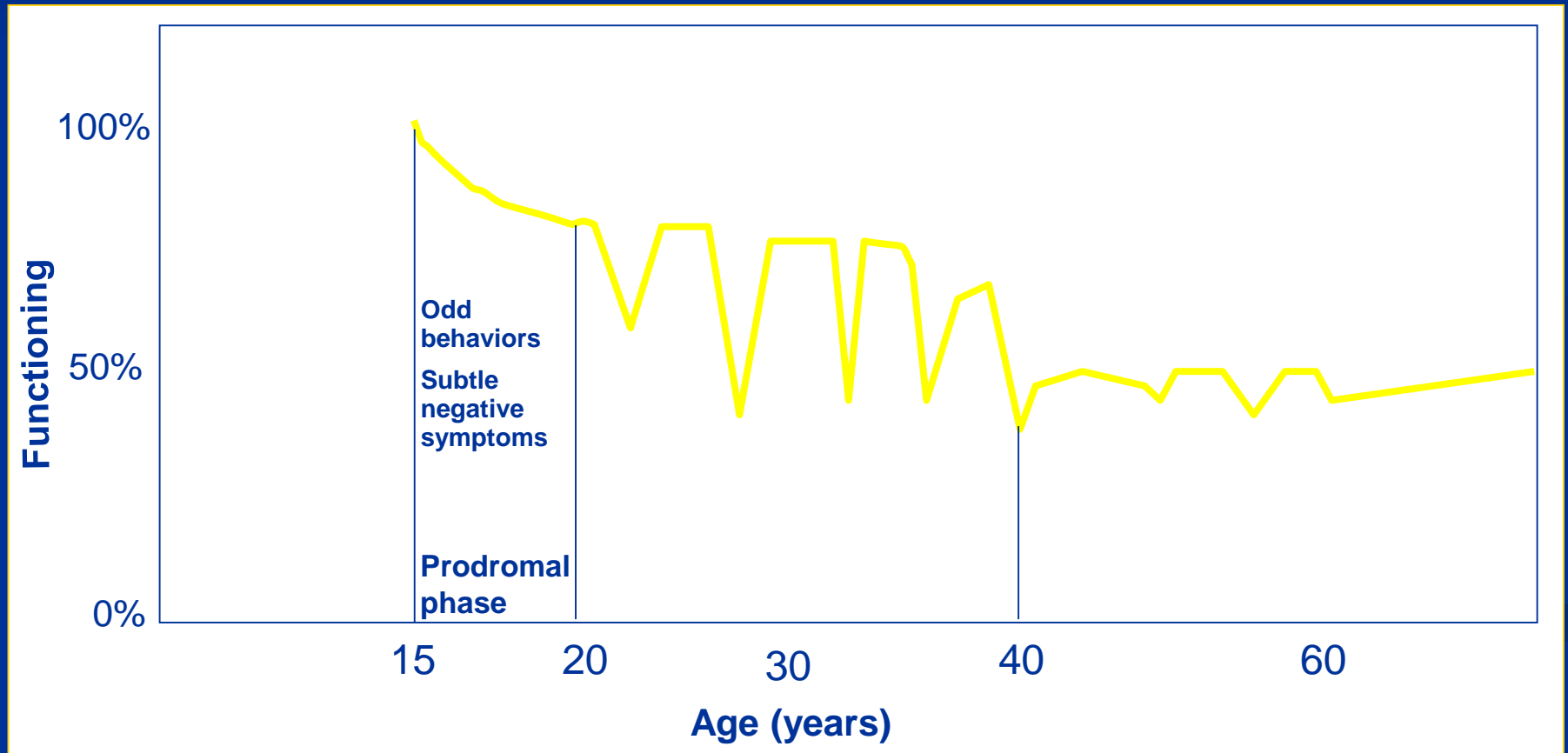
- Τελική έκβαση
 - Προσδόκιμο ζωής
 - Σε 3 δεκαετίες έχει μειωθεί κατά 10% ανά δεκαετία
 - Πρόνοια
 - Εργασία
 - Ανεξάρτητη διαβίωση
 - Σωματική υγεία
 - Κοινωνική ενσωμάτωση
 - Δικαιοπρακτική ικανότητα



Προοδευτικά στάδια σχιζοφρένειας όταν δεν χορηγείται θεραπεία



Πρόδρομη φάση: Παράξενη συμπεριφορά υποσημαινόμενα αρνητικά συμπτώματα



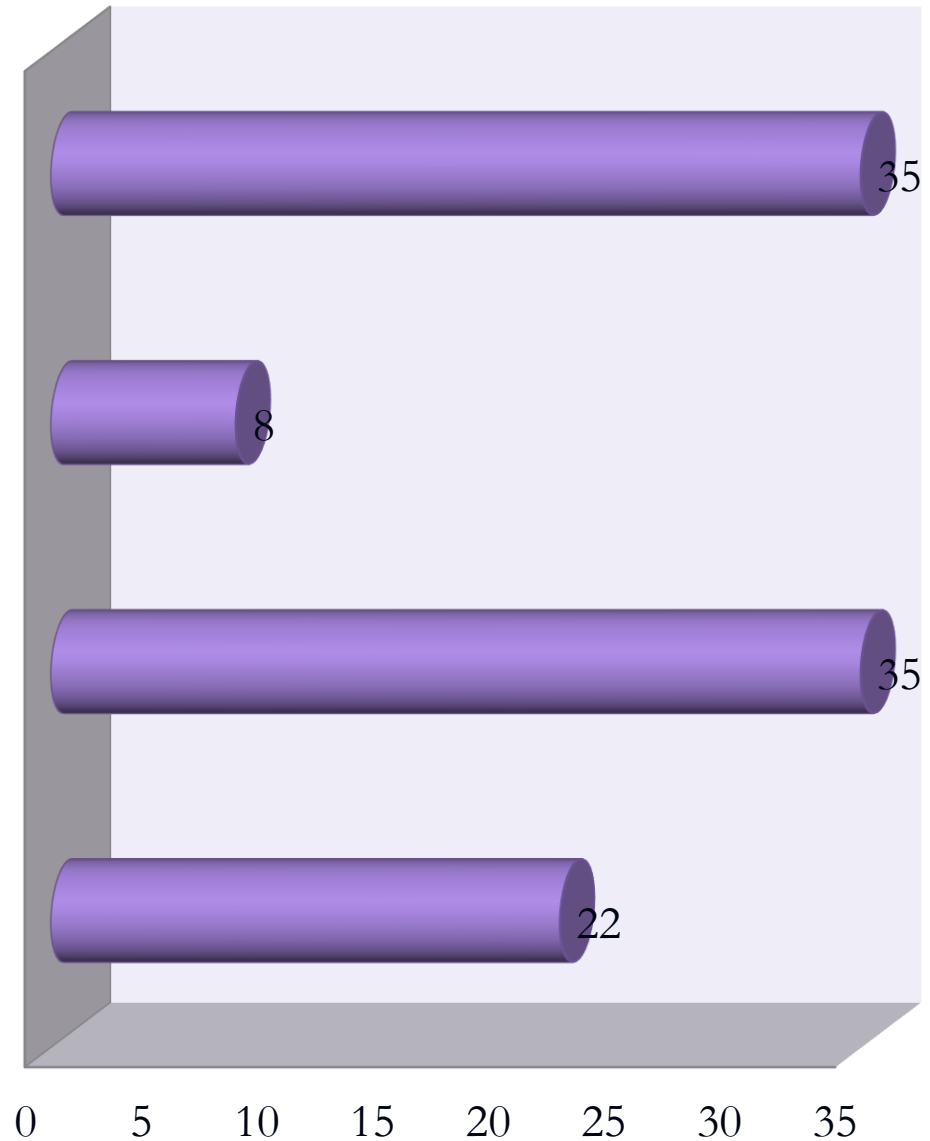
Συνέπειες των σχιζοφρενικών επεισοδίων

Πολλά επεισόδια με αυξανόμενη βαρύτητα και μη επαναφορά στην αρχική λειτουργικότητα

Υπολειμματική βλάβη από το πρώτο επεισόδιο με επακόλουθες υποτροπές

Πολλά επεισόδια με ελάχιστη ή καθόλου υπολειμματική βλάβη

Ένα επεισόδιο χωρίς υπολειμματική βλάβη



Αιτιολογικά μοντέλα της σχιζοφρένειας

Σχιζοφρένεια

Διαγνωστικά στοιχεία – Θεωρία 2 παραγόντων

- Παράγοντας I – σοβαρότητα της διαταραχής – ο παρανοειδής τύπος είναι λιγότερο σοβαρός σε σχέση με τους υπολοίπους
- Παράγοντας II – σοβαρότητα των συμπτωμάτων– η συχνότητα και σοβαρότητα των συμπτωμάτων ανεξάρτητα από υποτύπο

Σχιζοφρένεια

Αιτιολογία-μοντέλο δυναμικής ευαλωτότητας

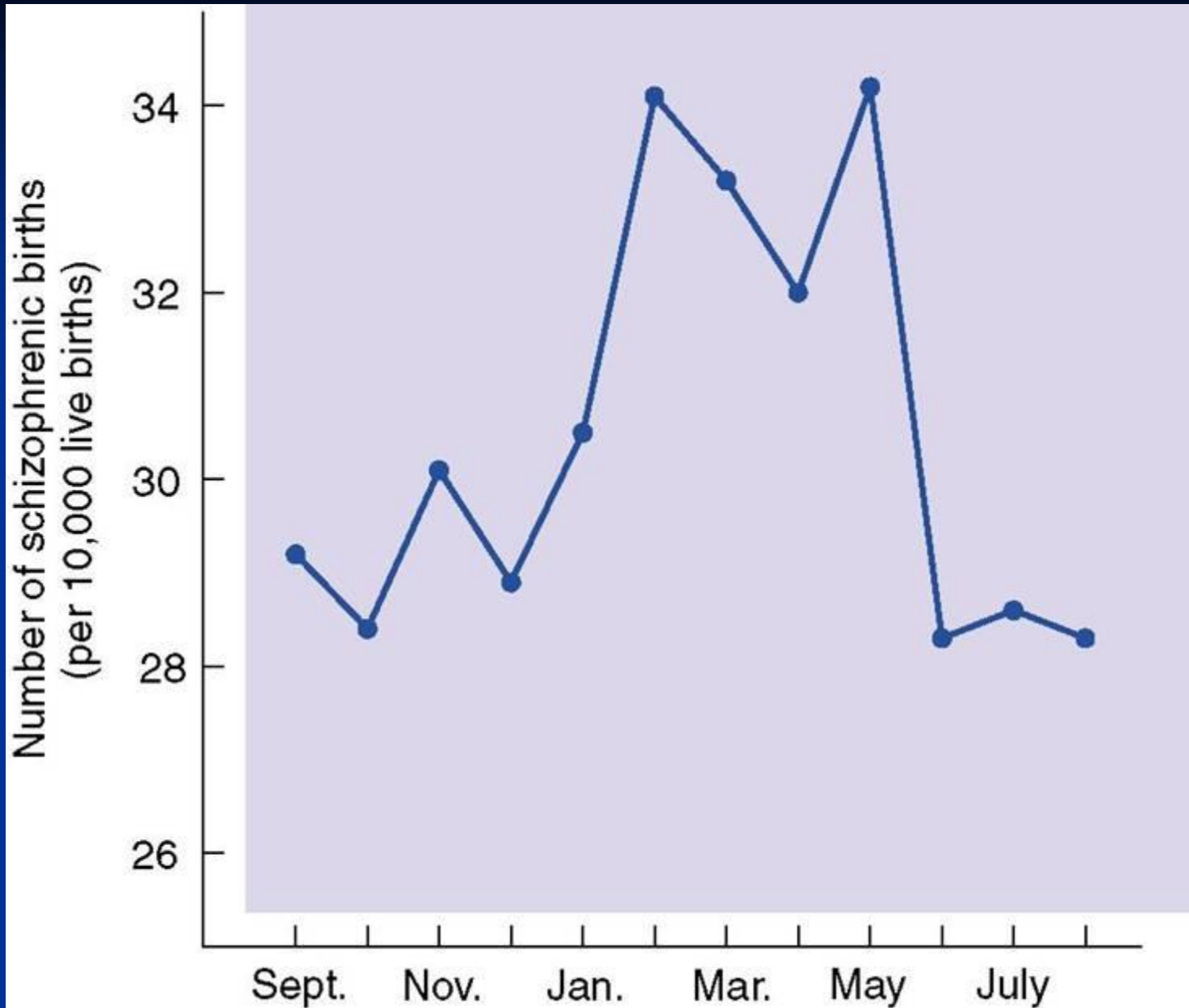
- Γενετική επιβάρυνση
- Ευαλωτότητα
- Συμπτώματα της σχιζοφρένειας
- Προσαρμοστικότητα και ικανότητα διαχείρισης
- Ψυχοτραυματικοί παράγοντες

■ Σχιζοφρένεια

- Αιτιολογικά η σχιζοφρένεια φαίνεται να είναι διαταραχή της φυσιολογικής εγκεφαλικής ανάπτυξης.
 - Γενετική προδιάθεση κάνει κάποια άτομα πιο ευάλωτα
 - Περιγεννητικές επιπλοκές μπορεί να προικαλέσουν σε κάποια άτομα την ανάπτυξη σχιζοφρένειας χωρίς γενετική προδιάθεση

Σχιζοφρένεια αιτιολογία

- Πιθανή αιτιολογία εγκεφαλικών ανωμαλιών
- Επιδημιολογική:
 - Μελέτη της κατανομής στους πληθυσμούς.
 - Η έρευνα ενοχοποιεί διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες:
 - -Εποχή γέννησης: δυσμενέστερης πρόγνωσης οι χειμερινοί μήνες
 - -Ιογενείς επιδημίες: συσχέτιση με ιογενείς λοιμώξεις
 - -Γεωγραφικό πλάτος: αύξηση της επίπτωσης πάνω από τον ισημερινό
 - -Εμβρυϊκός υποσιτισμός: ?
 - -Ασυμβατότητα Rh : ?
 - -Μητρικό στρες: ?



Υποθέσεις σχετιζόμενες με τη σχιζοφρένεια

- Βιοχημικές υποθέσεις
 - Ντοπαμινεργική υπόθεση: η σχιζοφρένεια οφείλεται σε ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο μεσομεταιχμιακό σύστημα.
 - Τειμήρια: φαρμακευτική αγωγή, αμφεταμινική ψύχωση, θεραπεία της νόσου Parkinson's.
 - Πρόσθετα τεϊμήρια: αυξημένη DA δραστηριότητα, αυξημένοι D3 & D4 υποδοχείς στο μεσομεταιχμιακό σύστημα

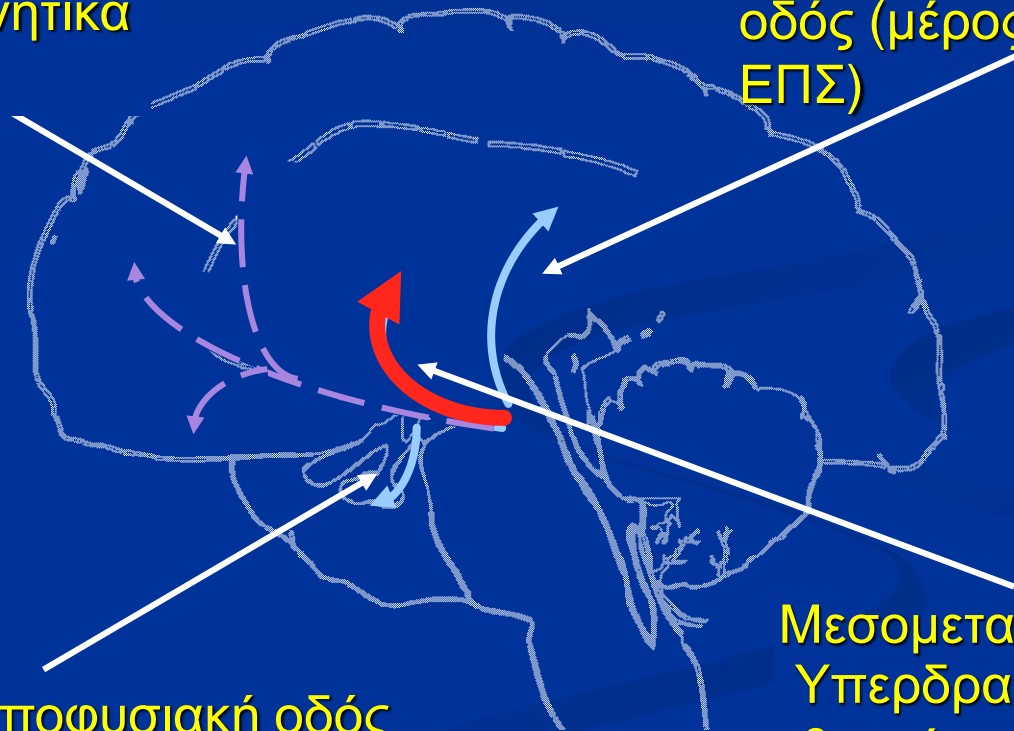
Σχιζοφρένεια

- Τειμηριωμένη φάση υπερντοπαμινεργικής δραστηριότητας
- Σχετίζεται με τα παραγωγικά συμπτώματα
- Ελέγχεται γενετικά και πυροδοτείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες.
- Η ψυχωτική εμπειρία, οδηγεί στη νέα «πραγματικότητα».
- Η ψυχωτική εμπειρία περιγράφεται ως μια νέα αισθητηριακή εμπειρία «όπως αυτή των ψυχοδραστικών ουσιών».
- Το παραλήρημα ακολουθεί πολύ αργότερα

Ντοπαμινεργική υπόθεση στη σχιζοφρένεια

Μεσοφλοιώδης οδός
Υποδραστηριότητα αρνητικά
συμπτώματα

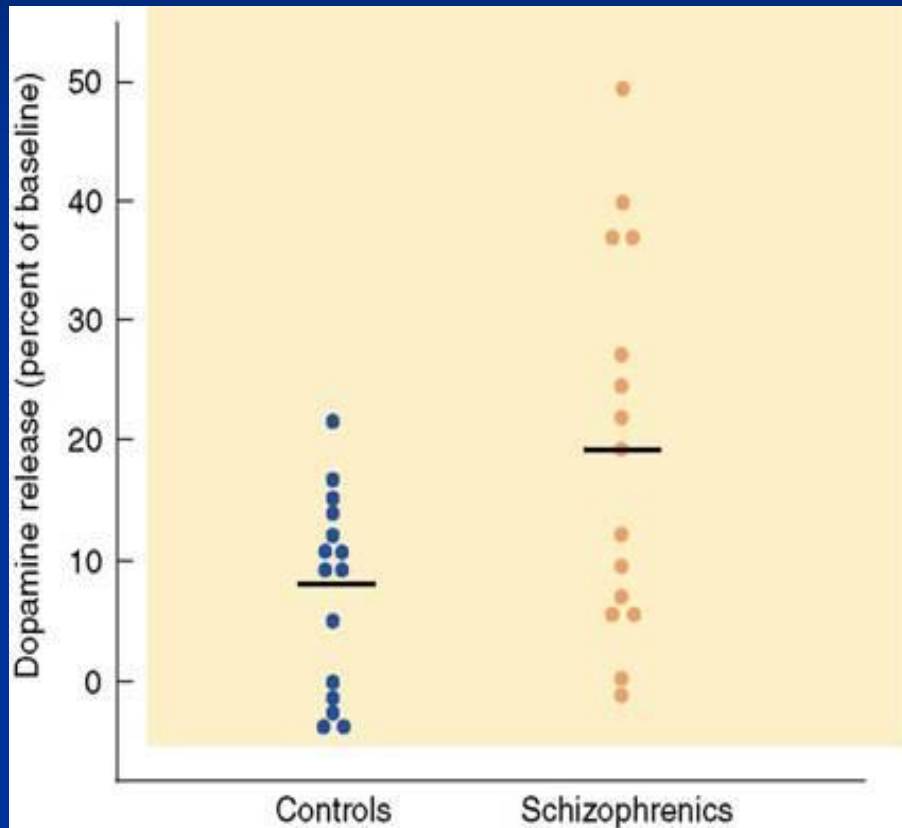
Μελανοραβδωτή
οδός (μέρος του
ΕΠΣ)



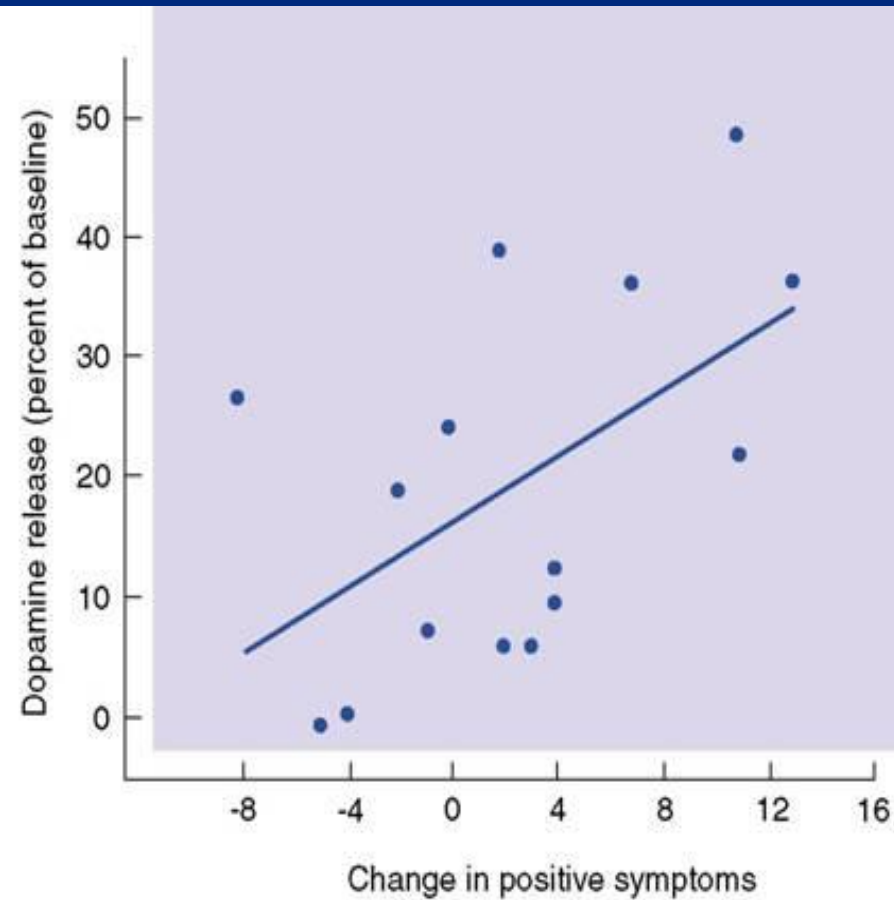
Υποθαλαμο-υποφυσιακή οδός
(Αναστέλλει την έκκριση της PRL)

Μεσομεταιχμιακή οδός
Υπερδραστηριότητα
θετικά συμπτώματα

Απελευθέρωση ντοπαμίνης και συμπτωματολογία

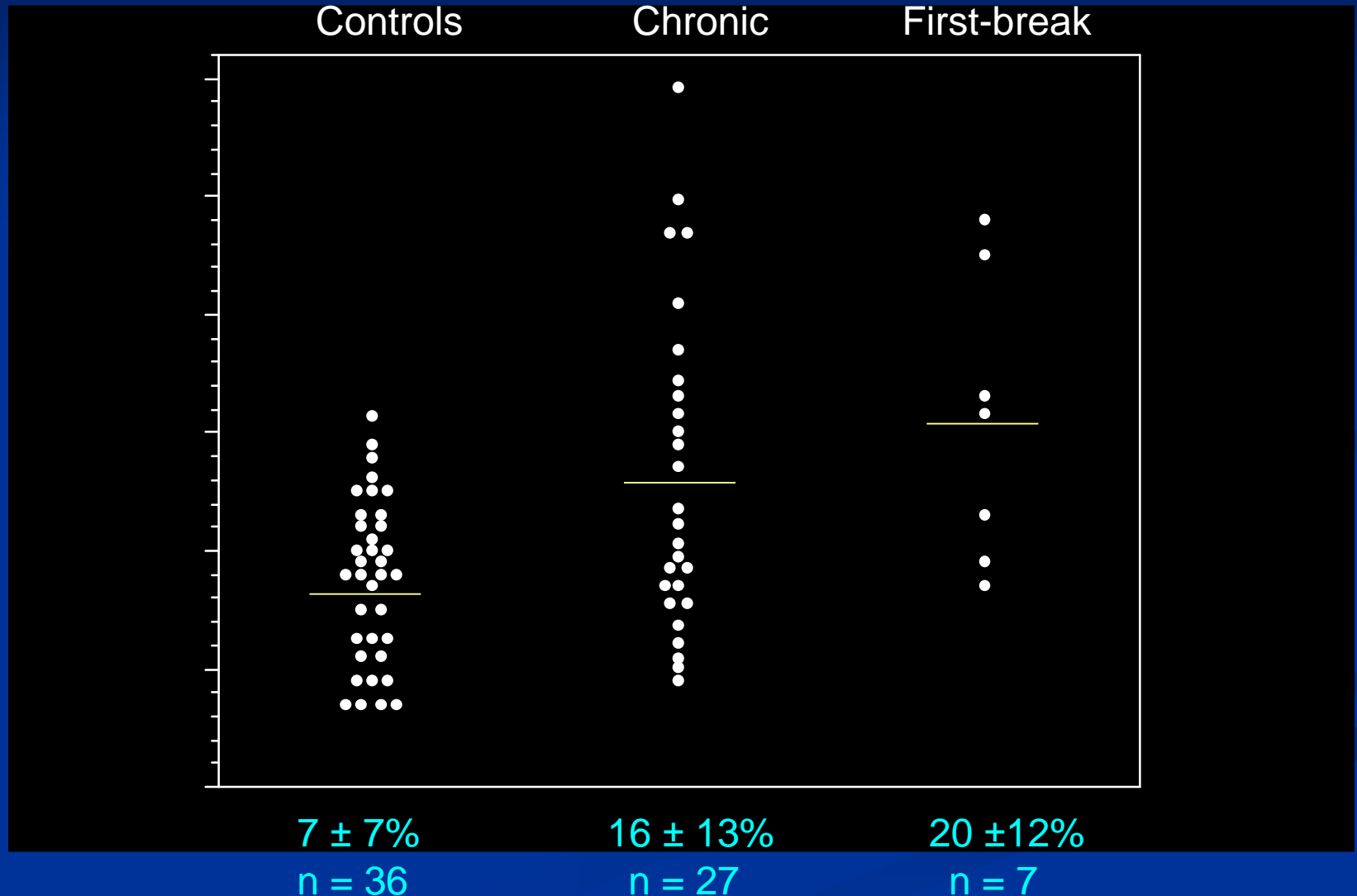


(a)

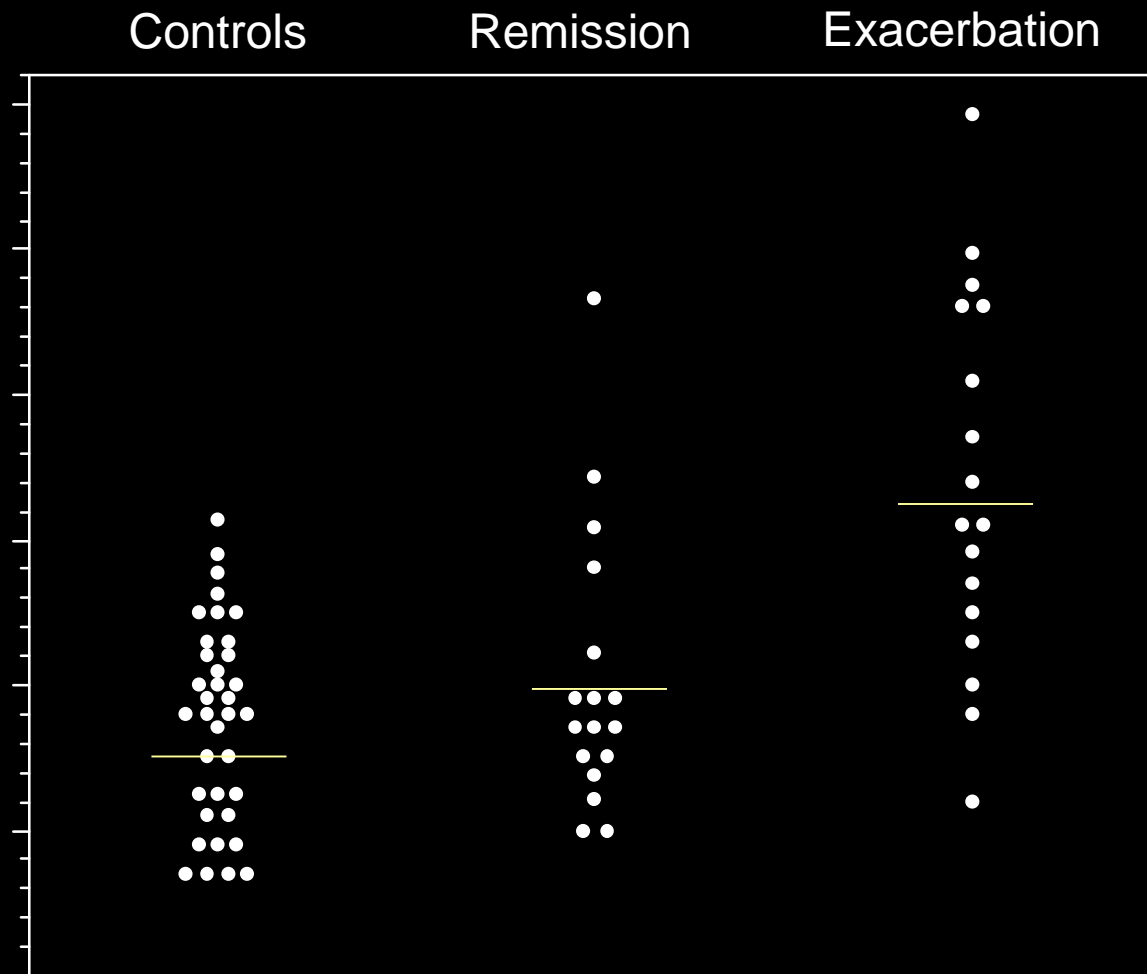


(b)

Απελευθέρωση της DA με αμφεταμίνες σε υγιείς, χρονίους και πρώτου επεισοδίου σχιζοφρενείς



Απελευθέρωση DA με αμφεταμίνες σε υγιείς, ασθενείς με ύφεση και ασθενείς με οξεία υποτροπή

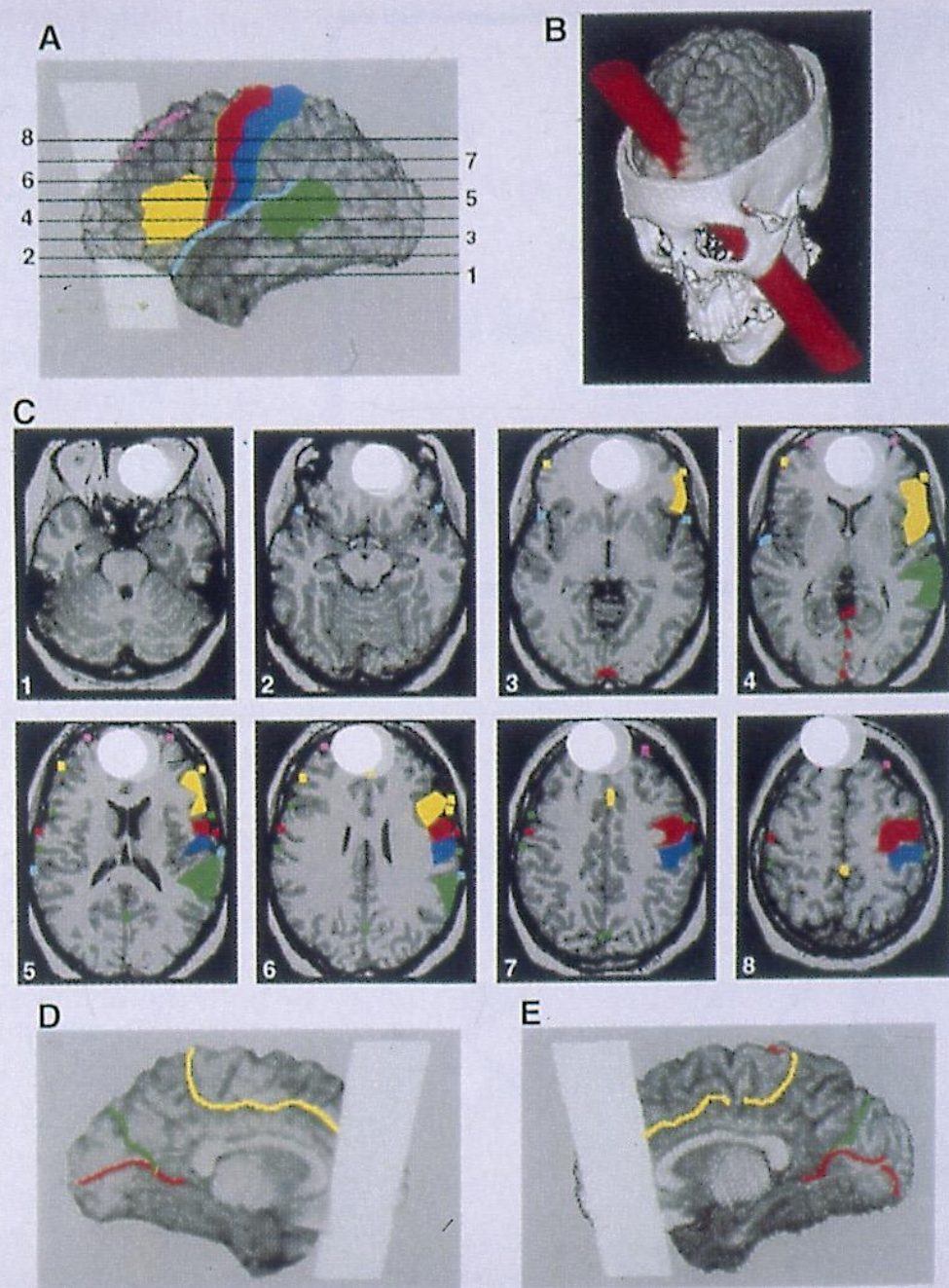


7 ± 7%
n = 36

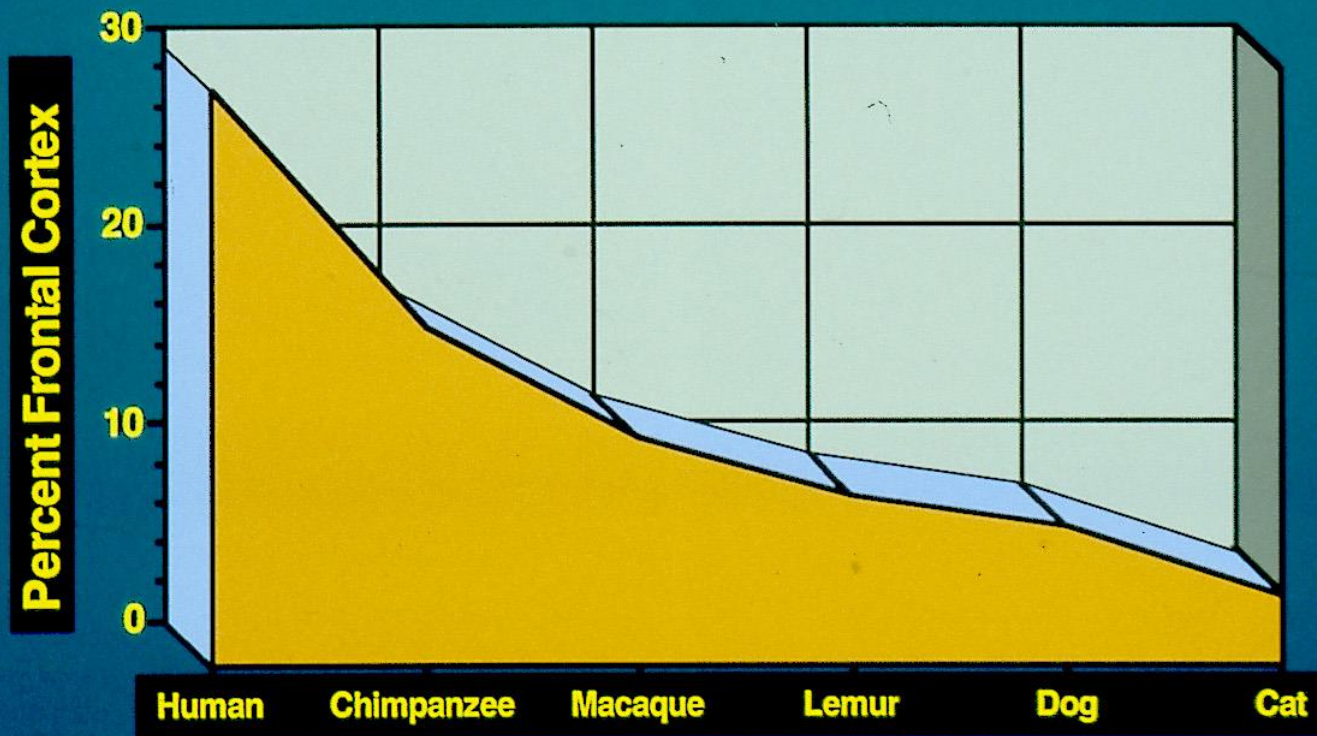
10 ± 9%
n = 17

23 ± 13%
n = 17

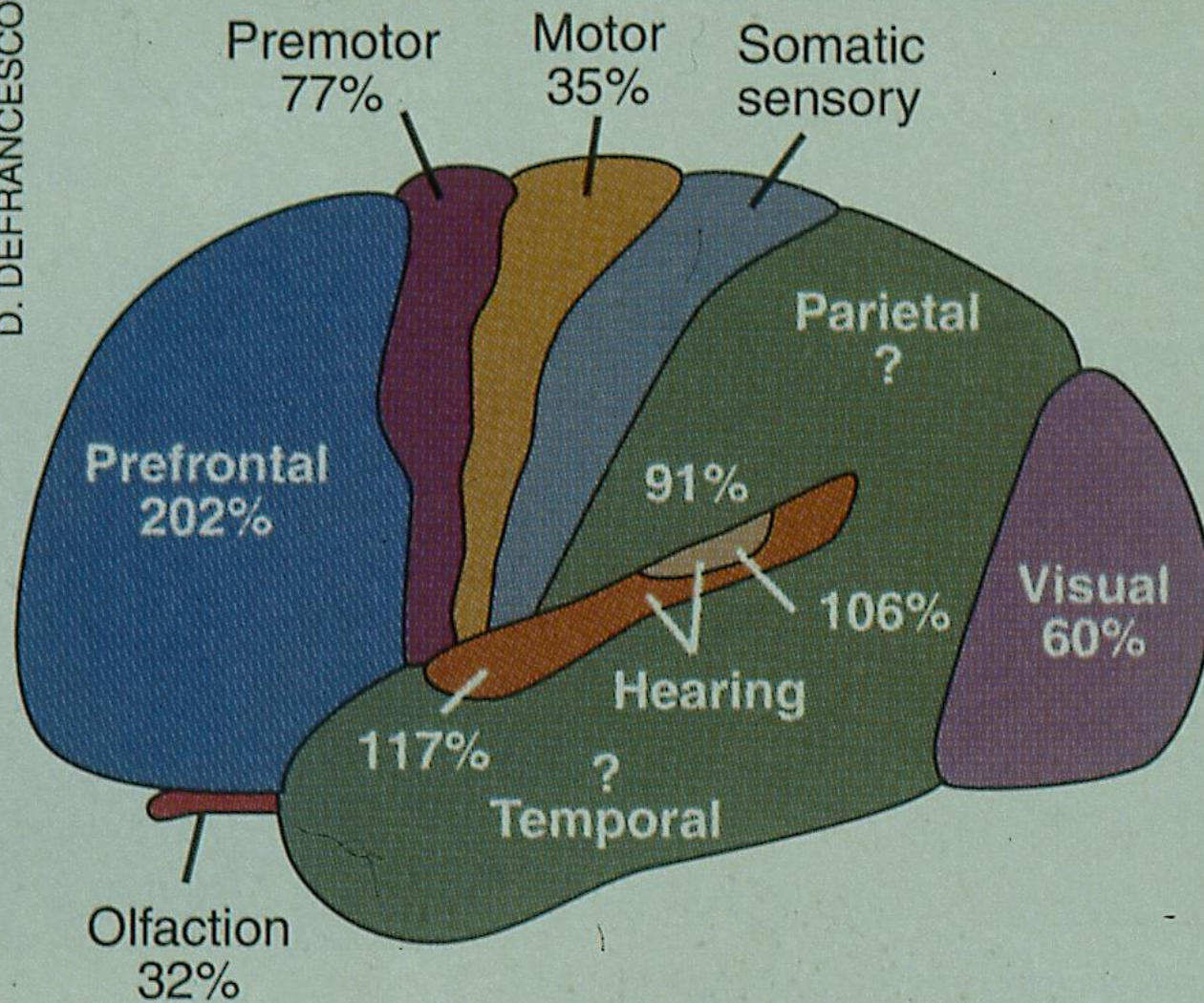
Fig. 5. Normal brain fitted with the five possible rods. The best rod is highlighted in solid white [except for **(B)**, where it is shown in red]. The areas spared by the iron are highlighted in color: Broca, yellow; motor, red; somatosensory, green; Wernicke, blue. **(A)** Lateral view of the brain. Numbered black lines correspond to levels of the brain section shown in **(C)**. **(D and E)** Medical view of left and right hemispheres, respectively, with the rod shown in white.



Percentage of Cortex Occupied by Prefrontal Cortex in Different Species



D. DEFRANCESCO



Reorganization. Sizes of regions of the human brain compared with equivalent regions of the brains of other primates scaled to match the human brain in total size.

Διπλή επίδραση της DA στη σχιζοφρένεια

Έλλειμμα στην DA
προμετωπιαία

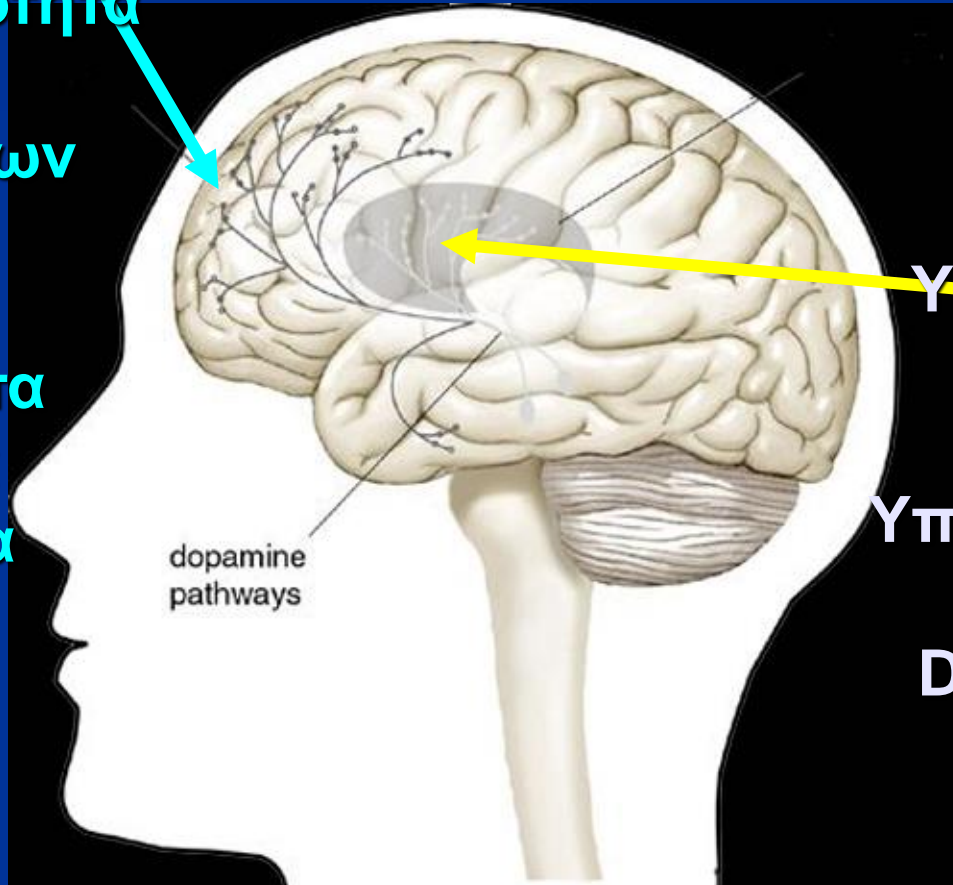


Υποδραστηριότητα
των

D1 υποδοχέων



Αρνητικά
συμπτώματα
γνωσιακά
ελλείμματα



Αύξηση της
Υποφλοιώδους
DA

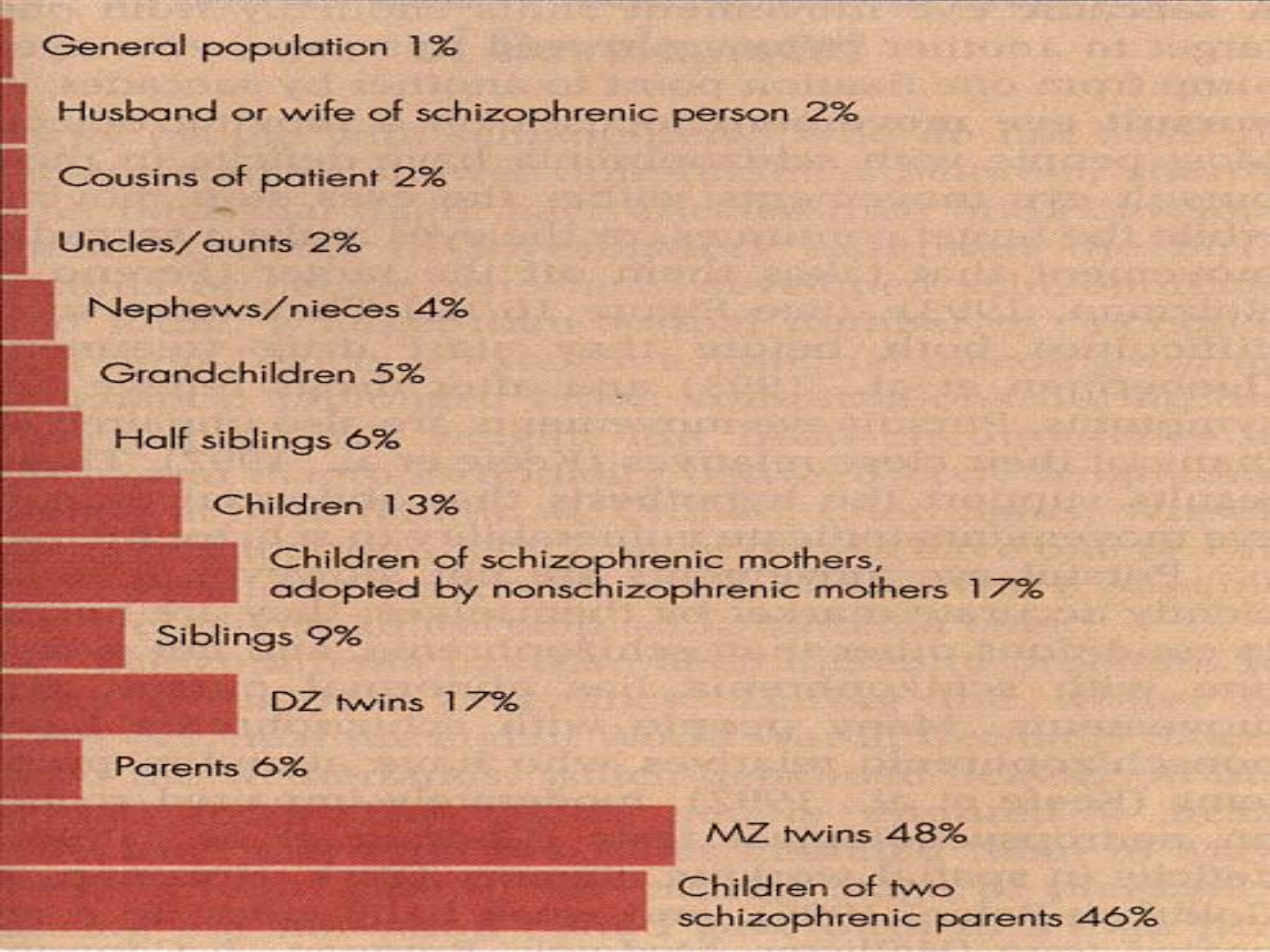


Υπερδραστηριότητα των
D2 υποδοχέων



Θετικά
συμπτώματα

Γενετική υπόθεση της σχιζοφρένειας



General population 1%

Husband or wife of schizophrenic person 2%

Cousins of patient 2%

Uncles/aunts 2%

Nephews/nieces 4%

Grandchildren 5%

Half siblings 6%

Children 13%

Children of schizophrenic mothers,
adopted by nonschizophrenic mothers 17%

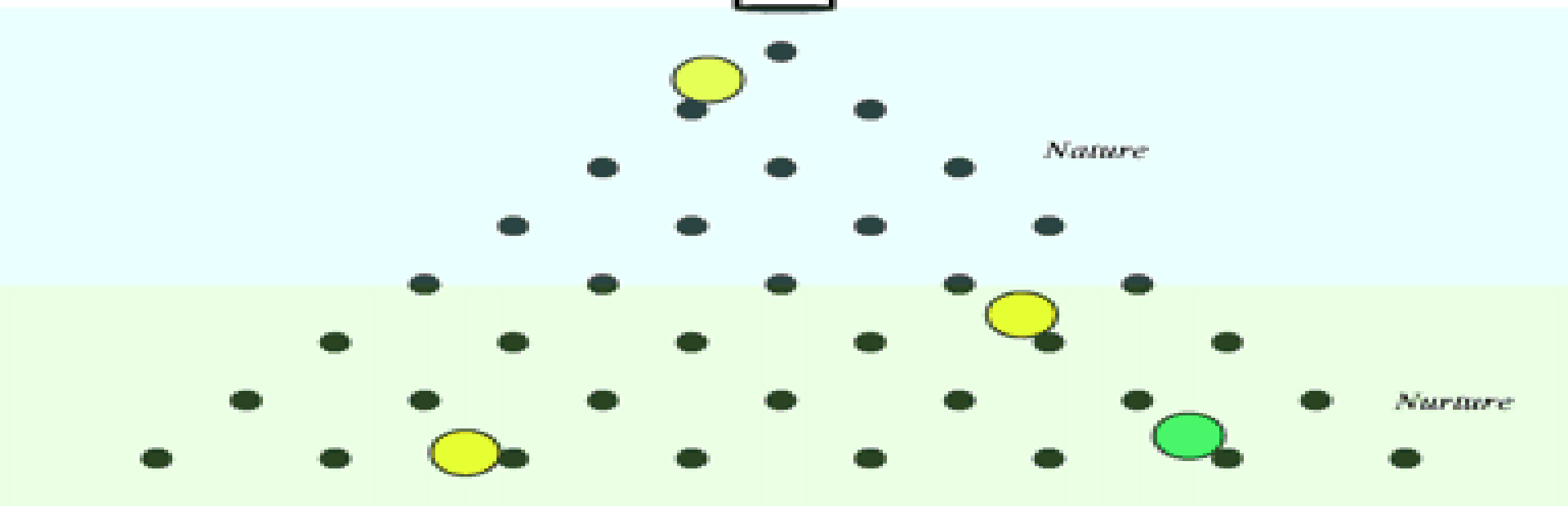
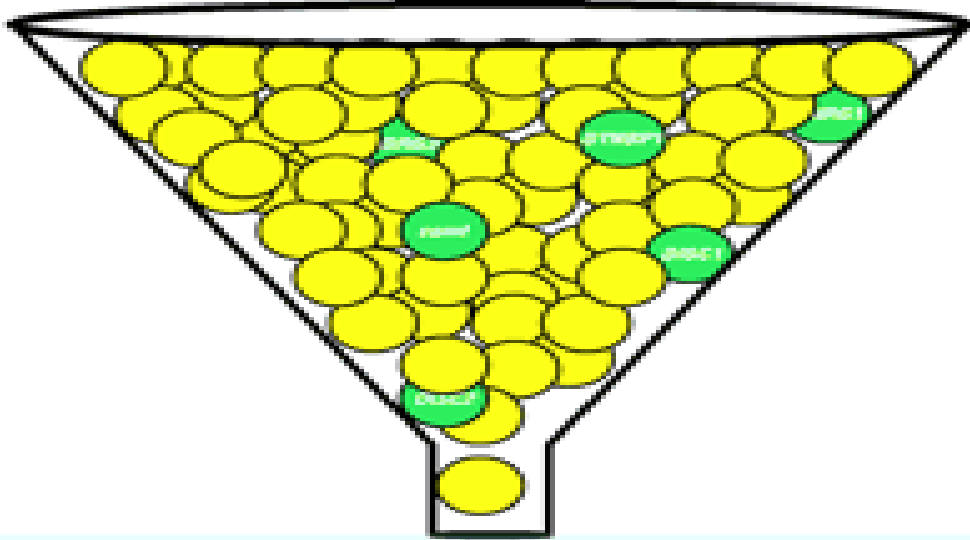
Siblings 9%

DZ twins 17%

Parents 6%

MZ twins 48%

Children of two
schizophrenic parents 46%



Normal (99%)

Schizophrenic (1%)

Γονίδια

- Γονίδια διασσκορπισμένα σε όλα πλην 8 χρωμοσωμάτων έχουν ενοχοποιηθεί για τη σχιζοφρένεια
- Πιο σημαντικά:
 - Neuregulin 1: NMDA, GABA, & Ach υποδοχείς
 - Dysbindin: συναπτική πλαστικότητα
 - Catechol-O-methyl transferase: Μεταβολισμός της DA
 - G72: ρυθμίζει τη γλουταματεργική δραστηριότητα
 - Λοιπά: μυελίνωση, λειτουργία γλοίας
- Πατρική ηλικία: περισσότερες κυτταριές αποκλείσεις στο σπέρμα



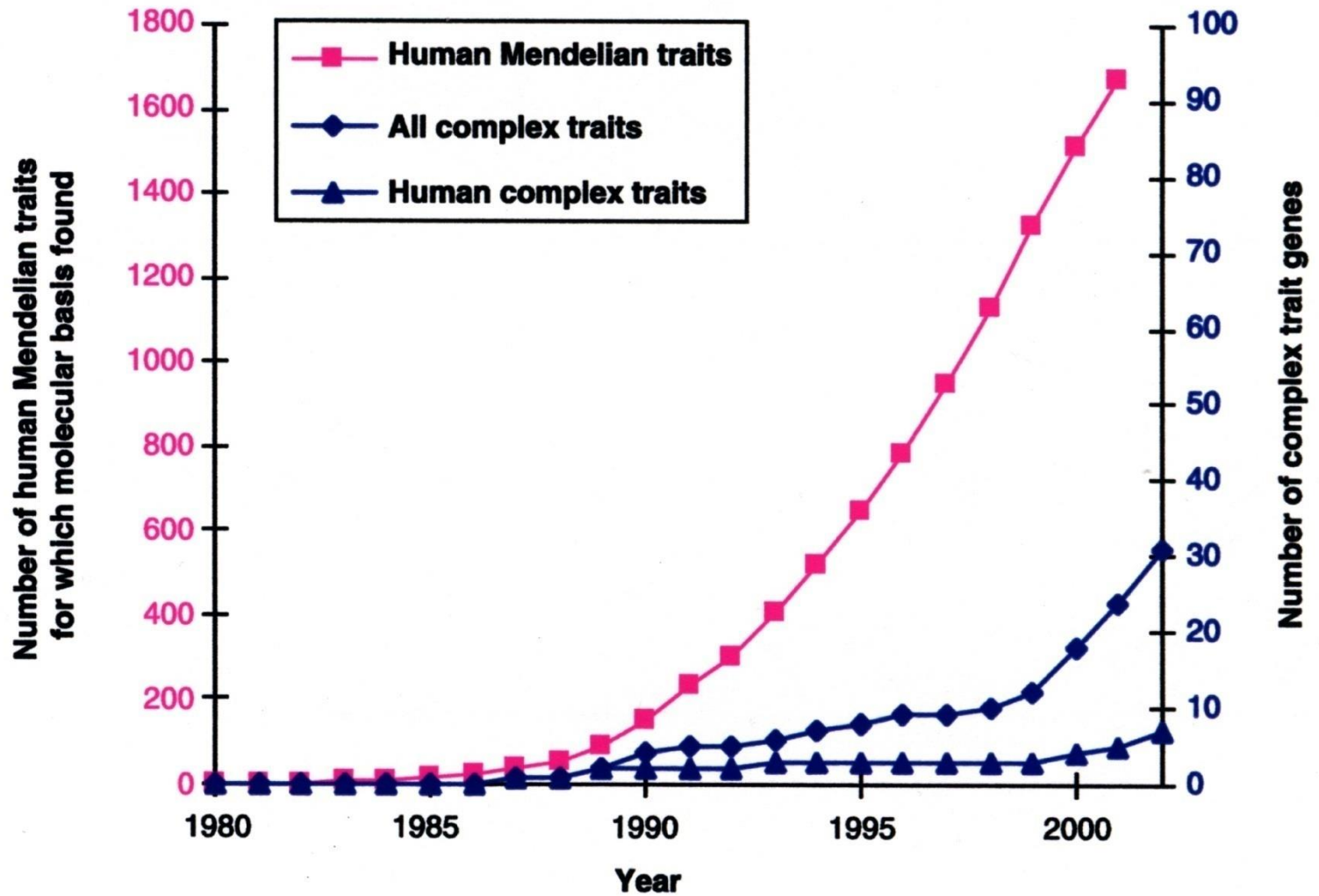
Αιτίες της διακύμανσης

- Η επίπτωση των πιθανών υπευθύνων γονιδίων της σχιζοφρένειας κυμαίνονται μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων ταξινομούμενα από “το στοιχείο της γεωγραφικής απόστασης”

Χρησιμοποιώντας γενετικούς ιχνηθέτες (**Gene chips**) για την ανάλυση **7,700** γονιδίων των μετωπιαίων λοβών 16 αποβιωσάντων σχιζοφρενών,

βρέθηκε ότι 70 γονίδια έδειξαν παθολογική λειτουργία , ένα από αυτά το, **RGS4**, ήταν παθολογικό σε όλα τα δείγματα.

Αυτό το γονίδιο εμπλέκεται στην γενετική μετάλλαξη της **G-protein**

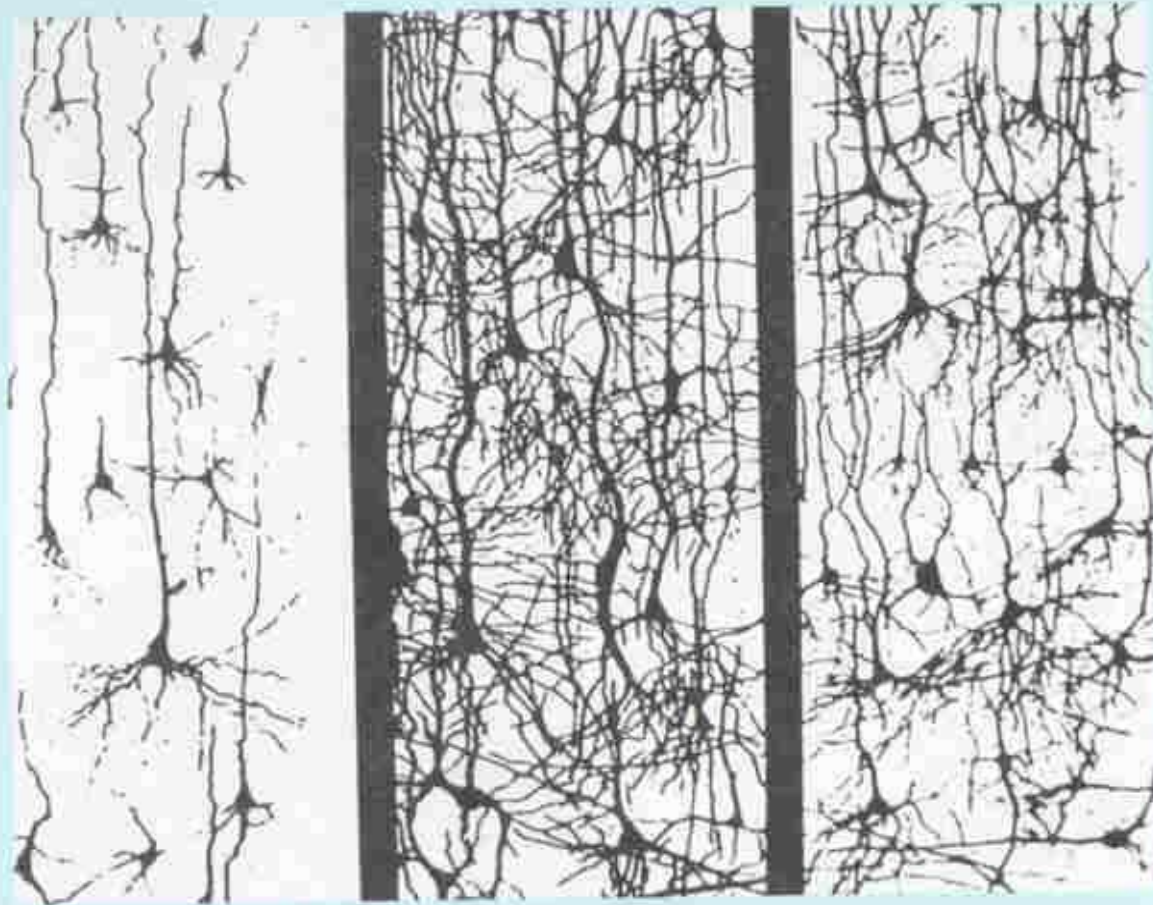


Νευροειφυλιστική υπόθεση της σχιζοφρένειας

At Birth

6 Years Old

14 Years Old



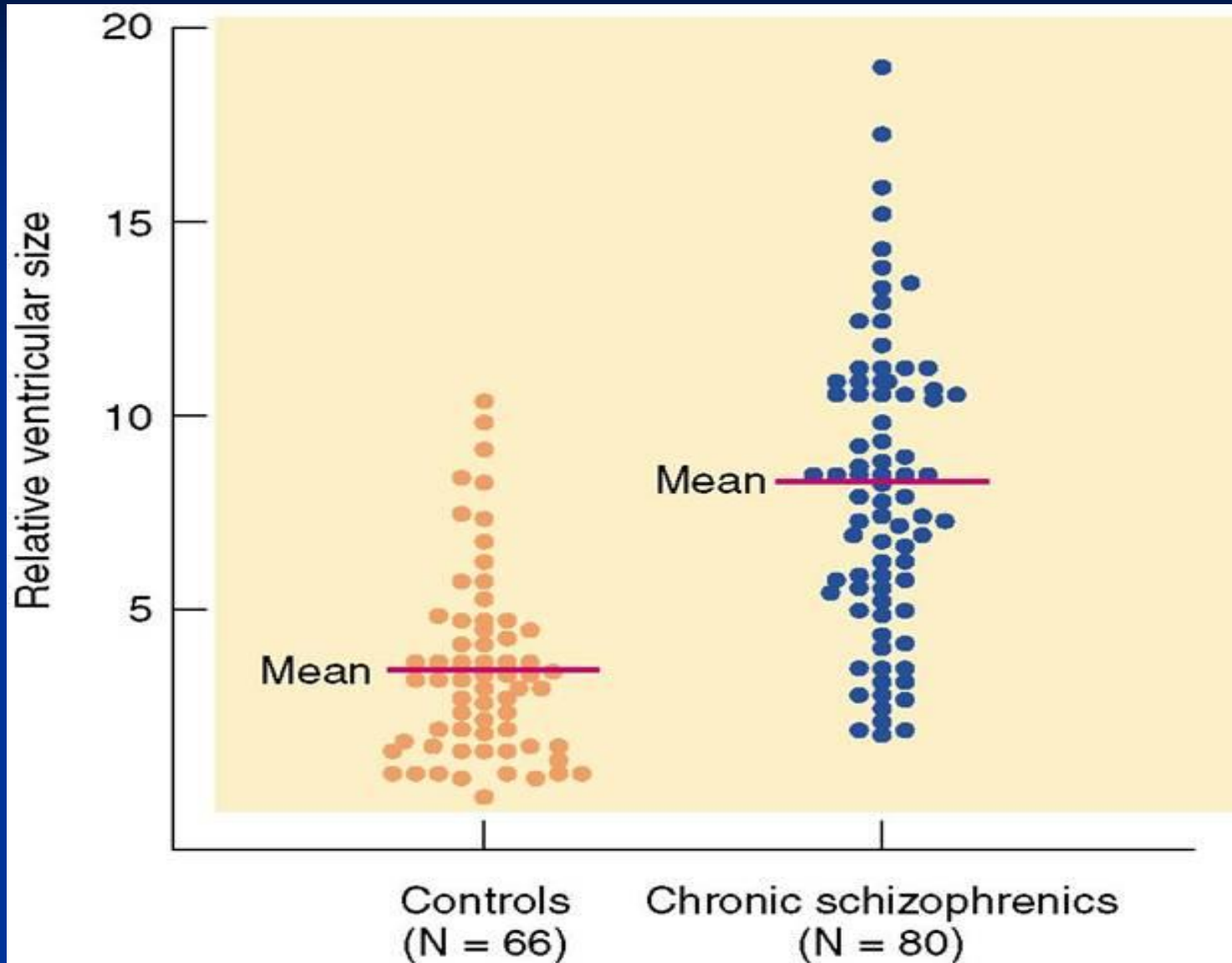
SYNAPTIC DENSITY: Synapses are created with astonishing speed in the first three years of life. For the rest of the first decade, children's brains have twice as many synapses as adults' brains.

Drawings supplied by H.T. Chugani.

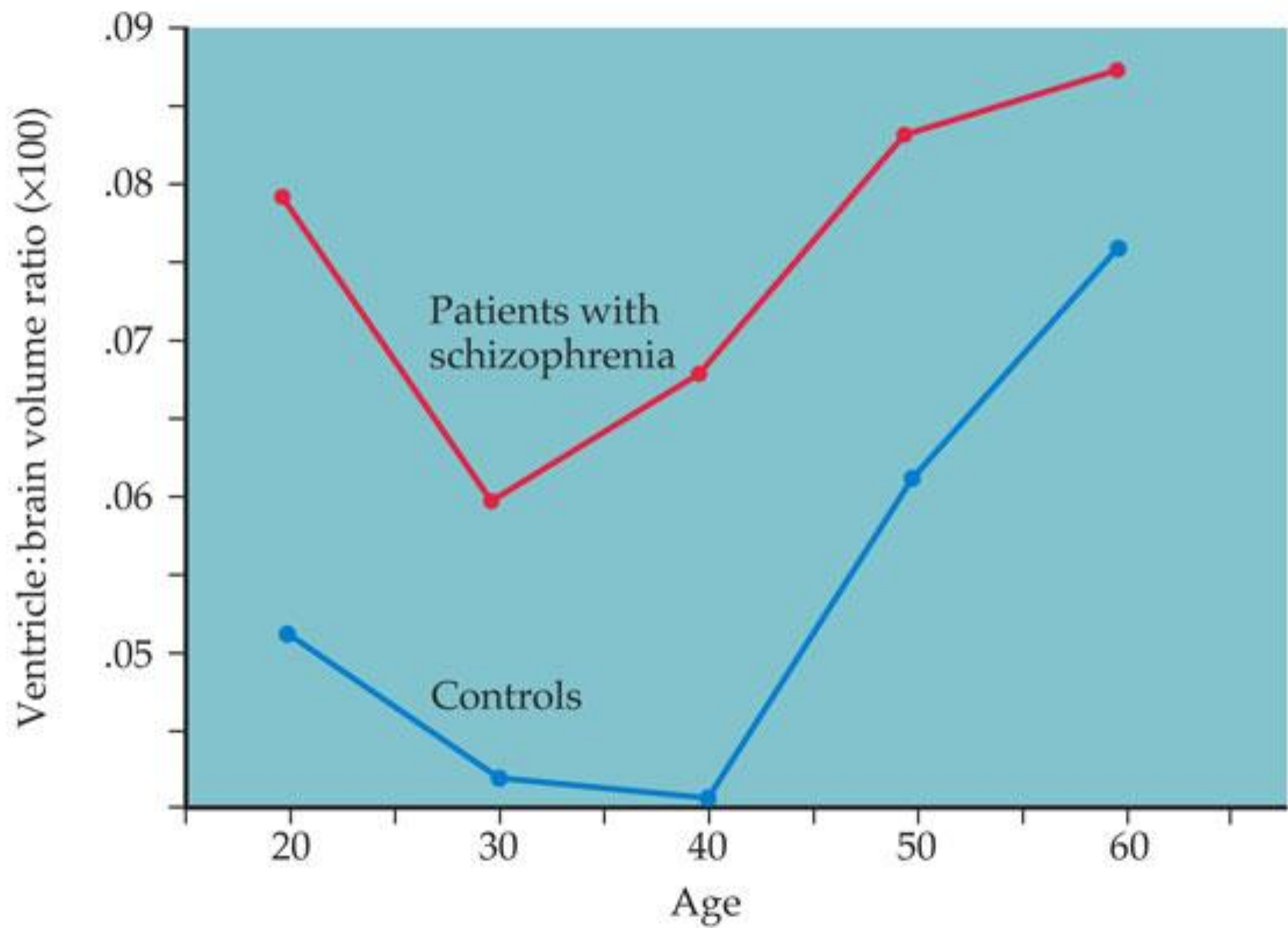
■ Σχιζοφρένεια

- Απονευρωτική διαδικασία ή αιφνίδια απώλεια κυττάρων;
- Woods (1998) βρήκε ότι υφίσταται απότομη κυτταρική απώλεια κατά την όψιμη εφηβεία. Η σχιζοφρένεια δεν είναι σταδιακή εκφυλιστική νόσος όπως οι νόσοι Parkinson's & Alzheimer's.

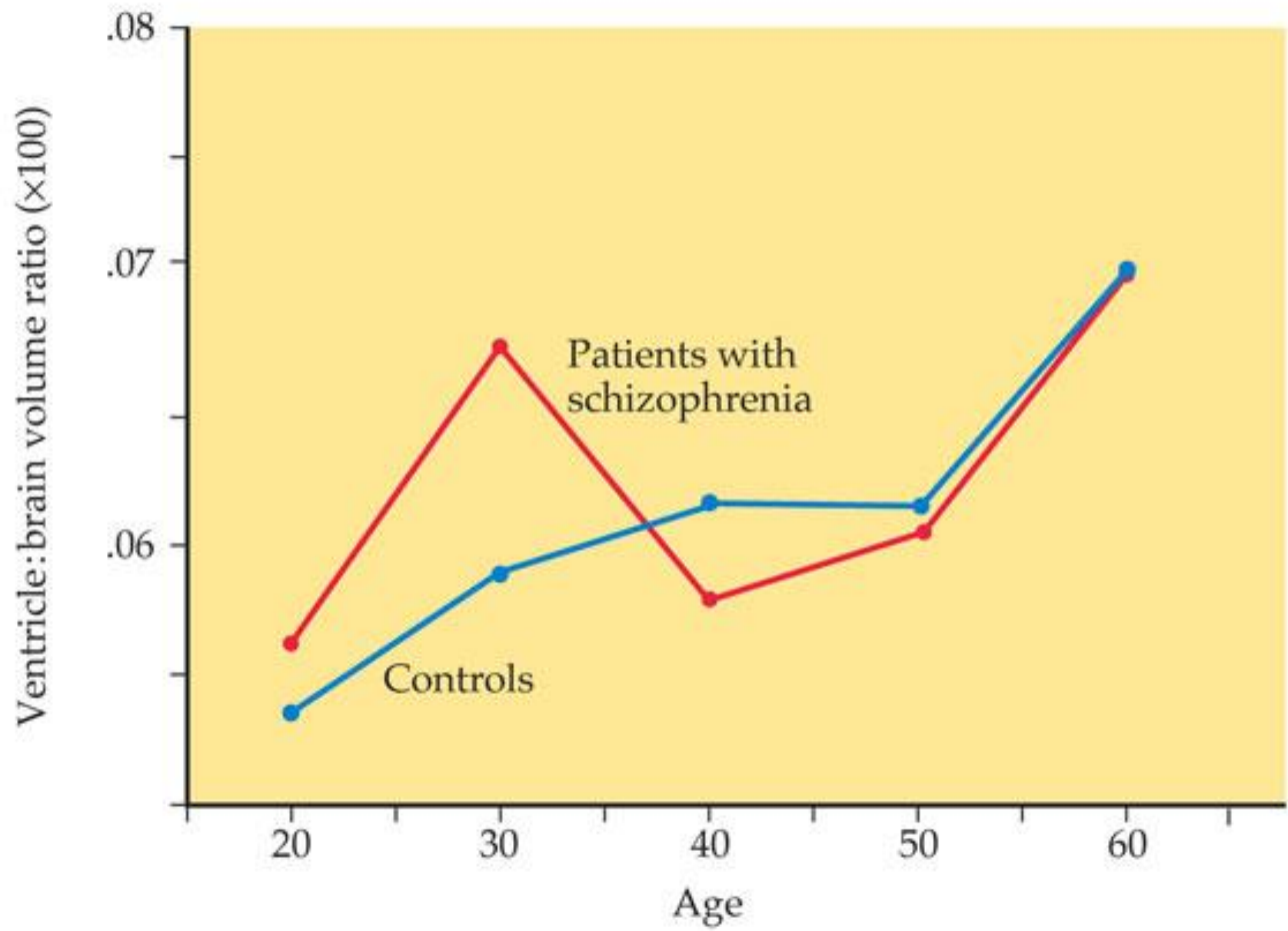
Μεταβολή του εύρους των κοιλιών

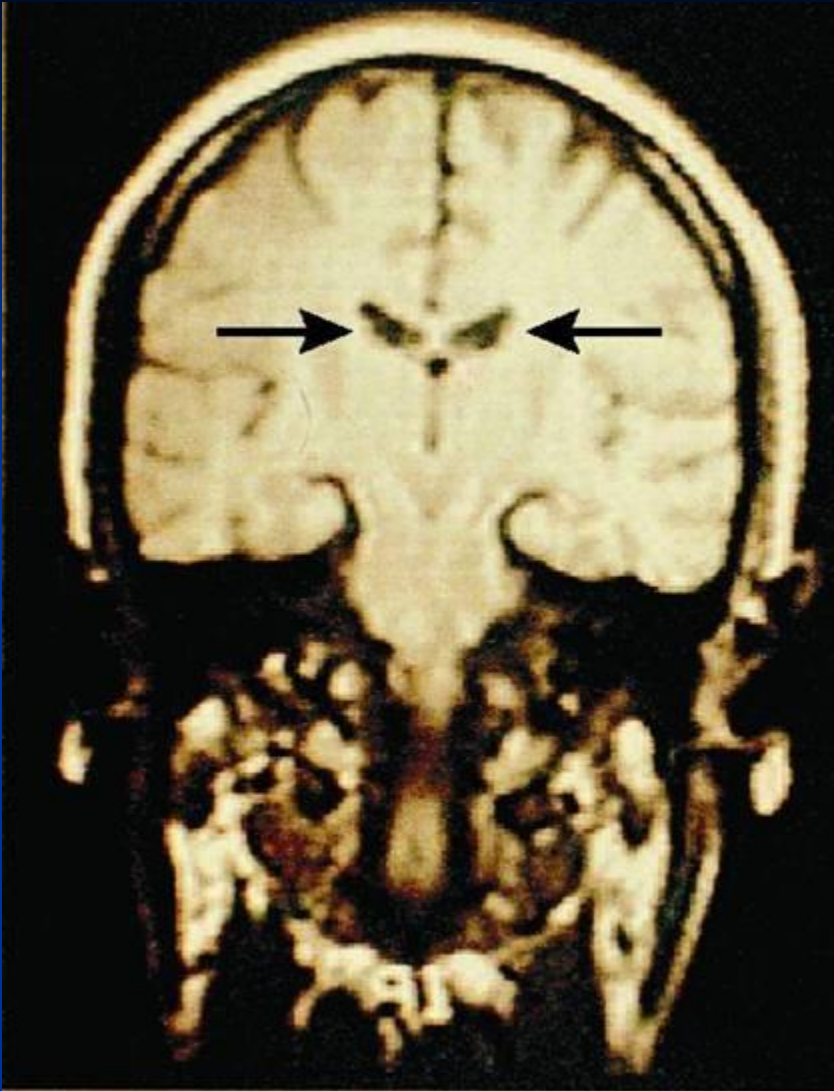


(a) Males

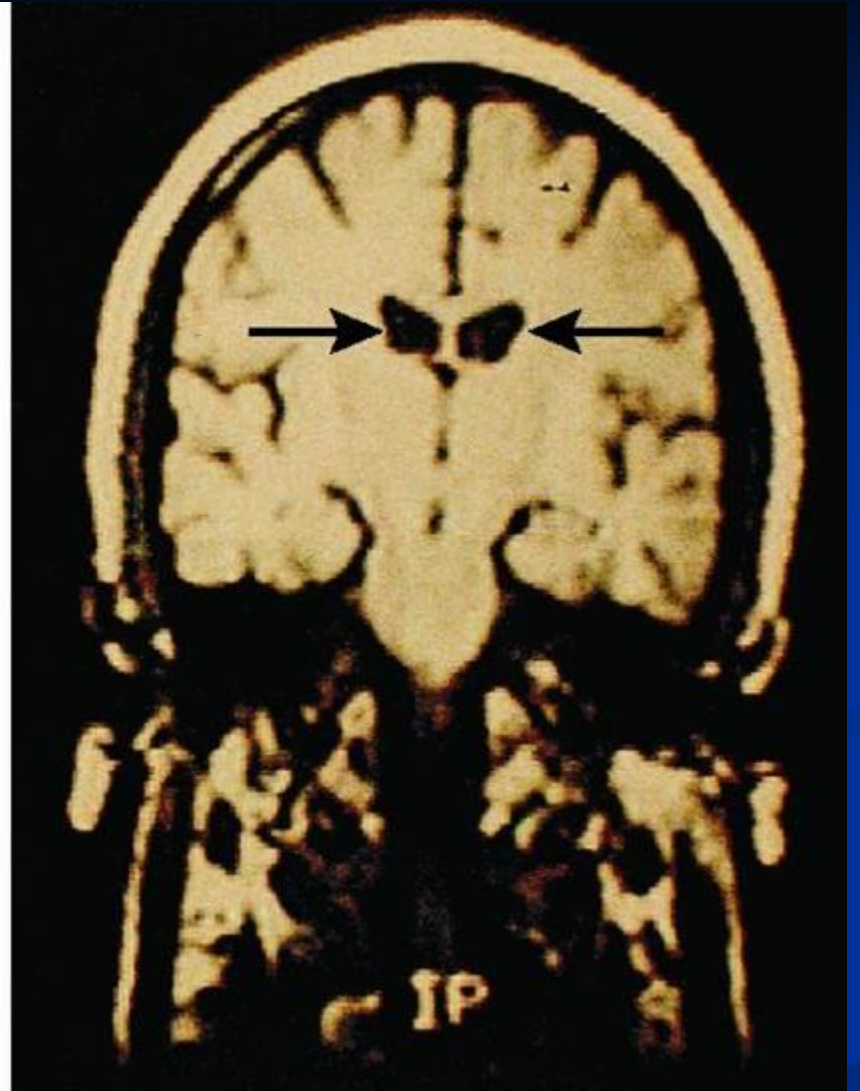


(b) Females



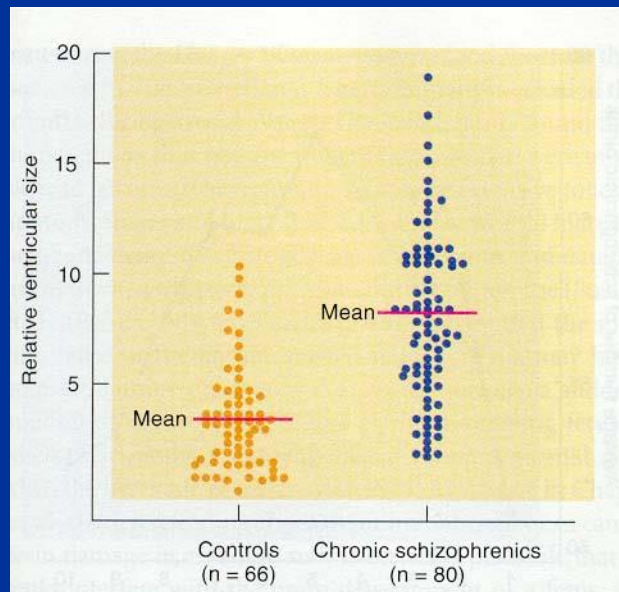


(a)

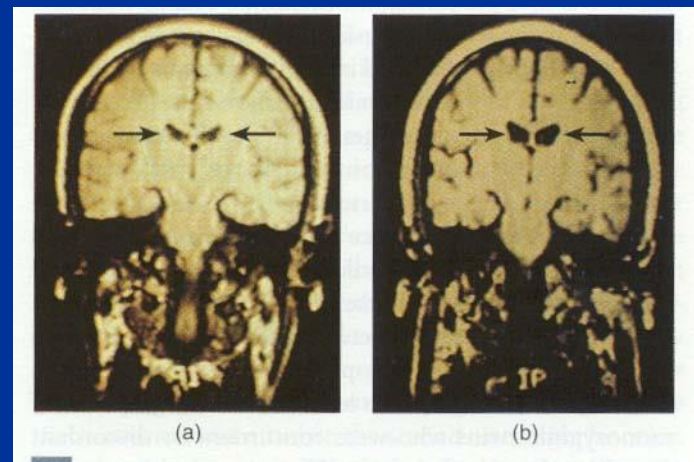


(b)

Ανατομικά ευρήματα της σχιζοφρένειας. Το διευρυσμένο κοιλιακό σύστημα υποδηλώνει νευροεκφύλιση αλλά δεν είναι μοναδικό για τη σχιζοφρένεια. Είναι πιο συνήθης στις χρόνιες περιπτώσεις και εκεί που κυριαρχούν τα αρνητικά συμπτώματα.



CONTROLS SCHIZO.

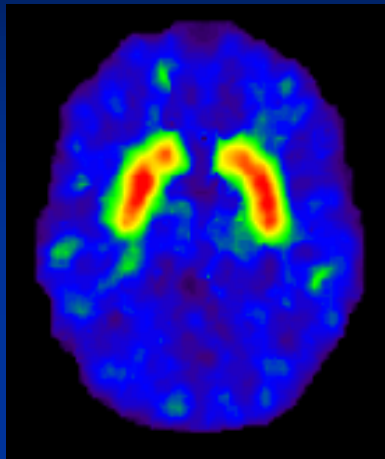


Μονοζυγωτικοί δίδυμοι

CARLSON, 518, 521

DA Receptors and the Response to Methylphenidate (MP)

High DA receptor

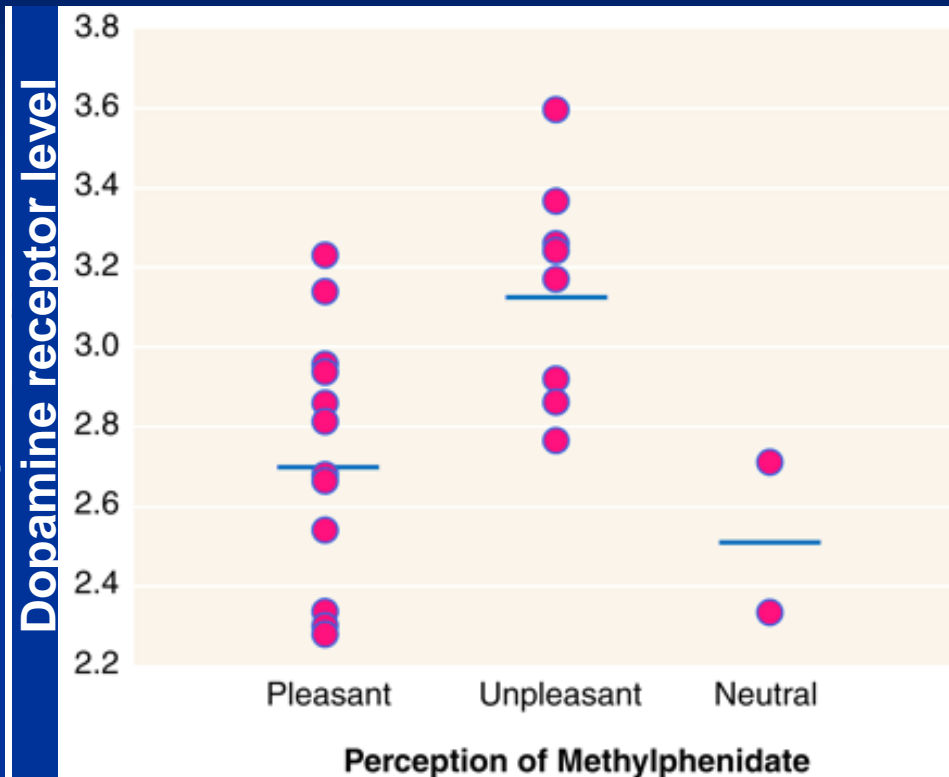
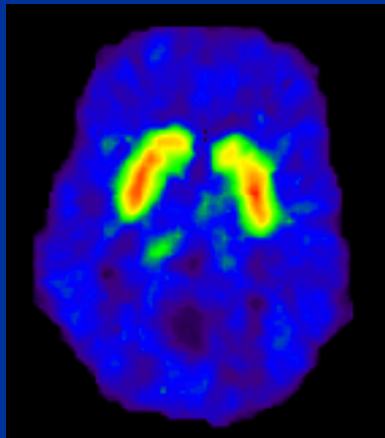


Υψηλό



Χαμηλό

Low DA receptor

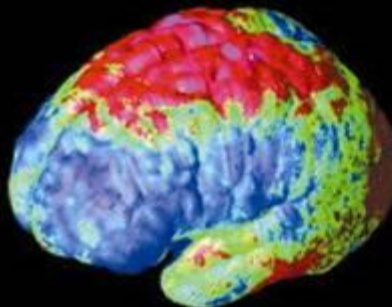
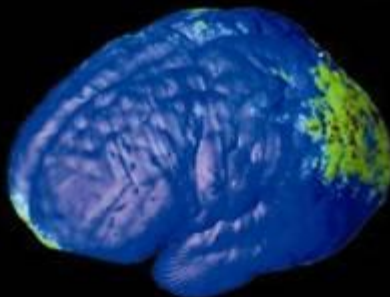
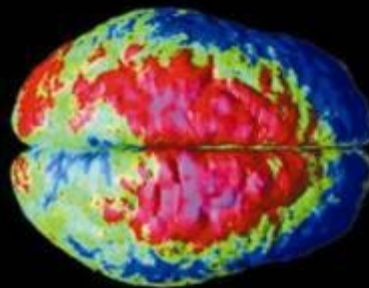
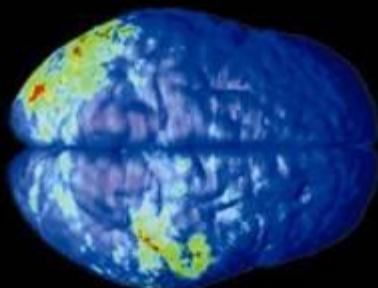
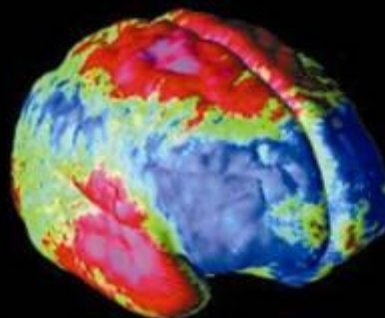
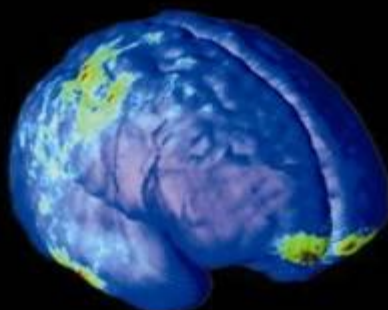


Άνθρωποι με χαμηλά επίπεδα υποδοχέων DA βρήκαν τη μεθυλφαινιδάτη ευχάριστη εμπειρία ενώ με υψηλά δυσάρεστη

Rate of gray matter loss

Normal adolescents

Schizophrenic subjects



Average annual loss

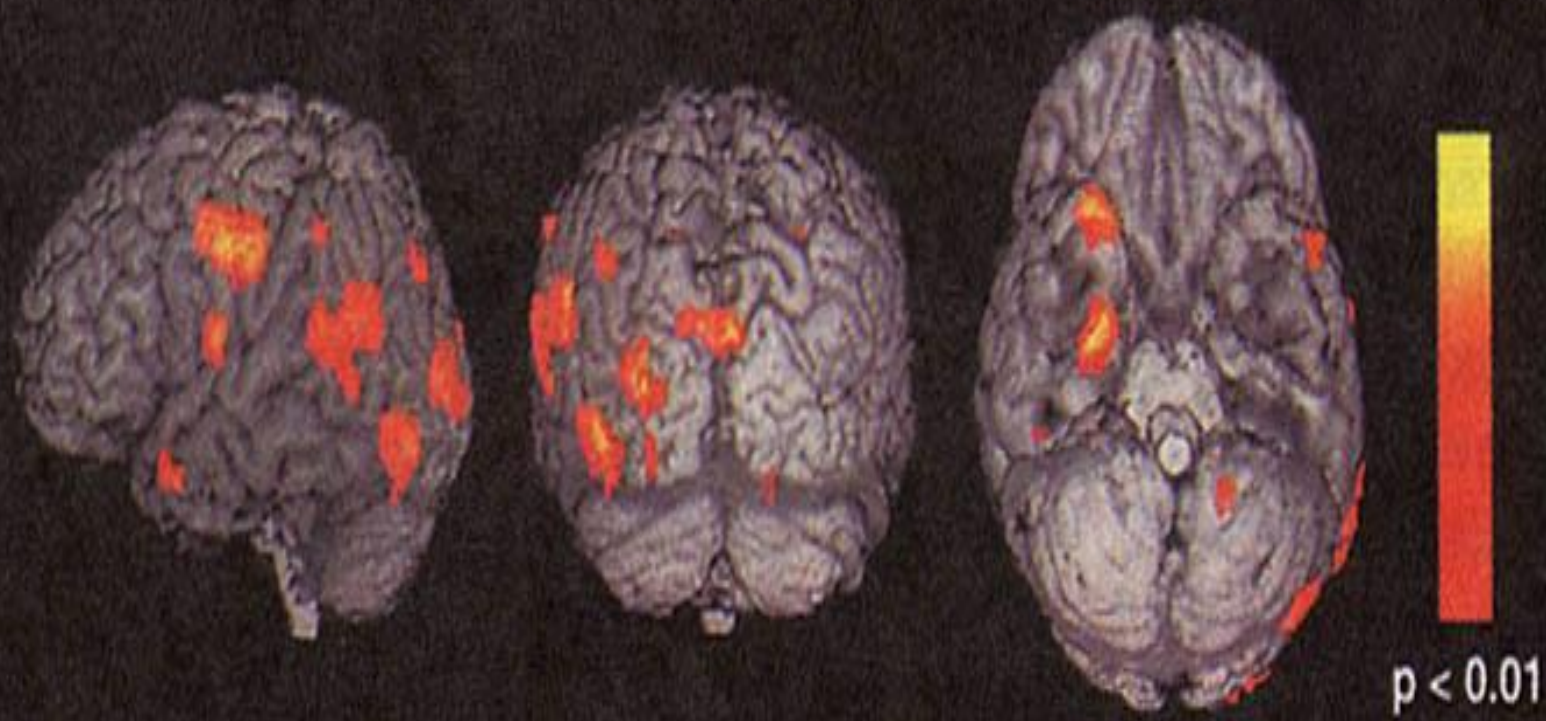


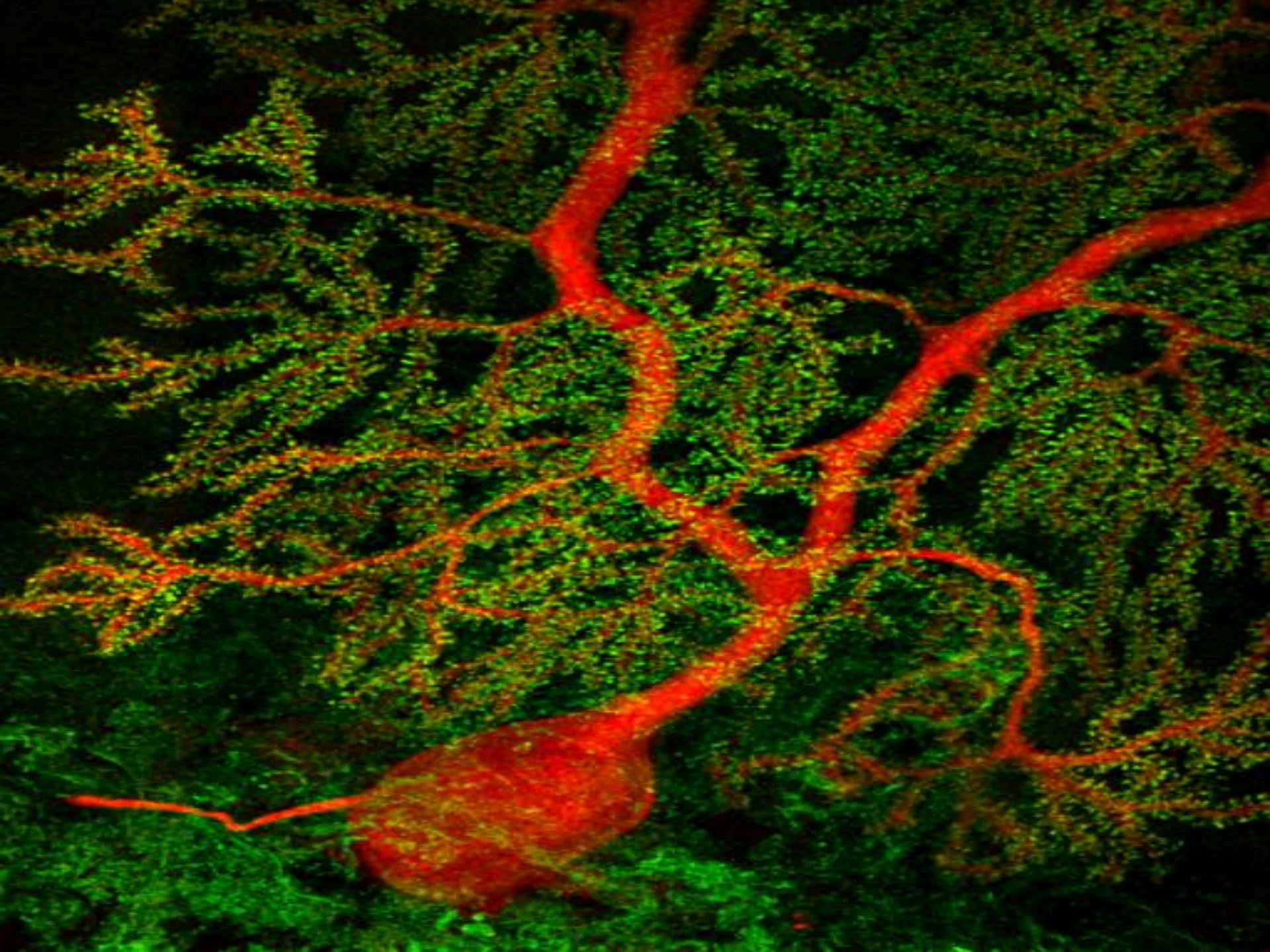
Αντίλογος

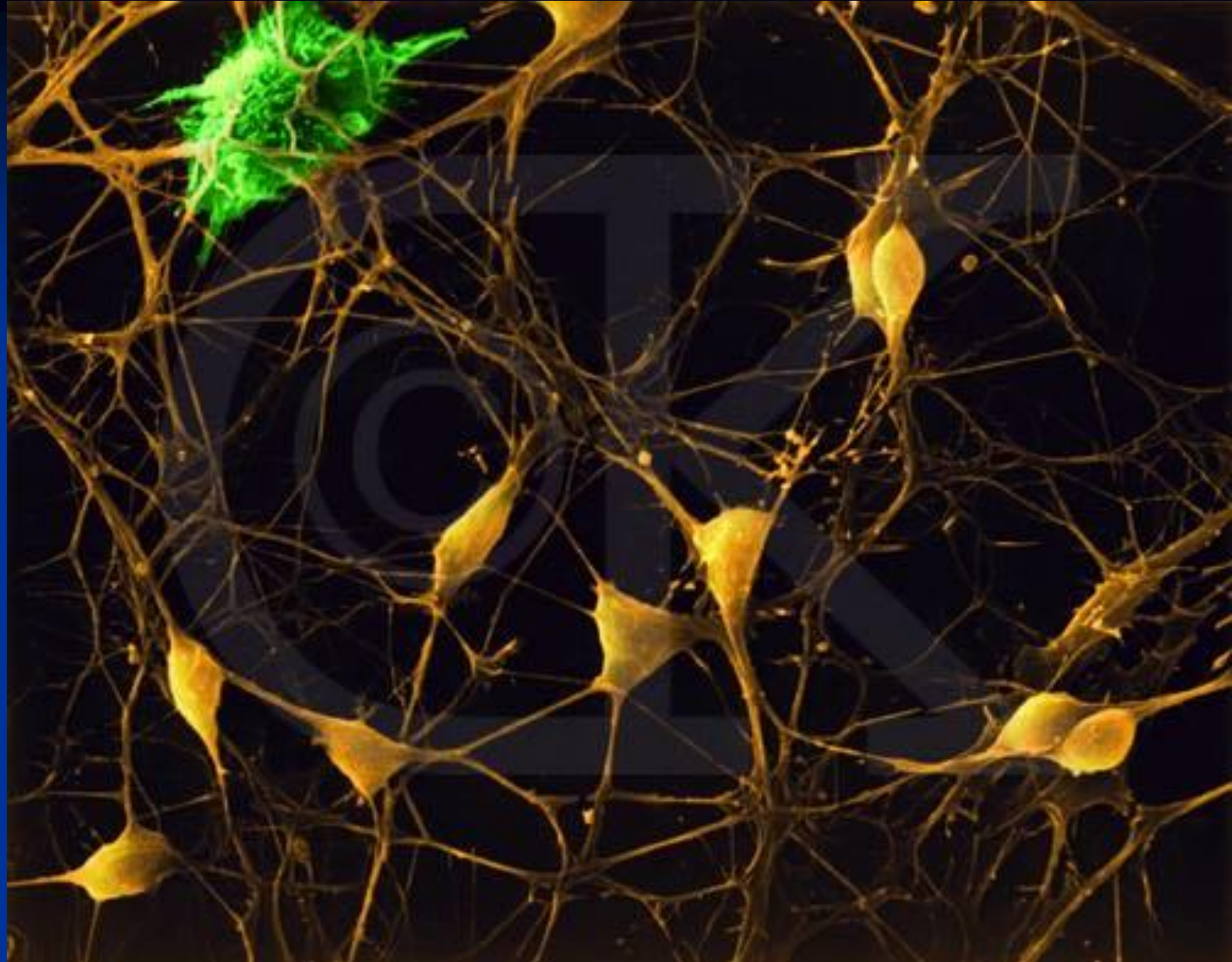
- Δεν φαίνεται να εμπλέκεται κυτταρικός θάνατος και γλοίωση (υποκατάσταση του νευρικού ιστού από γλοία).
- Φαίνεται να υφίσταται απώλεια δένδριτών. Οι περιοχές της ιστικής απώλειας σχετίζονται με τα συμπτώματα (π.χ. οι κροταφικοί λοβοί με τις ακουστικές ψευδαισθήσεις).
- Ο μετωπιαίος φλοιός φαίνεται ότι εμπλέκεται σε όλες τις περιπτώσεις των σχιζοφρενών (hypofrontality).
- Η υποδραστηριότητα του μετωπιαίου φλοιού (Hypofrontality- που οφείλεται σε μείωση των όγκων των κυττάρων στον προσθιοπλάγιο μετωπιαίο φλοιό) σχετίζεται με τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας)

- Η hypofrontality επίσης οδηγεί σε αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο μεσομεταιχμιακό σύστημα η οποία σχετίζεται με τα παραγωγικά συμπτώματα.
- Η ντοπαμινεργική υπόθεση υποθέτει ότι η υποδραστηριότητα του μετωπιαίου φλοιού οδηγεί σε διακοπή της φυσιολογικής γλουταματεργικής δραστηριότητας από τον μετωπιαίο φλοιό στο μεσομεταιχμιακό σύστημα.
- Οι NMDA δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν επειδή ενδεχομένως να προκαλούσαν σπασμούς, αλλά η γλυκίνη θα μπορούσε να είναι επίσης αποτελεσματική αφού είναι επίσης NMDA αγωνιστής. Πολλές μελέτες δείχνουν καλά αποτελέσματα με την παρέμβαση αυτή στα αρνητικά συμπτώματα

Διάχυτη εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια ακουστικών ψευδαισθήσεων





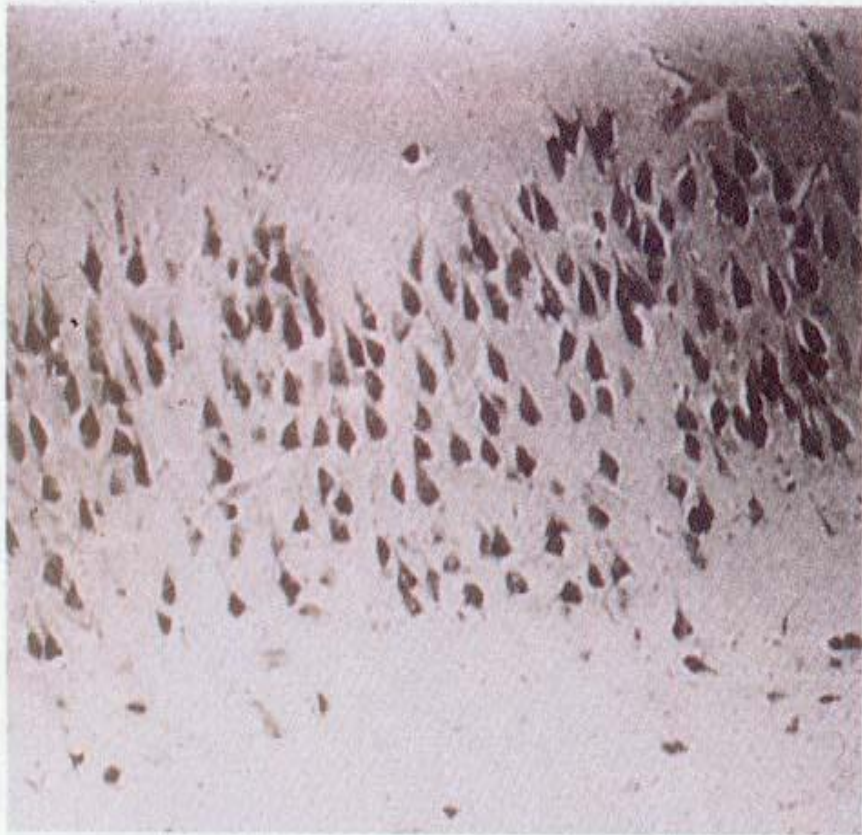


Σε κάποιους χρόνιους σχιζοφρενείς διαταράσσεται η κυτταρική αρχιτεκτονική του ιπποκάμπου

CONTROL

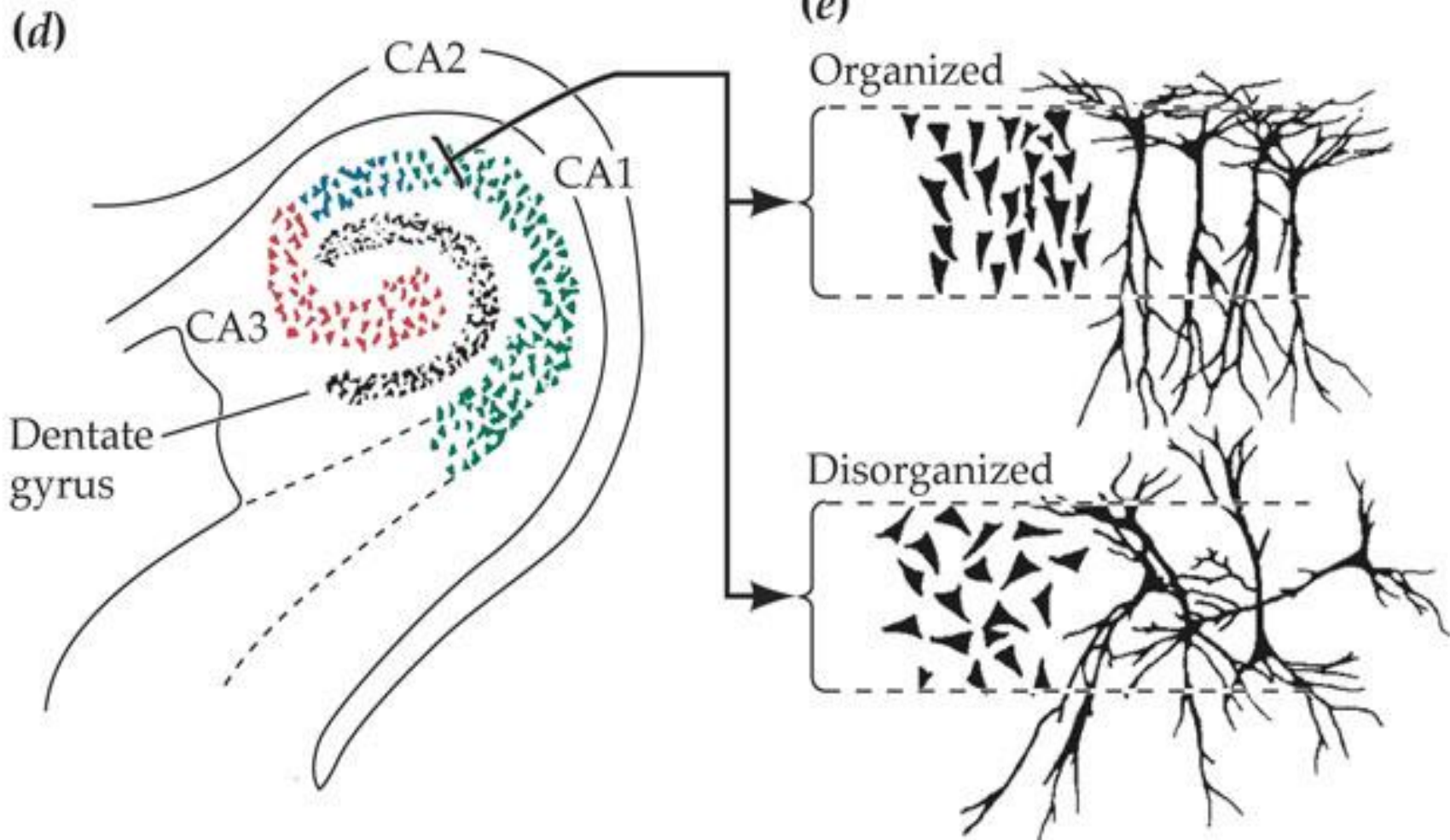
SCHIZOPHRENIC

(f) Normal control

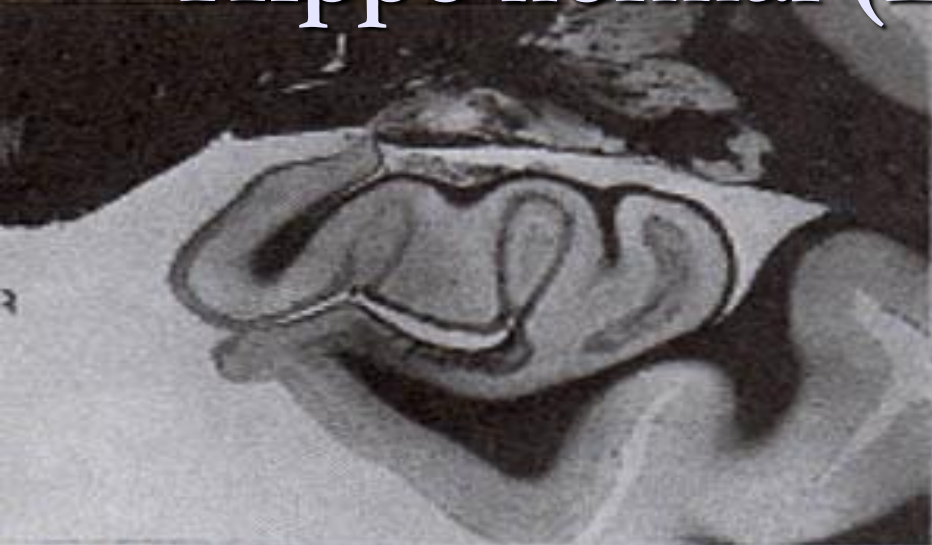


(g) Patient





Hippo normal (L) , Schizo (R)



A 58 ♂ 24 yrs.



Bu 52 ♂ 23 yrs.



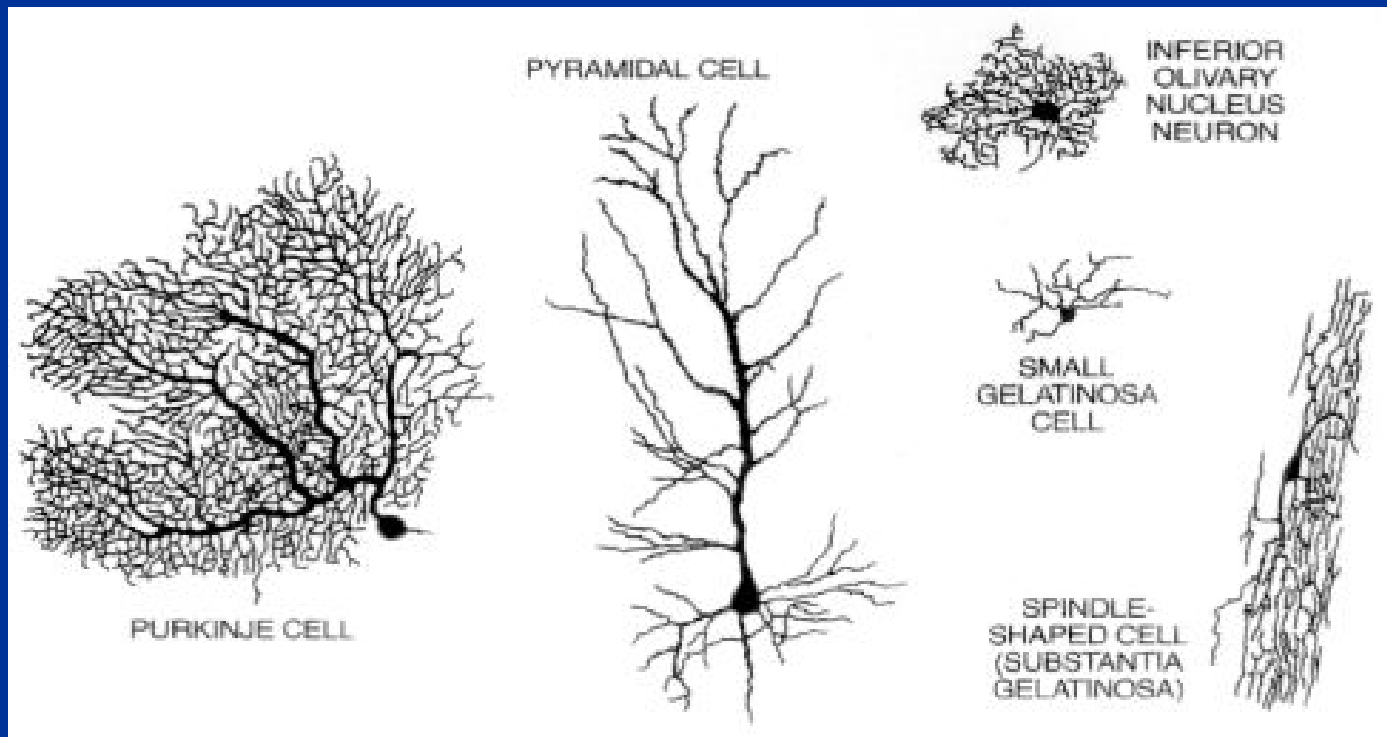
A 85 ♀ 30 yrs.



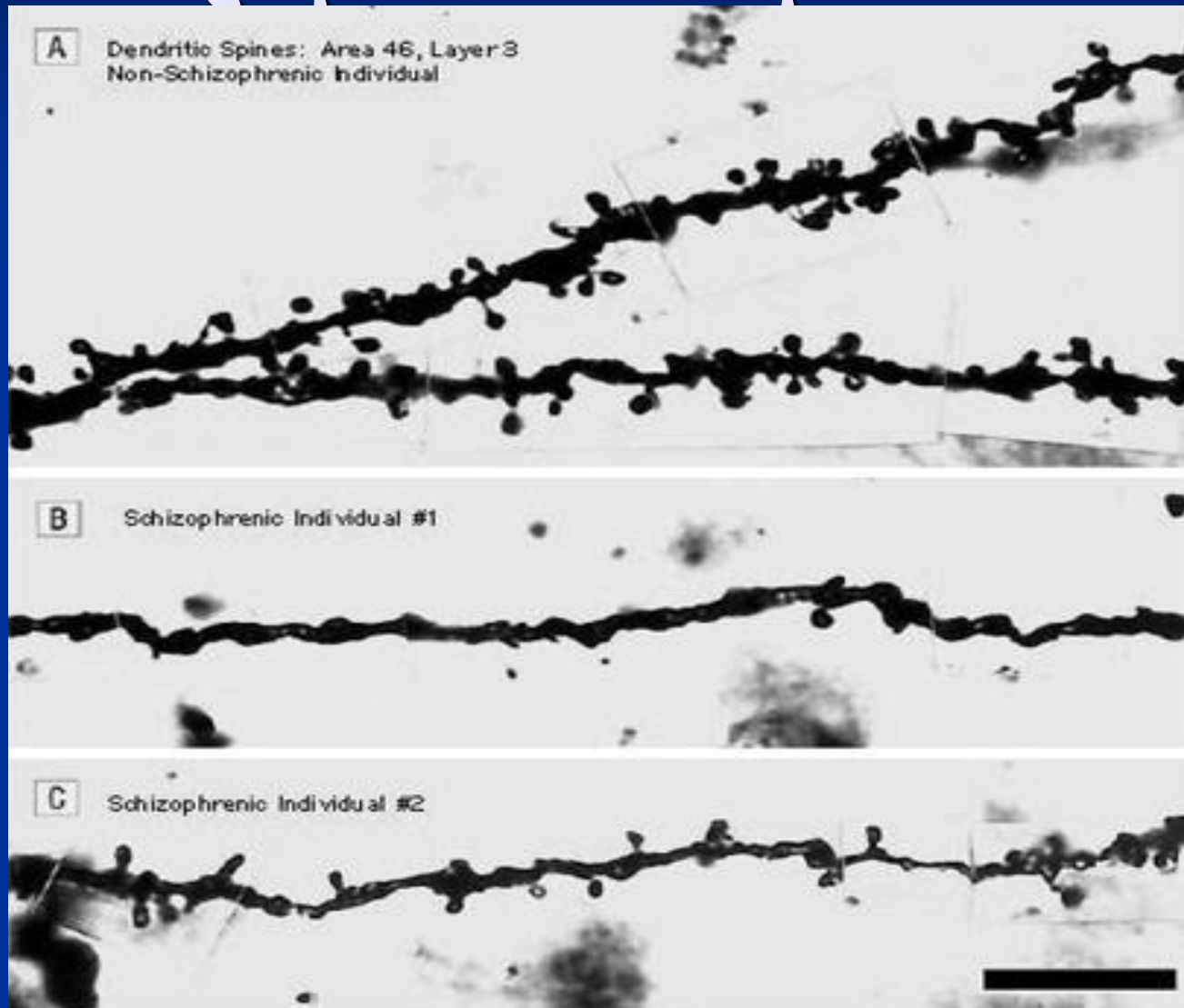
Bu 24 ♀ 27 yrs.

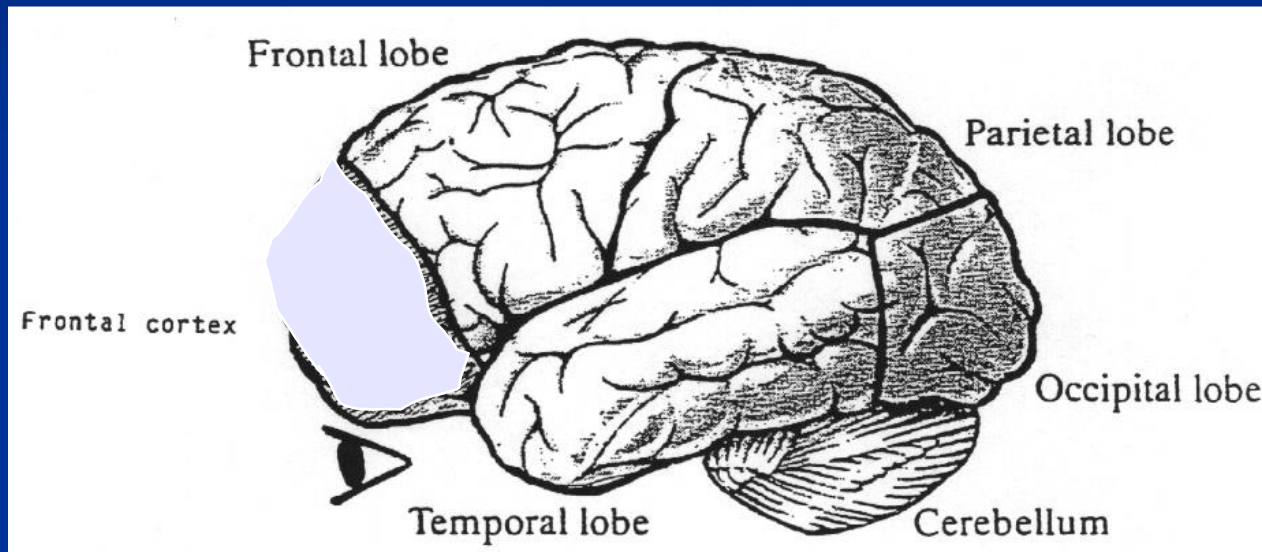
Η περιπλοκότητα του εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος περιλαμβάνει 100.000.000.000 νευρώνες, και 10 – 50 φορές περισσότερα γλοιακά.



Ανώμαλη δενδριτική ανάπτυξη στον προμετωπιαίο φλοιό





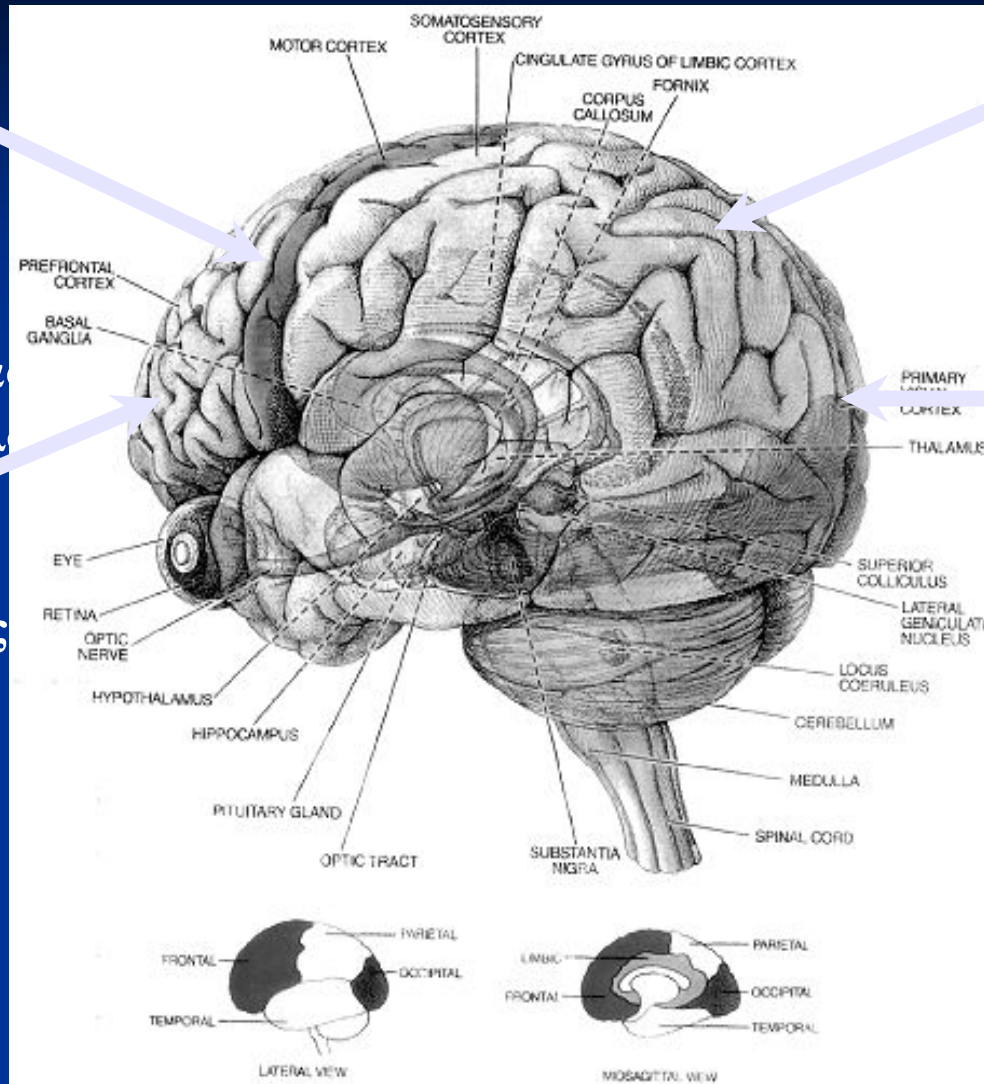
Η βασική λειτουργία του μετωπιαίου φλοιού είναι η βουλευτική και πιο συγκεκριμένα ο σχεδιασμός και η εκτέλεση στοχοκατευθυνόμενων και σημαντικών δραστηριοτήτων. Βλάβες στον αριστερό μετωπιαίο φλοιό συνεπάγονται διαταραχές στην προσοχή, την αφηρημένη σκέψη, την προβλεπτικότητα, την ώριμη κρίση, την ολοκληρωμένη σκέψη και αντίληψη, τον έλεγχο της πραγματικότητας και την κατάσταση της ψευδοκατάθλιψης (απάθειας). Βλάβες στο δεξιό λοβό οδηγούν σε άρση των αναστολών, ευρεία συναισθηματική διακύμανση, άρση των αναστολών, ανευθυνότητα και υπερσεξουαλικότητα.

Μετωπιαίος φλοιός:
Κινητική συμπεριφορά

Βρεγματικός λοβός:
Απτική αντίληψη

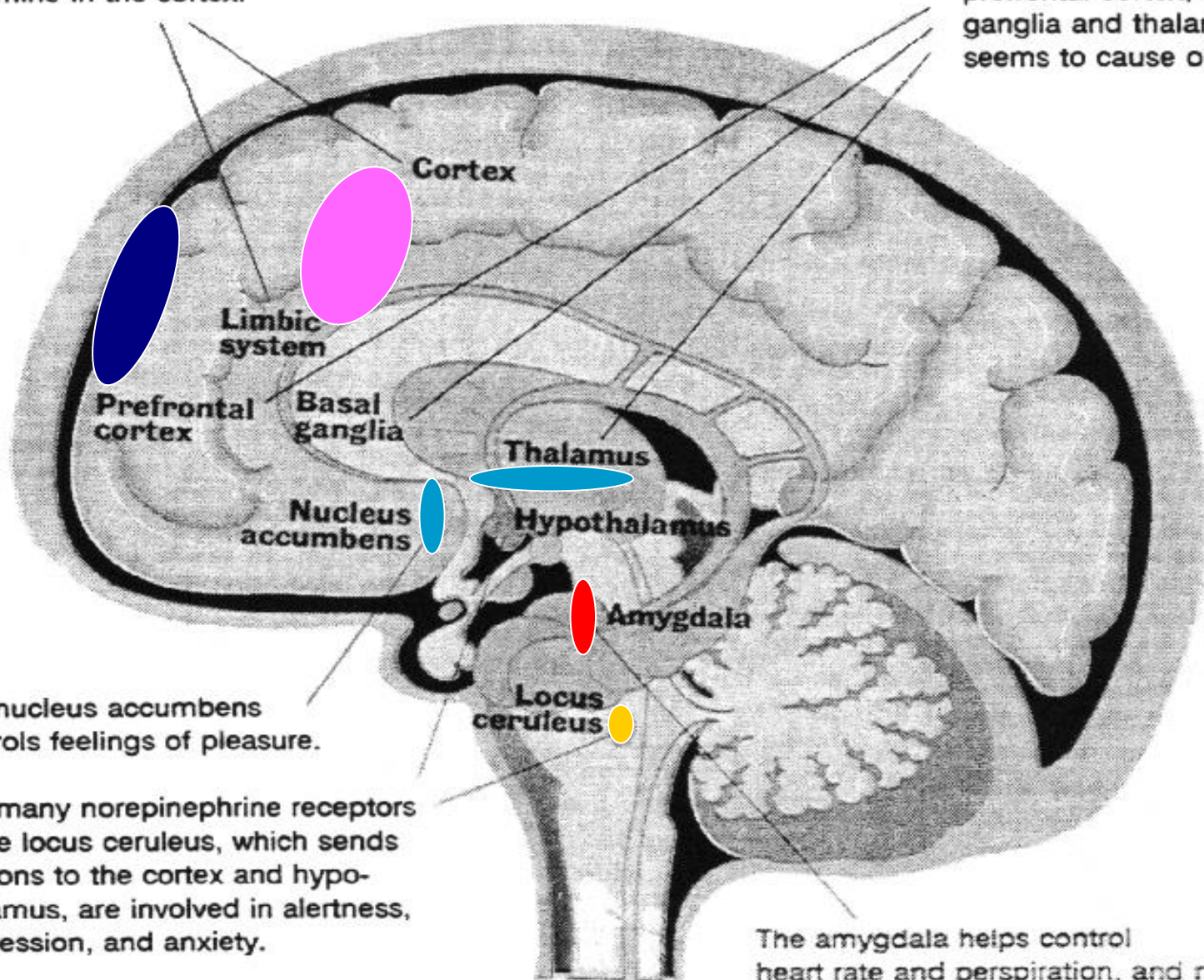
Προμετωπιαίος φλοιός:
Διακρίνει σχέδια
και αναλύει πληροφορίες
και συναισθηματικής
πληροφορίας

Οπτικός φλοιός:
Οπτική αντίληψη



Paranoia and distorted perceptions may arise from too much dopamine in the brain's limbic system, and a shortage of dopamine in the cortex.

An excess of activity in the circuit that connects the prefrontal cortex, basal ganglia and thalamus seems to cause obsessions.



The nucleus accumbens controls feelings of pleasure.

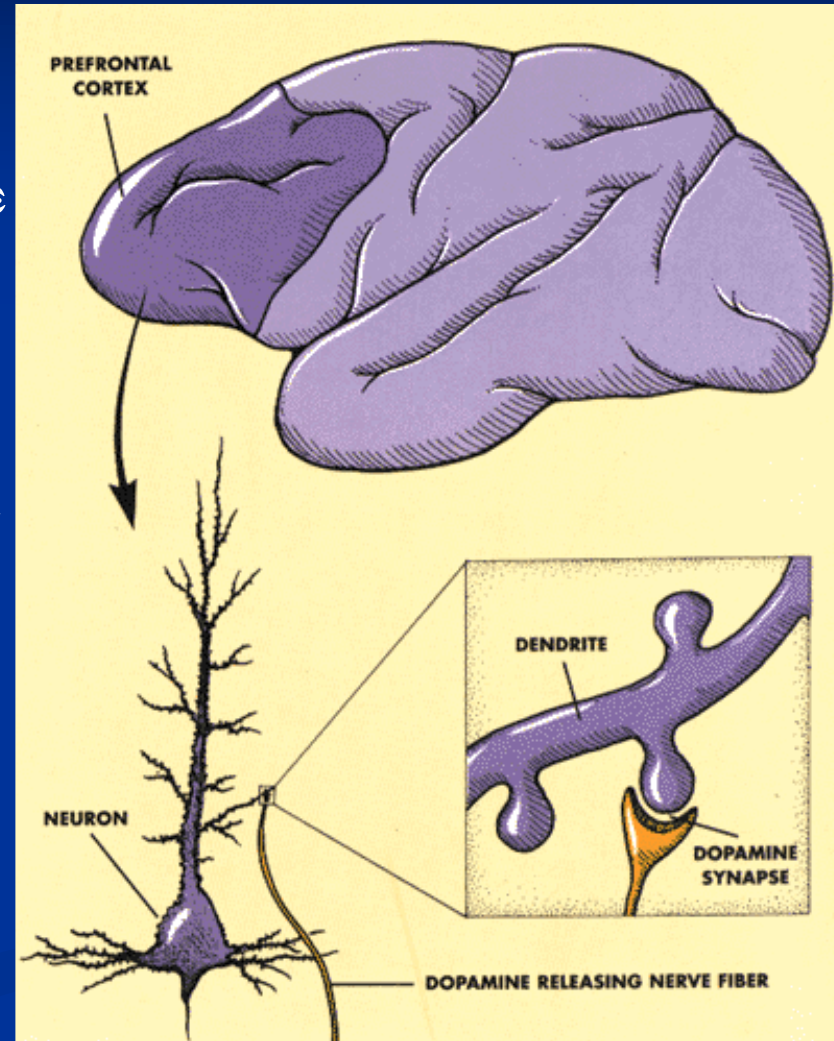
The many norepinephrine receptors in the locus ceruleus, which sends neurons to the cortex and hypothalamus, are involved in alertness, depression, and anxiety.

The amygdala helps control heart rate and perspiration, and may be involved in shyness.

DIAGRAM BY BLUMRICH - NEWSWEEK

Σχιζοφρένεια

Πολλά από τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας θεωρείται ότι οφείλονται σε εικσεσημασμένη παραγωγή ντοπαμίνης, στις μεταιχμιακές περιοχές. Εντούτοις η αύξηση της παραγωγής της ντοπαμίνης στις προμετωπιαίες περιοχές, φαίνεται ότι σχετίζεται θετικά με την ύφεση της ψυχωτικής συμπτωματολογίας.



Σχιζοφρένεια: Διαταραχή νευροειφύλισης (I) ?

Δεν υπάρχουν σταθερά ευρήματα νευροειφύλισης

- Δεν υπάρχει συνολική απώλεια νευρώνων
- Δεν υπάρχει γλοιώση
- Δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για νόσο Alzheimer's

1. Lewis & Levitt, *Annu Rev Neurosci* 2002; 25:409-432
2. Harrison & Lewis, *Neuropathology of Schizophrenia*, in: Hirsch & Weinberger, *Schizophrenia*, 2nd ed., Blackwell Publ., Oxford, 2003, pp. 310-325

Σχιζοφρένεια:

Διαταραχή νευροειφύλισης(II) ?

- Στοιχεία μεταβολής της αρχιτεκτονικής των νευρώνων στον ιππόκαμπο και τον ραχιαίο προκινητικό φλοιό
 - Απόπτωση των δενδριτών
 - Ανεπάρκεια στην σύνδεση Φλοιού-παρεγκεφαλίδας-θαλάμου-φλοιού
 - Διαταραγμένη λειτουργική σύνδεση
 - Διαταραγμένη ανατομική σύνδεση
 - Μικρότερα πυραμιδικά κυτταρικά σώματα
 - Μειωμένοι προσυναπτικοί πρωτεϊνικοί ιχνηθέτες
 - Αυξημένη πυκνότητα νευρώνων (DPFC)
 - Μειωμένοι ιχνηθέτες ανασταλτικών νευρώνων (DPFC)

1. Harrison & Lewis, Neuropathology of Schizophrenia, in: Hirsch & Weinberger, Schizophrenia 2nd ed., Blackwell Publ., Oxford, 2003, pp. 310-325

2. Braus, D., et al. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12:145

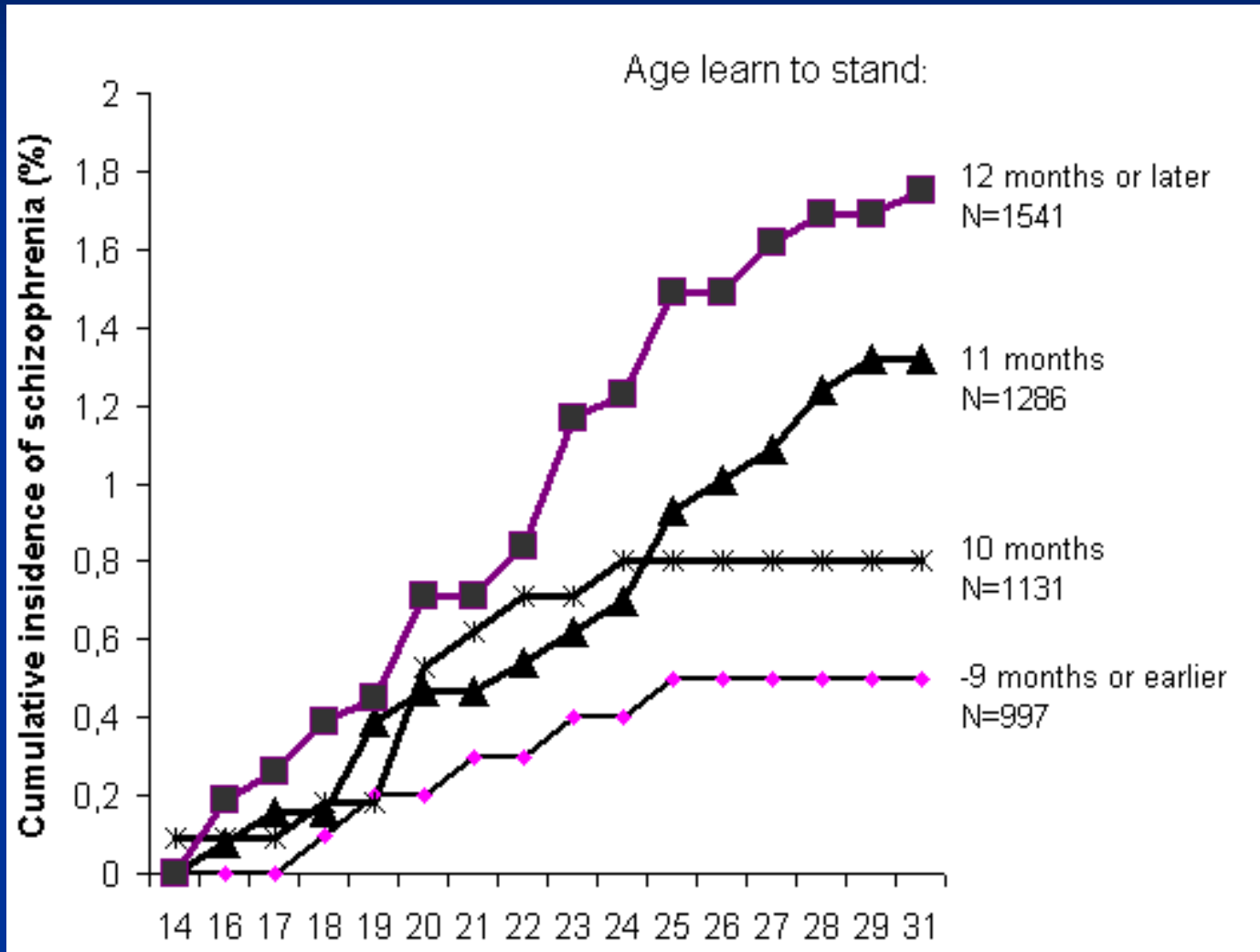
3. Honey G., et al. Brain 2005; 128:2597

4. Micheloyannis, S., et al. Schizophrenia Res 2006; 87:60-66

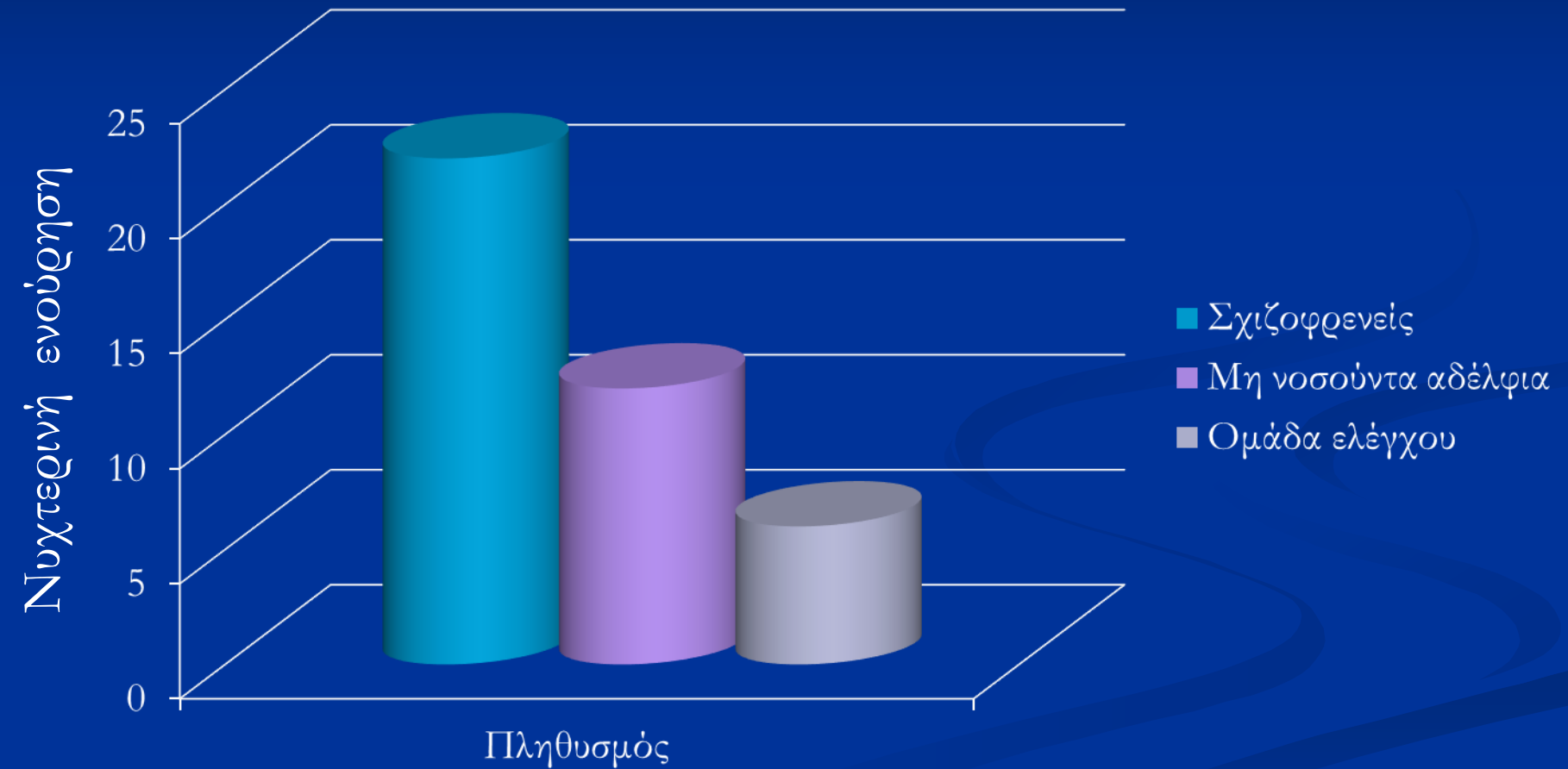
■ Σχιζοφρένεια

- Αιτιολογικά η σχιζοφρένεια φαίνεται να είναι διαταραχή της φυσιολογικής εγκεφαλικής ανάπτυξης.
 - Γενετική προδιάθεση κάνει κάποια άτομα πιο ευάλωτα
 - Τα ελείμματα φαίνονται από την αρχή της ζωής σε διάφορες αναπτυξιακές εκδηλώσεις

Αναπτυξιακές επιτροπές



Αναπτυξιακές επιπτώσεις



Η επίπτωση της σχιζοφρένειας στη ζωή των πασχόντων

- Η σχιζοφρένεια αφορά περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού¹
- Υπάρχουν πολλά αντιψυχωτικά τα οποία δρουν κυρίως στα θετικά συμπτώματα²
- Η λειτουργικότητα των σχιζοφρενών παραμένει πτωχή

2/3 αυτών



τρεύονται ποτέ³

<15% διατηρούν μη προστατευμένη εργασία⁴ 20% είναι άστεγοι⁵



Σε μελέτη του 2012 μόλις 19% κατάφερε να ικανοποιήσει τρεις στόχους (γάμο, εργασία και οικονομική αυτονομία)⁶

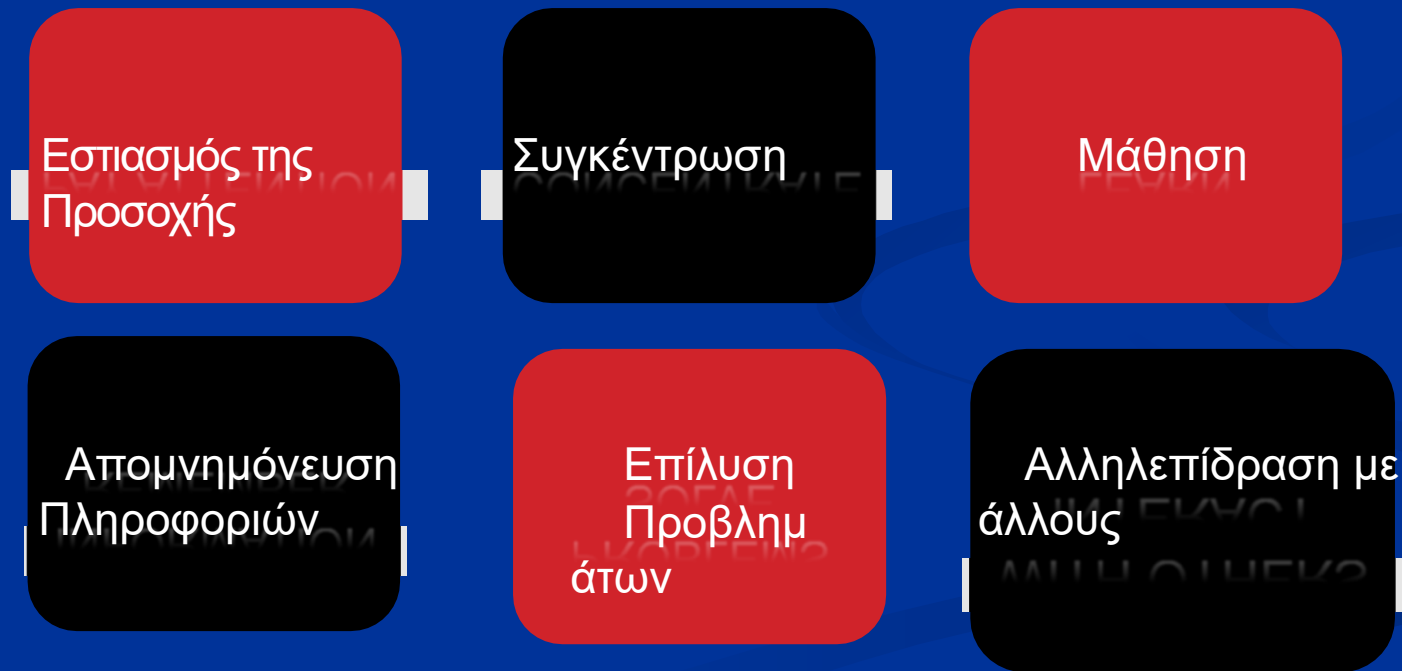
¹<http://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml> ²<http://www.nami.org>

³Tandon et al. *Schizophr Res.* 2009;110:1-23. ⁴Rosenheck et al. *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):411-417.

⁵Folsom et al. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):370-376. ⁶Harvey et al. *J Psychiatry Res.* 2012;46:1546-1552.

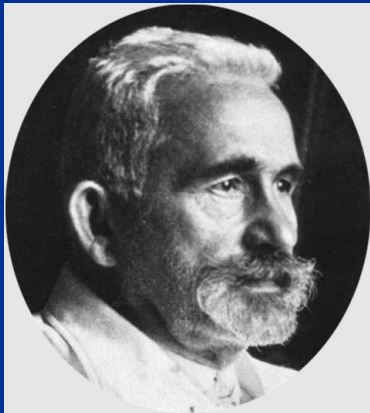
Ο ΟΡΟΣ ΝΟΗΣΗ 'COGNITION' ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΣΕ ΕΝΑ ΕΥΡΥ ΦΑΣΜΑ ΠΟΛΥΠΛΟΚΩΝ ΔΙΑΝΟΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ

Η Νόηση (Cognition) ορίζεται χονδροειδώς ως το σύνολο των νοητικών λειτουργιών, ή των υποκειμένων διεργασιών που οδηγούν στην επεξεργασία των πληροφοριών



Η Νοητική έκπτωση θεωρείτο πυρηνικό εύρημα της σχιζοφρένειας από την αρχή του 19^{ου} αιώνα

DEMENTIA PRAECOX¹



Emil Kraepelin
(1856-1926)

Έναρξη στην εφηβεία
ή την αρχή της
ενήλικης ζωής

Χρόνια πορεία της
νόσου με
συνεπαγόμενη
αναπηρία

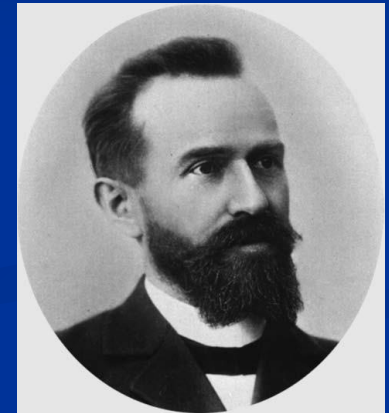
Μόνιμη και εξελικτική
επίδραση των νοητικών
λειτουργιών

Δυνατόν να ξεκινήσει
οποτεδήποτε από την
παιδική μέχρι τη μέση
ηλικία

Σταθερή έκβαση ή
βελτίωση μετά την
έναρξη της νόσου

Υποκείμενη νοητική
έκπτωση
διαπιστούμενη σε
όλους τους ασθενείς

SCHIZOPHRENIA²



Eugen Bleuler
(1857-1939)

Αν και ο Kraepelin και ο Bleuler διαφωνούσαν σε πολλά στοιχεία της νόσου, συμφωνούσαν ότι τα νοητικά ελλείμματα είναι πυρηνικό χαρακτηριστικό της νόσου

Τα χαρακτηριστικά της νοητικής έκπτωσης είναι από τα μη αντιμετωπιζόμενα προβλήματα της νόσου

Η νοητική έκπτωση φαίνεται...

Σε σχεδόν όλους τους ασθενείς με σχιζοφρένεια

Στην πορεία ενός ευρέως φάσματος νοητικών λειτουργιών των ασθενών με σχιζοφρένεια

Πρώιμη εμφάνιση στην πορεία της νόσου

Εμφανή σε όλη την πορεία της νόσου

Η νοητική έκπτωση ανευρίσκεται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με σχιζοφρένεια



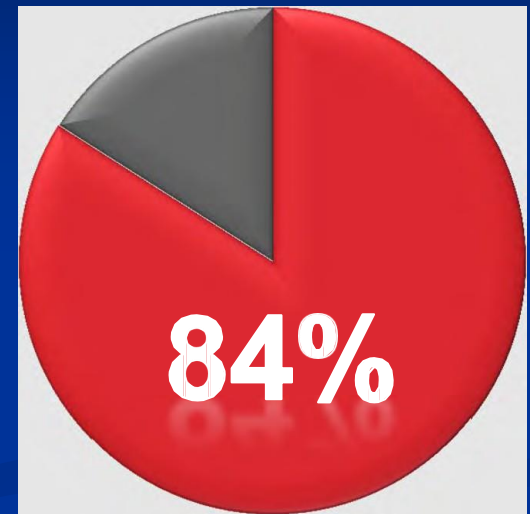
... ως ομάδα, τα επηρεασμένα δίδυμα υπολείπονται των μη επηρεασμένων σε κάθε ομάδα ψυχομετρικών δοκιμασιών¹

¹Goldberg et al. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:1066-1072.

²Keefe et al. *Biol Psychiatry*. 2005;57(6):688-691.



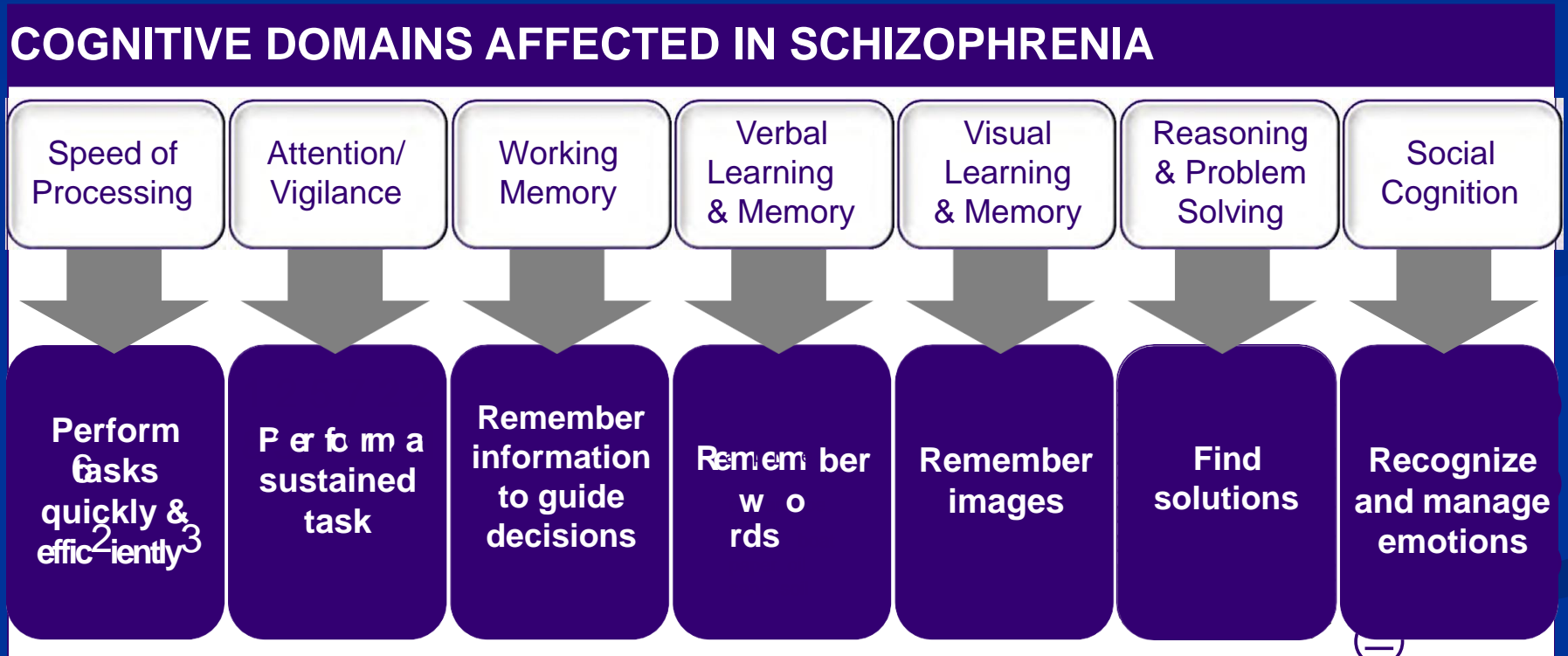
...εκτελούν χειρότερα όλες τις γνωσιακές δοκιμασίες απ' ότι στην προνοσηρή περίοδο και την πρόβλεψη της μητρικής εκπαίδευσης²



...ικανοποιούν τα κριτήρια Κλινικά Σημαντικής Νοητικής έκπτωσης (Clinically Significant Cognitive Impairment), σκωράρουν τουλάχιστον μια SD κάτω σε τουλάχιστον 2 τομείς

THE MATRICS CONSENSUS COGNITIVE BATTERY

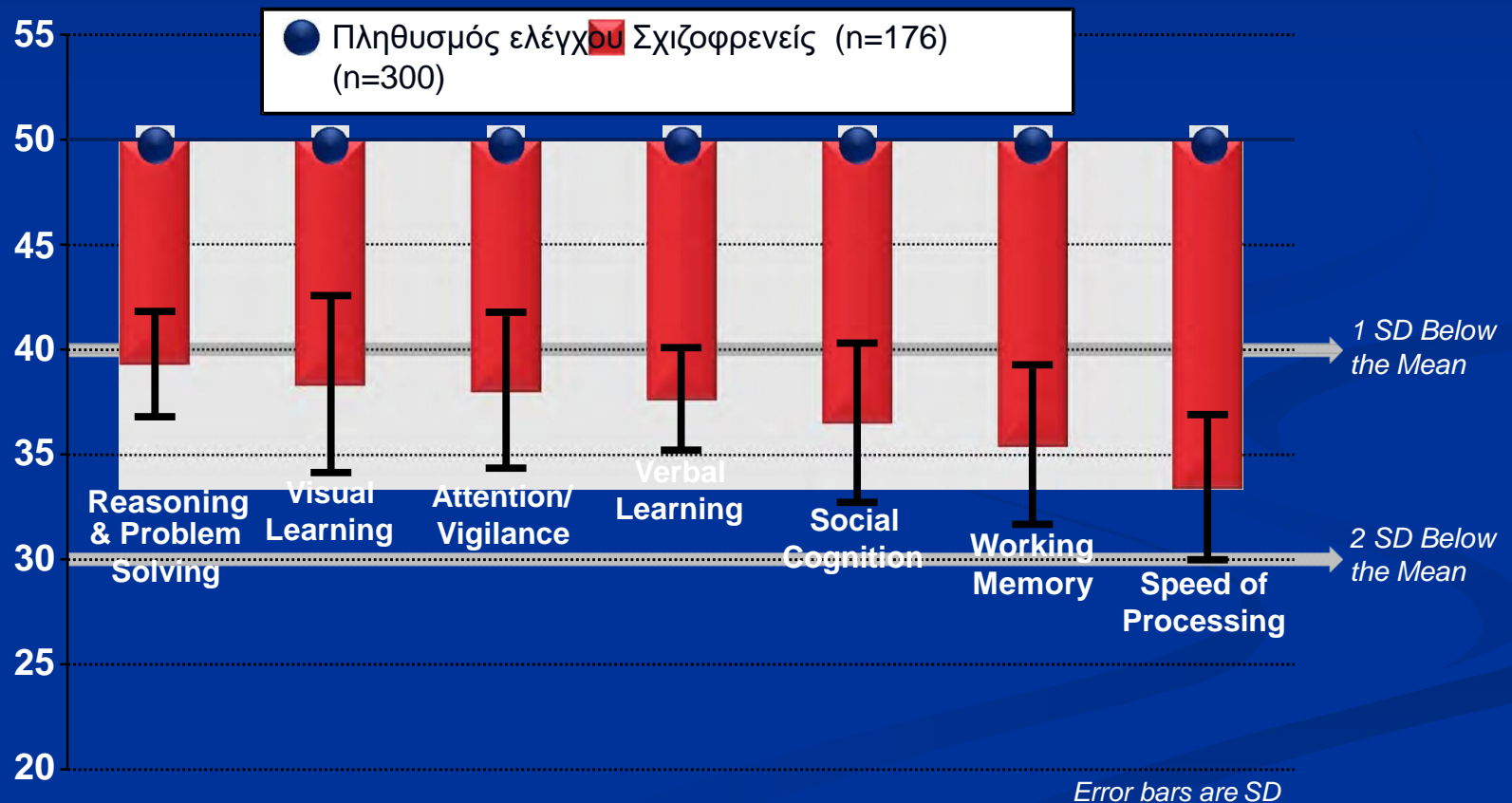
The MATRICS initiative selected seven domains most affected in schizophrenia and developed a brief, reliable, and valid battery of tests to assess each domain



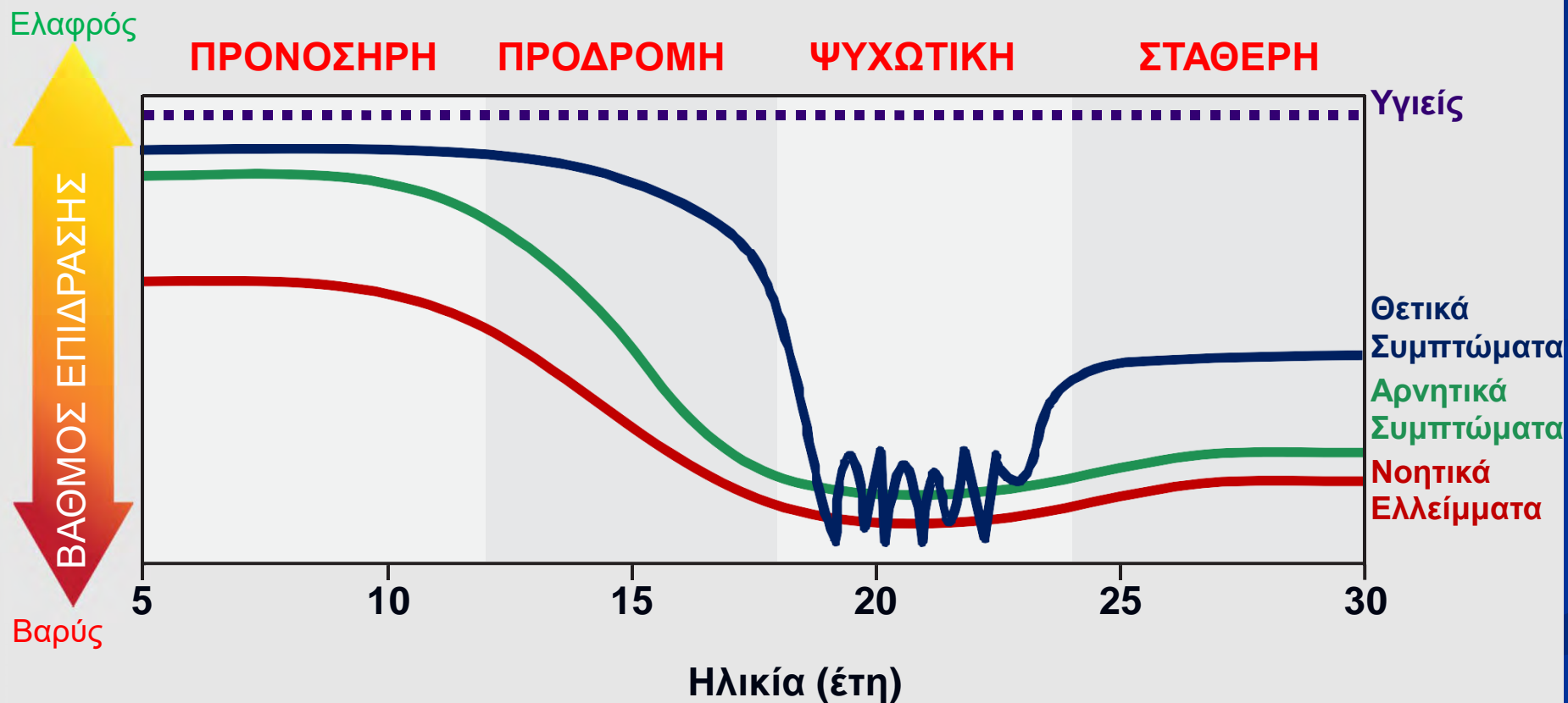
Σοβαρή έκπτωση σε μείζονες νοητικές λειτουργίες

Ασθενείς έναντι υγιούς ομάδας ελέγχου

MATRICES Consensus Cognitive Battery Scores



Εμμένοντα Νοητικά Ελλείμματα από την αρχή της νόσου



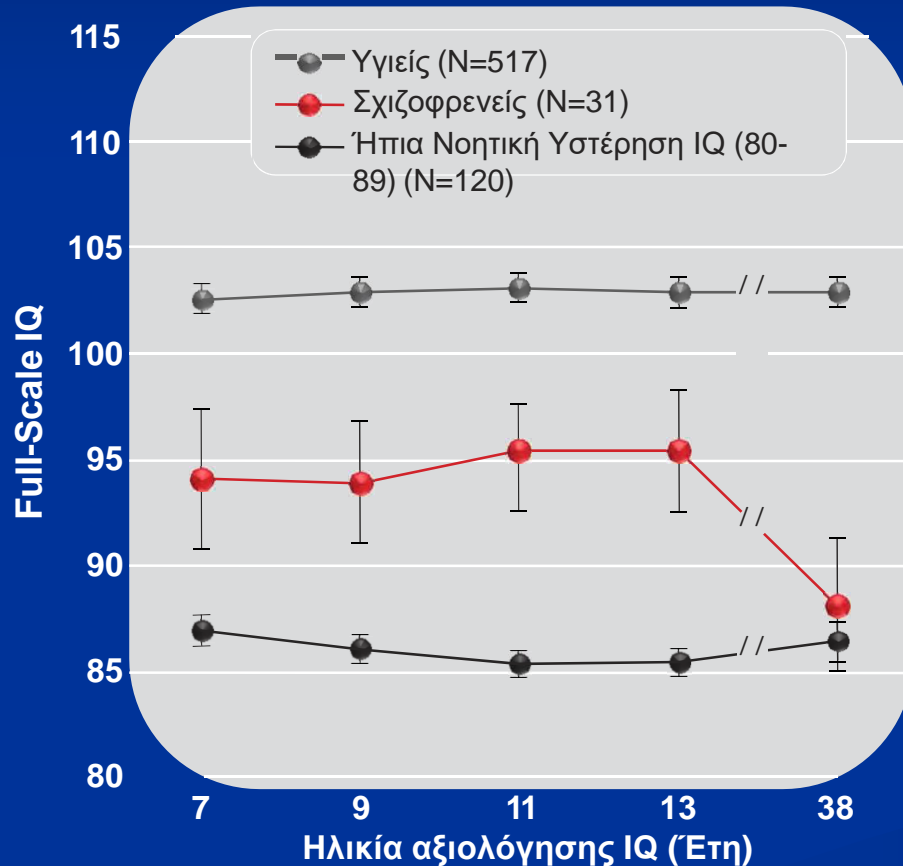
Adapted from Figure 2, Tandon et al. *Schizophr Res.* 2009;110:1-23.

16 Adapted from Figure 1, Insel TR. *Nature.* 2010;468:187-193.

For Educational Purposes Only.

Νοητική έκπτωση από την αρχή της νόσου

Αξιολόγηση IQ στην πορεία της νόσου¹



Ασθενείς με σχιζοφρένεια επιδεικνύουν:

• Επηρεασμένο IQ σκορ στην προνοσηρή και πρόδρομη φάση

• Περαιτέρω έκπτωση στη φάση σταθεροποίησης

• Μετά την είσοδο σε φάση σταθεροποίησης υπάρχει μόνο μικρή βελτίωση

• Τα προνοσηρά και πρόδρομα ελλείμματα αφορούν:²

- Διάβασμα
- Γλωσσικές δεξιότητες
- Πηγές πληροφοριών (Λεξικά, εγκυκλοπαίδειες, χάρτες κτλ)

¹Adapted from Figure 1, Meier et al. *Am J Psychiatry*. 2014;171(1):91-101.

²Fuller et al. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1183-1189.

Πώς μεταφράζονται τα νοητικά ελλείμματα στη λειτουργικότητα στην πράξη;

■ Αιτιολόγηση & επίλυση προβλημάτων

- Προσαρμογή σε αλλαγές
- Επίτευξη στόχων
- Οργάνωση και διατήρηση αυτής

■ Μνήμη Εργασίας

- Παροδική διακράτηση και διαχείριση Πληροφορία που καθοδηγεί μια αντίδραση
- Εκτέλεση πολλαπλών διαδικασιών που οδηγούν σε επιτυχή έκβαση

■ Προσοχή

- Επίγνωση των περιβαλλόντων ερεθισμάτων
- Παρακολούθηση συζητήσεων ειδικά όταν αφορούν 2 ή περισσότερα άτομα

Γλωσσική μάθηση και μνήμη

- Παρακολούθηση λεκτικών οδηγιών, π.χ. πώς να παίρνει κάποιος τα φάρμακά του
- Να δημιουργεί και να θυμάται λίστες για ψώνια

Οπτική μάθηση και μνήμη

- Να θυμάται που βρίσκονται τα διάφορα αντικείμενα, π.χ. κλειδιά, φάρμακα κ.α.

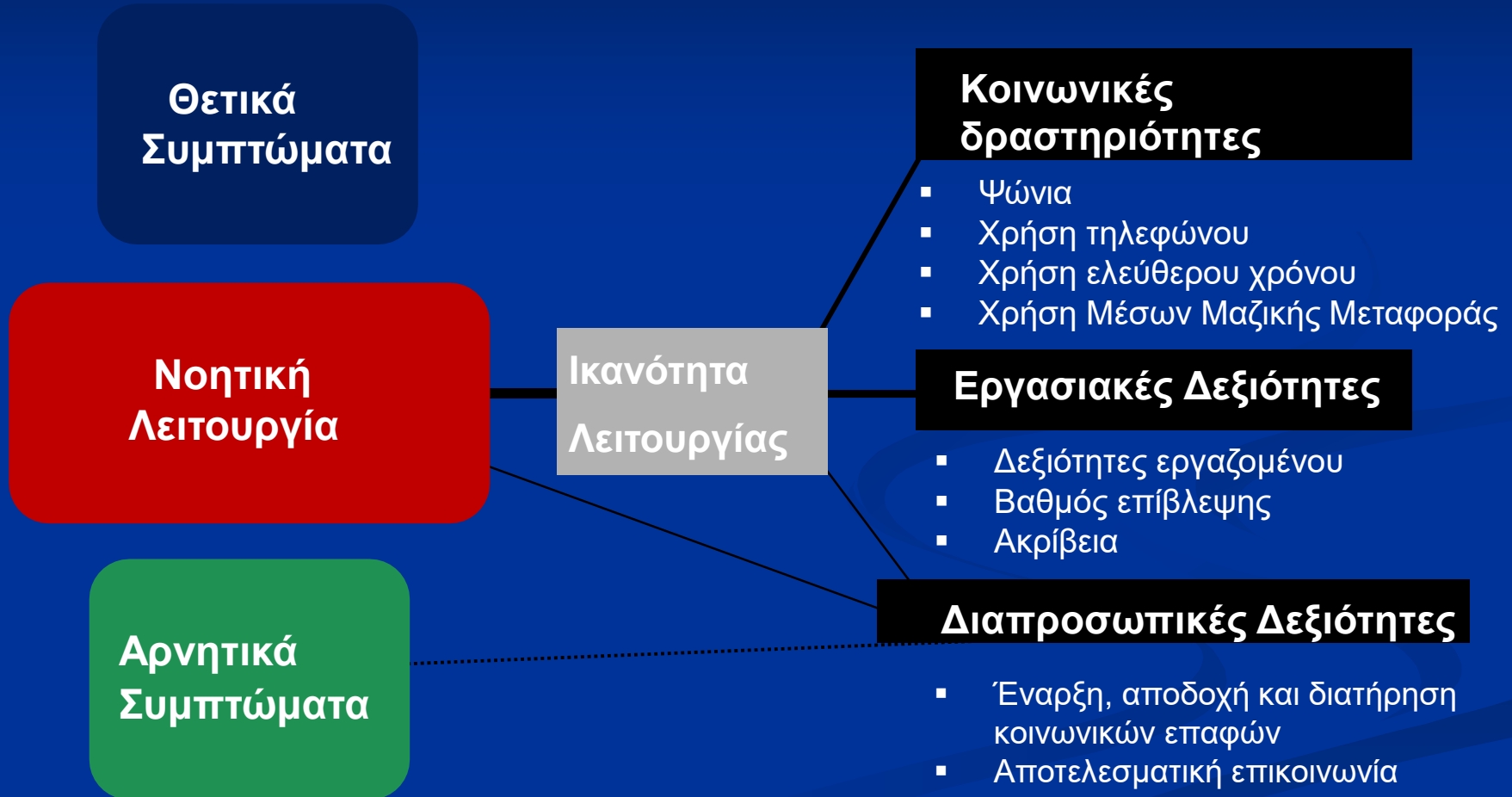
Ταχύτητα επεξεργασίας

- Ανταπόκριση σε ερεθίσματα
- Ανταπόκριση σε ερωτήσεις και εντολές

Κοινωνική Γνωσία

- Ερμηνεία της συναισθηματικής έκφρασης του προσώπου
- Ερμηνεία συναισθημάτων, ενσυναίσθηση

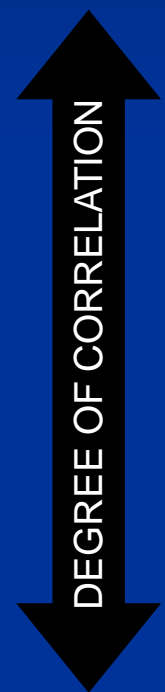
Πώς μεταφράζονται τα νοητικά ελλείμματα στη λειτουργικότητα στην πράξη;



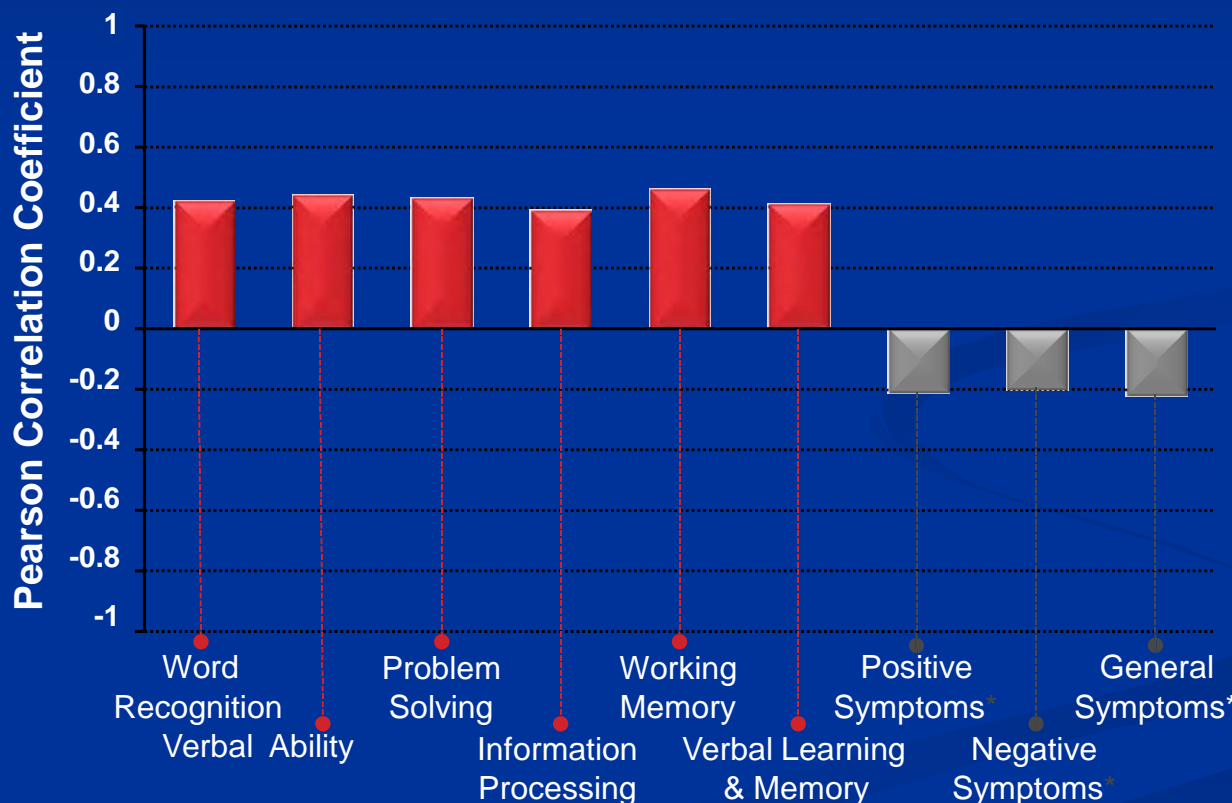
HIGHER COGNITIVE IMPAIRMENT, NOT SYMPTOMS, PREDICTS WORSE MEDICATION COMPETENCE

Predictors of Medication Competence** in Patients with Schizophrenia¹

Strongly positive



Strongly negative

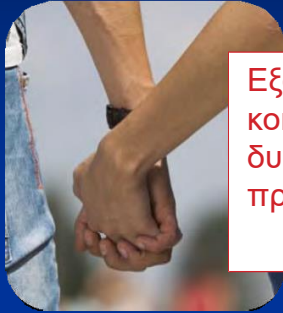


**Measured by MMAA
(Medication Management Ability Assessment)

- Role-play activity
- Four mock medications
- Describe their daily medication regimen

¹Adapted from Heinrichs et al. *Psychiatry Res.* 2008;157:47-52. *Positive, negative, and general symptoms assayed via PANSS.

Το σπινάλι της κοινωνικής έκπτωσης



Εξαιτίας των ελλειμμάτων της κοινωνικής γνώσης δυσκολεύεται να διατηρήσει προσωπικές σχέσεις

Χαμηλή
Λειτουργικότητα

Υψηλή
Λειτουργικότητα



Εξαιτίας των νοητικών ελλειμμάτων της μνήμης εργασίας δυσκολεύεται να ανταποκριθεί στην εργασία



Εξαιτίας της οπτικής μνήμης ξεχνά ακόμη και τη θέση και χορήγηση των φαρμάκων



Διαταραχές στη νευροπλαστικότητα των νευρώνων

- Διαπιστώνεται σαφής μείωση των όγκων των ΠΜΦ, ιππόκαμπου, ραβδωτού σώματος
- Υποκείμενος μηχανισμός
 - Αύξηση BDNF-> Αύξηση της πρωτεϊνικής κινάσης της διέγερσης της μίτωσης (MAPK) & υψηλή ρύθμιση της bcl-2 (B Cell Lymphoma-η μόνη διαπιστωμένη νευροτροφική πρωτεΐνη)^{1,2}
 - Φάρμακα όπως το Λίθιο, το βαλπροϊκό, η κλοζαπίνη, η ολανζαπίνη αυξάνουν την bcl-2³
 - **Ανασταλτική δράση στην GSK-3**

1. Manji, et al Mol Psychiatry 2002;7:S46-56

2. Manji. J Clin Psychiatry 2000; 61: S9:82-86

3. Chen et al. J Biol Chem 1999; 274:6039-6042

Πόσο γρήγορα δρουν τα αντιψυχωτικά;

- Οι περισσότεροι ασθενείς αισθάνονται ότι τα αντιψυχωτικά τους «αποσυνδέουν» από τα συμπτώματα, παρότι τα «εξαφανίζουν»¹
- Η επίπτωση στη συμπεριφορά από τα συμπτώματα βελτιώνεται κατά 32% σε 2 εβδομάδες, ενώ η πεποίθηση μόλις 6% σε 6 εβδομάδες²
- Τα αντιψυχωτικά 2^{ης} γενιάς αποσυνδέουν στα πειραματόζωα της συμπεριφορά αποφυγής ενώ δεν επηρεάζουν τη συμπεριφορά απόδρασης^{3,4}

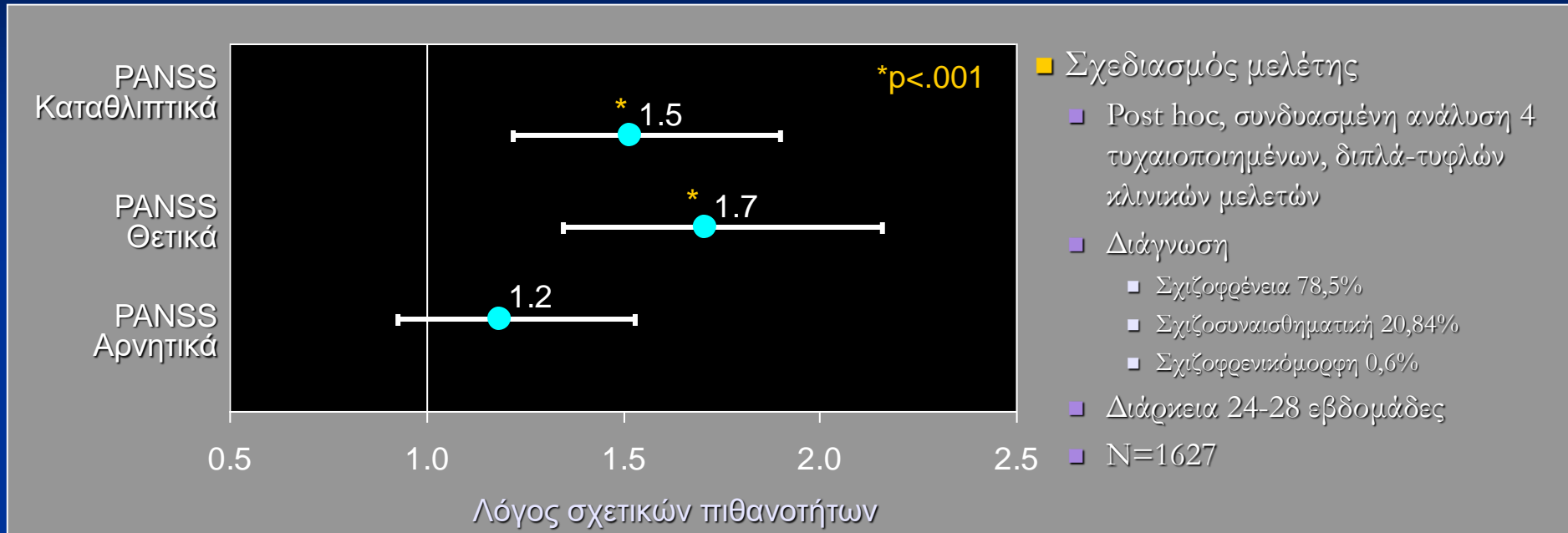
- Mizrahi et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:859-864
- Mizrahi et al., *Schizophrenia Bull* 2005;31:205
- Reckless et al., *Schizophrenia Bull* 2005; 31: 309
- Wadenberg et al. *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23:851-862

Πόσο γρήγορα δρουν τα αντιψυχωτικά;

- Αποικλειςμός γίνεται μέσα σε ώρες
- Βελτίωση %¹:
 - 13.8 στην 1^η εβδομάδα
 - 8.1 στη 2^η
 - 4.2 στην 3^η
 - 4.7 στην 4^η
- Η μεγαλύτερη βελτίωση επέρχεται στις 2 πρώτες εβδομάδες²

1. Agid et al. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1228-1235
2. Leucht, et al. Biol Psychiatry 2005; 57:1543-1549

Η ανταπόκριση των θετικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων ήταν προγνωστική για τη σταθερή συμμόρφωση στη θεραπεία

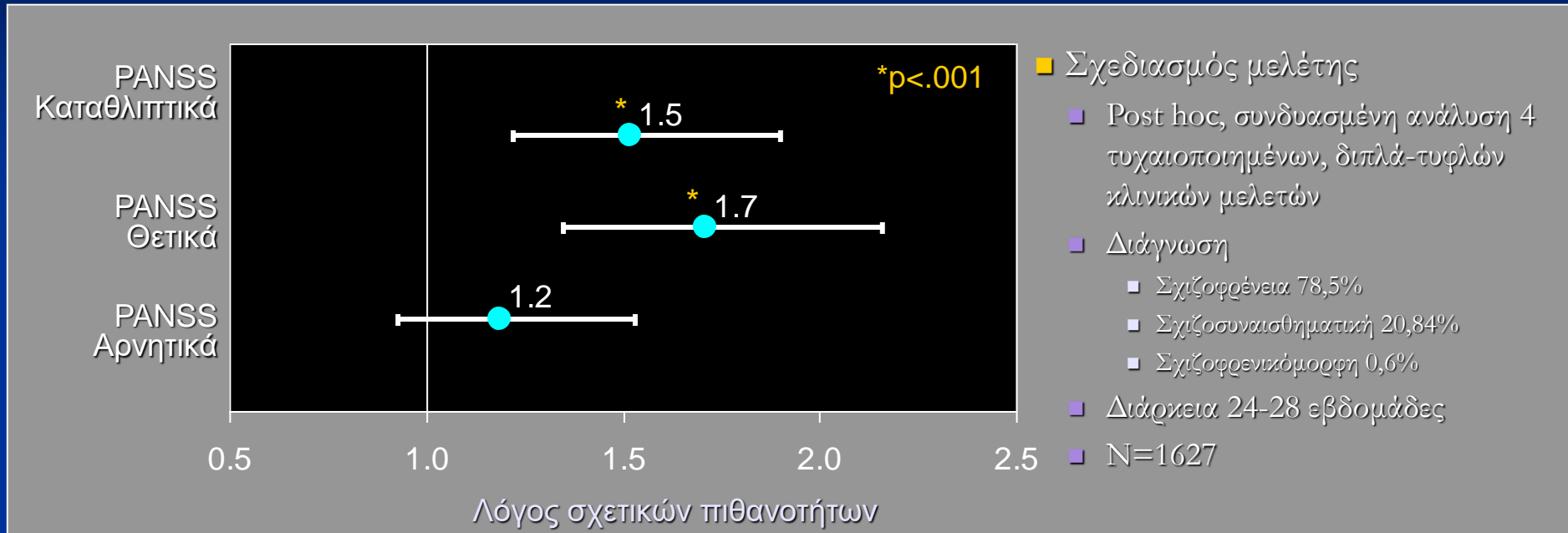


- Βελτίωση κατά 20% στα καταθλιπτικά συμπτώματα από την εβδομάδα 2 συσχετίστηκε με περίπου 50% μεγαλύτερη πιθανότητα ολοκλήρωσης της μελέτης
- Βελτίωση κατά 20% στα θετικά συμπτώματα από την εβδομάδα 2 συσχετίστηκε με περίπου 70% μεγαλύτερη πιθανότητα ολοκλήρωσης της μελέτης

PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale.

Meyers A, et al. Presented at: 44th ACNP Annual Meeting; Dec 11-15, 2005; Waikoloa, Hawaii.

Η ανταπόκριση των θετικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων ήταν προγνωστική για τη σταθερή συμμόρφωση στη θεραπεία

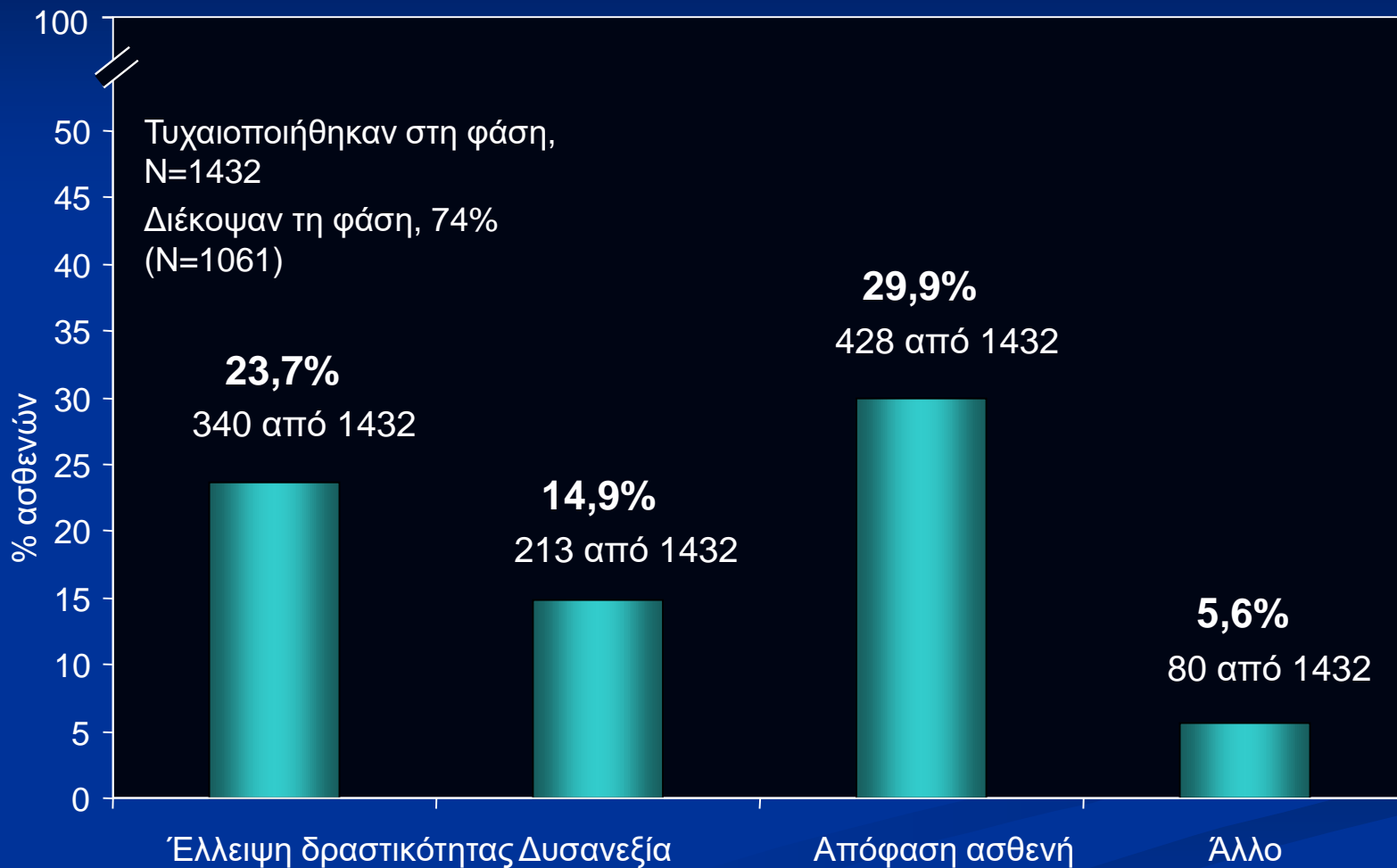


- Βελτίωση κατά 20% στα καταθλιπτικά συμπτώματα από την εβδομάδα 2 συσχετίστηκε με περίπου 50% μεγαλύτερη πιθανότητα ολοκλήρωσης της μελέτης
- Βελτίωση κατά 20% στα θετικά συμπτώματα από την εβδομάδα 2 συσχετίστηκε με περίπου 70% μεγαλύτερη πιθανότητα ολοκλήρωσης της μελέτης

PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale.

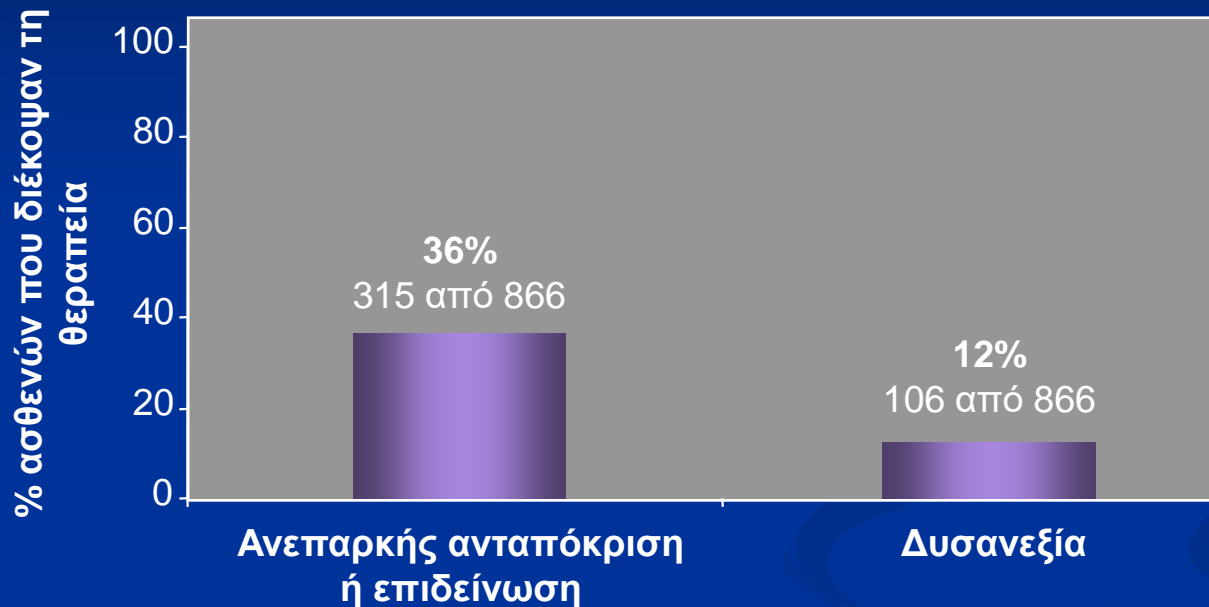
Meyers A, et al. Presented at: 44th ACNP Annual Meeting; Dec 11-15, 2005; Waikoloa, Hawaii.

Αίτια διακοπής κλινικής μελέτης από ασθενείς με σχιζοφρένεια



Adapted from Lieberman JA, et al. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-1223.

Αίτια διακοπής της αντιψυχωτικής θεραπείας από 4 μελέτες συνολικά



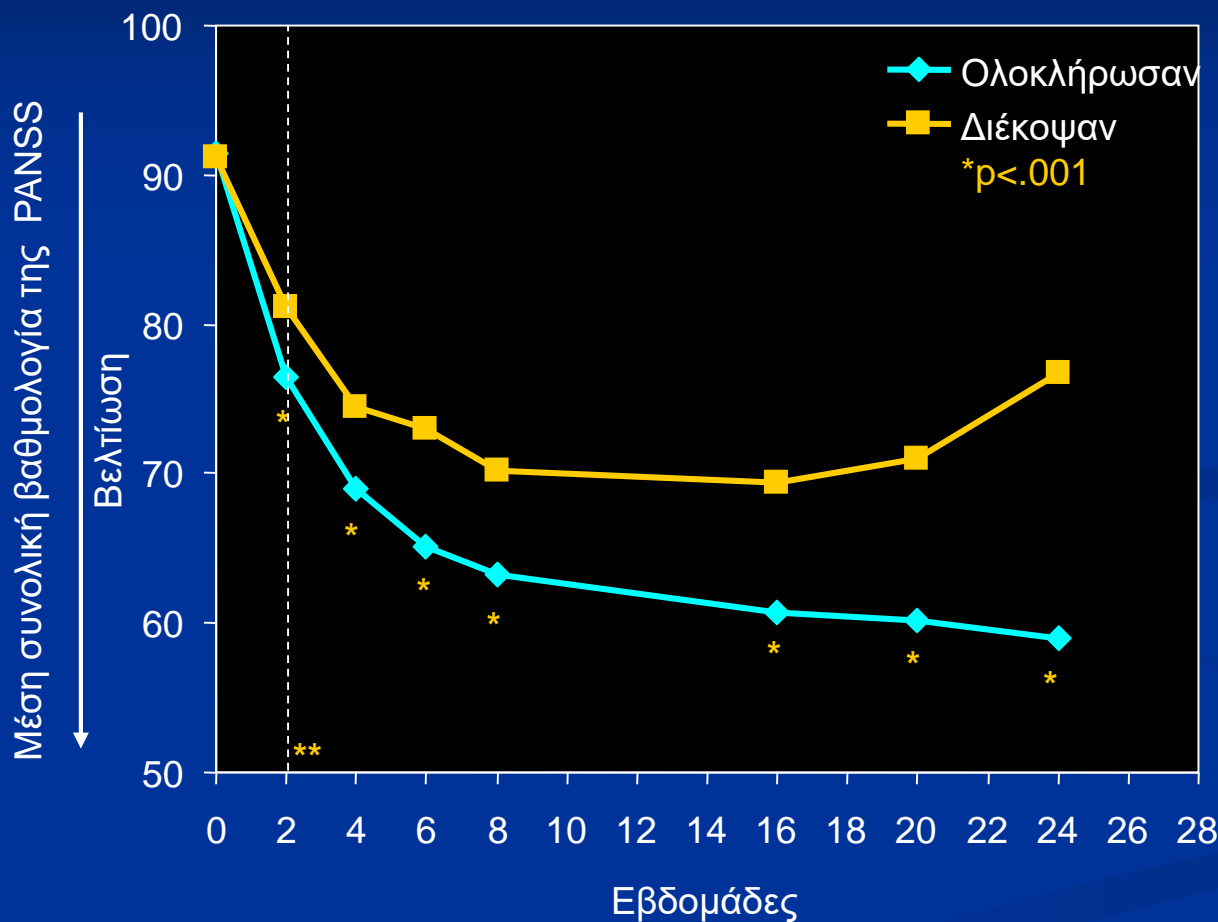
Μεθοδολογία μελέτης

- ♦ 4 τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές μελέτες, ελεγχόμενες με δραστική θεραπεία (N=1627, διέκοψαν n=866)
- ♦ Διάρκεια 24 έως 28 εβδομάδες
- ♦ Ένδειξη σχιζοφρένειας
- ♦ Συγκεντρωτικά αποτελέσματα από όλες τις ομάδες θεραπειάς

Άλλα αίτια διακοπής είναι

- ♦ Δεν πληρούσαν κριτήρια (12,12%), απώλεια επαφής κατά το follow-up (11,89%), μη συμμόρφωση (1,96%), απόφαση ασθενή (19,98%), απόφαση γιατρού (3,93%), ικανοποιητική ανταπόκριση (0,2%), και απόφαση χορηγού (1,27%)

Η πρώιμη ανταπόκριση προγνωστική της παραμονής υπό θεραπεία

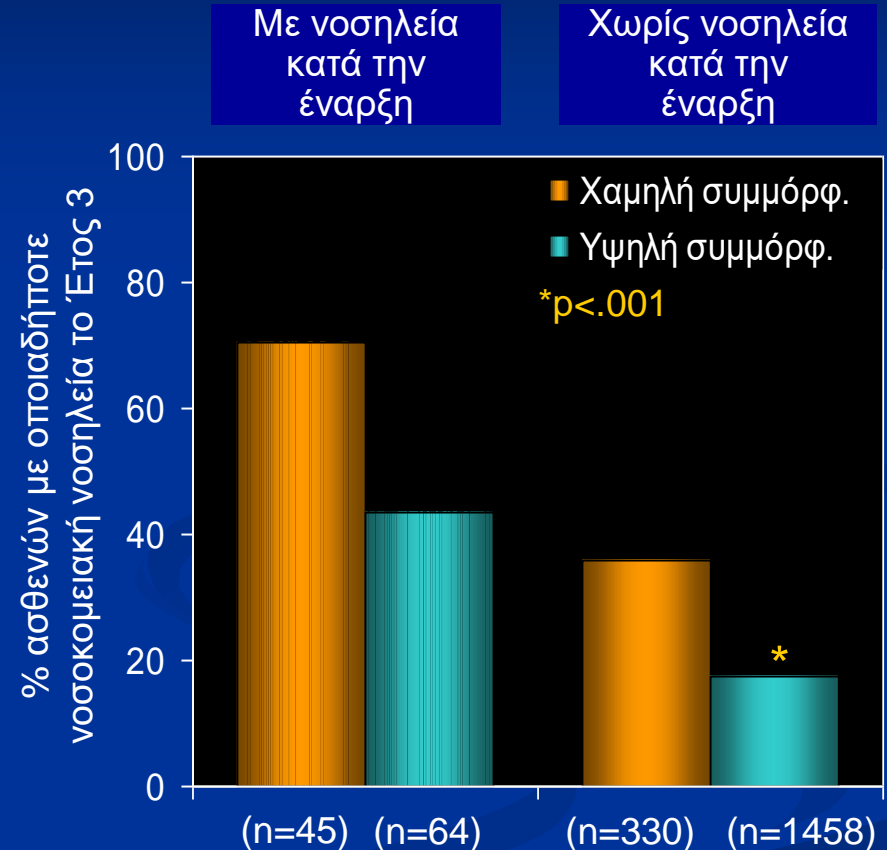


- Σχεδιασμός μελέτης
- 4 κλινικές μελέτες, διάρκεια 24 έως 28 εβδομάδες
- N=1627
- Διάγνωση
 - Σχιζοφρένεια 78,5%
 - Σχιζοσυναισθηματική 20,84%
 - Σχιζοφρενικόμορφη 0,6%
- Μέση ηλικία: 39,53±10,85
- Ηλικία έναρξης νόσου: 23,48±8,26
- 64,4% άνδρες
- 53,3% Καυκάσιοι

**Η πρώιμη ανταπόκριση ήταν προγνωστική της ολοκλήρωσης της μελέτης: βελτίωση 20% στη συνολική βαθμολογία PANSS στις 2 εβδομάδες συσχετίστηκε με περίπου 80% μεγαλύτερη πιθανότητα ολοκλήρωσης της μελέτης (odds ratio 1.76, διάστημα εμπιστοσύνης [1.4, 2.21], $p < .0001$). Data on file, Lilly Research Laboratories, ZYP20050720A. Liu-Seifert H, et al. BMC Med. 2005;3:21.

Συμμόρφωση και νοσοκομειακή νοσηλεία στη σχιζοφρένεια

- Μέτρηση της συμμόρφωσης μέσω του δείκτη MPR (Medication Possession Ratio)
- Ψυχιατρικές νοσηλείες βάσει των ιατρικών φακέλων του ασθενή

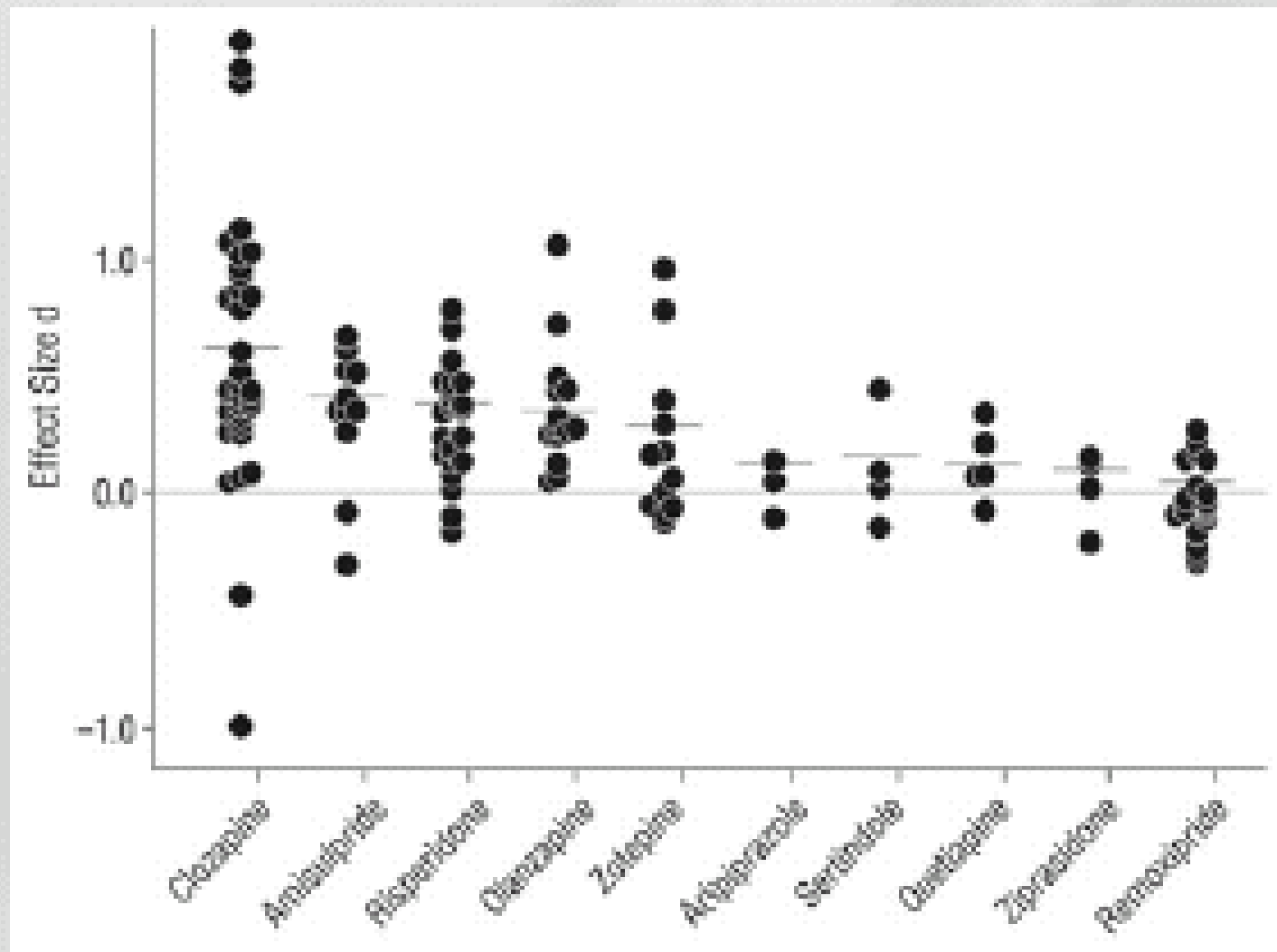


MPR=(σύνολο ημερών χορήγησης αντιψυχωτικού το Έτος 1)/365.
Χαμηλή συμμόρφωση <0,85, Υψηλή συμμόρφωση ≥0.85.

Επιλογή αντιψυχωτικού, η εμπειρία από τη μελέτη CATIE

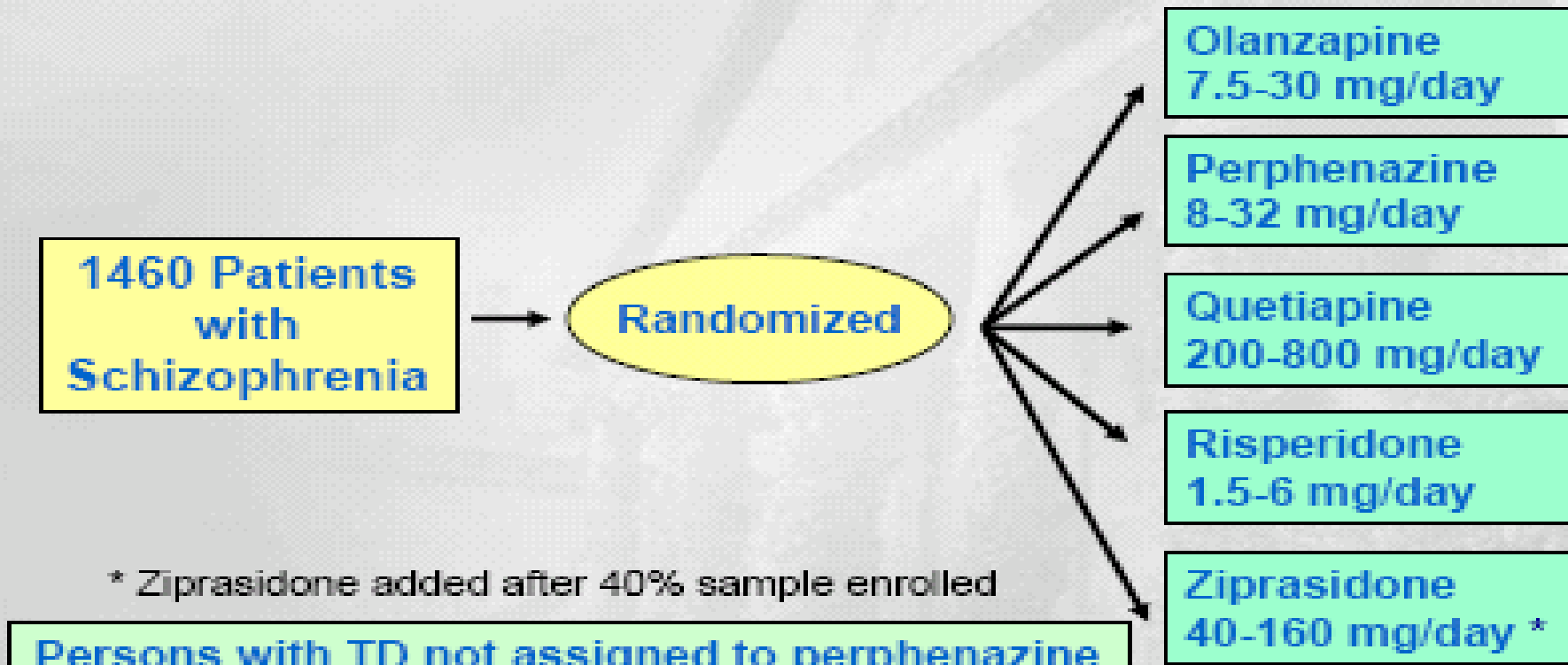
Giorgos Alevizopoulos, M.D., Ph.D., D.F.Psych
Assistant Professor in Psychiatry, NKUA

Effect Sizes Compared to Conventional Antipsychotics



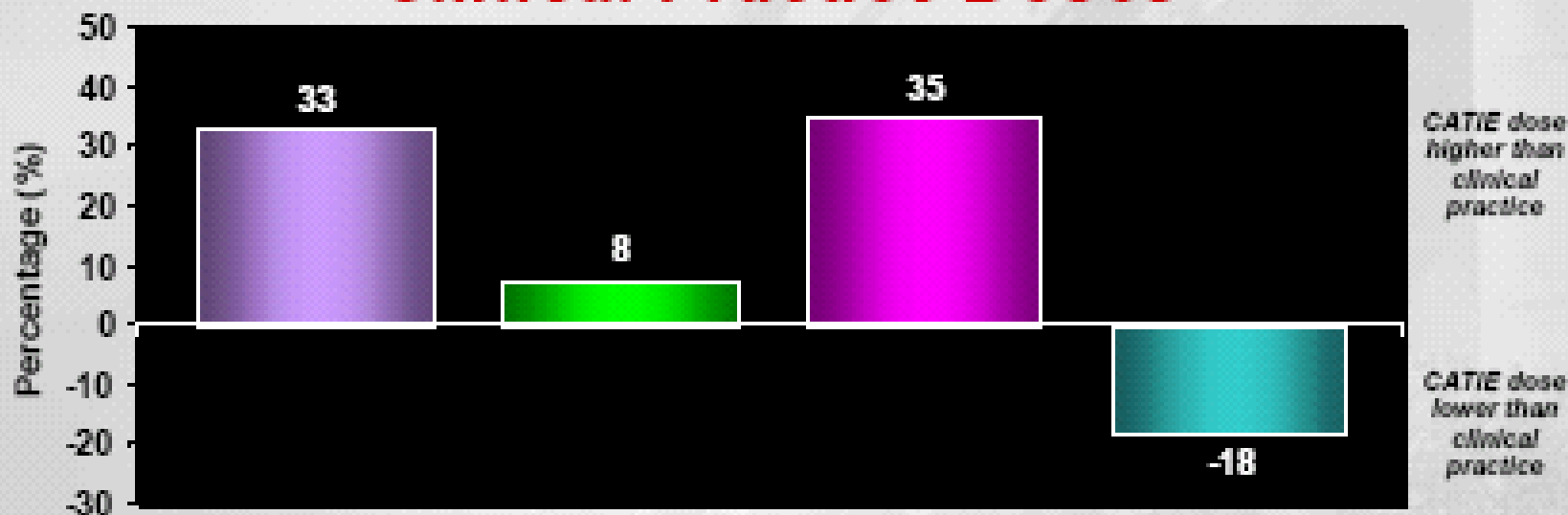
Πρώτη φάση

CATIE Phase 1: Double-Blinded and Randomized



Διαφοροποιήσεις δόσεων έναντι των συνήθως χρησιμοποιούμενων

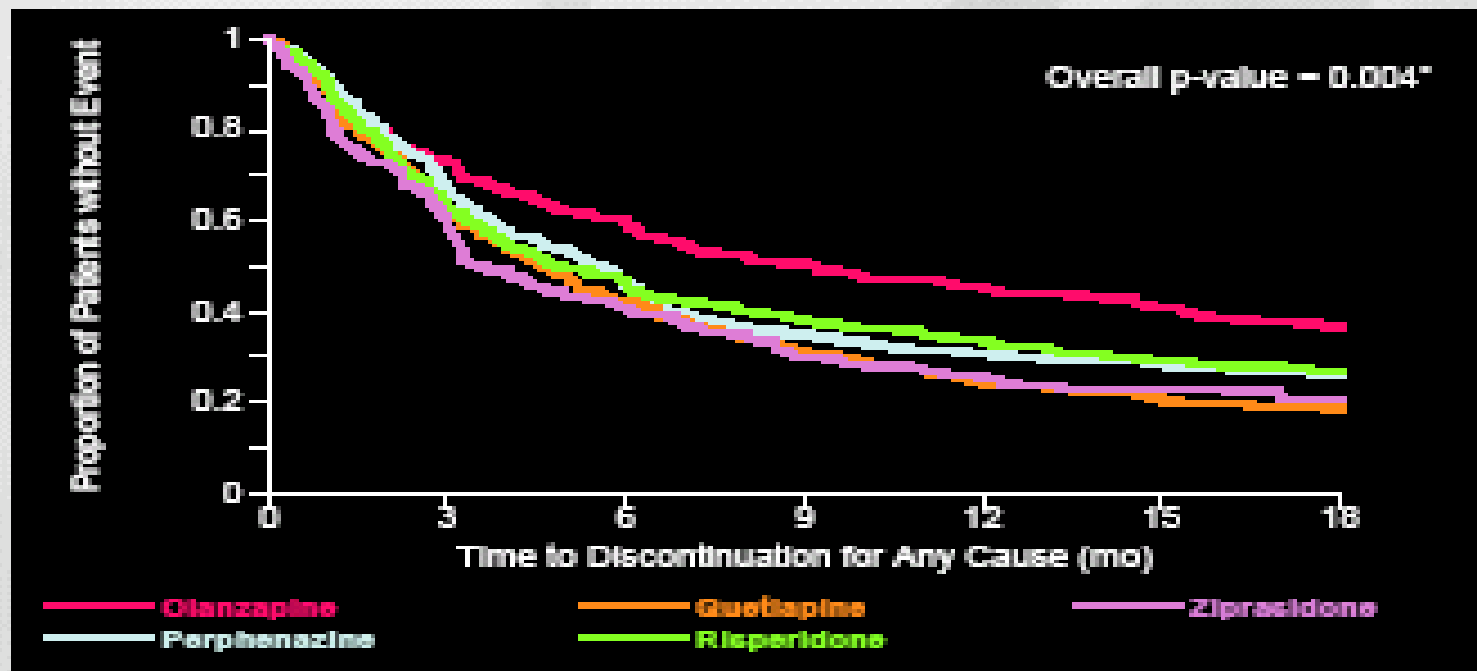
Percentage Differences in CATIE Doses vs. Clinical Practice Doses



	Olanzapine	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone
Mean Dose in Clinical Practice (mg/day)	15.1	3.6	401.5	137.9
CATIE Mean Modal Dose (mg/day)	20.1	3.9	543.4	112.8
CATIE Dose Range (mg/day)	7.5-30	1.5-6	200-800	40-160

Διακοπή για οποιονδήποτε λόγο

Time to Discontinuation for Any Reason



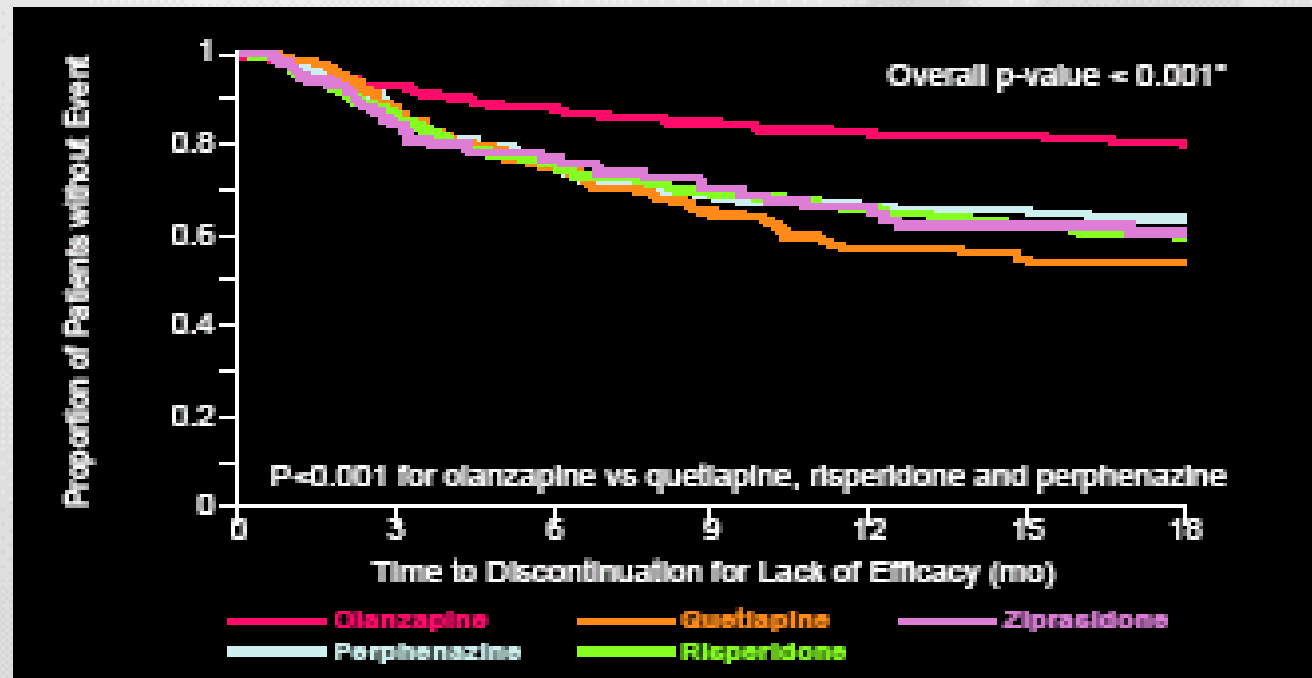
Lieberman, JA et al. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-1223.

	OLZ (n=880)	QUET (n=828)	RISP (n=888)	PER (n=267)	ZPR (n=183)
Discontinued	210 (84%)	268 (82%)	245 (74%)	182 (75%)	145 (78%)
Kaplan-Meier Median (mos) [95%CI]	8.2 [8.8, 12.1]	4.8 [3.8, 5.5]	4.8 [4.0, 8.1]	6.8 [4.6, 8.3]	3.5 [3.1, 5.4]
Hazard ratios for Olanzapine	—	0.83 < 0.001*	0.76 0.002*	0.78 0.021	0.78 0.028



Διακοπή λόγω μη αποτελεσματικότητας

Time to Discontinuation for Lack of Efficacy



Lieberman, JA et al. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-1223.

	OLZ (n=330)	QUET (n=328)	RIS (n=333)	PER (n=257)	ZPR (n=183)
Discontinued	48 (15%)	82 (28%)	81 (27%)	66 (25%)	44 (24%)
Kaplan-Meier 25th %tile (mos) [95%CI]	- [18.0, -]	8.0 [4.6, 8.0]	8.0 [4.4, 8.0]	8.1 [4.5, 8.1]	8.9 [3.2, 12.1]
Hazard ratios for Olanzapine	---	0.41 <math>< 0.001^*</math>	0.45 <math>< 0.001^*</math>	0.47 <math>< 0.001^*</math>	0.68 0.028

Νοσηλεία λόγω υποτροπής

Hospitalizations for Exacerbation of Schizophrenia

Assessment	OLZ (n=336)	QUET (n=337)	RISP (n=341)	PER (n=261)	ZPR (n=185)	P-value
No of patients hospitalized	38 (11%)	68 (20%)	51 (15%)	41 (16%)	33 (18%)	<0.001
Hospitalizations per personyears of exposure (risk ratio)	81/280 (0.29)	131/199 (0.66)	103/229 (0.45)	89/175 (0.51)	62/109 (0.57)	-

Διακοπή λόγω δυσανεξίας

Reasons for Discontinuation Due to Intolerability All Randomized Patients

Assessment	Statistic	OLZ (n=336)	QUET (n=337)	RISP (n=341)	PER (n=261)	ZPR (n=185)	P-value
Discontinued for Intolerability							
Discontinued for Intolerability	n (%)	62 (18%)	49 (15%)	34 (10%)	40 (15%)	28 (15%)	0.04
Tolerability Discontinuations: Most Problematic Side Effect							
Weight/Metabolic	n (%)	31(9%)	12(4%)	6 (2%)	3 (1%)	6 (3%)	<0.001
Extrapyramidal	n (%)	8 (2%)	10(3%)	11(3%)	22(8%)	7 (4%)	0.002
Sedation	n (%)	7 (2%)	9 (3%)	3 (1%)	7 (3%)	0	0.10
Other	n (%)	16(5%)	18(5%)	14(4%)	8 (3%)	15(8%)	0.16

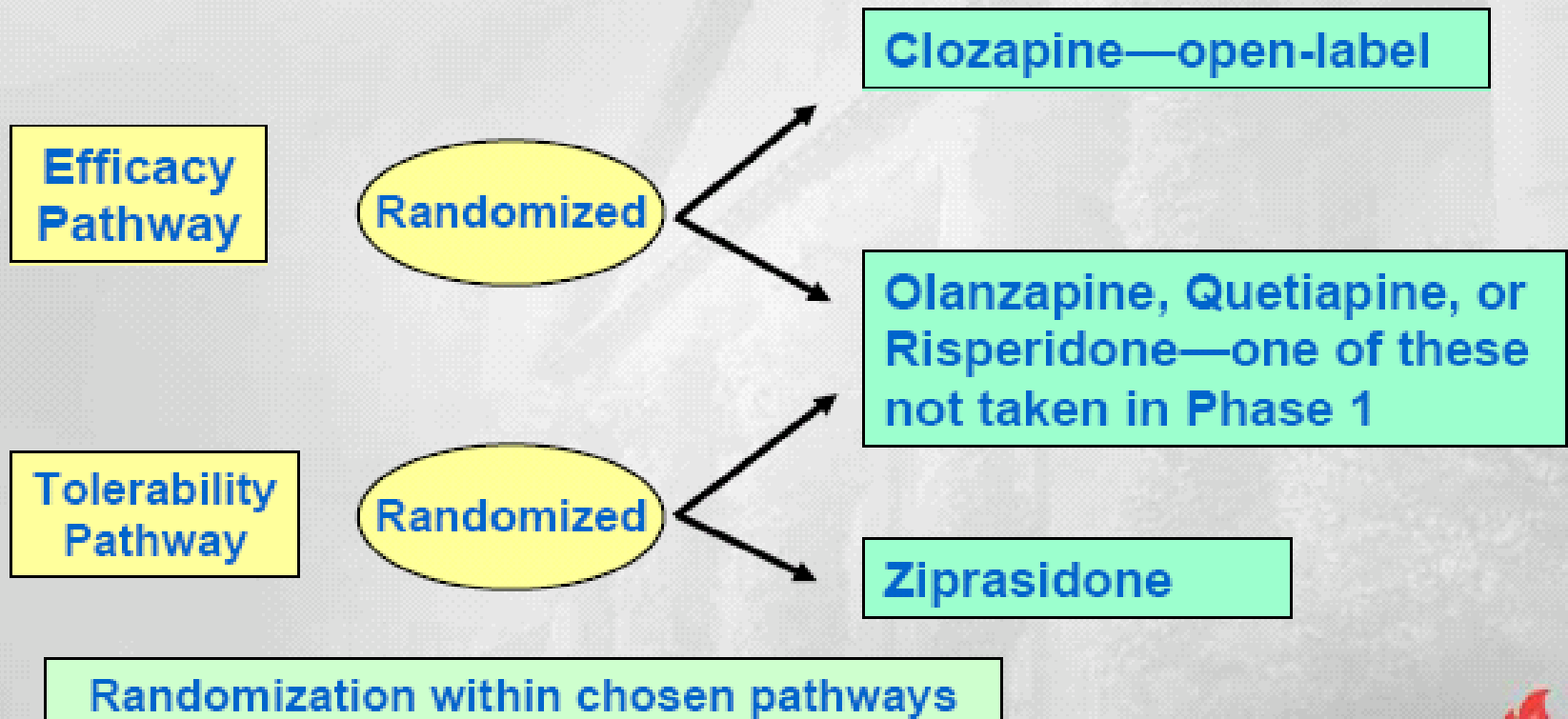
Βιοχημικά ευρήματα

Laboratory Chemistry: Change from Baseline to Average of Two Highest Values

Assessment	Statistic	OLZ (n=336)	QUET (n=337)	RISP (n=341)	PER (n=261)	ZPR (n=185)	P-value
Blood glucose (mg/dL)	Mean (S.E.)	15.0 (2.8)	6.8 (2.5)	6.7 (2.0)	5.2 (2.0)	2.3 (3.9)	0.59
	Median	7.0	4.3	5.5	1.5	2.5	
	Exposure-adjusted. Mean (S.E.)	13.7 (2.5)	7.5 (2.5)	6.6 (2.5)	5.4 (2.8)	2.9 (3.4)	
Hemoglobin A1C (%)	Mean (S.E.)	0.41 (0.09)	0.05 (0.05)	0.08 (0.04)	0.10 (0.06)	-0.10 (0.14)	0.01
	Median	0.20	0.10	0.05	0.05	0.10	
	Exposure-adjusted. Mean (S.E.)	0.40 (0.07)	0.04 (0.08)	0.07 (0.08)	0.09 (0.09)	0.11 (0.09)	
Cholesterol (mg/dL)	Mean (S.E.)	9.7 (2.1)	5.3 (2.1)	-2.1 (1.9)	0.5 (2.3)	-9.2 (5.2)	<0.001
	Median	8.5	3.5	-3.0	0.5	-1.0	
	Exposure-adjusted. Mean (S.E.)	9.4 (2.4)	6.6 (2.4)	-1.3 (2.4)	1.5 (2.7)	-8.2 (3.2)	
Triglycerides (mg/dL)	Mean (S.E.)	42.9 (8.4)	19.2 (10.6)	-2.6 (6.3)	8.3 (11.5)	-18.1 (9.4)	<0.001
	Median	33.5	17.5	3.0	2.0	-7.0	
	Exposure-adjusted. Mean (S.E.)	40.5 (8.9)	21.2 (9.2)	-2.4 (9.1)	9.2 (10.1)	-16.5 (12.2)	
Prolactin (ng/mL)	Mean (S.E.)	-6.1 (1.2)	-9.3 (1.4)	15.4 (1.5)	0.4 (1.7)	-4.5 (1.6)	<0.001
	Median	-0.9	-2.7	9.2	1.4	-2.4	
	Exposure-adjusted. Mean (S.E.)	-8.1 (1.4)	-10.6 (1.4)	13.8 (1.4)	-1.2 (1.6)	-5.6 (1.9)	

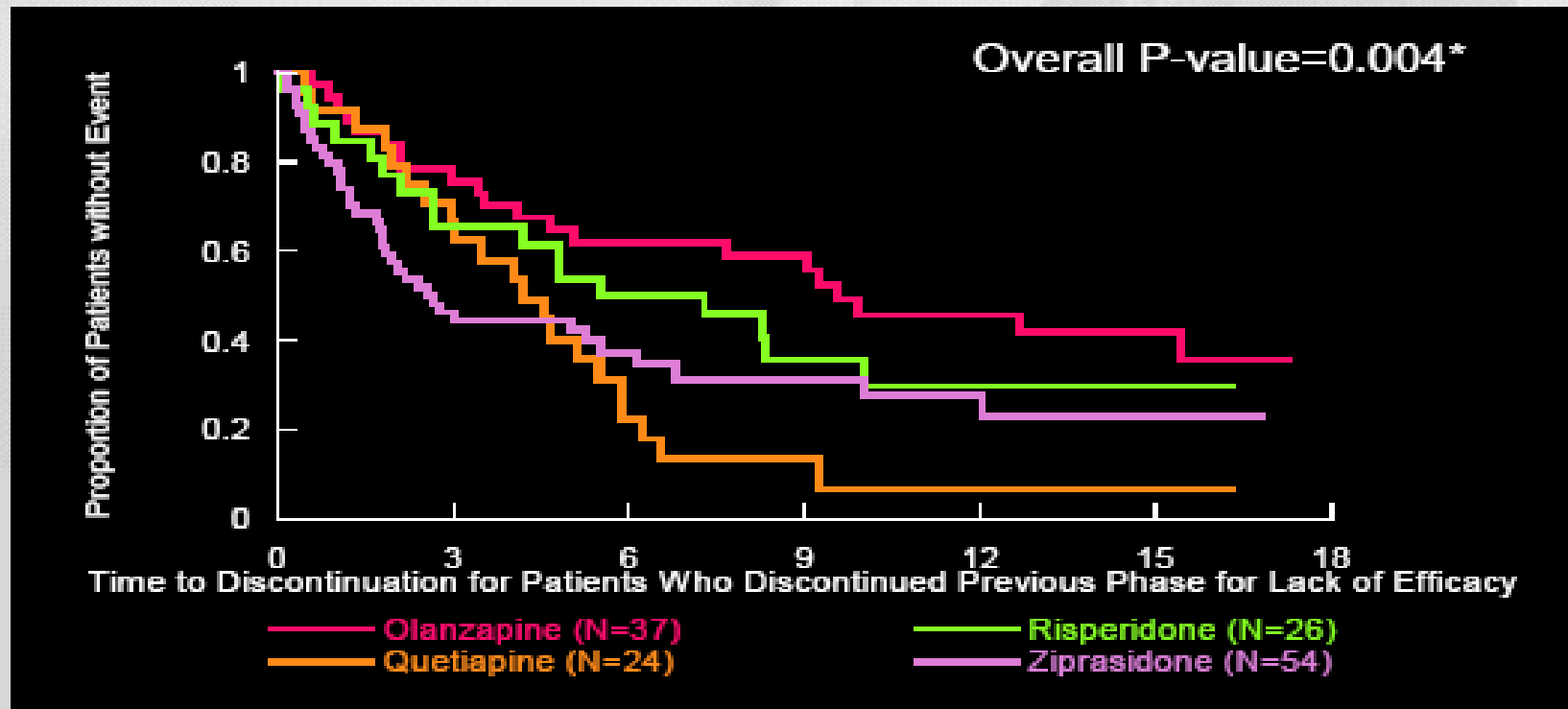
Φάση 2

CATIE Phase 2: Preference Pathways (For People Who Discontinue Phase 1)



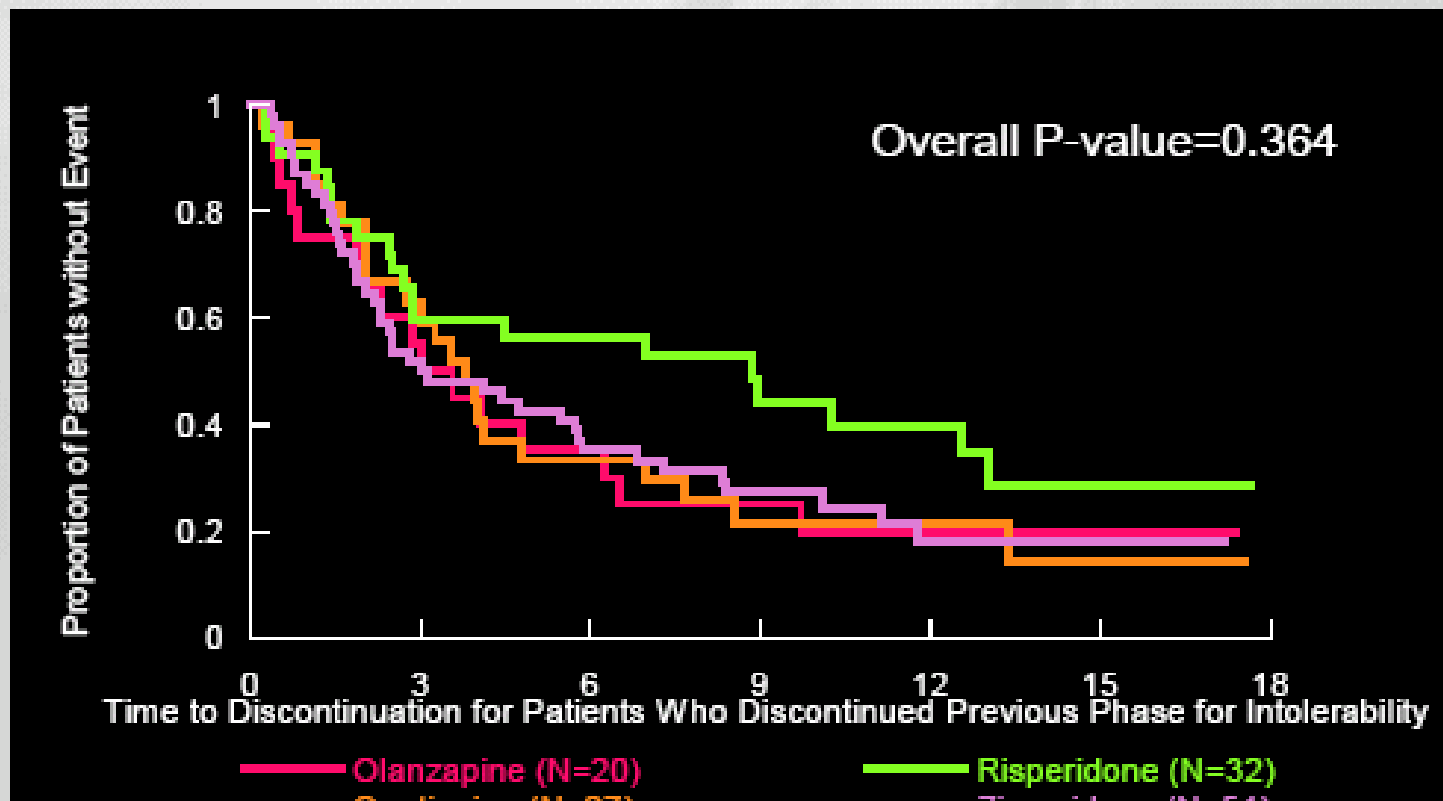
Διακοπή για οποιονδήποτε λόγο: υποομάδα μη ανταπόκρισης

Time to Discontinuation for Any Reason: Subgroup Who Discontinued Phase 1 for Lack of Efficacy



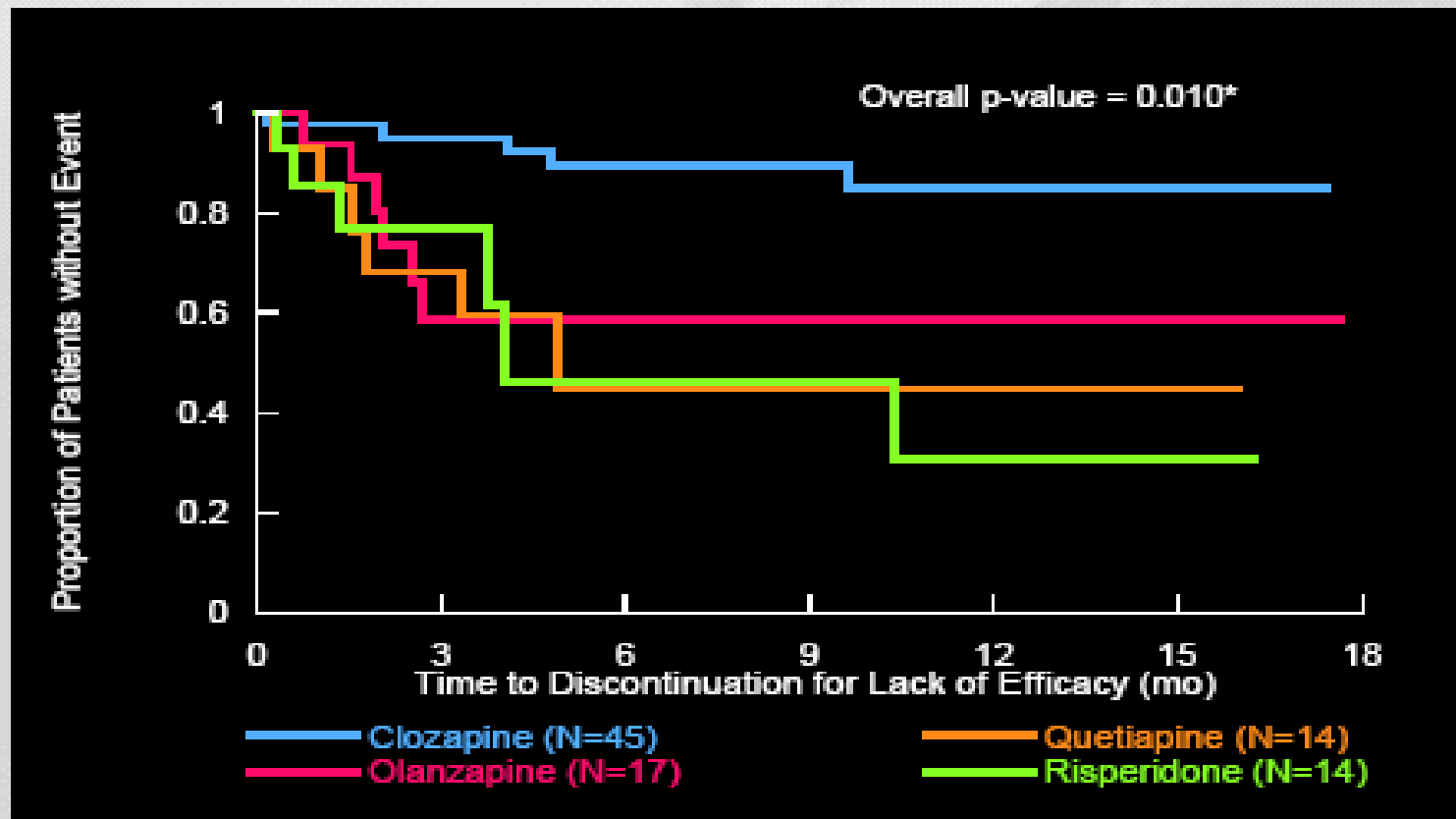
Διακοπή για οποιονδήποτε λόγο: υποομάδα δυσανεξίας

Time to Discontinuation for Any Reason: Subgroup Who Discontinued Phase 1 Due to Intolerability



Διακοπή λόγω μη αποτελεσματικότητας: ανοικτή μελέτη κλοζαπίνης

Time to Discontinuation for Lack of Efficacy: Open Clozapine Trial



Ποιες πληροφορίες δίνει η Catie

- Η κλοζαπίνη είναι η πιο αποτελεσματική
- Η ολανζαπίνη είναι η πιο αποτελεσματική από τα υπόλοιπα
- Η ρισπεριδόνη είναι η πιο ανεκτή
- Η περφенаζίνη είναι η πιο συμφέρουσα ως προς το κόστος

Επιλογή αντιψυχωτικού

- Αποτελεί το ισοζύγιο των κατωτέρω προβληματισμών
 - Η δραστηριότητα είναι δοσοεξαρτώμενη και διαφοροποιείται μεταξύ των ασθενών
 - Η σωματική νοσηρότητα αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα
 - Η συμμόρφωση αποτελεί στόχο

Δοσολογία

	Typical dose mg/d	Refractory	Dose Limiting
Risperidone	3-6	6-12	EPS
Olanzapine	10-20	30-40 *	Sedation
Quetiapine	300-600	600-1200	Sedation
Ziprasidone	80-160	160-320*	Akathisia
Aripiprazole	10-20	20-40	

Αντιψυχωτικά : παχυσαρκία και ΣΔ

Consensus Conference and Antipsychotic Drugs, and Obesity and Diabetes

Drug	Weight gain	Risk for diabetes	Worsening lipid profile
Olanzapine	+++	+	+
Clozapine	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapine	++	D	D
Ziprasidone*	+/-	-	-
Aripiprazole*	+/-	-	-

*Newer drugs with limited long-term data.

+ = increase effect

- = no effect;

D = discrepant results.

Diabetes Care. 2004;27:596-601.
J Clin Psychiatry. 2004;65:267-272.

Adapted from ADA/APA Consensus Statement.

Massachusetts General Hospital
Psychiatry Academy



Μεταβολή εναπόθεσης λίπους



Normal



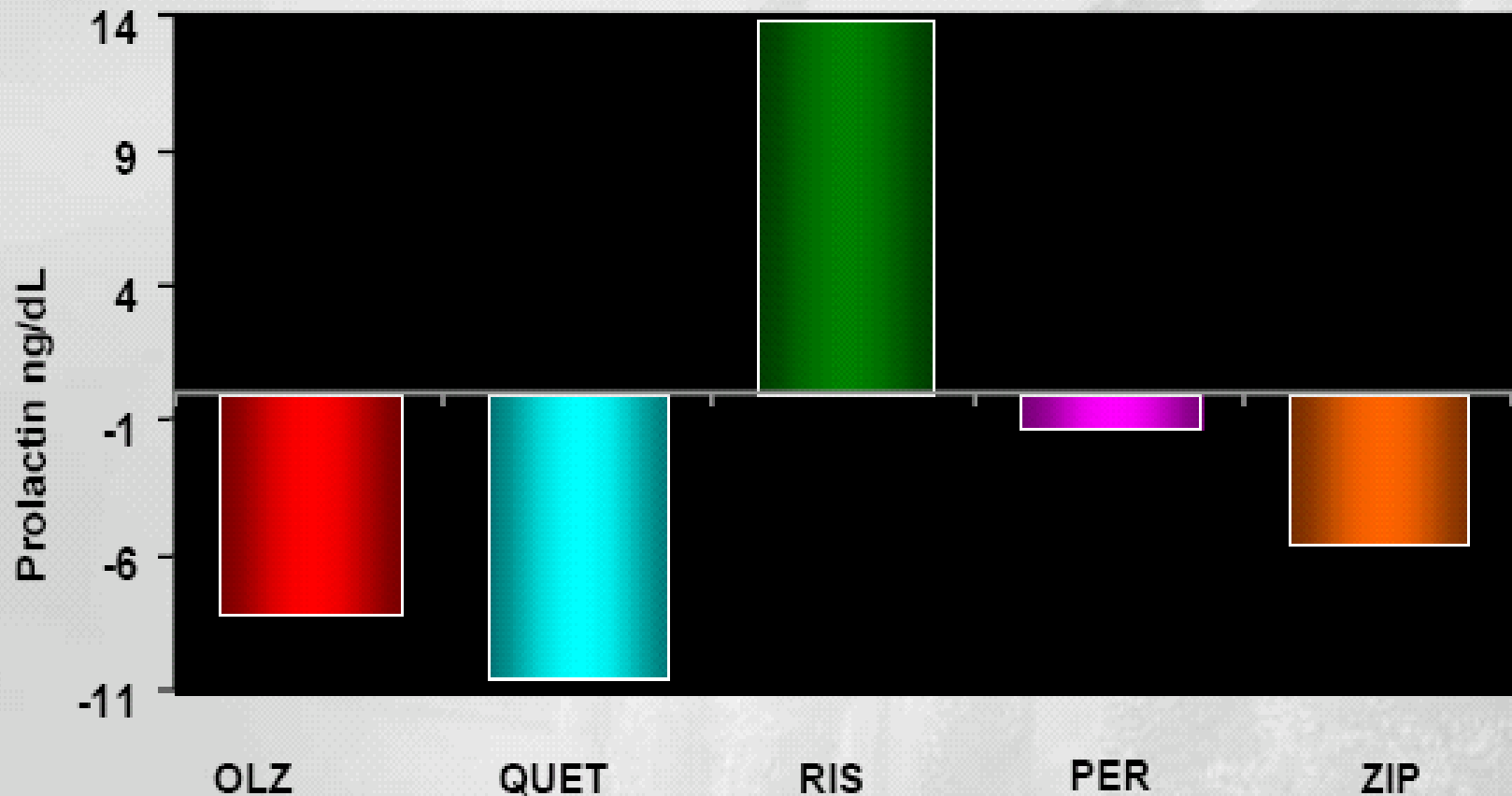
Type 2 Diabetes

Βιοχημική παρακολούθηση

	Start	4 wks	8 wks	12 wks	3 mths	12 mths	5 yrs
Personal/ family Hx	X					X	
Weight (BMI)	X	X	X	X	X		
Waist circumference	X					X	
Blood pressure	X			X		X	
Fasting glucose	X			X		X	
Fasting lipid profile	X			X			X

Μεταβολή προλακτίνης

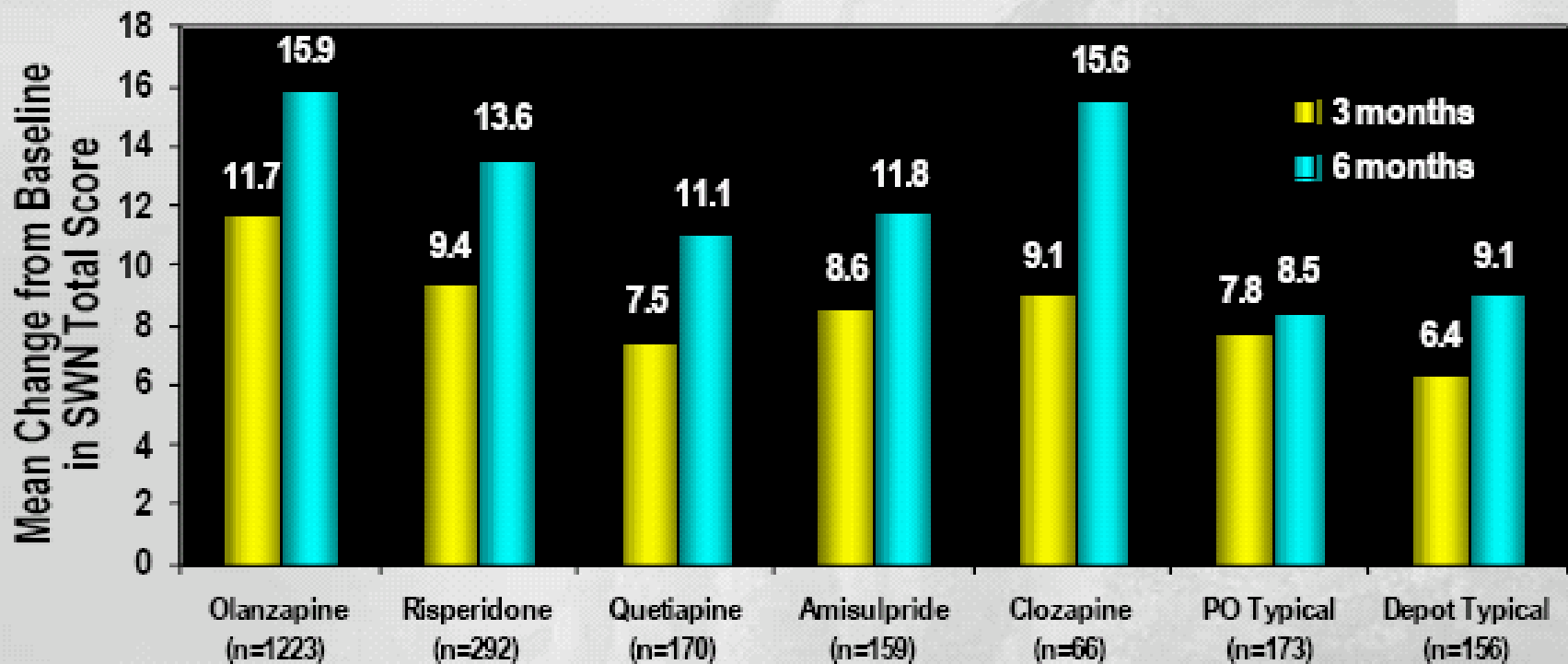
CATIE Results: Prolactin



Υποκειμενική κλίμακα ευεξίας

Subjective Well-Being Scale

Total Analysis



*Subjective Well-Being With Neuroleptics (SWN) Scale- Short Form (20 items); range from 20 (worst) to 120 (best). n=patients with evaluable differences from baseline to 6 months. Naber D, et al. *Schizophr Res.* 2001; 50:79-88