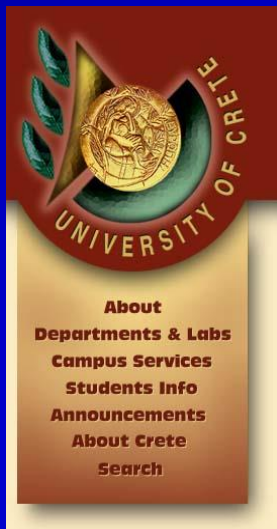


ΣΧΙЗОΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑ ΨΥΧΩΣΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Κλινική εικόνα, Επιδημιολογία,
Αιτιοπαθογένεια



Παναγιώτης Μπίτσιος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής
Πανεπιστήμιο Κρήτης



Το υπαρξιακό ερώτημα

Στον ΜΗ πάσχοντα απο σχιζοφρένεια

- Σκέφτομαι άρα υπάρχω

Στον πάσχοντα απο σχιζοφρένεια

- Αυτό σκέφτεται αρα ΕΓΩ
δεν υπάρχω

Με τί μοιάζει η εμπειρία του ασθενούς με σχιζοφρένεια

- Φανταστείτε την ζωή σαν μια εξόχως ενδιαφέρουσα κινηματογραφική ταινία στην οποία έχετε κυριολεκτικά βυθιστεί, χάνοντας κάθε άλλη σκέψη και επαφή με τον έξω κόσμο
- Φανταστείτε τώρα ότι παρακολουθείτε την ίδια ταινία αλλά με αναμμένα τα φώτα στην κινηματογραφική αίθουσα

Κλινική Εικόνα

Χαρακτηριστικά συμπτώματα

Αφύσικες σκέψεις (Παραληρητικές)

- Παραλήρημα: Μια ακλόνητη πεποίθηση που δεν στηρίζεται σε επαρκείς ή καθόλου αποδείξεις, που δεν εξαφανίζεται παρά τις αποδείξεις για το αντίθετο και που είναι σε διάσταση με τις προηγούμενες πεποιθήσεις του ατόμου και της τρέχουσας κοινωνικής και ιστορικής συγκυρίας. Χαρακτηριστικότεροι τύποι παραληρημάτων:
- Δίωξης
- Αναφοράς/Συσχέτισης
- Ελέγχου

Φαινόμενα Παθητικού Ελέγχου

- Εκπομπή Σκέψης
- Εισαγωγή Σκέψεων
- Υποκλοπή Σκέψης
- “Εισαγώμενα” συναισθήματα
- “Εισαγώμενες” ενέργειες

Με κίτρινο: θετικά συμπτώματα, Με μπλέ: αρνητικά συμπτώματα

Κλινική Εικόνα

Χαρακτηριστικά Συμπτώματα

Αφύσικες αντιλήψεις

Διεργασίες Σκέψης/Λόγου

- Ακουστικές Ψευδαισθήσεις
 - Δεύτερο πρόσωπο
 - Τρίτο πρόσωπο
 - Συνεχής σχολιασμός
 - Ηχώ των σκέψεων
- Οπτικές, Οσφρητικές & Γευστικές πιάσπάνιες και συνήθως υποδηλώνουν οργανικά αίτια πχ όγκο ΚΝΣ, επιληψία, τοξίκωση απο ουσίες κ.α.
- Χάλαση του Ειρμού
 - Ασυναρτησία
 - Γλωσσική σαλάτα
- Πτωχεία Λόγου
- Σταμάτημα της Σκέψης
- Νεολογισμοί

Με κίτρινο: θετικά συμπτώματα, Με μπλέ: αρνητικά συμπτώματα

Κλινική Εικόνα

Χαρακτηριστικά Συμπτώματα

Αφύσικο Συναίσθημα Κινητικές Ανωμαλίες

- Επίπεδο συναίσθημα
- Απρόσφορο συναίσθημα
- Ανηδονία
- Αβουλησία & έλλειψη κινήτρων
- Κοινωνική απομόνωση
- Καταληψία
- Κηρώδης ευκαμψία
- Αρνητισμός
- Ηχωπραξία
- Στερεοτυπίες
- Κατατονική διέγερση
- Κατατονική εμβροντησία

Με κίτρινο: θετικά συμπτώματα, Με μπλέ: αρνητικά συμπτώματα

Σύνδρομο

- Ψυχοκινητικής πτωχείας
- (Αρνητικά συμπτώματα)
- Αποδιοργάνωσης
- Διαστρέβλωσης της πραγματικότητας=Ψύχωση:
(Θετικά συμπτώματα)

Κύρια συμπτώματα

↓ ομιλία
↓ αυθόρμητες κινήσεις
↓ εκφραστικότητα προσώπου
↓ εκφραστικότητα χειρονομιών
↓ συναισθηματική
↓ ανταποκρισιμότητα
↓ προσωδία ομιλίας

απρόσφορο συναίσθημα
ακατάληπτη ομιλία
Πτωχή σε περιεχόμενο

Παραληρήματα
Ψευδαισθήσεις

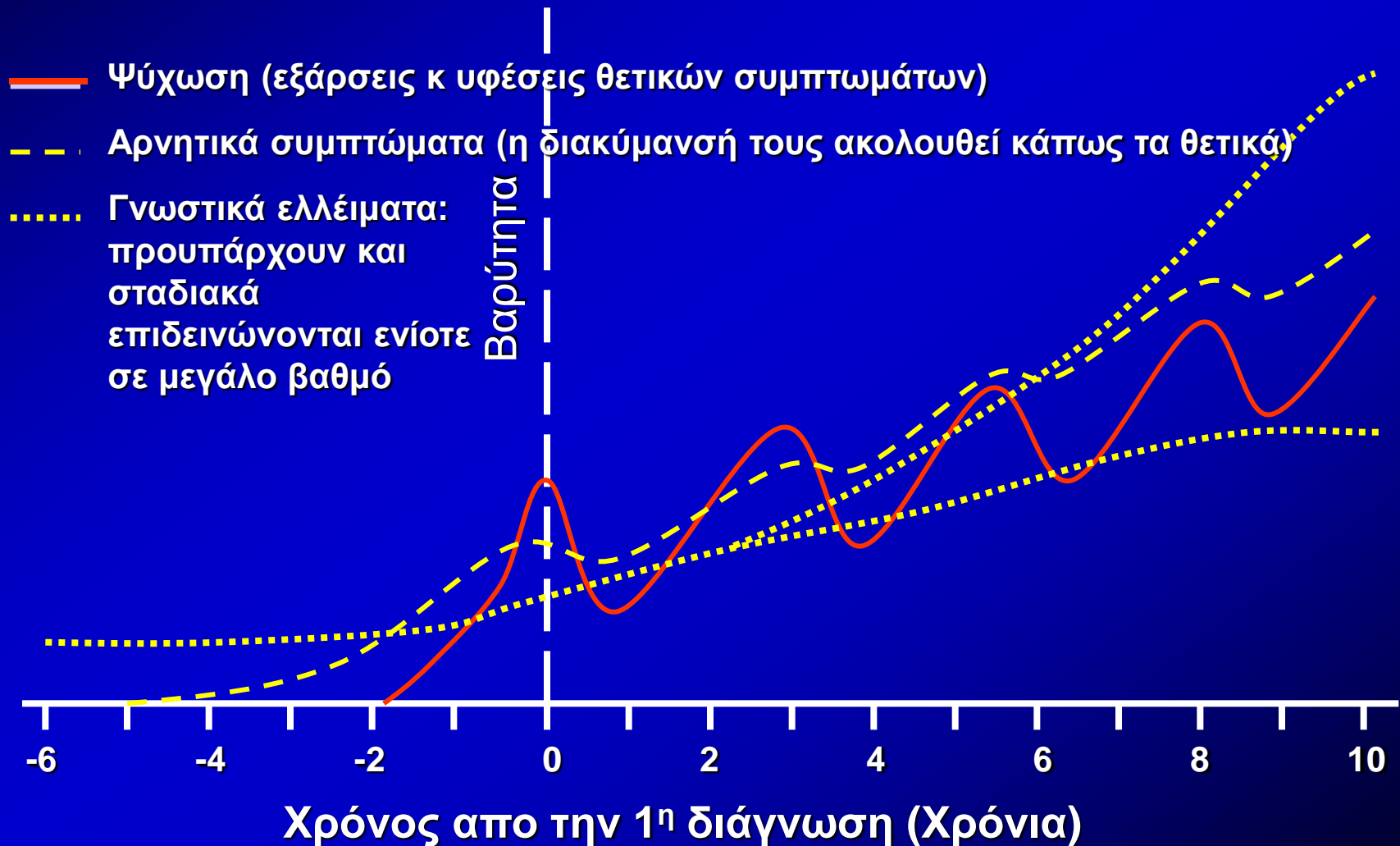
Κλινική Εικόνα

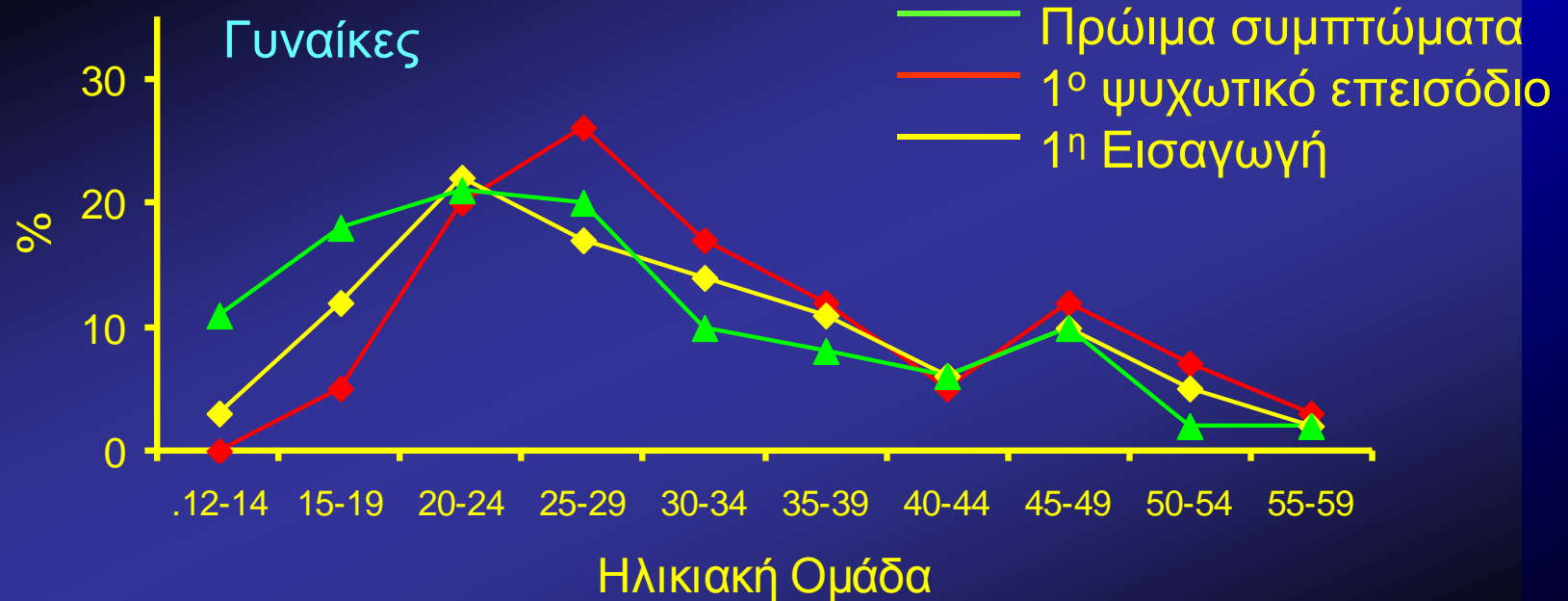
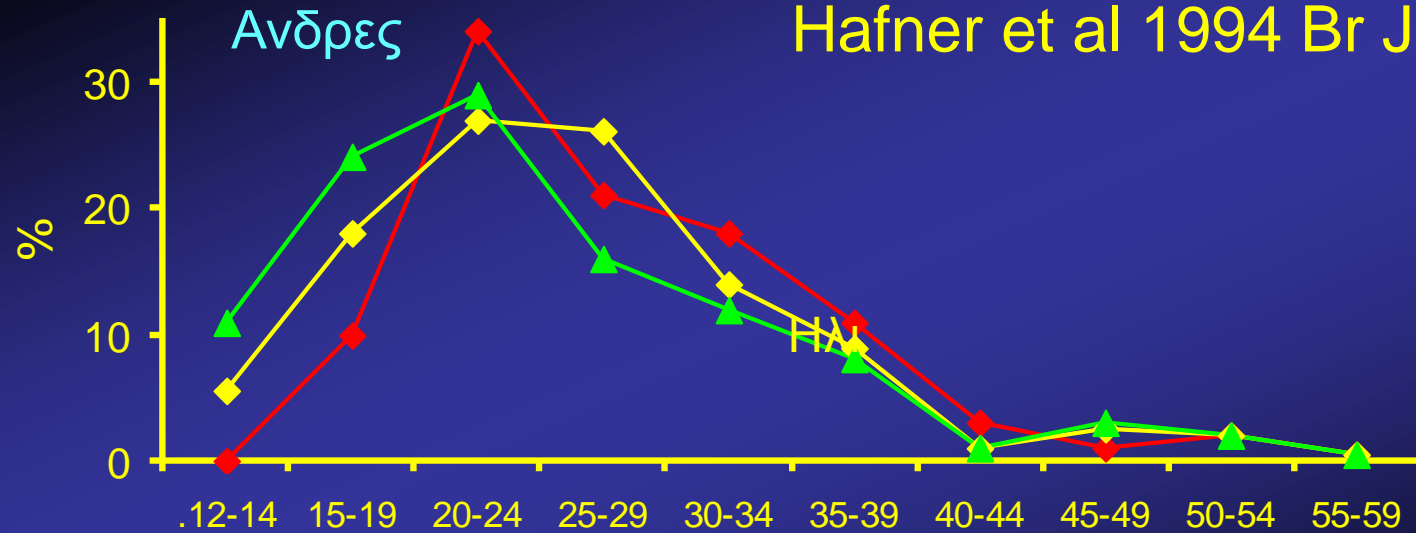
Χαρακτηριστικά συμπτώματα

- Ελλειψη επίγνωσης του παθολογικού (εναισθησίας) στο 97% στην οξεία φάση της νόσου

International Pilot Study of Schizophrenia (IPSS) 1970. WHO

Πορεία των Συμπτωμάτων

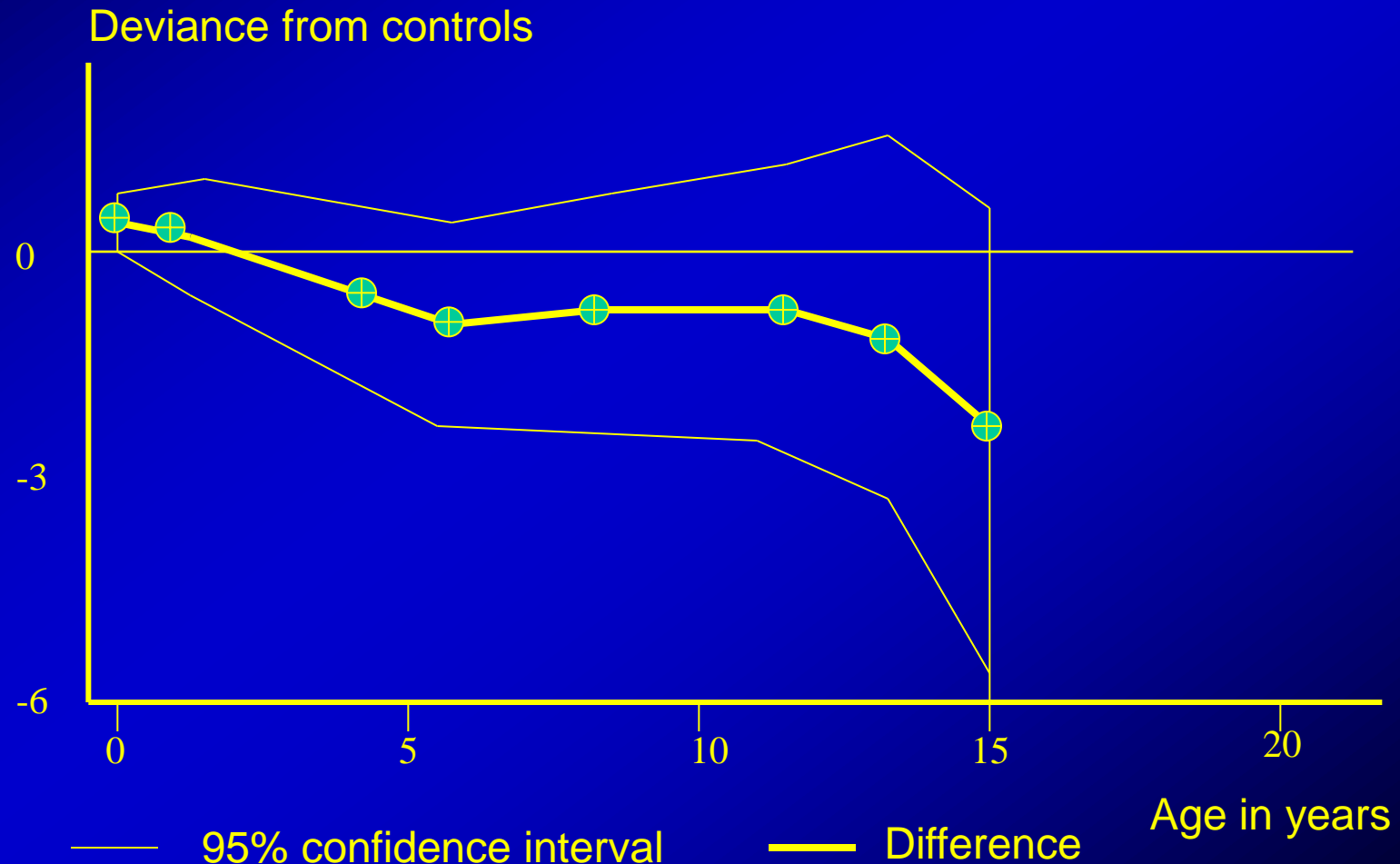




Προνοσηρή και πρόδρομη φάση

Jones, Murray & Rodgers 1995

1946 cohort, $n = 4746$, 43 year follow up



Πορεία της Νόσου

- Μεγάλη ποικιλομορφία κλινικής εικόνας στα πρώτα ψυχωτικά επεισόδια

Ram et al 1992 Schizophr Bull, Shepherd et al 1989 Psychol Med

- Τάση για κάποια ύφεση της έντασης των ψυχωτικών επεισοδίων με την ηλικία

Bleuler 1974 Psychol Med, Ciompi 1980 Schizophr Bull

- Παρατεταμένη: ακόμα και ασθενείς που αναρρώνουν πλήρως μπορεί να νοσήσουν ξανά μετά απο χρόνια

Bleuler 1974 Psychol Med,

Πορεία της Σχιζοφρένειας

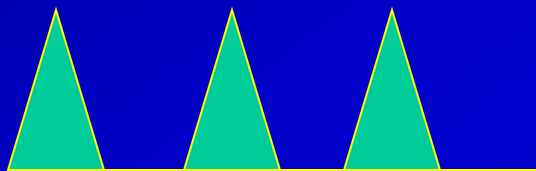
Shepherd et al 1989 Psychol Med

n = 49 1st admission, 5 yr follow up



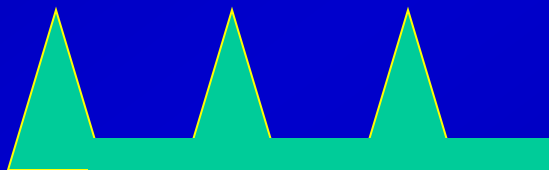
Μόνο ένα επεισόδιο – χωρίς
διαταραχή λειτουργικότητας

22%



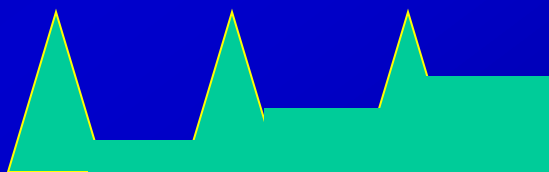
Περισσότερα επεισόδια, χωρίς ή με
ελάχιστη διαταραχή λειτουργικότητας

35%



Διαταραχή λειτουργικότητας μετά το
1^ο επεισόδιο χωρίς επιστροφή στο
προηγούμενο στάδιο

8%



Αυξανόμενη διαταραχή της
λειτουργικότητας μετά απο κάθε
επεισόδιο χωρίς επιστροφή

35%

Προγνωστικά της έκβασης της νόσου

Καλύτερη πρόγνωση Χειρότερη πρόγνωση

Δημογραφικοί
παράγοντες

Θήλυ
Εγγαμος

Αρρεν
Αγαμος

Προφίλ
Έναρξης

Καλή προνοσηρή
προσαρμογή
Αιφνίδια έναρξη
Στρεσσογόνο εκλυτικό αίτιο
Εγκαιρη θεραπεία

Σχιζοειδή προνοσηρά
χαρακτηριστικά
Σταδιακή έναρξη
Μεγάλη καθυστέρηση
έναρξης θεραπείας

Προφίλ
Συμπτωμάτων

Μεγάλη συναισθηματική
αναταραχή

Αρνητικ' συμπτώματα
και επίπεδο
συναίσθημα
Ψυχαναγκασμοί
Αλλόκοτες
παραληρητικές ιδέες
Χρήση ουσιών
Υψηλό εκφρασμένο
συναίσθημα στην
οικογένεια

Ψυχοκοινων.
παράγοντες

Καλή ανταπόκριση στην
θεραπεία

Κοινωνικοί
παράγοντες

Αναπτυσσόμενες χώρες

Αναπτυγμένες χώρες

Το Σχιζοφρενικό φάσμα (συναφείς νόσοι)

- Σχιζοσυναισθηματική Διαταραχή (0.3%)
- Παραληρητική Διαταραχή (0.03%)
 - Δυαδική (επινεμόμενη) Ψύχωση (Folie a Deux)
- Σχιζότυπη Διαταραχή προσωπικότητας (3.9%)
- Παρανοειδής Διαταραχή προσωπικότητας (0.5-2.5%)
- Σχιζοειδής Διαταραχή προσωπικότητας (0.6-3.9%)
- ΦΑΣΜΑ: 5.5 - 10% του γενικού πληθυσμού

Σχιζοφρένεια: μια νόσος του εγκεφάλου

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Νευροπαθολογικές μελέτες

Ανώμαλη Κυττοαρχιτεκτονική & Μυελίνωση
Συστήματα Νευροδιαβίβασης (Γλουταμικό, GABAεργικό, Ντοπαμινεργικό)

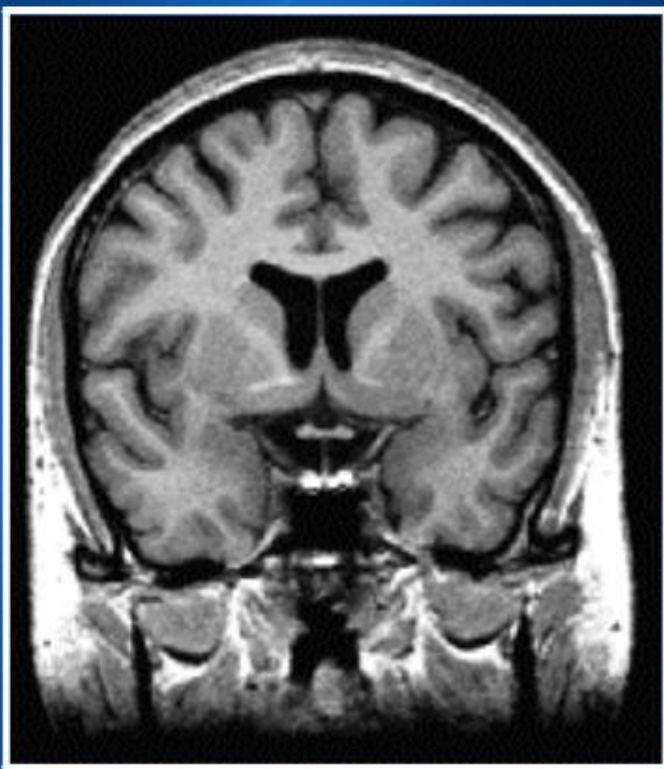
Νευρο-απεικονιστικές μελέτες εγκεφαλικής δομής
(Μειωμένος όγκος φλοιού, αυξημένος όγκος κοιλιών)

Νευρο-απεικονιστικές μελέτες εγκεφαλικής λειτουργίας
Υπολειτουργία μετωπιαίου φλοιού με υπερλειτουργία
κροταφικών φλοιών και κατώτερων κέντρων

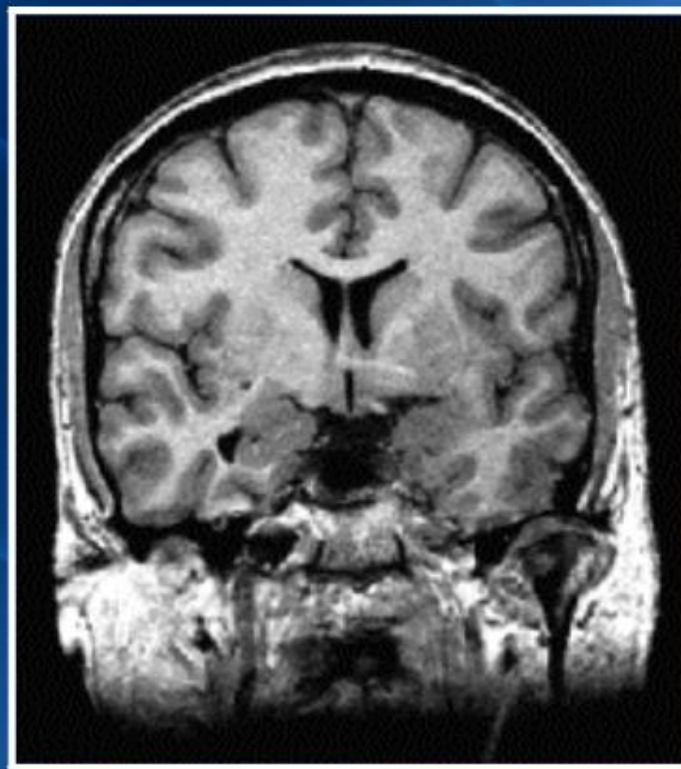
Δομικές αλλαγές του εγκεφάλου

- Μακροσκοπικά
 - διεύρυνση κοιλιών
 - συρίκνωση των κροταφικών ελίκων
 - Μείωση της συνεκτικότητας των οδών της λευκής ουσίας
- Μικροσκοπικά
 - Αλλαγές στον ιππόκαμπο
 - Αυξημένη πυκνότητα νευρώνων στον φλοιό

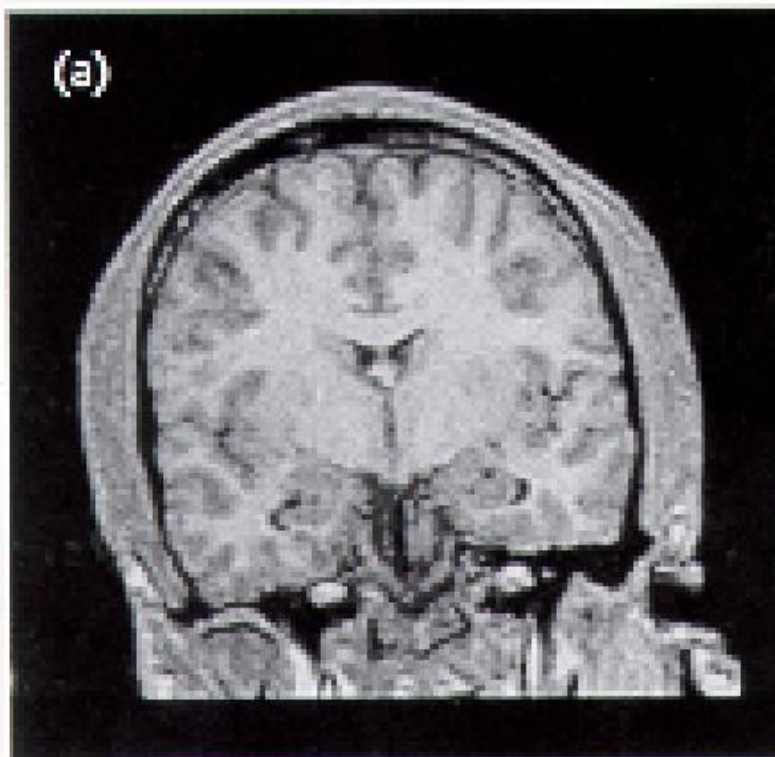
Maudsley Family Study of schizophrenics, relatives and controls



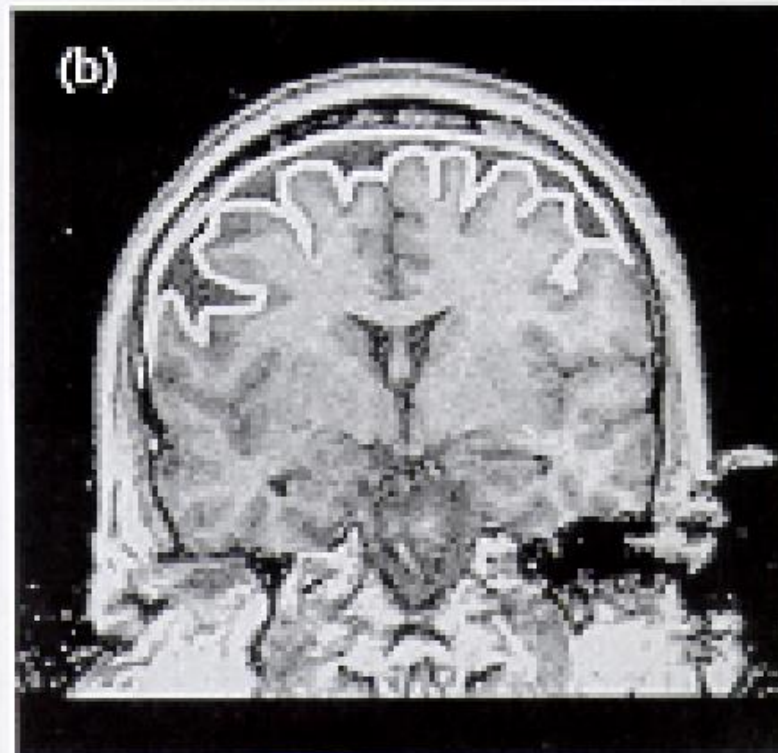
Ομάδα ασθενών



Ομάδα υγιών

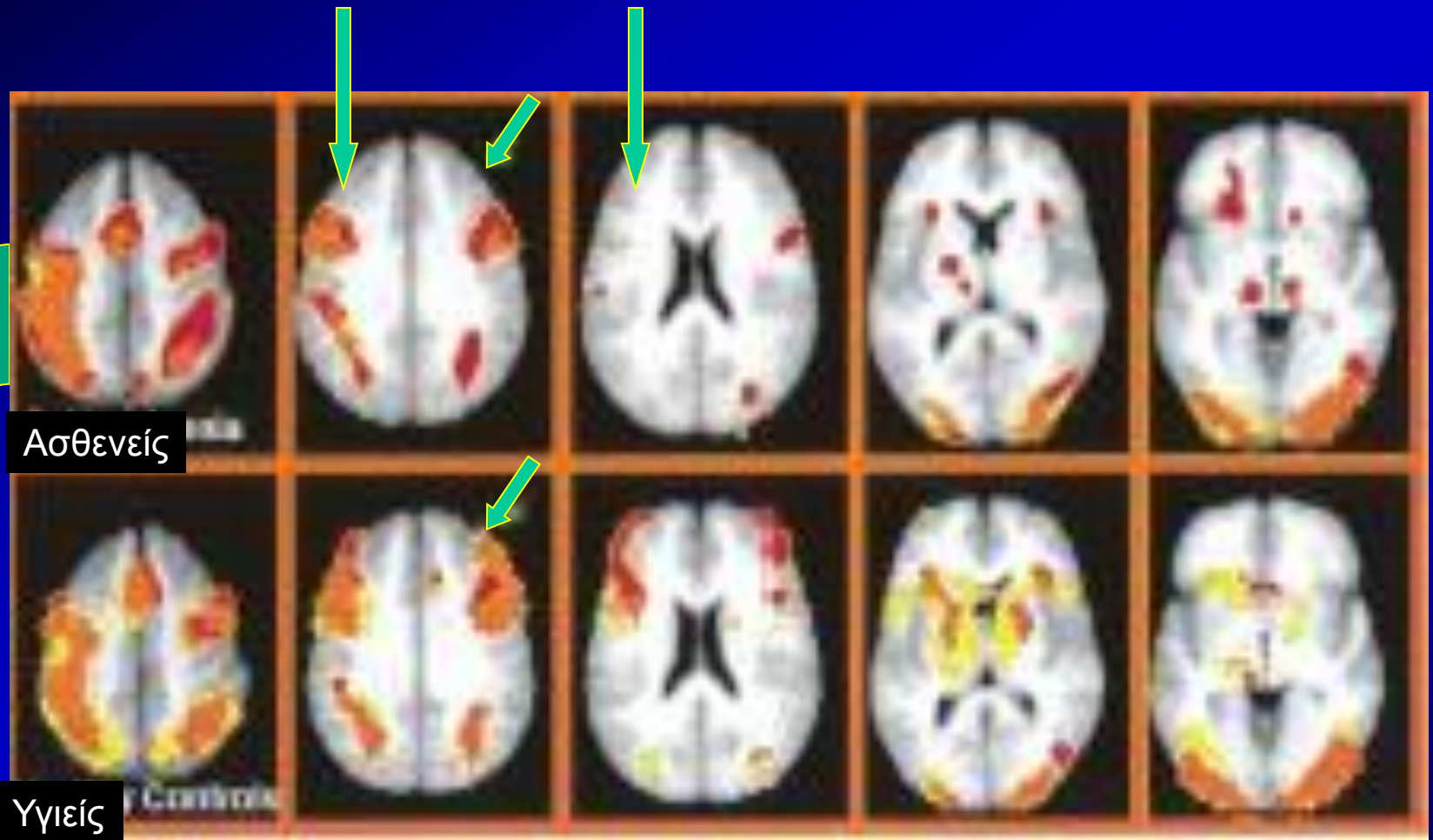


Ομάδα υγιών



Ομάδα ασθενών

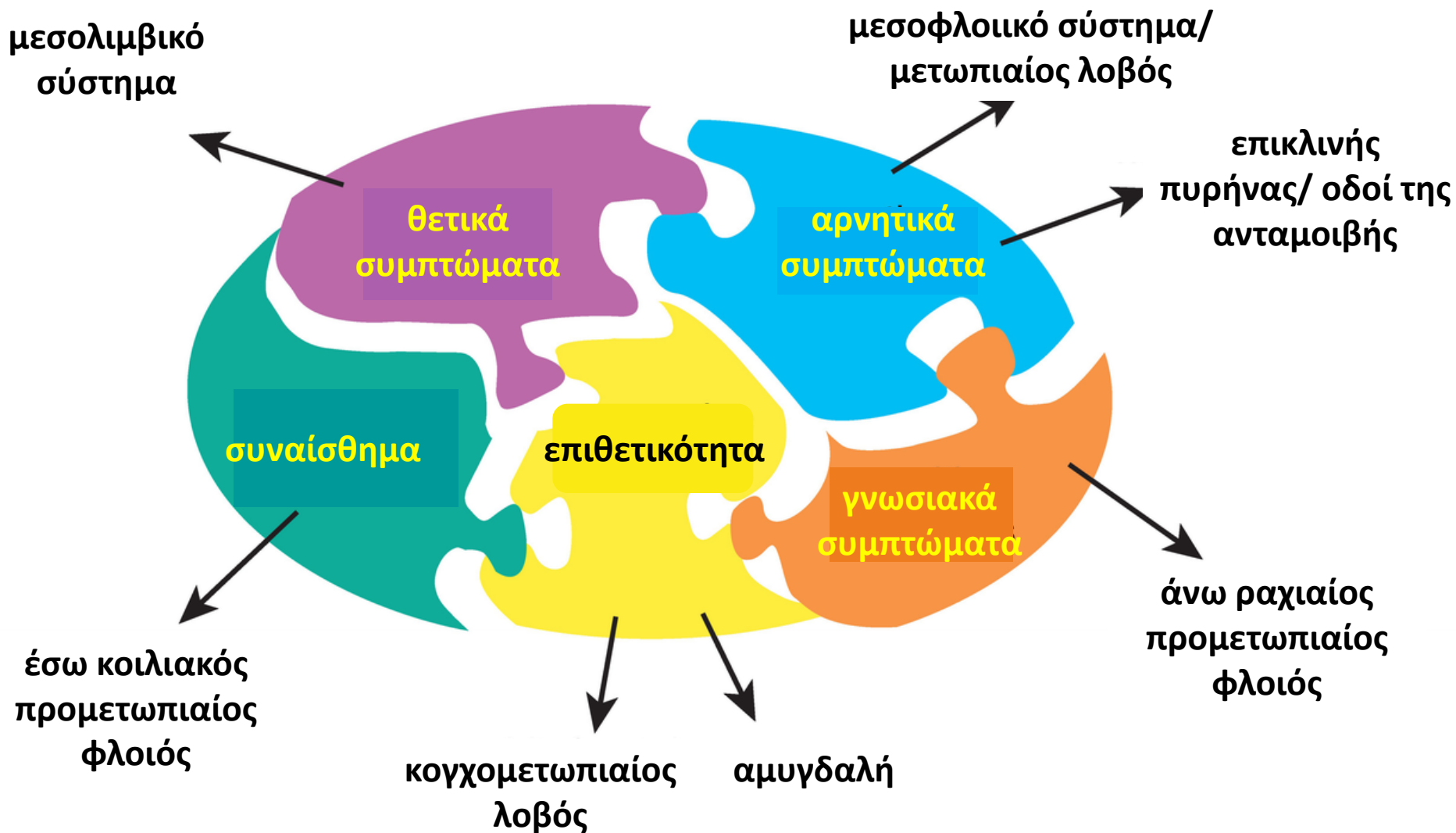
Υποενεργοποίηση του μετωπιαίου φλοιού



Και υπερνεργοποίηση του κροταφικού φλοιού

Σχιζοφρένεια: Μια Νόσος του Εγκεφάλου - Αντιστοίχιση Ανατομίας και Συμπτωμάτων

(Stahl's Essential Psychopharmacology)



Επιδημιολογικές και Γενετικές Μελέτες

Και τί μας λένε για την
σχιζοφρένεια

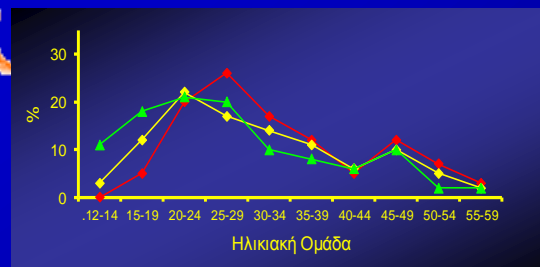
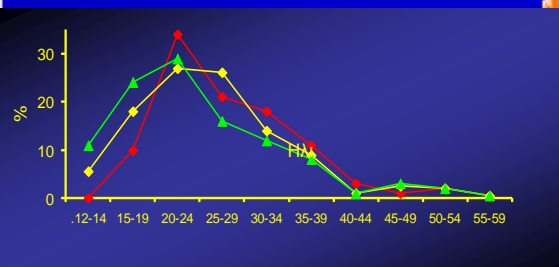
Βασική Επιδημιολογία

Jablensky, Sartorius, Ernberg et al 1992 Psychol Med Monogr Suppl
A WHO ten-country study

- Η σχιζοφρένεια συμβαίνει σε όλες τις κουλτούρες
- Τα νέα περιστατικά το χρόνο (επίπτωση) είναι περίπου 2-4 ανα 10,000 πληθυσμού
- Ο ένας στους 100 ανθρώπους θα νοσήσει στη διάρκεια της ζωής του

Επιδημιολογία

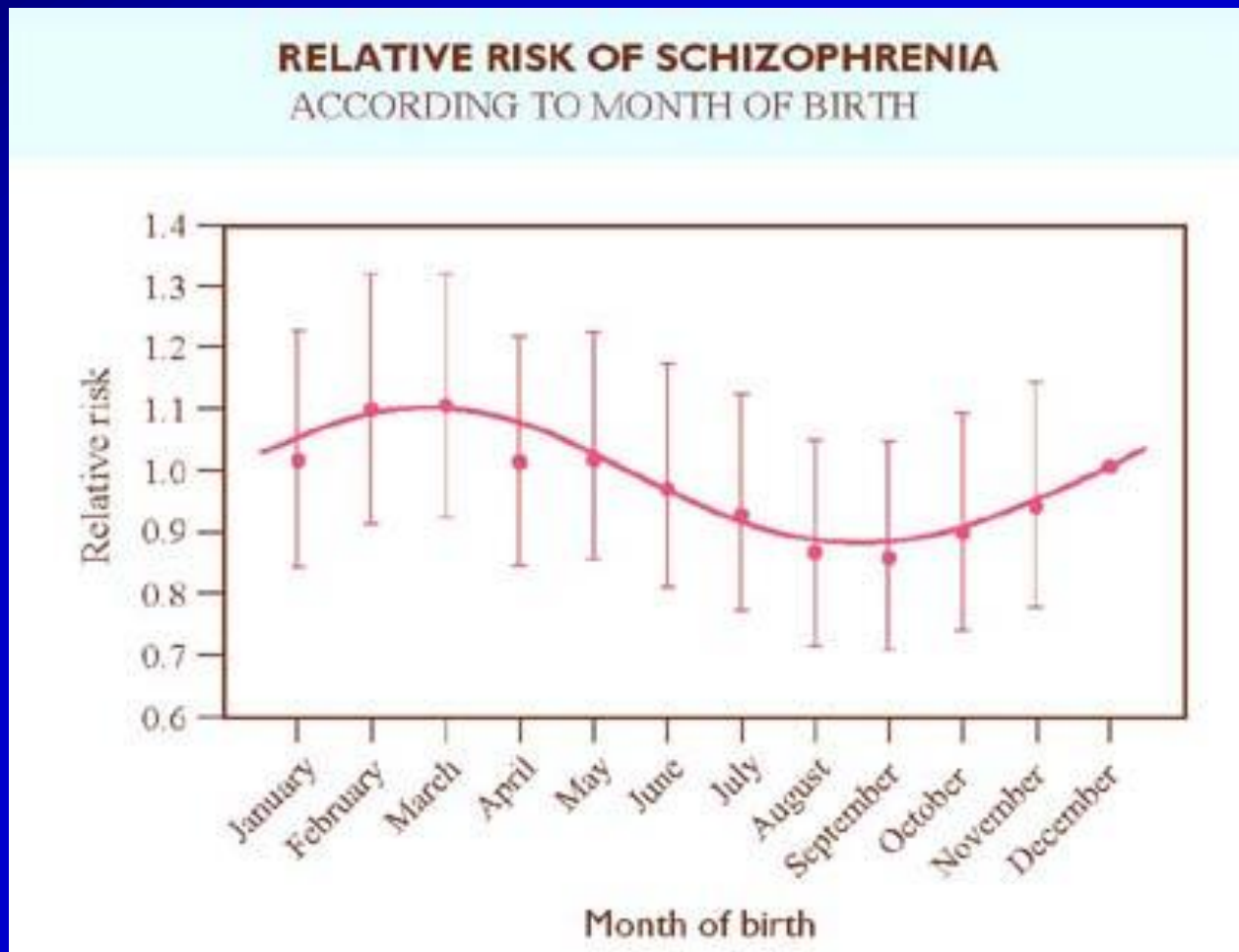
- σε όλα τα μήκη και πλάτη της γης
- περίπου 1% του πληθυσμού παγκοσμίως
- άνδρες:γυναίκες = 1:1
- έναρξη άνδρες νωρίτερα απ' ότι στις γυναίκες (*Hafner et al, 1994, Br J Psych*)
- μεγαλύτερη επίπτωση σε μετανάστες, κατοίκους μεγάλων αστικών κέντρων
- Τα νέα περιστατικά το χρόνο (επίπτωση) είναι περίπου 2-4 ανά 10,000 πληθυσμού
- Ο ένας στους 100 ανθρώπους θα νοσήσει στη διάρκεια της ζωής του



— Πρώιμα συμπτώματα
— 1ο ψυχωτικό επεισόδιο
— 1η Εισαγγελνή

- Οι ασθενείς τείνουν να προέρχονται απο τοκετούς που έγιναν τον χειμώνα (μεταξύ Ιαν-Απρ. στο βόρειο ημισφαίριο και μεταξύ Ιουλ-Σεπτ. στο νότιο ημισφαίριο)
 - Mortensen et al 1999
- Προγεννητική έκθεση σε ιογενείς λοιμώξεις αυξάνει κατα πολύ τον κίνδυνο νόσησης (ερυθρά, ινφλουέντζα, τοξοπλάσμωση, κυταρομεγαλοϊός)

Εποχιακότητα γέννησης



Ιογενείς λοιμώξεις αυξάνουν το ρίσκο για σχιζοφρένεια

- Προγεννητική έκθεση στον ιό της ερυθράς αυξάνει το ρίσκο κατά 10 με 20 φορές
- Προγεννητική έκθεση στον ιό της influenza στο πρώτο 3μηνο αυξάνει το ρίσκο κατά 7 φορές ενώ λοίμωξη στο μέσον της ενδομήτριας ζωής κατά 3 φορές
- Η παρουσία στην μητέρα αντισωμάτων για τοξόπλασμα (*Toxoplasma gondii*) αυξάνει το ρίσκο κατά 2.5 φορές

- Βιομηχανοποιημένες χώρες
 - Περισσότεροι ασθενείς στις κατώτερες κοιν. τάξεις
- Αστικές περιοχές
 - Περισσότερες εισαγωγές στα νοσοκομεία
 - Κυρίως στις πιο υποβαθμισμένες περιοχές
- Υπόθεση της κοινωνικής «διολίσθησης» **SOCIAL DRIFT**
 - Loffler & Hafner 1999, Aro et al 1995, McNaught et al 1991
- Υπόθεση της κοινωνιογένεσης
SOCIAL CAUSATION - URBANICITY
 - Torrey et al 1997, Mortensen et al 1999
- **Μετανάστευση**
 - Afro-Caribbean στο UK Harrison et al 1997, Haasen et al 1998, Bhugra et al 1998

Επιβεβαιωμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για σχιζοφρένεια



**Αστικοποίηση
(Urbanicity)**

**Ειδικό Κοινωνικό
Στρεσογόνο Παράγοντες??**



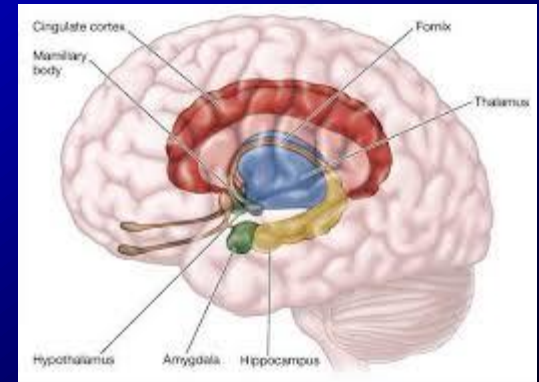
**Κοινωνική Τάξη
(Social Status)**



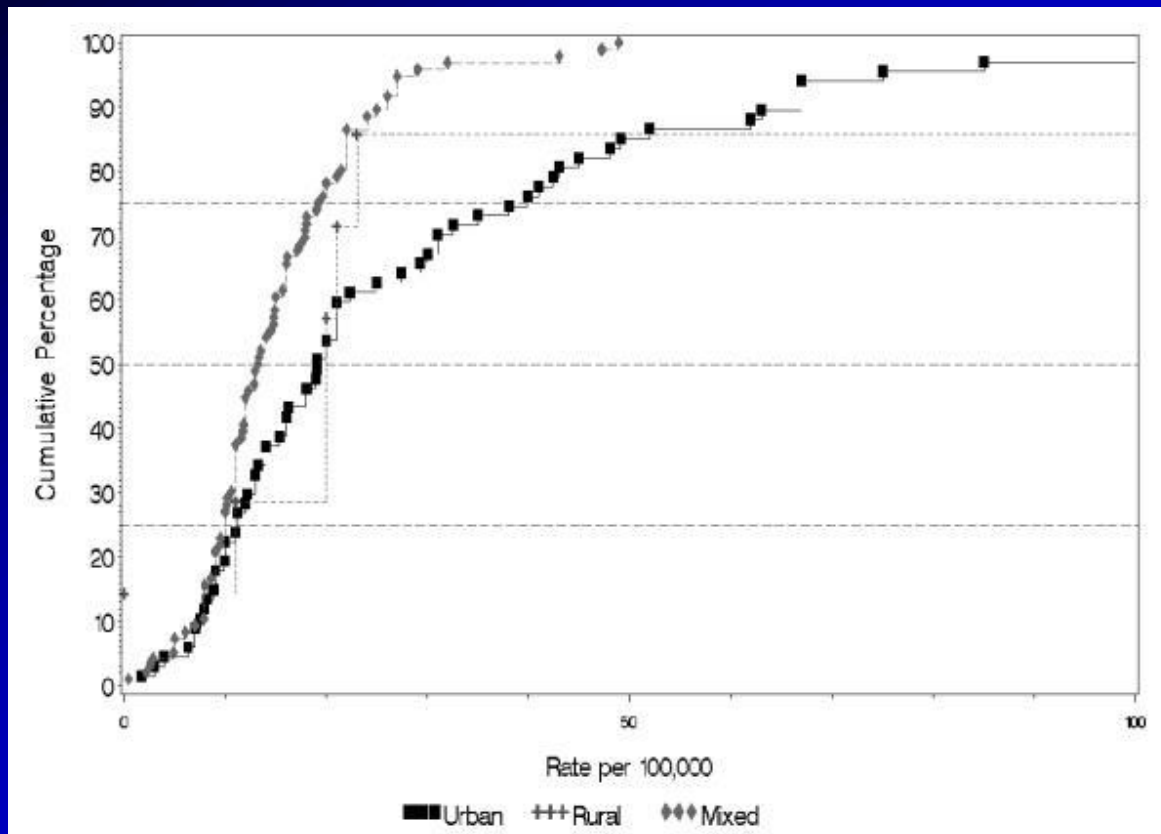
Νευρωνικοί Μηχανισμοί



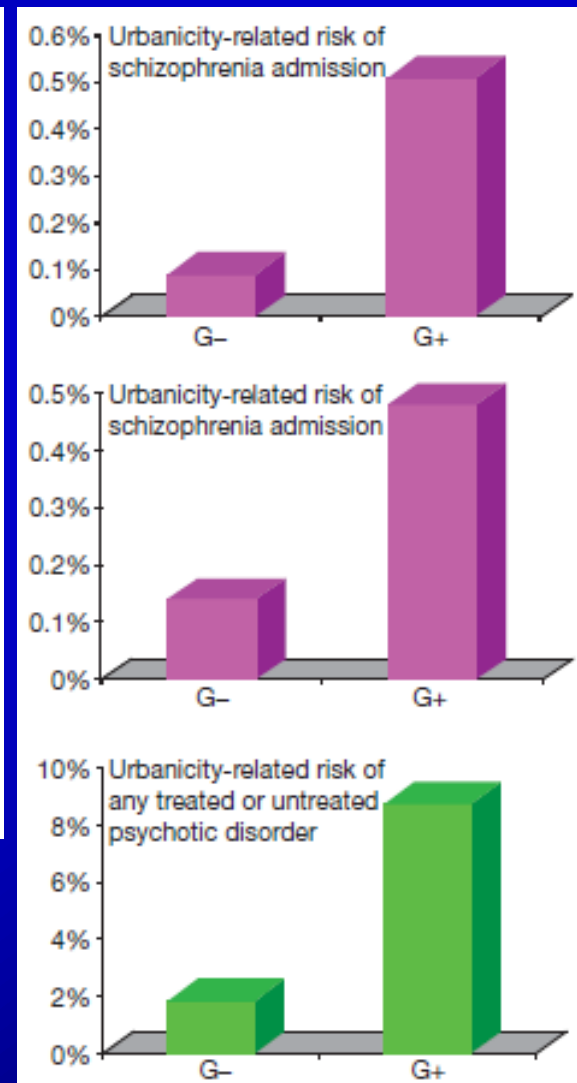
**Μετανάστευση
(Migration)**



Αστικοποίηση και κίνδυνος για σχιζοφρένεια



McGrath et al **BMC Medicine** 2004



Van Os et al **Nature** 20

Προδιαθεσικοί παράγοντες

- ΓΕΝΕΤΙΚΟΪ
- Kendler et al 1994, Sham et al 1994
- Murray et al 1993, Cannon et al 1998

- Μελέτες Οικογενειών
- Μελέτες Διδύμων
- Μελέτες Υιοθετημένων



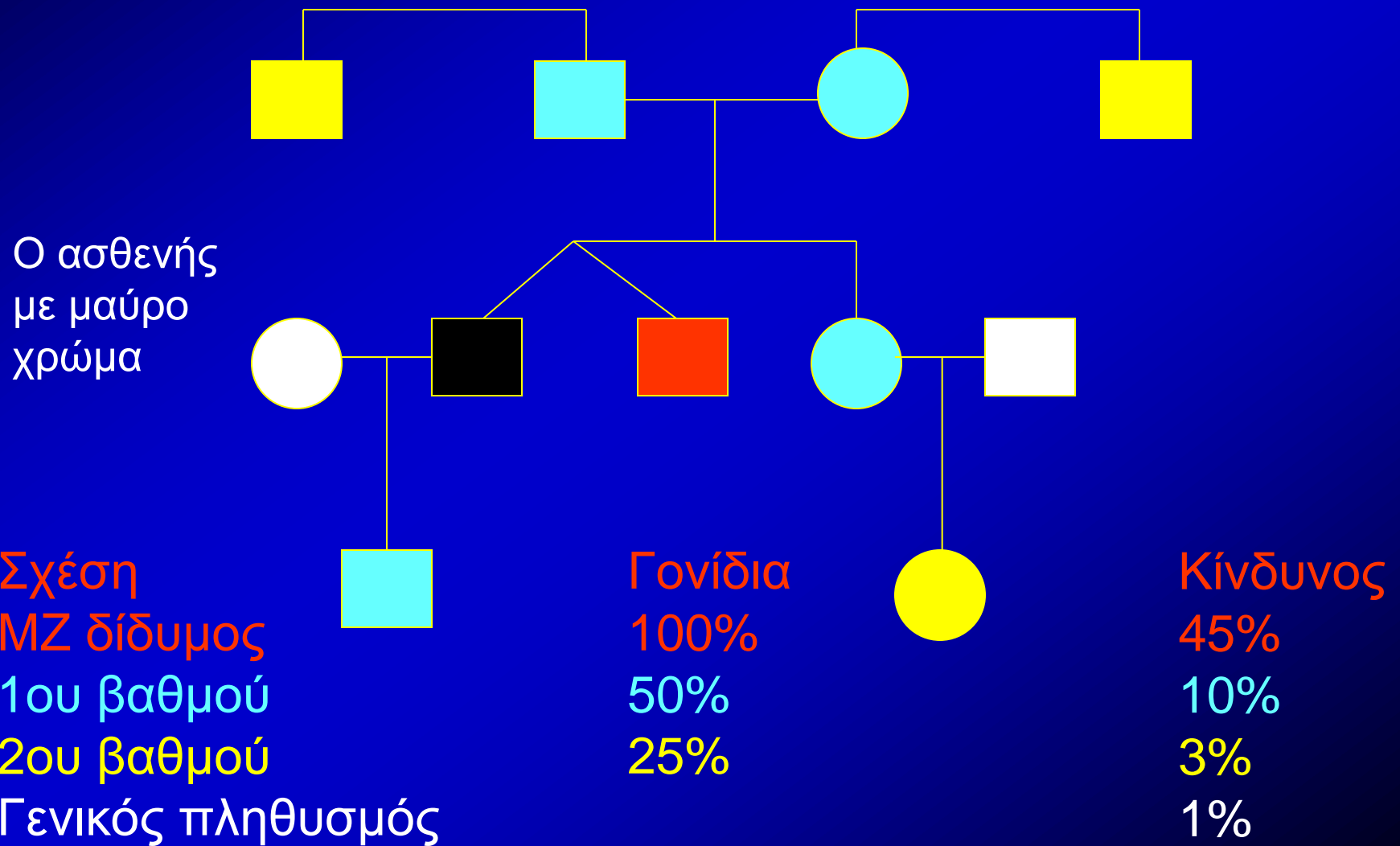
Neural tube defects

- Εγκυμοσύνη & Περιγεννητικές Επιπλοκές
- McNeil 1995
- Winter-births
Προγεννητικές ιογενείς λοιμώξεις?
- Urbanicity - Ηλιοφάνεια & Βιταμίνη D?



- Υποξική/Ισχαιμική νευρωνική βλάβη στον ιππόκαμπο και κροταφικό λοβό
 - Προορότητα, Παρατεταμένος τοκετός
 - Υποξία, Fetal distress

Κίνδυνος για σχιζοφρένεια σε συγγενείς ασθενών



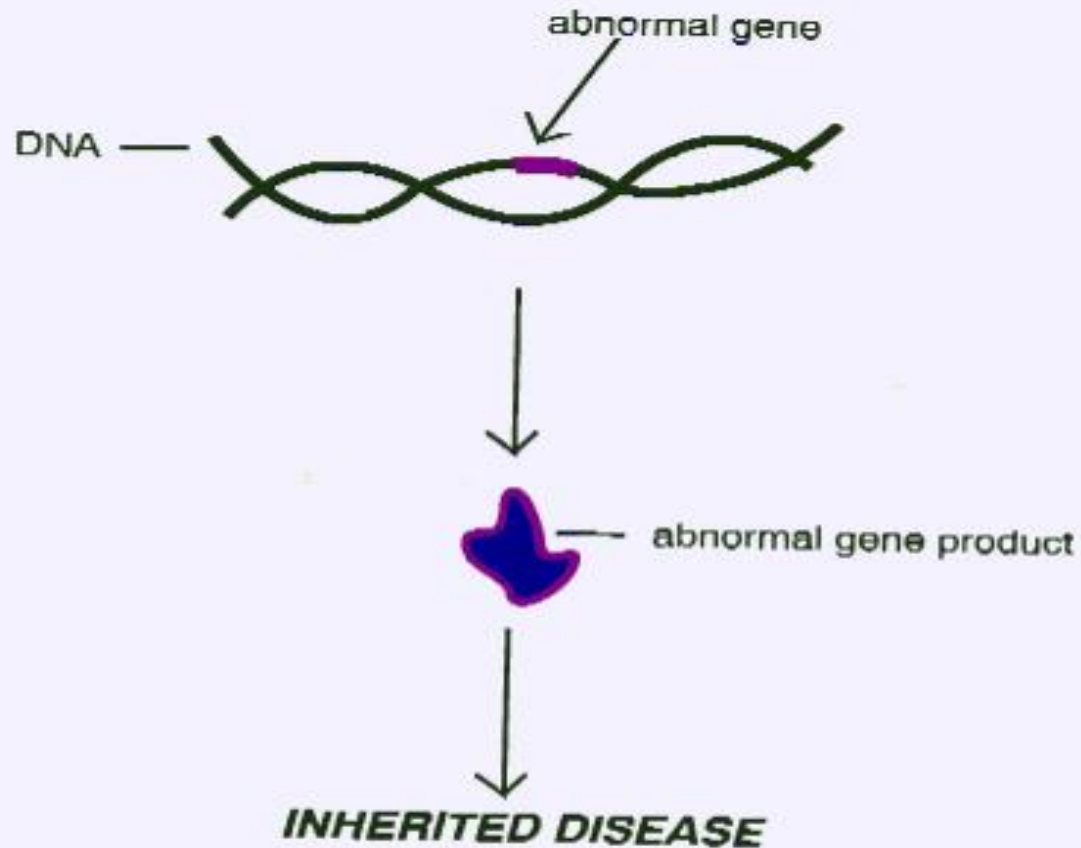
Ενδείξεις περι γενετικής αιτιολογίας - 1

- Μελέτες οικογενειών – Η νόσος τείνει να συγκεντρώνεται σε οικογένειες. Cumulative life time risk = 1% στον γενικό πληθυσμό αλλά 6-8% στους 1^{ου} βαθμού συγγενείς των ασθενών
- Μελέτες υιοθετημένων – Παιδιά απο μητέρες με σχιζοφρένεια που υιοθετήθηκαν απο θετές οικογένειες με υγιείς γονείς έχουν 16% ρίσκο να αναπτύξουν τη νόσο έναντι του 1% ρίσκου της ομάδας ελέγχου (υιοθετημένα παιδια απο μή σχιζοφρενείς μητέρες)

Ενδείξεις περι γενετικής αιτιολογίας - 2

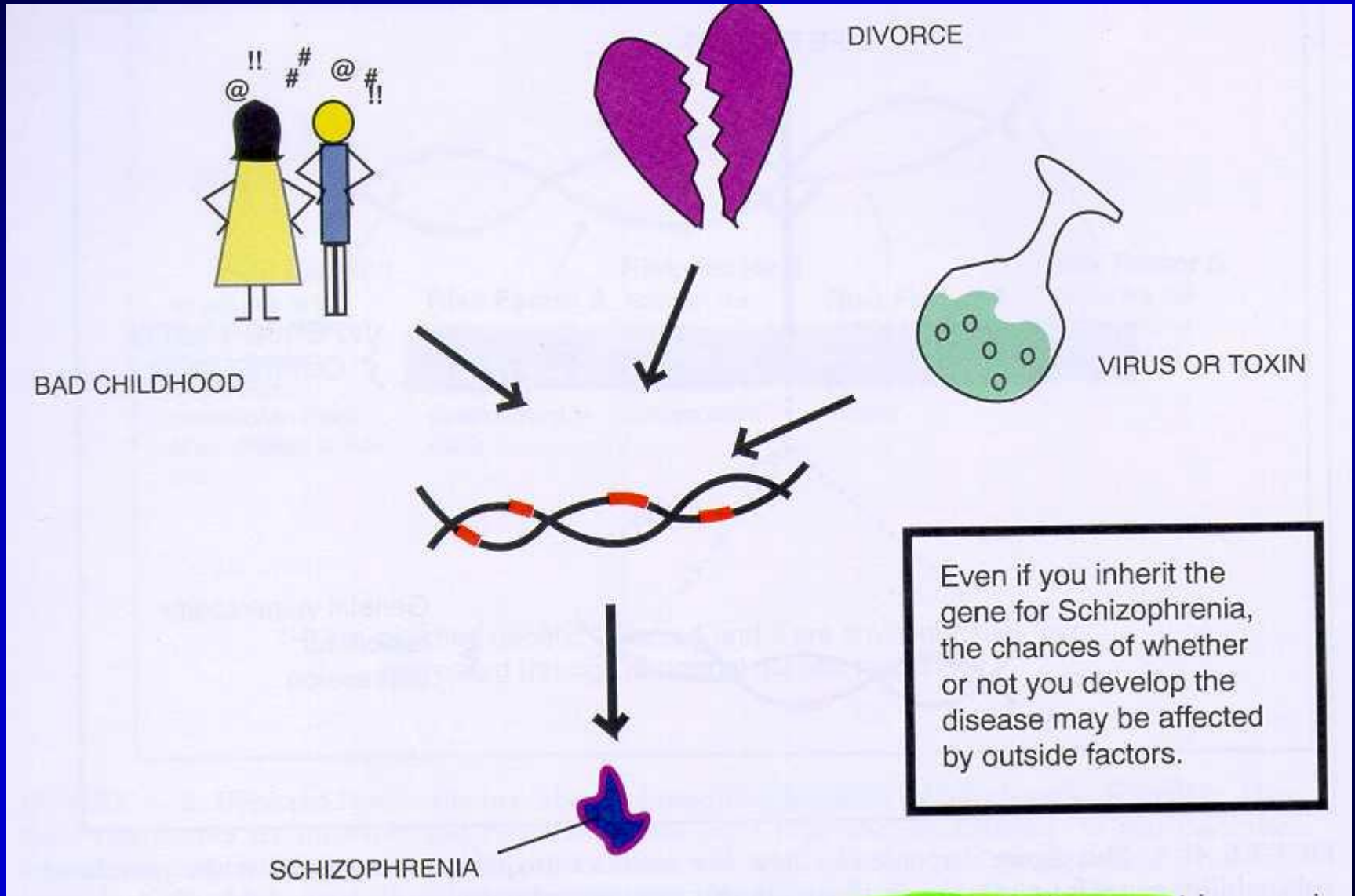
- Μελέτες διδύμων – ποσοστά συμφωνίας (Concordance) για σχιζοφρένεια είναι ~50% στους μονοζυγωτικούς διδύμους αλλά μόνο 10% στους διζυγωτικούς

Η Σχιζοφρένεια δεν οφείλεται σε ένα γονίδιο και δεν είναι ΜΙΑ νόσος



100% will develop the inherited disease [classical autosomal dominant pattern]

Σχιζοφρένεια: Διάφοροι συνδυασμοί απο πολλά επικίνδυνα γονίδια το καθένα με μικρό αποτέλεσμα ΜΑΖΙ με περιβαλλοντικό στρές



Συχνές αλλά και σπάνιες παραλλαγές (πολυμορφισμοί) διαφορετικών γονιδίων αυξάνουν τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια

Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder

The International Schizophrenia Consortium*

Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia

Jianxin Shi¹, Douglas F. Levinson¹, Jubao Duan², Alan R. Sanders², Yonglan Zheng², Itsik Pe'er³, Frank Dudbridge⁴, Peter A. Holmans⁵, Alice S. Whittemore⁶, Bryan J. Mowry⁷, Ann Olincy⁸, Farooq Amin⁹, C. Robert Cloninger¹⁰, Jeremy M. Silverman¹¹, Nancy G. Buccola¹², William F. Byerley¹³, Donald W. Black¹⁴, Raymond R. Crowe¹⁴, Jorge R. Oksenberg¹⁵, Daniel B. Mirel¹⁶, Kenneth S. Kendler¹⁷, Robert Freedman⁸ & Pablo V. Gejman²

Common variants conferring risk of schizophrenia

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

Strong association of *de novo* copy number mutations with sporadic schizophrenia

Bin Xu^{1,2}, J Louw Roos³, Shawn Levy⁴, E J van Rensburg⁵, Joseph A Gogos^{1,6} & Maria Karayiorgou²

nature Vol 455|11 September 2008|doi:10.1038/nature07229

LETTERS

Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia

Hreinn Stefansson^{1*}, Dan Rujescu^{2*}, Sven Cichon^{3,4*}, Olli P. H. Pietiläinen⁵, Andres Ingason¹, Stacy Steinberg¹, Ragnheidur Fossdal¹, Engilbert Sigurdsson⁶, Thordur Sigmundsson⁶, Jacobine E. Buizer-Voskamp⁷, Thomas Hansen^{8,9}, Klaus D. Jakobsen^{8,9}, Pierandrea Muglia¹⁰, Clyde Francks¹⁰, Paul M. Matthews¹¹, Arnaldur Gylfason¹, Bjarni V. Halldorsson¹, Daniel Gudbjartsson¹, Thorger E. Thorgerisson¹, Asgeir Sigurdsson¹, Adalbjorg Jonasdottir¹, Aslaug Jonasdottir¹, Asgeir Bjornsson¹, Sigurborg Mattiasdottir¹, Thorarinn Blondal¹, Magnus Haraldsson¹, Brynja B. Magnusdottir¹, Ina Giegling¹², Hans-Jürgen Möller¹³, Annette Hartmann¹⁴, Kevin V. Shianna¹⁵, Dongliang Ge¹⁵, Anna C. Need¹⁵, Caroline Crombie¹⁵, Gillian Fraser¹⁵, Nicholas Walker¹⁴, Jouko Lonqvist¹⁵, Jaana Suvisaari¹⁵, Annamaria Tuulio-Henriksson¹⁵, Tiina Paunio^{5,15}, Timi Touloupoulou¹⁶, Elvira Bramon¹⁶, Marta Di Forti¹⁶, Robin Murray¹⁶, Mirella Ruggeri¹⁷, Evangelos Vassos¹⁶, Sarah Tosato¹⁷, Muriel Walshe¹⁶, Tao Li^{16,18}, Catalina Vasilescu¹⁸, Thomas W. Mühleisen¹⁸, August G. Wang¹⁹, Henrik Ullum²⁰, Srđan Djurovic^{21,22}, Ingrid Melle²², Jes Olesen²³, Lambertus A. Kiemeny²⁴, Barbara Franke²⁵, GROUP†, Chiara Sabatti²⁶, Nelson B. Freimer²⁷, Jeffrey R. Gulcher¹, Unnur Thorsteinsdottir¹, Augustine Kong¹, Ole A. Andreassen^{21,22}, Roel A. Ophoff²⁷, Alexander Georgi²⁸, Marcella Rietschel²⁸, Thomas Werge⁸, Hannes Petursson⁶, David B. Goldstein¹², Markus M. Nöthen^{3,4}, Leena Peltonen^{5,29,30}, David A. Collier^{16,18}, David St Clair¹³ & Kari Stefansson^{1,31}

Scienceexpress

Report

Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia

Vol 455|11 September 2008|doi:10.1038/nature07239

nature

LETTERS

Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia

The International Schizophrenia Consortium*

Genes for Schizophrenia and Bipolar Disorder? Implications for Psychiatric Nosology

Nick Craddock^{1,2}, Michael C. O'Donovan², and Michael J. Owen^{1,2}

Schizophrenia Bulletin vol. 32 no. 1 pp. 9–16, 2006

²Department of Psychological Medicine, Wales School of Medicine, Cardiff University

Gene/Locus	Chromosomal Location	Evidence in Schizophrenia	Evidence in Cases with Mixed Bipolar-Psychosis Features	Evidence in Bipolar Disorder
<i>Dysbindin</i>	6p22	+	+	
<i>Neuregulin 1</i>	8p12	+	+	+
<i>DISC 1</i>	1q42	+	+	+
<i>COMT</i>	22q11	+		+
<i>DAOA (G72)/G30</i>	13q33	+		+
<i>BDNF</i>	11p13	+		+

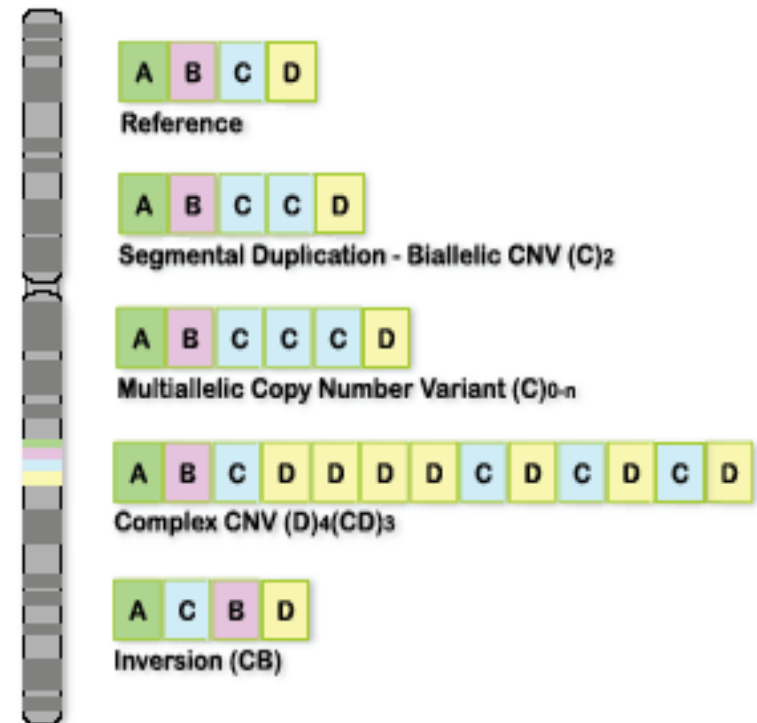
- Το *NRG1* είναι απο αυτά τα γονίδια που ενοχοποιούνται με τον πιο σταθερό τρόπο απο μελέτη σε μελέτη

Υποψήφια γονίδια μέχρι σήμερα είναι αυτά που ενέχονται στη μετάδοση σήματος, νευρωνική ανάπτυξη και μετανάστευση, μυελίνωση, ρύθμιση της λειτουργίας της προσυναπτικής μεμβράνης και της Γλουταμινεργικής και GABAεργικής λειτουργίας.

- Ρυθμίζουν τη λειτουργία της προσυναπτικής μεμβράνης
 - methyl maleimide-sensitive factor
 - synapsin II
 - synaptojanin 1
 - synaptotagmin 5
 - histidine triad nucleotide-binding protein
 - ubiquitin-conjugating enzyme E2N
- Ρυθμίζουν τη Γλουταμινεργική και GABAεργική λειτουργία
 - GAD65 and GAD67
 - Reelin gene
 - Parvalbumin gene
 - AMPA 2
 - DAAO
 - G72
 - NRG
 - Dysbindin
 - RGS4
- Ρυθμίζουν τη μετάδοση σήματος στη μετασυναπτική μεμβράνη
 - down-regulation της RGS4 στον προμετωπιαίο
 - up-regulation διαφόρων μετασυναπτικών μονοπατιών μετάδοσης σήματος που ρυθμίζονται από τη ντοπαμίνη
 - protein kinase A R II
 - NT-related protein 2

Παραλλαγές του αριθμού αντιγράφων - Copy number variants (CNVs)

- Τα CNVs είναι υπομικροσκοπικές αποσβέσεις ή διπλασιασμοί περιοχών του γενώματος
- Τα CNVs έχουν ως αποτέλεσμα την μικρή ή μεγάλη «δόση» ενός γονιδίου
- Τα CNVs είναι τόσο συχνά, ώστε αντιπροσωπεύουν την μεγαλύτερη μορφή γενετικών διαφορών μεταξύ των ανθρώπων μεταξύ μας



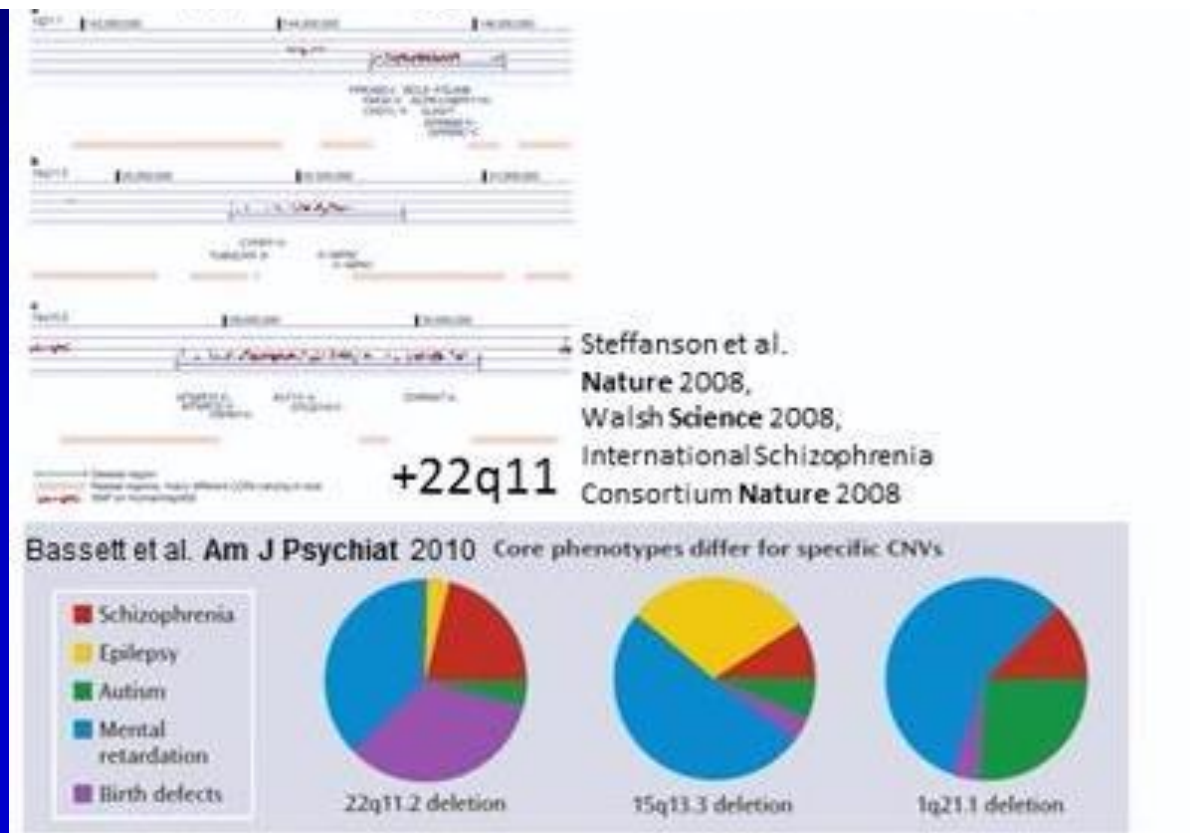
Chromosome

doi:10.1371/journal.pgen.0030190.g001

Figure 1. Types of Genomic Structural Changes Affecting Segments of DNA, Leading to Deletions, Duplications, Inversions, and CNV Changes (Biallelic, Multiallelic, and Complex)

The only segment that is constant is "A." Segment "B" varies in orientation in the inversion. Segments "C" and "D" show different types of variation.

Γενετικές ποικιλίες υψηλού κινδύνου: CNVs



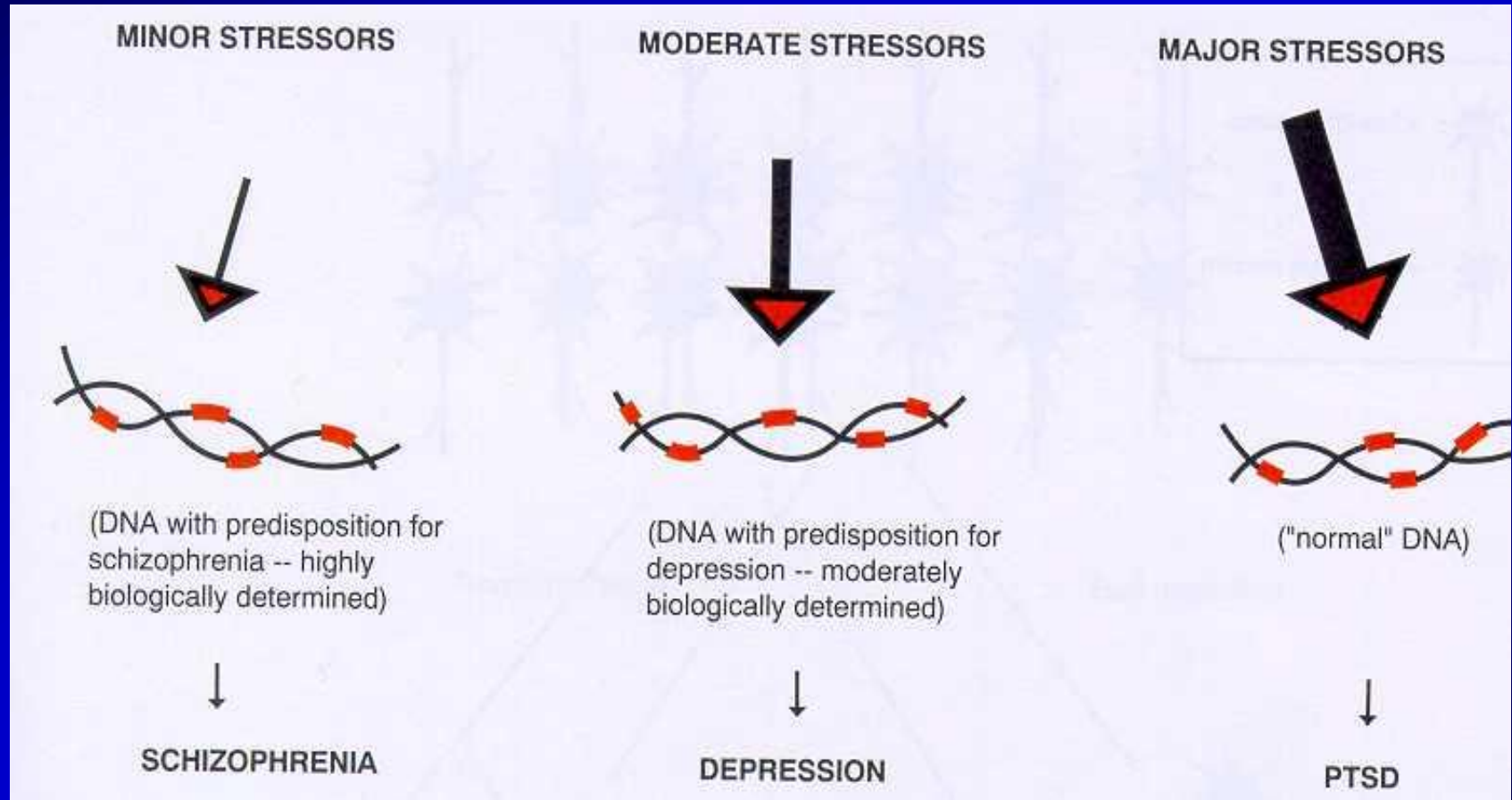
Basset et al. **Am J Psychiatry** 2010

CNVs στη σχιζοφρένεια

Locus	Publications implicating in Schizophrenia	Disorders associated with CNV	Odds ratio
*1q21.1 (Del)	ISC (2008), Stefansson et al. (2008)	SCZ, autism microcephaly, mental retardation	9
*2p16.3 (Del) (NRXN1)	Kirov et al. (2008), Walsh et al. (2008), Rujescu et al. (2009)	SCZ, autism, mental retardation	Unclear
*15q11.2 (Del)	Stefansson et al. (2008); Kirov et al. (2009)	SCZ	3
*15q13.3 (Del)	ISC (2008), Stefansson et al. (2008)	SCZ, mental retardation, epilepsy, autism	11
16p13.1 (Dup)	Kirov et al. (2009)	SCZ, autism	2
16p11.2 (Dup)	Walsh et al. (2008)	SCZ, autism	9
*17p12 (del)	Kirov et al. (2009)	Hereditary Neuropathy with liability to pressure palsies	10
*22q11.21 (Del)	Multiple (e.g. Murphy et al. 1999; ISC 2008)	VCFS/DiGeorge syndrome, autism, SCZ	25

(*) indicates strong statistical evidence for association

Στην σχιζοφρένεια, συχνά το ποσόν του ΣΤΡΕΣ που απαιτείται είναι μικρό



Τύποι Στρεσσογόνων Εκλυτικών παραγόντων

- Πολιτισμικοί, Κοινωνικοί, Διαπροσωπικοί
- Οικογενειακές αλληλεπιδράσεις Brown 1959
- Υψηλά Εκφραζόμενο Συναίσθημα
 - Vaughn & Leff 1976, Bebbington 1994a,b
- Γεγονότα ζωής
 - Norman & Malla 1993, Jacobs & Mayers 1976, Bebbington et al 1996
- Μετανάστευση
- Χρήση εθιστικών ουσιών - κάνναβις

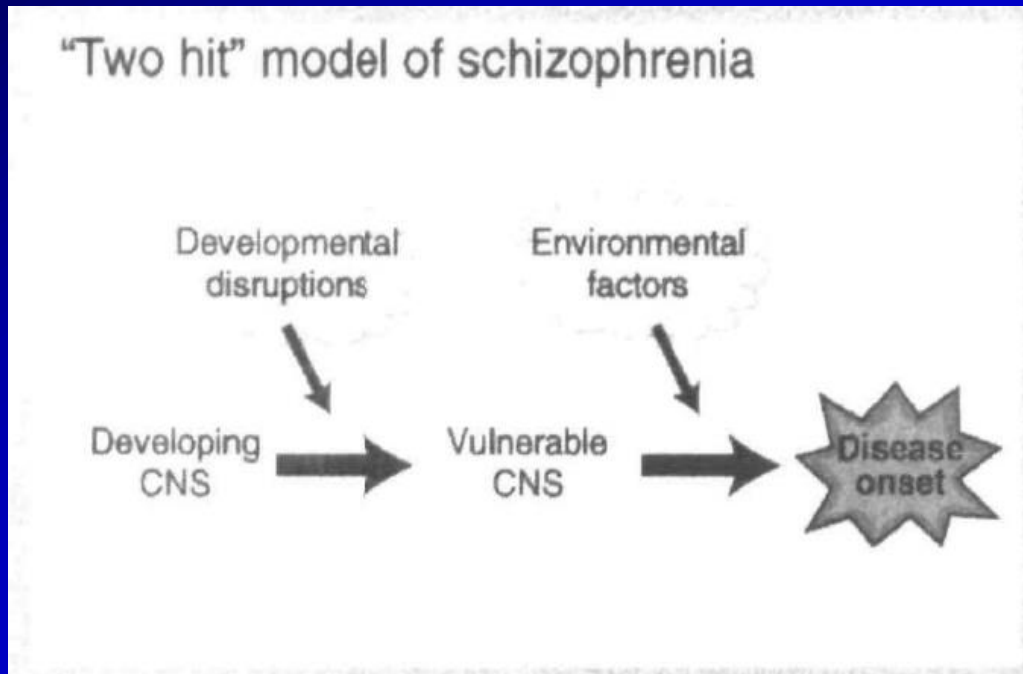
Η Νευροαναπτυξιακή υπόθεση

Η υπόθεση ισχυρίζεται ότι η σχιζοφρένεια οφείλεται εν μέρει σε παθολογικές διεργασίες προερχόμενες από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, που αρχίζουν πρίν φθάσει ο εγκέφαλος στο τελική ανατομική του κατάσταση στην εφηβεία

Η υπόθεση του «διπλού πλήγματος»

Αυτή η υπόθεση λειτουργεί μέσα στο πλαίσιο της νευροαναπτυξιακής θεωρίας και ισχυρίζεται ότι η αποκλίνουσα ανάπτυξη επισυμβαίνει σε 2 κρίσιμα χρονικά σημεία (πρώιμη νευροανάπτυξη και εφηβεία) ο συνδυασμός των οποίων προκαλεί τα γνωστά συμπτώματα της σχιζοφρένειας

Η υπόθεση του «διπλού πλήγματος»

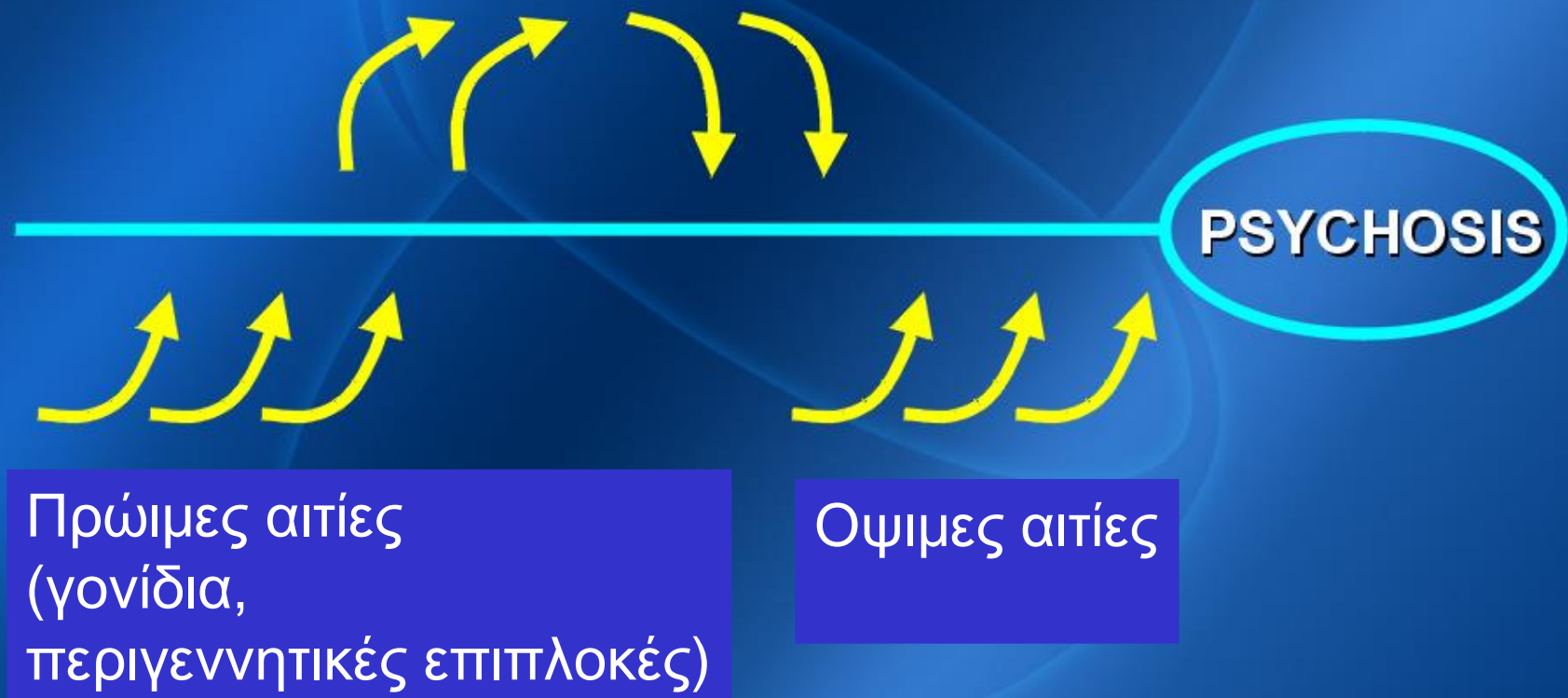


Πλήγμα 1: γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν διάφορα σημεία του γονιδιώματος

Πλήγμα 2: περιβαλλοντικό στρές, π.χ. Ιογενής λοίμωξη ή λιμός, κοινωνικό στρές κ.α.

Οι Νευροαναπτυξιακές καταβολές της σχιζοφρένειας

Προδιάθεση – Σε τί συνίσταται?



Οι Νευροαναπτυξιακές καταβολές της σχιζοφρένειας

Προδιάθεση

- Γνωστική δυσλειτουργία
- Εκκεντρικότητα-παράξενες ιδέες
- Κοινωνικό άγχος ή αδιαφορία-τάση για απομόνωση

PSYCHOSIS

Πρώιμες αιτίες
(γονίδια,
περιγεννητικές επιπλοκές)

Τι προκαλεί την έναρξη
Της νόσου?

Ενδομήτριο ή περιγεννητικό ή πρώιμο στρές ευαισθητοποιεί τον άξονα Υποθάλαμου-υπόφυσης και το ντοπαμινεργικό σύστημα.>>>Αυξημένες φυσιολογικές και ντοπαμινεργικές αποκρίσεις σε στρεσογόνα γεγονότα στην μετέπειτα ζωή πχ εφηβεία.

- Οι γενετικές ανωμαλίες του εγκεφάλου που σε συνδυασμό (ή μη) με πρώιμο στρές οδηγούν σε ανώμαλη νευροανάπτυξη>>>>
- Τελικά καταλήγουν σε απορύθμιση του ντοπαμινεργικού συστήματος, ιδίως αν υπάρχουν και στρεσογόνα γεγονότα στην εφηβεία (χρήση ουσιών, μετανάστευση, κακό υποστηρικτικό δίκτυο)

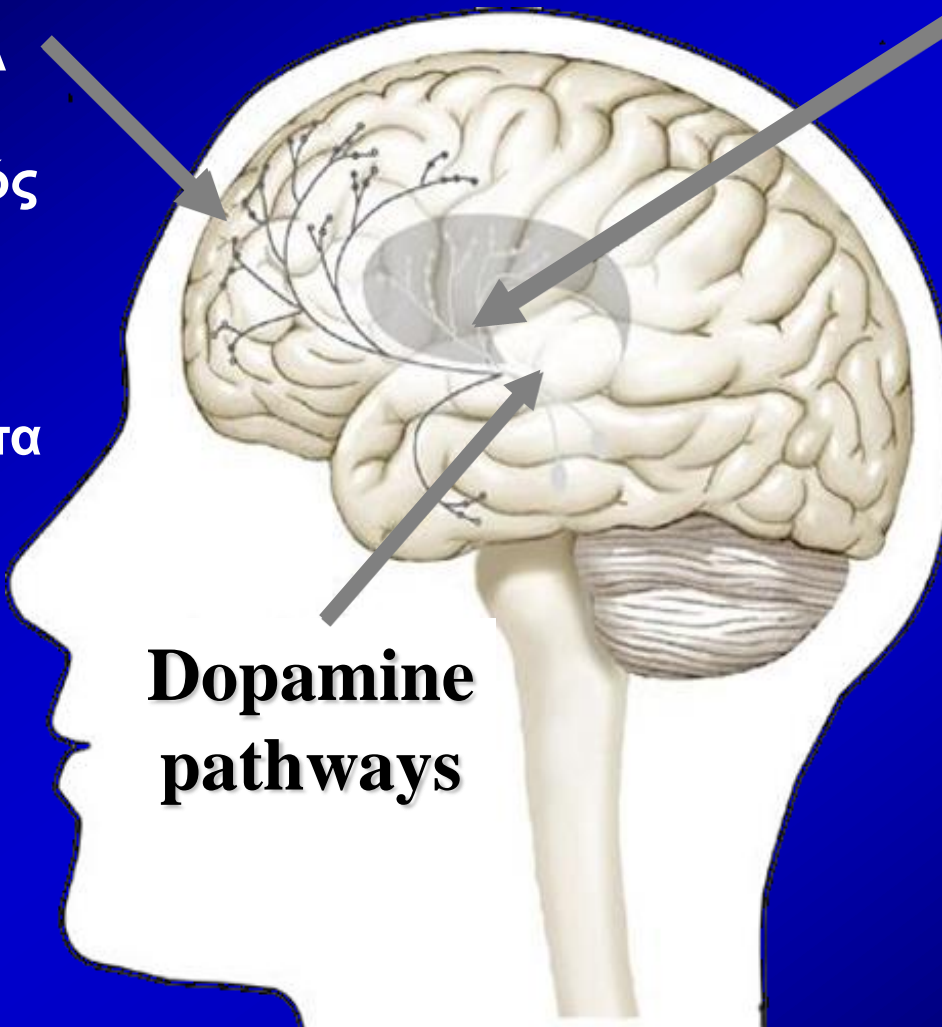
Η απορύθμιση του ντοπαμινεργικού συστήματος στη σχιζοφρένεια



Ανεπαρκής
μετωπιαία DA

Υπο-ερεθισμός
των D1
υποδοχέων

Συνδέεται με τα
γνωστικά και
αρνητικά
συμπτώματα



Υπερβολική
απελευθέρωση
DA
στο striatum

Υπερ-
ερεθισμός των
D2 υποδοχέων

Συνδέεται με
θετικά
συμπτώματα
και υποτροπή

**Dopamine
pathways**

Ουσίες που απελευθερώνουν ντοπαμίνη αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης σε προδιατεθειμένα άτομα ή χειροτερεύουν την νόσο αυτών που ήδη νοσούν

- Αμφεταμίνες
- Κοκαΐνη
- Κάνναβις

Οι Νευροαναπτυξιακές καταβολές της σχιζοφρένειας

Προδιάθεση

- Γνωστική δυσλειτουργία
- Παράξενες ιδέες
- Κοινωνικό άγχος-τάση για απομόνωση

PSYCHOSIS

Πρώιμες αιτίες
(γονίδια,
περιγεννητικές επιπλοκές)

Κατάχρηση ουσιών που
αυξάνουν την ντοπαμίνη
Κοινωνικό στρές (πχ
μετανάστευση)

Risk of schizophrenia in minorities according to the nature of the area

RR = 2.4

(p<0.001)



**High %
minority
population**

RR = 3.6

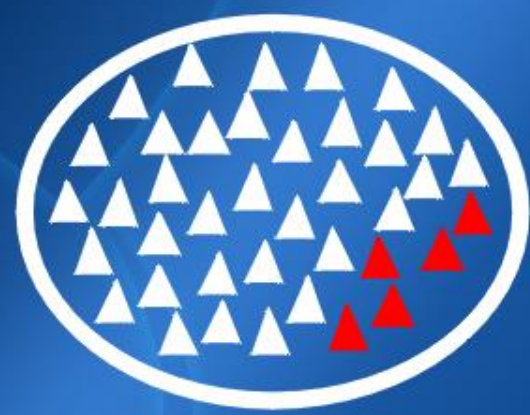
(p<0.001)



**Medium %
minority
population**

RR = 4.4

(p<0.001)



**Low %
minority
population**

Οι Νευροαναπτυξιακές καταβολές της σχιζοφρένειας

Προδιάθεση

- Γνωστική δυσλειτουργία
- Παράξενες ιδέες
- Κοινωνικό άγχος-τάση για απομόνωση

PSYCHOSIS

Πρώιμες αιτίες
(γονίδια,
περιγεννητικές επιπλοκές)

- Κατάχρηση ουσιών που αυξάνουν την ντοπαμίνη
- Κοινωνικό στρες=Απομόνωση – Μειωμένη Κοινωνική Συνοχή