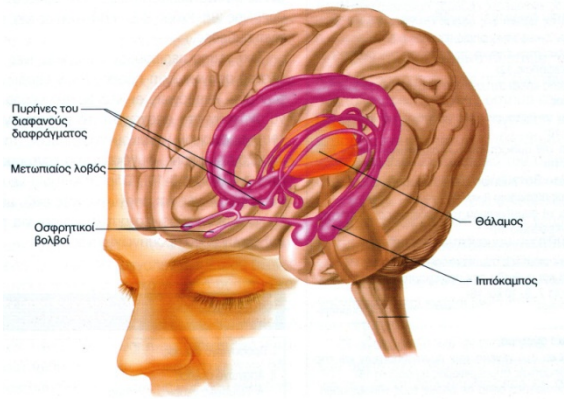




ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟΦΟΙΤΩΝ ΑΕΙ (ΠΕΓΑ)

*«Οι σύγχρονες τεχνικές βιο-ανάλυσης στην υγεία, τη γεωργία,
το περιβάλλον και τη διατροφή»*



Μοντέλα πειραματοζώων Στο Νευρικό Σύστημα

ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ, ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Οι ψυχώσεις χαρακτηρίζονται από έντονη διαστρόφη της πραγματικότητας και διαταραχές στην αντίληψη, στη διανοητική λειτουργία, επηρεάζουν τη διάθεση και την κινητική λειτουργία. Συχνά τα προβλήματα του ασθενή είναι μεγάλα και χρειάζεται νοσοκομειακή περίθαλψη. Στις ψυχώσεις συμπεριλαμβάνονται η σχιζοφρένεια, η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, οι ψευδαισθητικές διαταραχές και ορισμένες καταθλιπτικές και μανιακές καταστάσεις.

■ Συμπτώματα της σχιζοφρένειας

Η σχιζοφρένεια είναι ξεκάθαρα μια διανοητική ασθένεια, και χαρακτηρίζεται από *διαταραγμένη σκέψη και ως προς τη μορφή και ως προς το περιεχόμενο*: ο ασθενής έχει παράξενες αυταπάτες, χωρίς καμία βάση, αυταπάτες καταδίωξης, που περιλαμβάνουν την πεποίθηση ότι οι άλλοι τον κατασκοπεύουν ή σχεδιάζουν κάτι κακό, έχει επίσης την αίσθηση ότι οι σκέψεις και τα συναισθήματά του, του επιβάλλονται από μια εξωτερική πηγή ή ότι οι άλλοι συμμετέχουν στο δικό του τρόπο σκέψης. Η μορφή της σκέψης είναι διαταραγμένη, γεγονός που οδηγεί σε παράλογους τρόπους επικοινωνίας που συχνά δεν ακολουθούν κλασικούς σημασιολογικούς κανόνες. Η ομιλία μπορεί να είναι ασαφής ή επαναλαμβανόμενη, χωρίς κανέναν ειρμό, όπως για παράδειγμα το πέρασμα από ένα θέμα σε ένα άλλο, τελείως άσχετο.

Διαταραχές στην αντίληψη είναι επίσης κοινό σύμπτωμα στη σχιζοφρένεια. Η κύρια διαταραχή είναι οι ψευδαισθήσεις (hallucinations)¹, κυρίως ακουστικές που συνίστανται από φωνές, που προσβάλλουν ή διατάζουν, και συμβαίνουν στο 60-70% των σχιζοφρενών. Οι οπτικές ψευδαισθήσεις λαμβάνουν χώρα μόνο στο 10% των ασθενών, ενώ πιο σπάνιες είναι οι ψευδαισθήσεις ψηλάφησης, συνήθως γαργαλητού ή αίσθημα καψίματος.

¹ Ξυπνάς και βλέπεις στο δωμάτιό σου έναν άντρα. Σε κυριεύει πανικός, καθώς τον βλέπεις έτοιμο να σου επιτεθεί. Περνάνε λίγα δευτερόλεπτα έως ότου συνειδητοποιείς ότι η μορφή του άντρα δεν ήταν τίποτε άλλο παρά ένα καπέλο στην κρεμάστρα και από κάτω τα ρούχα σου. Η εσφαλμένη αυτή αντίληψη των πραγμάτων λέγεται **παραίσθηση** (illusion). **Ψευδαίσθηση** (hallucination) αντίθετα, είναι όταν ακούμε ή βλέπουμε πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα. *Οι παραισθήσεις δηλαδή αλλοιώνουν υπαρκτά ερεθίσματα, ενώ οι ψευδαισθήσεις τα δημιουργούν από το μηδέν.*

Σε πολλούς σχιζοφρενείς, τα αισθήματα είτε απουσιάζουν είτε δεν αρμόζουν στην περίπτωση. Ανάρμοστη συμπεριφορά επιδεικνύεται για παράδειγμα από το άτομο που γελάει όταν παρακολουθεί βασανιστήρια. Άτομα χωρίς συναισθήματα, παραμένουν ανέκφραστα και η ομιλία τους είναι μονότονη. Είναι επίσης συνήθεις ξαφνικές και αδικαιολόγητες αλλαγές στη διάθεση.

Οι σχιζοφρενείς είναι συχνά *εσωστρεφείς και αφηρημένοι*, εγκλωβισμένοι στις σκέψεις και τις παραισθήσεις τους. Σταδιακά και με βραδύ ρυθμό αποσύρονται από την κοινωνική συμμετοχή, αναπτύσσουν νέα ενδιαφέροντα, ξένα προς τον χαρακτήρα τους και τέλος απομακρύνονται από την οικογένεια και τους φίλους.

Η *κινητική τους δραστηριότητα είναι γενικά μειωμένη* και χαρακτηρίζεται από αφύσικες και ανάρμοστες στάσεις, από ακαμψία που αντιστέκεται στην κίνηση ή από άσκοπες και στερεότυπες κινήσεις.

Ο συνδυασμός των συμπτωμάτων διαφέρει σημαντικά στη σχιζοφρένεια, και η ασθένεια χωρίζεται σε διακριτές κατηγορίες, που περιλαμβάνουν τον κατατονικό, παρανοϊκό και αποδιοργανωμένο τύπο.

Τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας πρωτοεμφανίζονται μεταξύ 10 και 20 ετών, και συνεχίζονται καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής διαταράσσοντας τα πιο δημιουργικά χρόνια του ασθενή.

■ Διάγνωση – Αναγνώριση συμπτωμάτων

Η αναγνώριση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας είναι δύσκολη λόγω των διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων, αλλά και από την εμπειρία των γιατρών να αναγνωρίσουν τους διάφορους τύπους συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, στην Ευρώπη και στην Ασία έχουν μια σχετικά περιορισμένη αντίληψη για τη σχιζοφρένεια, και βρίσκουν ένα ρυθμό εμφάνισης 0,2 - 1%. Στην Αμερική χρησιμοποιώντας πιο ευρεία κριτήρια βρίσκουν πολύ υψηλότερους ρυθμούς, τουλάχιστον στις αστικές περιοχές. Επειδή η διάγνωση είναι ένα άθροισμα από υποκειμενικά κριτήρια σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, είναι εύκολο να αντιληφθούμε ότι τα διαγνωστικά κριτήρια μπορεί να ποικίλουν από κοινωνία σε κοινωνία, από ίδρυμα σε ίδρυμα ή από γιατρό σε γιατρό.

Η διάγνωση κλασικά έχει δύο κύρια προβλήματα: (1) δεν χρησιμοποιούν όλοι τα ίδια κριτήρια για να κάνουν τη διάγνωση, και (2) πολλά κριτήρια είναι ασύνδετα. Ωστόσο, τα πιο αξιόπιστα κριτήρια παρουσιάζει η 4^η έκδοση του DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition), με όσες αντιφάσεις κι αν εμφανίζει.

Παρά τις δυσκολίες, η σημασία μιας σωστής και αξιόπιστης διάγνωσης είναι αναμφισβήτητη. Πρώτον, η σωστή διάγνωση βοηθάει τον ψυχίατρο στην αντιμετώπιση του ασθενή, όσον αφορά τα συμπτώματα, την πορεία της ασθένειας, και την πρόγνωση. Δεύτερον, η αξιόπιστη διάγνωση προηγείται της κατάλληλης θεραπείας. Όσο πιο εξειδικευμένοι νευροχημικοί συσχετισμοί αναγνωρίζονται, τόσο πιο εξειδικευμένη είναι η φαρμακολογική προσέγγιση, και η σωστή διάγνωση αποκτά μεγαλύτερη σημασία. Τρίτον, αξιόπιστες διαγνωστικές κατηγορίες είναι απαραίτητες για τη σωστή εκτίμηση των συμπτωμάτων και για τη δημογραφική έρευνα. Επιπλέον, η διάγνωση βοηθά, στην καθιέρωση κριτηρίων για την κλινική αποτίμηση και για τη βελτίωση της θεραπείας. Επιπλέον, τυπικά κριτήρια έχουν μεγάλη σημασία για την αναγνώριση ομογενών πληθυσμών ασθενών στους οποίους θα επιβληθεί ένας συγκεκριμένος τύπος θεραπείας ή θα αναγνωριστούν νευροχημικοί συσχετισμοί. Τέταρτον, έχει προταθεί ότι είναι ανεπαρκής η αναγνώριση ανωμαλιών στη δομή και στη νευροχημεία του εγκεφάλου χωρίς την απόδειξη μιας άμεσης συσχέτισης με εξειδικευμένα νευροψυχολογικά συμπτώματα.

Η ετερογένεια των συμπτωμάτων όσων ασθενών έχουν διαγνωστεί ως σχιζοφρενείς είναι τεράστια. Δεν υπάρχουν εξειδικευμένα χαρακτηριστικά και συμπτώματα για τη διάγνωση της

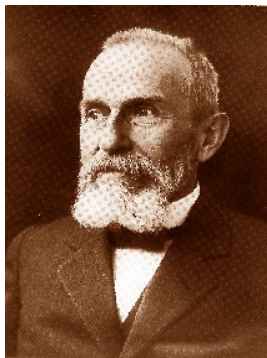
σχιζοφρένειας, καθώς ένα σύμπτωμα δεν είναι πάντα παρόν σε όλους τους σχιζοφρενείς και επιπλέον, διαφορετικοί ασθενείς εμφανίζουν διαφορετικά συμπτώματα που ανήκουν σε περισσότερες από μια διαγνωστικές κατηγορίες. Ωστόσο, ακόμη και σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα, άλλα συμπτώματα τείνουν να γίνουν πιο σοβαρά, κυρίαρχα, ενώ άλλα να υποχωρήσουν. Είναι κοινό, ένας ασθενής που εμφανίζεται με κατατονικά συμπτώματα σχιζοφρένειας, να διαγνωστεί ως παρανοϊκός σχιζοφρενής αρκετά χρόνια αργότερα. Η ερώτηση εάν η σχιζοφρένεια είναι μία μόνη ασθένεια ή ένα σύνολο ασθενειών δεν έχει ακόμη απαντηθεί.



Emil Kraepelin (1856-1926)

Ιστορικά, ο ετερογενής χαρακτήρας της σχιζοφρένειας αναγνωρίστηκε από τον **Emil Kraepelin (1913)**, έναν διακεκριμένο Γερμανό ψυχίατρο, ο οποίος στο βιβλίο του «*Dementia Praecox and Paraphrenia*» περιέγραψε πολυάριθμα κλινικά χαρακτηριστικά που ήταν κοινά στις ποικίλες μορφές της σχιζοφρένειας, όπως παράνοια, έντονες παραισθήσεις, ακουστικές ψευδαισθήσεις, ανωμαλία και διαταραχή στα συναισθήματα και τη συμπεριφορά και ιδιαίζουσες διαταραχές στη σκέψη και τη λογική. Πεποίθησή του ήταν ότι η διαταραχή

ξεκινούσε στην εφηβεία και διογκωνόταν έντονα και αδυσώπητα, εξελισσόμενη σε μια χρόνια κατάσταση «γνωστικής βλάβης».



Eugen Bleuler
(1857-1939)

Πρέπει να επισημάνουμε ότι ο όρος σχιζοφρένεια χρησιμοποιήθηκε πρώτα από έναν Ελβετό ψυχίατρο, σύγχρονο του Kraepelin, τον **Eugen Bleuler**. Στην μονογραφία του «*Dementia Praecox; or The Group of Schizophrenias*» η οποία εκδόθηκε το 1911, ο Bleuler προσδιόρισε το σύμπτωμα-κλειδί της διαταραχής ως «**διασχιστικό τρόπο σκέψης**» δηλαδή μια σημαντική βλάβη στη δομή των σκέψεων και στο πώς δημιουργούνται. Επίσης περιέγραψε και μια σειρά από συνοδευτικά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων των χαλαρών κοινωνικών σχέσεων, του αυτισμού των συναισθηματικών διαταραχών, των ψευδαισθήσεων και των παραισθήσεων.

Οι υπότυποι της σχιζοφρένειας ταξινομούνται ως κατατονικός (catatonic), παρανοϊκός (paranoic), ηβηφρενής (hebehrenic) και απλός, παρότι για κάθε κατηγορία δεν υπάρχουν ούτε διακριτές ομάδες συμπτωμάτων, ούτε συγκεκριμένες διαφορές όσον αφορά ανωμαλίες στη μετάδοση πληροφοριών, ψυχοφυσικές μετρήσεις, τοπική ροή εγκεφαλικού αίματος, ή νευροανατομικές ή νευροχημικές μεταβολές.



Tim Crow

Σε μια προσπάθεια απλοποίησης των διαγνωστικών κατηγοριών, τα συμπτώματα χωρίστηκαν σε **θετικά** και **αρνητικά συμπτώματα**. Ο Βρετανός ψυχίατρος **Tim Crow**, το 1980, βασιζόμενος στις αρχικές εργασίες των Kraepelin (1913) και Bleuler (1911), πρότεινε μια διάκριση ανάμεσα στα τύπου I (θετικά) και τα τύπου II (αρνητικά) συμπτώματα, η οποία παρότι υπεραπλουστευμένη, είχε μεγάλο αντίκτυπο στη βιολογική έρευνα της σχιζοφρένειας.

Η θετική σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από πιο «υγιή» συμπτώματα, όπως παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις, αποδιοργανωμένη ομιλία, περίεργη ή αποδιοργανωμένη συμπεριφορά. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κυρίως θετικά συμπτώματα συνήθως έχουν

μια απότομη έναρξη της ασθένειας και σχετικά φυσιολογικές προ-νοσηρές λειτουργίες. Όταν αυτά τα συμπτώματα υποχωρούν, η κοινωνική συμπεριφορά των ασθενών τείνει να είναι σχετικά καλή. Καθώς δεν έχουν βρεθεί δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες σ' αυτά τα άτομα, θεωρείται ότι σημαντική αιτία αυτών των συμπτωμάτων είναι οι νευροχημικές ανωμαλίες. Αυτοί οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά σε αντιψυχωτικά φάρμακα που μπλοκάρουν τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, ενώ τα συμπτώματά τους επιδεινώνονται με φάρμακα που αυξάνουν τη ντοπαμινεργική δράση.

Η αρνητική σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από απώλεια ή τη μείωση των φυσιολογικών λειτουργιών, και περιλαμβάνει συμπτώματα όπως λεξιπενία, επίπεδα συναισθήματα, απώλεια ενέργειας και δραστηριότητας, εξασθένηση της ικανότητας για συγκέντρωση (αφηρημένη συμπεριφορά), έλλειψη κοινωνικότητας (λίγες κοινωνικές επαφές, κοινωνική απόσυρση) καθώς επίσης απώλεια της ευχαρίστησης σε δραστηριότητες που γενικά προκαλούν ευχάριστη διάθεση. Αυτά τα συμπτώματα δεν υποχωρούν στη θεραπεία με τα διαθέσιμα αντιψυχωτικά, ακόμη μπορεί να επιδεινωθούν με τη θεραπεία. Σε αντίθεση με τους ασθενείς με θετικά συμπτώματα, οι ασθενείς αυτοί τείνουν να έχουν μια καθοδική πορεία, η οποία πιθανώς οφείλεται στις μακροχρόνιες εκφυλιστικές αλλαγές στον εγκέφαλο. Ανάμεσα στα πιο συνηθισμένα ευρήματα που συνδέονται με τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας είναι η διόγκωση των εγκεφαλικών κοιλιών.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

ΘΕΤΙΚΑ

(οξύ ψυχωσικό επεισόδιο)

- Ψευδαισθήσεις (οπτικές, ηχητικές, οσφρητικές)
- Παραληρηματικές ιδέες

20% • δεν υποτροπιάζει ποτέ

30% • υποτροπιάζει, με πλήρη κάθε φορά ανάρρωση

ΑΡΝΗΤΙΚΑ

(χρόνια σχιζοφρένεια)

Αδιαφορία για όλα -επίπεδο συναισθήματα
Κοινωνική απόσυρση
Κατατονικά συμπτώματα: λεκτική ανικανότητα, ηχοπραξία, αρνητισμός, κηρώδης ακαμψία

30% • υποτροπιάζει επανειλημμένα και η ανάρρωση είναι ατελής

20% • καθοδική πορεία

Ο χαρακτηρισμός της σχιζοφρένειας με βάση τα θετικά-αρνητικά συμπτώματα συνεχίζει να είναι αμφιλεγόμενος και να τροποποιείται με σκοπό τη βελτίωση και την αξιοπιστία της ταξινόμησης. Είναι ξεκάθαρο για παράδειγμα ότι και τα θετικά και τα αρνητικά συμπτώματα συναντώνται και σε άλλες νευρικές ασθένειες, όπως η μανία και η κατάθλιψη.

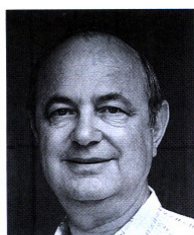
Εκτός από τη στρατηγική των υποτύπων, οι άλλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να οργανώσουν την ετερογένεια της σχιζοφρένειας είναι η στρατηγική των συμπτωμάτων (symptom strategy), η στρατηγική των διαστάσεων (dimensional strategy) και η στρατηγική της μονάδας (unitary strategy).

Η στρατηγική της μονάδας βασίζεται στην ιδέα ότι τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας είναι συνέπεια ενός λάθους ή μιας σειράς λανθασμένων νευρωνικών συνδέσεων στον εγκέφαλο. Το μοντέλο θεωρεί ότι αυτές οι λάθος συνδέσεις συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, και μπορούν να προκαλέσουν πολλά συμπτώματα, ανάλογα με τους νευρώνες που αφορούν. Για παράδειγμα, μια λανθασμένη νευρική σύνδεση ανάμεσα στο δικτυωτό σχηματισμό και το θάλαμο, η οποία φυσιολογικά φιλτράρει τις περισσότερες αισθητήριες πληροφορίες πριν φτάσουν στον φλοιό, μπορεί να είναι υπεύθυνη για την αυξημένη ροή πληροφοριών που φτάνουν στον φλοιό, οδηγώντας σε διαταραγμένες αντιλήψεις (ψευδαισθήσεις) και διαταραγμένες δοξασίες (παραισθήσεις).

■ Ποιες οι αιτίες της εμφάνισης σχιζοφρένειας

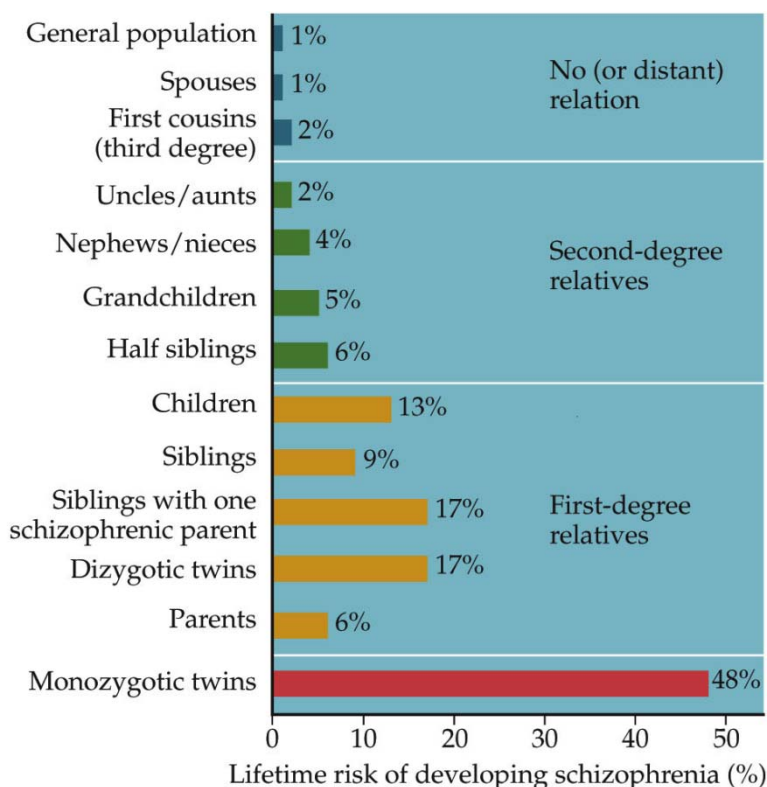
1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ. Αν και η ερώτηση ποιος είναι πιθανό να εμφανίσει σχιζοφρένεια έχει εξετασθεί επανειλημμένα, δεν υπάρχει σίγουρη απάντηση. Ένα από τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι η αντίστροφη σχέση μεταξύ της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης και της εμφάνισης της σχιζοφρένειας. Η σχέση αυτή ισχύει κυρίως στις μεγάλες πόλεις και στα αμόρφωτα και χαμηλά οικονομικά στρώματα, ενώ απουσιάζει ή είναι μικρότερης σημασίας στις μικρές πόλεις. Η κοινωνική και οικονομική πίεση που υφίστανται οι φτωχοί είναι η πιθανή βάση της εμφάνισης της σχιζοφρένειας. Ο Gottesman θεωρεί ότι πρόκειται για μια ασθένεια της βιομηχανικής εποχής καθώς δεν έχει αναφερθεί καθόλου πριν τις αρχές του 1900.

2. Η ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ. Για πολλά χρόνια οι γενετικές μελέτες για τη σχιζοφρένεια ήταν αμφιλεγόμενες. Ωστόσο η έννοια της κληρονομικότητας των ψυχικών ασθενειών είναι αρκετά παλιά. Κάποιες απ' τις διαφωνίες προήλθαν απ' το γεγονός ότι οι προγενέστεροι ερευνητές αδυνατούσαν να κατανοήσουν τη σημαντική επίδραση του περιβάλλοντος στα γονίδια. Για κάθε γονότυπο υπάρχουν πολλές εναλλακτικές «οδοί» που καθορίζονται τόσο από αναπτυξιακούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες.



Irving Gottesman

Ο Gottesman ταξινομήσε τους συγγενείς Δανών σχιζοφρενών με βάση το ποσοστό γονιδίων τους που ήταν κοινά με τα γονίδια του ασθενούς.



Εικόνα 1 Η κληρονομικότητα της σχιζοφρένειας. Όσο πιο στενή είναι η σχέση ενός ατόμου με έναν ασθενή που πάσχει από σχιζοφρένεια, τόσο πιο μεγάλη είναι η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.

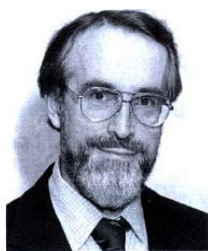
Η έρευνα για τη νευροχημική βάση της σχιζοφρένειας οδήγησε σε γενετικές μελέτες που έδειξαν τη σημασία της κληρονομικότητας στην αιτιολογία της ασθένειας. Η Ο Irving Gottesman έδειξε σε μελέτες που αφορούσαν ένα μεγάλο αριθμό οικογενειών και ομόζυγων

διδύμων μεταξύ 1920-1987, ότι στο γενικό πληθυσμό ο κίνδυνος εμφάνισης σχιζοφρένειας είναι 1%, σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού είναι 12%, ενώ σε συγγενείς 2^{ου} βαθμού είναι 4%. Ο κίνδυνος στους γονείς σχιζοφρενών παιδιών είναι πολύ χαμηλός (6%), εκτός και αν υποθέσουμε ότι η συχνότητα αυτή αναπαριστά τη διαδικασία επιλογής στο γάμο, αποφεύγοντας τους σχιζοφρενείς.

Στην περίπτωση των διδύμων, η φύση παρέχει στους ερευνητές τις ιδανικότερες συνθήκες για πειραματισμό. Τα **μονοζυγωτικά** δίδυμα μοιράζονται το ίδιο γενετικό υλικό ενώ τα **διζυγωτικά** δίδυμα που προέρχονται από διαφορετικά ωάρια έχουν τα μισά γονίδια ίδια, όπως και όλα τα υπόλοιπα αμφιθαλή αδέρφια.

Όταν λοιπόν και τα δύο δίδυμα πάσχουν από σχιζοφρένεια περιγράφονται ως σύμφωνα για το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό. Αν ένα απ' τα δίδυμα εμφανίζει τη διαταραχή το ζεύγος περιγράφεται ως ασύμφωνο. Ο Irving Gottesman και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι ενώ στα μονοζυγωτικά δίδυμα περίπου το 50% ήταν σύμφωνο ζεύγος, στα διζυγωτικά δίδυμα ήταν μόνο το 17%, ποσοστό κατά πολύ μικρότερο, πράγμα που σημαίνει ότι ο γενετικός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο στη διαταραχή. Άλλωστε, στις παραμέτρους συγκαταλέγεται και στις δυο περιπτώσεις το περιβάλλον. Ωστόσο, στη σχιζοφρένεια ακόμα και στα μονοζυγωτικά δίδυμα το ποσοστό των σύμφωνα ζευγών είναι μόνο 50%. Πού οφείλεται λοιπόν το υπόλοιπο 50% των ασύμφωνων ζευγών;

Η απάντηση σε αυτή την ερώτηση θα μπορούσε να παρέχει σημαντικές ενδείξεις για το πόσο σημαντικοί είναι οι περιβαλλοντικοί και οι αναπτυξιακοί παράγοντες στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας.



E. Fuller Torrey



Elaine Walker

Ένας άλλος διακεκριμένος ερευνητής ο **E. Fuller Torrey** κατά τη διάρκεια μελετών του σε ασύμφωνα ζεύγη διδύμων, παρατήρησε ότι ο δίδυμος αδελφός που εμφάνιζε σχιζοφρένεια είχε την τάση να είναι αυτός που ήταν ο πιο «ασυνήθιστος» κατά την διάρκεια της ζωής του σε σχέση με τον άλλο υγιή δίδυμο αδελφό. Συχνά ζύγιζε λιγότερο στη γέννα και γενικά είχε πρόωρη και διαταραγμένη ανάπτυξη. Στη φάση της ανάπτυξης ο συγκεκριμένος δίδυμος ήταν περισσότερο υποτακτικός, ευκολοσυγκίνητος και ευαίσθητος απ' ότι ο φυσιολογικός δίδυμός του & συχνά οι γονείς του τον θεωρούσαν σαν τον πιο ευάλωτο απ' τους δύο. Κατά την παιδική ηλικία, οι αναπτυξιακές δυσκολίες διδύμων που αργότερα θα νοσήσουν από σχιζοφρένεια, αντικατοπτρίζονται στο επίπεδο της συμπεριφοράς, στο γνωστικό επίπεδο καθώς και σε άλλα νευρολογικά σημεία όπως βλάβες στο συντονισμό των κινήσεων. Η **Elaine Walker** βρήκε ότι αυτά τα πρώιμα σημάδια είναι επαρκή, γεγονός που επιβεβαιώνεται απ' το ότι θεατές ερασιτεχνικών οικογενειακών βίντεο-ταινιών μπορούσαν να ξεχωρίσουν το παιδί που στο μέλλον θα εμφάνιζε συμπτώματα σχιζοφρένειας με εξαιρετική ακρίβεια.

Μελέτες σε υιοθετημένα άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια έχουν επιβεβαιώσει το σημαντικό ρόλο των γονιδίων στη διαταραχή. Οι βιολογικοί γονείς των υιοθετημένων που πάσχουν, είναι πιο πιθανό να πάσχουν και οι ίδιοι από σχιζοφρένεια παρά οι θετοί γονείς. Οι μελέτες σε οικογένειες και υιοθετημένους διδύμους μας παρέχουν αρκετές αποδείξεις ότι τα γονίδια παίζουν σημαντικό ρόλο στη κληρονομικότητα της σχιζοφρένειας. Πολλά ερωτήματα όμως παραμένουν αναπάντητα όπως: πώς μεταφέρεται η διαταραχή, τι ακριβώς κληρονομείται, ποια γονίδια σχετίζονται με τη διαταραχή και ποιες διαδικασίες ελέγχουν.

Είναι πολύ δύσκολο να καταδειχθεί κάποιο συγκεκριμένο γονίδιο ως υπεύθυνο για τη διαταραχή. Για την ακρίβεια γενετικές αναλύσεις έδειξαν ότι γονίδια που σχετίζονται με τη διαταραχή είναι διασκορπισμένα σε 15 απ' τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων του ανθρώπου. Παρ'

όλα αυτά, βρέθηκε ότι σε περιπτώσεις σχιζοφρένειας, μερικά γονίδια είναι μεταλλαγμένα σε μεγαλύτερη αναλογία. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα γονίδια που κωδικοποιούν την νευρεουλίνη 1 (η οποία συμμετέχει στη ρύθμιση των υποδοχέων NMDA, GABA & ACh), η δισμπιντίνη, η οποία εμπλέκεται στη δημιουργία συνάψεων των νευρώνων, η κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT), η οποία εμπλέκεται στον καταβολισμό της ντοπαμίνης.

3. ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ. Πολλά στοιχεία υποστηρίζουν ότι η σχιζοφρένεια οφείλεται σε μια παθολογική διαδικασία κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος. Πρώτον, έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα περιγεννητικών (28^η εβδομάδα κύησης – 1^η εβδομάδα ζωής) επιπλοκών στους σχιζοφρενείς από ότι στο γενικό πληθυσμό. Εγκεφαλικές βλάβες κατά τη διάρκεια της κύησης, λόγω υποξίας, λήψης φαρμάκων, ενδοκρινών ασθενειών, ή άλλων γεγονότων, παρατηρούνται με μεγάλη συχνότητα στους σχιζοφρενείς. Επίσης έκθεση στον ιό της γρίπης Α, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου εγκυμοσύνης αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης σχιζοφρένειας στο παιδί που θα γεννηθεί. Πιθανώς, ο ιός εμπλέκεται στη φυσιολογική μετανάστευση των νευρικών κυττάρων που λαμβάνει χώρα σ' αυτό το αναπτυξιακό στάδιο. Αυτή η νευρωνική ανωμαλία, που προκαλείται από τον ιό, μπορεί να μιμηθεί μια γενετική δυσλειτουργία που οδηγεί στο ίδιο αποτέλεσμα.

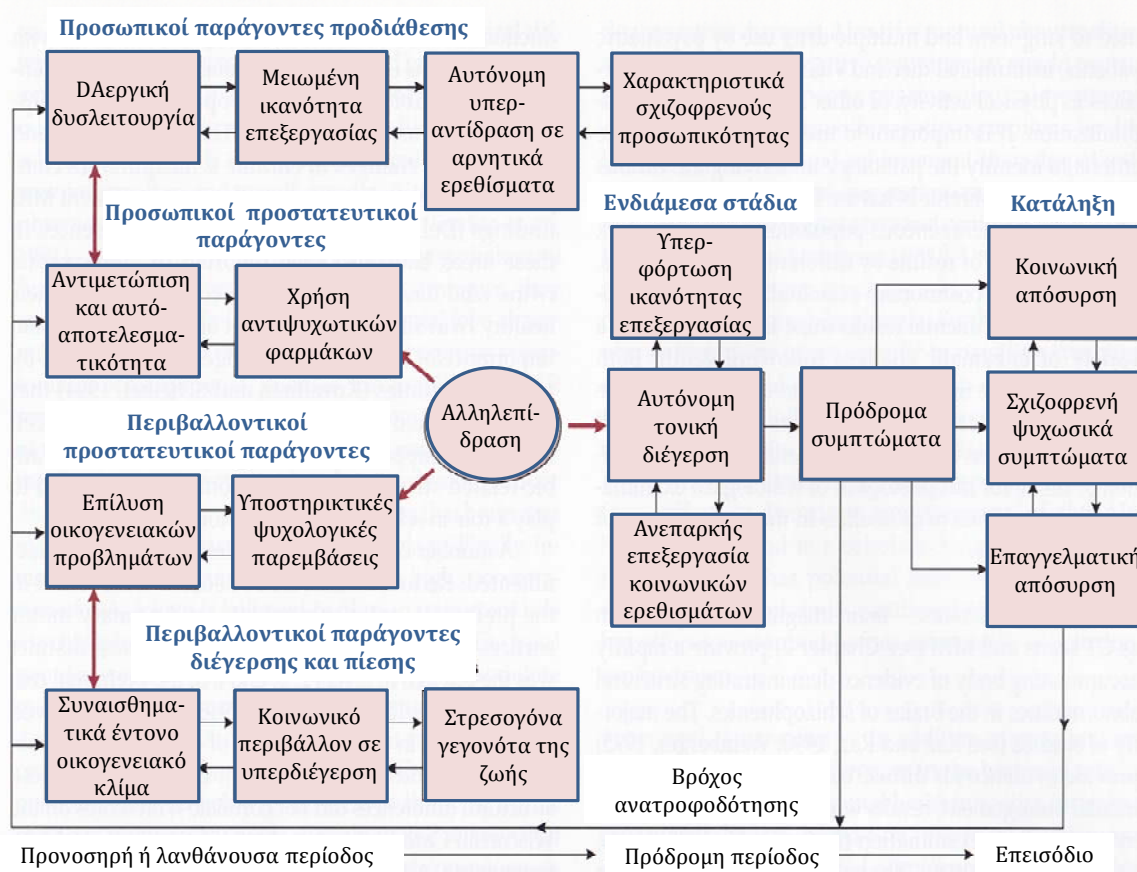
Δεύτερον, στους εγκεφάλους των σχιζοφρενών έχουν βρεθεί όχι μόνο μορφολογικές ανωμαλίες, αλλά και ιστοαρχιτεκτονικές. Αυτές οι κυτταρικές ανωμαλίες πιθανώς προέρχονται από διακοπή προγραμματισμένων αναπτυξιακών διαδικασιών, όπως ο πολλαπλασιασμός των νευρώνων, η μετανάστευση, η διαφοροποίηση και η απόπτωση. Ο **Πίνακας 8.1** παρουσιάζει μια λίστα από τις κυριότερες ιστοπαθολογικές ανωμαλίες που έχουν βρεθεί σε εγκεφάλους σχιζοφρενών. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι παρατηρείται ελαφρά γλοιώση (πολλαπλασιασμός αστροκυττάρων και μικρογλοίας), η οποία είναι το αποτέλεσμα νευρωνικής καταστροφής που συμβαίνει στον ώριμο εγκέφαλο. Έχουν επίσης παρατηρηθεί σε σχιζοφρενείς νευροβιολογικές ανωμαλίες σε νευρικές συνάψεις στον προμετωπιαίο φλοιό, που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Το κατά πόσο μια μεταγεννητική αναπτυξιακή ανωμαλία οφείλεται σε γενετικά σφάλματα ή σε πρόωρη προσβολή του εγκεφάλου ή περιβαλλοντικούς παράγοντες δεν είναι ξεκάθαρο. Έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις για να εξηγήσουν γιατί ενώ μια νευρολογική ανωμαλία εμφανίζεται κατά τη γέννηση, τα συμπτώματα εμφανίζονται κατά την εφηβεία: 1/ λαμβάνει χώρα μια δεύτερη παθολογική διαδικασία, ανεξάρτητη από την αρχική, που οδηγεί στην καταστροφή συνάψεων και 2/ ανωμαλίες στη μυελίνωση, στη νευρογένεση ή stress-επαγόμενες τροποποιήσεις της νευρικής μεταγωγής σήματος.

4. ΤΟ ΒΙΟ-ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ. Το βιο-ψυχολογικό μοντέλο του Engel (1980), δίνει έμφαση στην αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων που επηρεάζουν το άτομο, οδηγώντας σε διαταραχή της συμπεριφοράς του. Καθώς η ανάμνηση (ψυχο-) ενός δυσάρεστου γεγονότος (κοινωνικό) μπορεί να προκαλέσει τη διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (βιο-), προτείνεται η υπόθεση ότι περιβαλλοντικές πιέσεις (κοινωνικο-) μπορούν να συνδέονται με αλλαγές στη νευροχημεία (βιο-) που οδηγούν σε σχιζοφρένεια (ψυχο-) σε ευπαθή άτομα (γενετικο-). Αυτή η προσέγγιση θεωρεί ότι στους σχιζοφρενείς συναντώνται και γενετική προδιάθεση και δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο και βιοχημικές ανωμαλίες.

5. ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ - ΠΙΕΣΗΣ. Υπάρχουν πολλές αποδείξεις που υποστηρίζουν ότι η σχιζοφρένεια συμβαίνει μετά από αλληλεπίδραση της γενετικής προδιάθεσης – ευαισθησίας και των περιβαλλοντικών πιέσεων. Μελέτες σε υιοθετημένα παιδιά δείχνουν ότι η περιβαλλοντική πίεση μεμονωμένα δεν φαίνεται να επηρεάζει την ανάπτυξη σχιζοφρενούς ατόμου, καθώς παιδιά σχιζοφρενούς γονέα, τα οποία έχουν υιοθετηθεί από μια μη σχιζοφρενή οικογένεια έχουν την ίδια πιθανότητα να αναπτύξουν σχιζοφρένεια.

Το μοντέλο προδιάθεσης-πίεσης εξειδικεύει τις συνιστώσες που συμβάλλουν στην έναρξη της σχιζοφρένειας (δείκτες προδιάθεσης και περιβαλλοντικές πιέσεις) καθώς και τους παράγοντες «προστασίας» που μπορεί να μειώσουν την πιθανότητα έναρξης της ασθένειας. Οι παράγοντες που συμβάλουν στη σχιζοφρένεια είναι αυτοί που μπορεί να επηρεάσουν είτε την έναρξη των συμπτωμάτων (προνοσηρή ή λανθάνουσα περίοδος) είτε στην υποτροπή της ασθένειας.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες πίεσης περιλαμβάνουν στρεσογόνα γεγονότα, όπως πχ μια σειρά από δυσάρεστα γεγονότα που είναι πέρα από τον έλεγχο του ατόμου. Κάποια στοιχεία αποδεικνύουν ότι η οικογενειακή ατμόσφαιρα μπορεί να συνεισφέρει στην πίεση όταν είναι έντονα φορτισμένη και συναισθηματικά ταραχώδης και όταν οι σχέσεις επικοινωνίας έχουν διαρραγεί. Η υπερβολική κοινωνική πίεση μπορεί να είναι ένας ειδικός παράγοντας για τα άτομα τα οποία δεν ζουν με τις οικογένειές τους. Αντιστάθμιση των περιβαλλοντικών πιέσεων αποτελούν οι περιβαλλοντικοί προστατευτικοί παράγοντες που περιλαμβάνουν αποτελεσματικές στρατηγικές επίλυσης των προβλημάτων μέσα στην οικογένεια, και ψυχολογικές θεραπείες που βοηθούν τα μέλη της οικογένειας να τροποποιήσουν το αρνητικό καταπιεστικό οικογενειακό κλίμα. Όλοι αυτοί οι παράγοντες αλληλεπιδρούν δημιουργώντας «ενδιάμεσες καταστάσεις» που μπορούν να εξελιχθούν σε σχιζοφρενικά συμπτώματα όταν η ισορροπία στρεσογόνων – προστατευτικών παραγόντων μεταβάλλεται.



Εικόνα 2 Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου προδιάθεσης - πίεσης. Φαίνονται οι παράγοντες που μπορούν να μεταβάλουν την πιθανότητα έναρξης ή εξέλιξης της σχιζοφρένειας.

Το μοντέλο προδιάθεσης - πίεσης προτείνει μια αναπτυξιακή προσέγγιση για να προσδιορίσει τα άτομα «υψηλού ρίσκου». Κάποια στοιχεία υποδεικνύουν ότι σε παιδιά

«υψηλού ρίσκου» να εμφανίσουν σχιζοφρένεια, διακρίνεται ασυνήθιστος τρόπος ανάπτυξης στην πρώιμη βρεφική ηλικία. Αν και μια μόνη χαρακτηριστική αποκλίνουσα συμπεριφορά δεν συναντάται σε όλες τις μελέτες, ορισμένοι από τους παράγοντες που αναγνωρίστηκαν είναι η παθητικότητα και η απάθεια, λιγότερη ανταπόκριση στις λεκτικές εντολές, πιο δύσκολο χαρακτήρα, κακή απόδοση σε εργασίες που απαιτούν προσοχή και επεξεργασία πληροφοριών. Επίσης, τα παιδιά ενός σχιζοφρενούς γονέα εμφανίζουν χειρότερη κοινωνική συμπεριφορά από ότι παιδιά μη σχιζοφρενών. Τα στοιχεία ψυχιατρικής δυσλειτουργίας που εμφανίζονται στην πρώιμη βρεφική ηλικία, επιτείνονται κατά την εφηβεία, αλλά μόνο μια υπο-ομάδα παιδιών σχιζοφρενών γονέων εμφανίζει αυτά τα σημάδια.

■ Πειραματικά μοντέλα για τη σχιζοφρένεια

Η ανάπτυξη ενός πειραματικού μοντέλου για τη σχιζοφρένεια είναι δύσκολη καθώς ως κύριο σύμπτωμα θεωρείται η διαταραχή της σκέψης, μια διαδικασία του εγκεφαλικού φλοιού, που δεν θα περιμέναμε να βρούμε σε κατώτερα ζώα. Στη δεκαετία του 1950, καθώς οι παραισθήσεις που προκαλούσε το **LSD** (Lysergic acid diethylamide - διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος) στους ανθρώπους ήταν συγκρίσιμες με τα επεισόδια των σχιζοφρενών, ξεκίνησε μια εκτεταμένη έρευνα σχετικά με τη δράση του LSD. Όμως οι διαφορές ανάμεσα στη δράση του φαρμάκου και την ενδογενή σχιζοφρένεια είναι πιο πολλές από τις ομοιότητες. Οι προκαλούμενες από το LSD παραισθήσεις είναι οπτικές και συνήθως ευχάριστες, ενώ στην ενδογενή σχιζοφρένεια, οι παραισθήσεις είναι συνήθως ακουστικές και τρομακτικές. Επιπλέον, τις παραισθήσεις που προκαλεί το LSD, τις αντιλαμβάνονται οι σχιζοφρενείς ως διαφορετικές από την ασθένειά τους.

Σε αντίθεση με τα συμπτώματα που προκαλεί το LSD, τα ψυχωτικά συμπτώματα που προκαλούν οι **επαναλαμβανόμενες υψηλές δόσεις αμφεταμίνης**, περιλαμβάνουν παρανοϊκές παραισθήσεις, διάφορες μορφές στερεότυπων, ψυχαναγκαστικών συμπεριφορών και οπτικές ή ακουστικές παραισθήσεις. Τα συμπτώματα αυτά βελτιώνονται με χρήση φαρμάκων αποτελεσματικών και στην ενδογενή ψύχωση. Επίσης, η αμφεταμίνη επιδεινώνει τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας αντί να δημιουργεί καινούργια, πέρα από τα παλιά. Στα ζώα, υψηλές δόσεις αμφεταμίνης παράγουν ένα χαρακτηριστικό, στερεότυπο ρουθούνισμα, γλείψιμο και ροκάνισμα. Επειδή η στερεότυπη συμπεριφορά και οι νευροχημικές ανωμαλίες που προκαλεί η αμφεταμίνη είναι χαρακτηριστικά και της σχιζοφρένειας, το πειραματικό μοντέλο αμφεταμίνης εμφανίζεται ελκυστικό.

Ένα άλλο μοντέλο για τη σχιζοφρένεια προκαλείται από **υψηλές δόσεις φαινοκυκλιδίνης (PCP, phencyclidine)**. Σε υψηλές δόσεις η PCP προκαλεί αποδιοργάνωση, βουβαμάρα, γνωστικές ανωμαλίες, κινητική δυσλειτουργία (πχ. υπερκινητικότητα, μορφασμούς, ακαμψία, καταληψία ή τρέμουλο) και περιστασιακά παρανοϊκές παραισθήσεις. Η ψύχωση που προκαλεί η PCP σε φυσιολογικά άτομα είναι παρόμοια με ένα οξύ επεισόδιο της σχιζοφρένειας. Επιπλέον, η PCP επιδεινώνει τα κύρια συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Το πλεονέκτημα του μοντέλου PCP είναι ότι προκαλεί και τα θετικά και τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, σε αντίθεση με την υψηλή και τοξική δόση της αμφεταμίνης που προκαλεί μόνο τα θετικά συμπτώματα. Η PCP και η αμφεταμίνη αυξάνουν την απελευθέρωση της ντοπαμίνης και εμποδίζουν την επαναπρόσληψή της, ενώ η PCP επιπλέον ανταγωνίζεται και την γλουταμινεργική διαβίβαση μέσω των υποδοχέων-καναλιών NMDA. Το μοντέλο σχιζοφρένειας της PCP διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην υπόθεση αλληλεπίδρασης DA-γλουταμικού.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ ΤΟΥ PARKINSON

Τα πειραματικά μοντέλα είναι απαραίτητα, για να αναπτυχθούν και να ελεγχθούν οι θεραπευτικές στρατηγικές και επιπλέον δίνουν στοιχεία για την ανακάλυψη της πιθανής πρωτογενούς αιτίας της ασθένειας.

Το πρώτο μοντέλο που αναπτύχθηκε για το Parkinson ήταν μετά από χορήγηση σε αρουραίους **AMPT** (α-methyl-p-tyrosine) ή **ρεζερπίνης**, ουσίες που αναστέλλουν μη εξειδικευμένα τους κυστιδικούς μεταφορείς ACh, 5-HT και DA. Η χορήγηση μεγάλων δόσεων προκαλεί τα κινητικά προβλήματα της PD. Όμως καθώς οι ενώσεις αυτές δεν έχουν εξειδίκευση, τα συμπτώματα βελτιώνονται όχι μόνο με L-DOPA, αλλά και με αμφεταμίνη, ενώ τα συμπτώματα των ασθενών με PD δεν βελτιώνονται με αμφεταμίνη. Επιπλέον τα αποτελέσματα είναι παροδικά γιατί δεν προκαλείται καταστροφή νευρώνων αλλά άδειασμα των κυστιδίων.

Το δεύτερο και κυρίαρχο μοντέλο που αναπτύχθηκε για το Parkinson είναι το μοντέλο **MPTP** (1-methyl-4phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), το οποίο όχι μόνο μιμείται τα συμπτώματα του Parkinson, αλλά έχει ανοίξει δρόμους για την εξεύρεση των αιτιολογικών μηχανισμών. Η ανακάλυψη της νευροτοξικότητας του MPTP μοιάζει με μυθιστόρημα.

Το 1976, ένας φοιτητής, ο Barry Kidston, ζούσε στη Bethesda, στο Maryland. Σπούδαζε χημεία και είχε δημιουργήσει ένα προσωπικό εργαστήριο για συνθέσει διάφορες εθιστικές ουσίες. Ήθελε να συνθέσει την «τεχνητή ηρωίνη», το MPPP (1-methyl-4phenyl-propioripiperidine), που συνέθεσε πρώτη η Εταιρεία Hoffman-Laroche. Ισχυρό ανάλογο του αναλγητικού meperidine, αλλά και με ισχυρές διεγερτικές ιδιότητες.

Για αρκετούς μήνες ο Kidston συνέθετε το προϊόν και το χορηγούσε ενδοφλέβια στον εαυτό του, χωρίς ατύχημα. Ωστόσο μια φορά πάνω στη βιασύνη του, παρέκαμψε κάποια βήματα στη διαδικασία σύνθεσης. Όταν ένεσε το παραγόμενο προϊόν ένωσε ένα πρωτόγνωρο ισχυρό κάψιμο. Σε 3 μέρες εμφάνισε έντονη βραδυκίνησια και ήταν ανίκανος να μιλήσει ή να κινηθεί.

Αρχικά διαγνώστηκε ως κατατονική σχιζοφρένεια, και του χορηγήθηκε haloperidol (αναστολέας των D₂), το ακριβώς αντίθετο που του χρειαζόταν. Όταν η θεραπεία απέτυχε, τον Kidston τον είδε ένας νευρολόγος που αναγνώρισε τα συμπτώματα του PD, παρότι ήταν πολύ σπάνιο λόγω της μικρής ηλικίας του. Του χορηγήθηκε L-DOPA, η οποία προκάλεσε εντυπωσιακή βελτίωση της κινητικής του κατάστασης. Έγινε ανάλυση του προϊόντος που παρήγαγε ο Kidston και βρέθηκαν ίχνη MPTP.

Ωστόσο, η χορήγηση MPTP σε αρουραίους δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Οι αρουραίοι αρχικά εμφάνισαν βραδυκίνησια και ακαμψία, συμπτώματα που εξαφανίστηκαν σε μερικές ώρες. Σήμερα γνωρίζουμε ότι δεν ήταν η κατάλληλη επιλογή, καθώς τα τρωκτικά εμφανίζουν αντίσταση στην νευροτοξική δράση του MPTP.

Ο Barry Kidston συνέχισε τη χορήγηση εθιστικών ουσιών (συμπεριλαμβανομένης και της L-DOPA) έως ότου κατέληξε καταθλιπτικός, και πέθανε το 1978 από overdose κοκαΐνης. Όταν εξετάστηκε ο εγκέφαλός του αναγνωρίστηκε μια μαζική καταστροφή των μελανοφόρων νευρώνων της μέλαινας ουσίας, που κυρίως χαρακτηρίζει το PD. Ωστόσο, η συμμετοχή του MPTP στην καταστροφή των DA νευρώνων δεν είχε ακόμη αποδειχθεί.

Το 1982, έξι νέοι άνθρωποι στη Β. Καλιφόρνια εμφάνισαν ξαφνικά έντονα συμπτώματα PD. Έτυχαν της προσοχής του Διευθυντή της Νευρολογικής Κλινικής του Santa Clara Valley Medical Center, και Καθηγητή Νευρολογίας στο Stanford University Medical School, J. Lanston, ο οποίος διέγνωσε PD παρά το νεαρό της ηλικίας τους. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση μετά από θεραπεία με L-DOPA.

Ήταν όλοι χρήστες ηρωίνης που προσπαθούσαν να δοκιμάσουν νέα σκευάσματα που προμηθεύτηκαν από τον τοπικό “drug designer”, που όπως ο Kidston, προσπαθούσε να παράγει MPPP. Το 1983, ο J. Lanston στο Science, συνέδεσε MPTP με το Parkinson. Ωστόσο έλειπε ακόμη η άμεση απόδειξη.



Χορήγηση MPTP

Θεραπεία με L-DOPA

Το μοντέλο MPTP όχι μόνο μιμείται τα συμπτώματα αλλά αντιστοιχεί και στη νευροχημική βάση του PD.

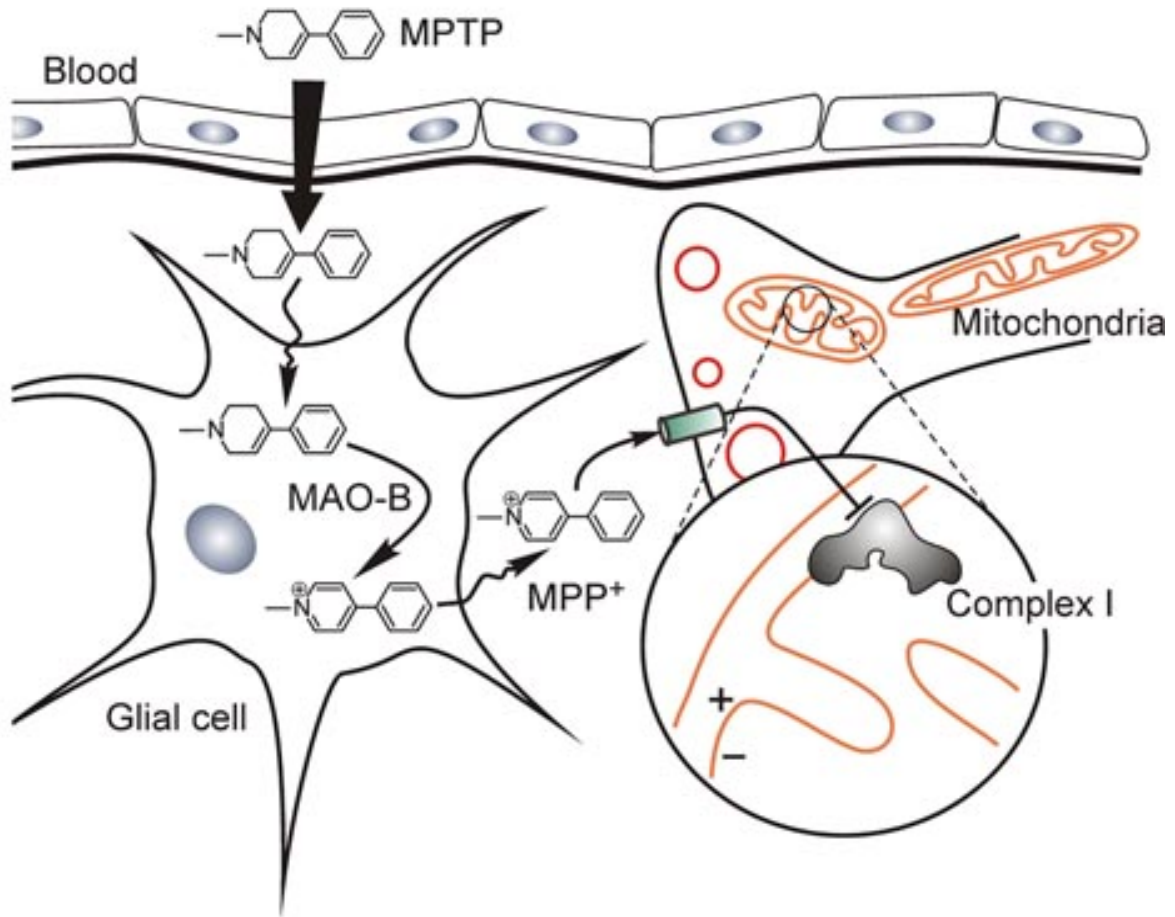
Βιοχημικός μηχανισμός νευροτοξικότητας του MPTP

Το MPTP φτάνει στον εγκέφαλο μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Μπορεί να περάσει τον ΑΕΦ. Ωστόσο, μόνο του δεν είναι τοξικό. Σε ένα πρώτο βήμα οξειδώνεται από τη MAO-B σε **MPDP⁺** (1-methyl, 4-phenyl-1,2-dihydropyridinium ion) και στη συνέχεια σε **MPP⁺** (1-methyl-4-phenyl-pyridinium ion).

Πώς οξειδώνεται όμως το MPTP σε MPP⁺ στον εγκέφαλο, καθώς οι DA νευρώνες δεν έχουν MAO-B;

MAO-B έχουν τα αστροκύτταρα, τα οποία παράγουν MPP⁺ από MPTP, και στη συνέχεια το MPP⁺ προσλαμβάνεται από τις νευρικές απολήξεις των DA νευρώνων μέσω των μεταφορέων επαναπρόσληψης DA. Το μπλοκάρισμα των μεταφορέων *in vivo*, εμποδίζει την νευροτοξικότητα του MPTP. Το MPP⁺ συνδέεται στη νευρομελανίνη μέσα στους DA νευρώνες (D'Amato, 1986) γεγονός που επιτρέπει τη συσσώρευση του μέσα στους νευρώνες.

Το 1983, ο Burns, προκάλεσε συμπτώματα PD σε πιθήκους, μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση MPTP. Καθημερινή χορήγηση για 8 ημέρες προκάλεσε προοδευτική απώλεια της κινητικής δραστηριότητας, βραδυκινησία, ακαμψία, τρέμουλο, δυσκολία για κατάποση. Τα συμπτώματα αναστρέφονταν με L-DOPA. Η εξέταση μετά θάνατον, των εγκεφάλων των πιθήκων έδειξε καταστροφή της μέλαινας ουσίας και ελάττωση της DA στο ραβδωτό σώμα.



Εικόνα 2 Το MPTP μέσω της κυκλοφορίας του αίματος φτάνει στον εγκέφαλο, όπου και προσλαμβάνεται από τα αστροκύτταρα. Η MAO-B των αστροκυττάρων οξειδώνει το MPTP σε MPP⁺, το οποίο στη συνέχεια εισέρχεται στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες μέσω του μεταφορέα επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης. Μέσα στους DA νευρώνες διαπερνά την εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και μπλοκάρει το Complex I της αναπνευστικής αλυσίδας.

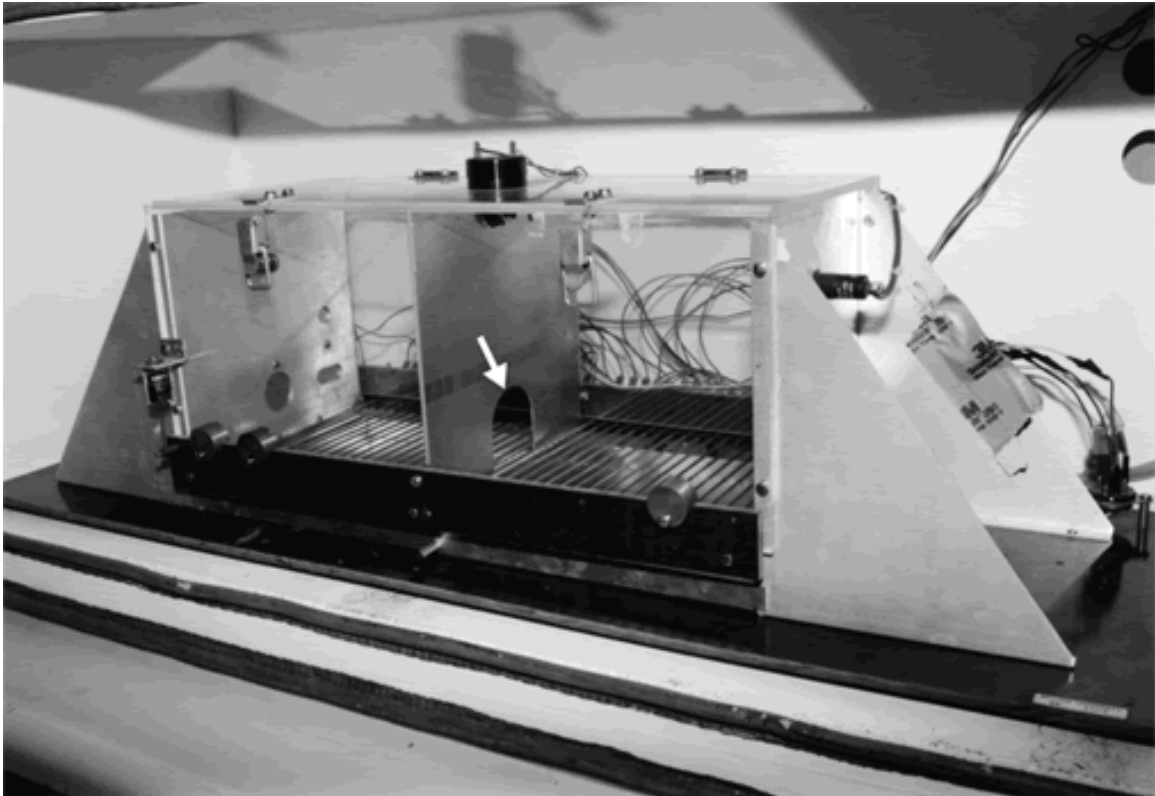
Μέσα στο ντοπαμινεργικό νευρώνα, η θέση δράσης του MPP⁺ είναι τα μιτοχόνδρια, όπου αναστέλλει τη δραστηριότητα του Complex I της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας (Tripton, 1993). Ως αποτέλεσμα διακόπτεται η μετακίνηση ηλεκτρονίων, οδηγώντας σε αύξηση τοξικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου, αλλά και ελάττωση της σύνθεσης του ATP, γεγονός που οδηγούν στην καταστροφή του νευρώνα.

Διαφορές που εμφανίζουν διάφορα είδη στη νευροτοξικότητα του MPTP

Τα πρωτεύοντα θηλαστικά (άνθρωπος, πίθηκος) σε αντίθεση με τα τρωκτικά, είναι ευαίσθητα στο MPTP. Τα τρωκτικά εμφανίζουν υψηλή συγκέντρωση MAO-B στα αγγεία, κατά συνέπεια η οξείδωση του MPTP λαμβάνει χώρα στην κυκλοφορία, και η ιονισμένη μορφή MPP⁺ δεν μπορεί να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να φτάσει στα νευρικά κύτταρα. Επιπλέον, τα πρωτεύοντα έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση νευρομελανίνης μέσα στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, γεγονός που επιτρέπει τη συσσώρευση του MPP⁺ μέσα στους νευρώνες.

Άγχος – κατάθλιψη

Το **Learned helplessness** (αδυναμία μάθησης) είναι μια διανοητική κατάσταση στην οποία ένας οργανισμός αναγκάζεται να υπομείνει αρνητικά (επώδυνα ή δυσάρεστα) ερεθίσματα, και ως αποτέλεσμα καθίσταται ανίκανος ή απρόθυμος να αποφύγει επακόλουθες συναντήσεις με τα ερεθίσματα αυτά, ακόμη και αν μπορεί να ξεφύγει, προφανώς επειδή έχει μάθει ότι δεν μπορεί να ελέγξει την κατάσταση. Στο τεστ Learned helplessness η ανικανότητα θεωρείται ότι αντιστοιχεί στην **κατάθλιψη** και μπορεί να προκύψει από μια αντιληπτή απουσία ελέγχου για το αποτέλεσμα μιας κατάστασης, καθώς το πειραματόζωο (συνήθως αρουραίοι) θεραπεύεται με αντικαταθλιπτικά.



Το **Elevated plus-maze** είναι ένα μοντέλο τροχτικών για το άγχος που χρησιμοποιείται ως διαγνωστική εξέταση αγχολυτικών ενώσεων και ως ένα γενικό εργαλείο έρευνας στη νευροβιολογική έρευνα για το άγχος.



Το μέγεθος για αρουραίους είναι μια κεντρική πλατφόρμα είναι 10×10 cm. Ο λαβύρινθος μπορεί να είναι κατασκευασμένος από ξύλο, μέταλλο ή πλεξιγκλάς, και αποτελείται από τέσσερις βραχίονες σε μορφή σαυρού: δύο ανοικτοί βραχίονες (50×10 cm για αρουραίους, 30×5 cm για ποντικούς) και δύο βραχίονες του ίδιου μεγέθους, επίσης, με μια ανοιχτή οροφή, αλλά περικλείονται από τοιχώματα. Οι δύο ανοικτοί βραχίονες είναι απέναντι ο ένας από τον άλλο και συγκλίνουν σε μια κεντρική πλατφόρμα. Μια βιντεοκάμερα τοποθετημένη πάνω από το λαβύρινθο χρησιμοποιείται για την

παρατήρηση και την καταγραφή της συμπεριφοράς του ζώου. Ο παρατηρητής δεν πρέπει να είναι στον ίδιο χώρο, γιατί η κίνηση, ο ήχος και οι οσμές θα αποσπούν την προσοχή του ζώου.

Όσον αφορά για τα θέματα των εξετάσεων, θα είναι δύο ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής. Θα πρέπει να ξέρετε ποια μοντέλα χρησιμοποιούνται για τη μελέτη ποιας ασθένειας, και όσον αφορά του βιοδείκτες, ποιος βιοδείκτης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση του Alzheimer και του Parkinson.

Καλή επιτυχία
Μίλυ Ζίφα