

Ευχαριστίες...

Αυτή η πτυχιακή εργασία σηματοδοτεί το τέλος των φοιτητικών μου χρόνων, μιας πολύ όμορφης περιόδου της ζωής μου. Αποχαιρετώντας το ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης και το τμήμα των Ιατρικών Εργαστηρίων, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου και ιδιαίτερα την επιβλέπουσα καθηγήτρια αυτής της εργασίας, την Κυρία Παπουτσή, για τις πολύτιμες συμβουλές τους, την επιμονή και υπομονή που δείχνουν όλα αυτά τα χρόνια.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που με βοήθησε ηθικά και οικονομικά να ξεκινήσω και να ολοκληρώσω τις σπουδές μου. Ξεχωριστές ευχαριστίες οφείλω στην αδερφή μου Θεοδώρα, που βρίσκεται πάντα δίπλα μου όσο κανένας άλλος.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ ανήκει στους φίλους μου για την υποστήριξή τους, όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6

Α΄ ΜΕΡΟΣ

1.1 Η ιστορία της σχιζοφρένειας.....	9
1.2 Παιδική και ενήλικη σχιζοφρένεια.....	10
1.3 Τύποι σχιζοφρένειας.....	12
1.4 Ο εγκέφαλος στη σχιζοφρένεια.....	13
1.4.1 Οι δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο.....	15
1.5 Συμπτώματα και διάγνωση.....	17
1.6 Πρόγνωση.....	20
1.7 Θεραπεία.....	21
1.7.1 Φαρμακευτική αγωγή.....	23
1.8 Πρόληψη.....	24
1.9 Κοινωνικό στίγμα και οι συνέπειές του.....	26

Β΄ ΜΕΡΟΣ

2.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	29
2.1.1 Παράγοντες κινδύνου κατά την εγκυμοσύνη.....	33
2.2 Γενετικοί παράγοντες.....	35
2.2.1 Το γονίδιο COMT.....	40
2.2.2 Το γονίδιο DISC 1.....	42
2.2.3 Το γονίδιο NRG 1.....	44
2.2.4 Το γονίδιο DTNBP 1.....	46
2.2.5 Το γονίδιο G72.....	47
2.2.6 Το γονίδιο C4.....	50

2.2.7 Το γονίδιο AKT 1.....	53
2.2.8 Το γονίδιο KGS 4.....	55
2.2.9 Το γονίδιο GAD 1.....	56
2.2.10 Άλλα γονίδια.....	57
2.3 Βιολογικοί παράγοντες.....	59

Γ' ΜΕΡΟΣ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	63
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	67
ABSTRACT.....	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	70

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι ψυχώσεις προσβάλλουν μεγάλο αριθμό ατόμων κάθε χρόνο, παγκοσμίως, χωρίς να κάνουν διακρίσεις. Οι ασθενείς είναι όλων των ηλικιών από παιδιά και εφήβους, μέχρι και ηλικιωμένους, άντρες και γυναίκες. Δυστυχώς, ακόμα και μετά από πολλά έτη ερευνών και συνεχών προόδων, επικρατούν συνώνυμα των ψυχώσεων, με συνηθέστερο τον όρο «τρέλα». Έχει επικρατήσει, λόγω του μυστηρίου που καλύπτει όλες τις ψυχικές διαταραχές, οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται επιφυλακτικά μέχρι και αρνητικά από το κοινωνικό σύνολο, γεγονός που μόνο βοηθητικό δεν είναι σε αυτές τις καταστάσεις. Έτσι, μοιραία, γεννήθηκε το στίγμα που ακολουθεί τους ασθενείς, το οποίο συνέθεσαν οι προκαταλήψεις, τα στερεότυπα (για παράδειγμα, τα σχιζοφρενικά άτομα θεωρούνται βίαια και επικίνδυνα) και οι διακρίσεις σε βάρος των ασθενών. Συχνά, τα ψυχωσικά άτομα αυτοστιγματίζονται, καθώς λαμβάνουν και εσωτερικεύουν τα αρνητικά σήματα από την κοινωνία.

Ο γενικός όρος της ψύχωσης χρησιμοποιείται περισσότερο για την περιγραφή συγκεκριμένων συμπτωμάτων και περιλαμβάνει διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη και η διπολική διαταραχή.

Η σχιζοφρένεια έχει βρεθεί πως επηρεάζει έναν στους εκατό ανθρώπους παγκοσμίως, ξεκινώντας συχνότερα στην εφηβική ηλικία μέχρι και τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής. Ωστόσο έχουν μελετηθεί περιπτώσεις παιδικής σχιζοφρένειας και σε πολύ μικρότερο ποσοστό, έχουν εντοπιστεί ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, άνω των 45 ετών. Παρόλο που η σχιζοφρένεια εμφανίζεται εξίσου με άντρες και γυναίκες, στοιχεία δείχνουν πως στους άντρες η ασθένεια είναι βαρύτερη και έχει χειρότερη πρόγνωση.

Η διαταραχή χωρίζεται σε τύπους, με βάση τα συμπτώματα που εκδηλώνει ο ασθενής. Συχνότερη είναι η σχιζοφρένεια παρανοϊκού τύπου, που εμφανίζεται σε ποσοστό 35-40%, ακολουθούν η αδιαφοροποίητη και η υπολειμματική σχιζοφρένεια με 20% και τέλος η κατατονική και η αποδιοργανωτική με ποσοστό περίπου 10%. Όλοι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν ορισμένα κοινά συμπτώματα, με κυριότερα τις ακουστικές ψευδαισθήσεις και τις παραληρητικές ιδέες, πιστεύουν δηλαδή πως κάποιος τους καταδιώκει και προσπαθεί να τους βλάψει και σπανιότερα θεωρούν πως έχουν ξεχωριστές δυνάμεις ή ότι είναι πολύ σπουδαίοι. Ακόμη, οι σχιζοφρενείς μπορεί να έχουν προβλήματα στην έκφραση του λόγου και των συναισθημάτων τους, έχουν συναισθηματικές μεταπτώσεις και νιώθουν πως ο κόσμος που τους περιβάλλει είναι μακρινός και ξένος. Τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας μπορεί να είναι ύπουλα και περιορισμένα και να εξελίσσονται σταδιακά, είτε να κάνουν αιφνίδια την εμφάνισή τους. Βέβαια, όσα βιώνει ή πιστεύει ένας σχιζοφρενής, μοιάζουν παράλογα μόνο στα μάτια κάποιου που τα εξετάζει με βάση την κοινή λογική.

Δυστυχώς, η σχιζοφρένεια δεν έχει καταστεί πλήρως ιάσιμη. Η θεραπευτική

αγωγή που χορηγείται από τους ψυχιάτρους βασίζεται στα αντιψυχωσικά φάρμακα και είναι ικανή να περιορίσει σε κάποιο βαθμό τα συμπτώματα, χωρίς να θεραπεύει τα αίτια που προκαλούν την ασθένεια. Τούτο συμβαίνει γιατί ακόμα δεν έχουν εντοπιστεί οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για αυτή.

Σήμερα, με την πρόοδο των επιστημονικών τεχνικών και τις πολυάριθμες μελέτες που διεξήχθησαν, οι ενοχοποιητικοί παράγοντες χωρίστηκαν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, τους γενετικούς παράγοντες και τους βιολογικούς παράγοντες.

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες ανήκουν κυρίως το στρες και η κατάχρηση ουσιών (ναρκωτικών μέχρι και νικοτίνης) και αλκοόλ. Δυσάρεστες εμπειρίες κατά την παιδική ηλικία που δημιουργούν στρες, περίοδοι μεγάλης θλίψης ή η κακοποίηση σε νεαρή ηλικία φαίνεται πως αποτελούν κοινά βιώματα ασθενών με σχιζοφρένεια. Ακόμη, μεγάλο ποσοστό των ασθενών κάπνιζαν μαριχουάνα ή κάνναβη γεγονός που κατατάσσει τις ουσίες στους παράγοντες κινδύνου. Ο εγκέφαλος όμως, διαμορφώνεται από την εμβρυική ακόμη ηλικία, κάνοντας την εγκυμοσύνη, όχι απλά μια ξεχωριστή περίοδο στην ζωή μιας γυναίκας αλλά και ένα διάστημα εξαιρετικά επικίνδυνο. Το άγχος, μια μόλυνση που θα εξελιχθεί με λοίμωξη, μέχρι και η ηλικία της εγκύου είναι επιβαρυντικοί παράγοντες για την γέννηση βρέφους, με υψηλές πιθανότητες εκδήλωσης σχιζοφρένειας αργότερα στη ζωή του.

Ξεχωριστός λόγος έχει γίνει για τα γονίδια που πιθανώς να ευθύνονται για την σχιζοφρένεια. Η λίστα με αυτά συνεχώς μεγαλώνει και περιλαμβάνει γονίδια όπως τα COMT, DISC1, DTNBP1, NRG1, G72 και άλλα. Πιστεύεται πως καθένα έχει μικρή συμμετοχή, δηλαδή κάποιος που εκδηλώνει την ασθένεια θα φέρει αρκετούς πολυμορφισμούς αυτών των γονιδίων. Η σπουδαιότερη ίσως εξέταση ήταν αυτή των μονοζυγωτικών διδύμων, στην οποία αποδείχθηκε, χωρίς αμφιβολία, πως η σχιζοφρένεια δεν είναι απλά μια κληρονομική ασθένεια. Τώρα πιά οι ειδικοί θεωρούν πως ο συνδυασμός των διάφορων παραγόντων, τόσο εξωγενών, όσο και ενδογενών, οδηγούν στην σχιζοφρένεια.

Η παρούσα, λοιπόν, εργασία που εκπονήθηκε με την καθοδήγηση την αναπληρώτριας καθηγήτριας κυρίας Παπουτσής, ασχολείται με την κληρονομικότητα της σχιζοφρένειας και ειδικότερα με τα γονίδια που έχει βρεθεί πως σχετίζονται με αυτήν και είναι ικανά να προσδώσουν ευαισθησία για την εμφάνισή της.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχιζοφρένεια ανήκει στην οικογένεια των ψυχώσεων (ψυχωτικές διαταραχές). Ο όρος ψύχωση περιγράφει μια σοβαρότατη ιατρική κατάσταση στην οποία ο ασθενής χάνει την επαφή με την πραγματικότητα. Παρόλο που τα είδη των ψυχώσεων είναι πολλά, φαίνεται πως η σχιζοφρένεια είναι η κυριότερη εξ' αυτών. Υπολογίζεται πως στο 50% περίπου των διαγνωσθέντων με ψύχωση, η τελική διάγνωση είναι σχιζοφρένεια.

Τα αίτια της νόσου είναι αυτά που απασχολούν τους επιστήμονες παγκοσμίως, με σκοπό να βρεθούν καταλληλότερες και πιο εξειδικευμένες θεραπείες. Ο εντοπισμός των ακριβέστερων αιτιών θα μπορέσει ακόμα να οδηγήσει στην πρόληψη, στην εγκυρότερη διάγνωση και φυσικά στην αποτελεσματική θεραπεία. Αυτός είναι και ο κυριότερος στόχος των ερευνητών.

Παρά το γεγονός ότι τα αίτια των ψυχώσεων δεν είναι κατανοητά, οι ψυχίατροι γνωρίζουν ότι σε αυτά πιθανότατα περιλαμβάνονται η έλλειψη ύπνου, η κατάχρηση ουσιών (φαρμάκων ή ναρκωτικών, όπως το LSD και η μαριχουάνα) και το αλκοόλ. Επιπλέον, τραύματα και όγκοι στον εγκέφαλο ή ένα δυσάρεστο γεγονός, για παράδειγμα ο θάνατος ενός αγαπημένου προσώπου, είναι ικανά να αναστατώσουν έναν ευάλωτο εγκέφαλο και εντάσσονται στις κυριότερες αιτίες εμφάνισης ψυχωτικών συνδρόμων.

Ισχυρή είναι η αντίληψη ότι η σχιζοφρένεια είναι αποτέλεσμα συνδυασμού γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως συμβαίνει σε πολλές ασθένειες (π.χ. διαβήτη). Οι ερευνητές τείνουν σε αυτή την κατεύθυνση μετά από πολυετείς έρευνες που διεξάγονται στα συγγενικά πρόσωπα σχιζοφρενών ατόμων, (μελέτη των ιστορικών απογόνων και προγόνων τους). Συγκεκριμένα εξετάστηκαν δίδυμοι που μεγάλωσαν μαζί και παιδιά που δόθηκαν για υιοθεσία και τα αποτελέσματά τους έδειξαν αυτό που είναι ευρέως γνωστό σήμερα, ότι δηλαδή όχι μόνο υπάρχει συνδυασμός εξωτερικών και γενετικών παραγόντων αλλά και ότι η νόσος απαιτεί την συνύπαρξη αριθμού γονιδίων που θα συνεργαστούν για αυτήν. Αυτό αποτελεί και το κυρίαρχο θέμα αυτής της εργασίας και θα αναλυθεί παρακάτω.

Η σχιζοφρένεια είναι μια λέξη που ακούγεται πολύ συχνά. Ωστόσο, έχει χαρακτηριστεί από τους ειδικούς ως η δυσκολότερη και αινιγματικότερη από τις ψυχικές διαταραχές και αυτό γιατί πέρα από τις δυσκολίες στον εντοπισμό των αιτιών, όπως αναφέρθηκαν και παραπάνω, την διάγνωση και την παροχή θεραπείας, τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι πάσχοντες είναι πολύ μεγαλύτερα. Ο σύγχρονος κόσμος αντιμετωπίζει με επιφυλακτικότητα και καχυποψία τα ψυχικά διαταραγμένα άτομα έχοντας σαν αποτέλεσμα την ανεπιτυχή ένταξή τους στο κοινωνικό σύνολο και την σταδιακή περιθωριοποίησή τους. Γίνεται λοιπόν εύκολα κατανοητό πόσο πρέπει οι νοσούντες να κοπιάσουν όχι μόνο για να καλυτερεύσει η ψυχική τους υγεία αλλά και για την αποδοχή και ένταξή τους, τη δημιουργία προσωπικών σχέσεων, την εύρεση εργασίας κ.λπ., πράγματα που για τους περισσότερους είναι δεδομένα. Επιπλέον, γεγονός αποτελεί ο στιγματισμός που υφίστανται οι σχιζοφρενείς (και γενικότερα οι διαγνωσθέντες με οποιαδήποτε ψυχική

διαταραχή), ακόμα και μετά το πέρας μιας αποτελεσματικής θεραπείας.

Για την αποτελεσματική θεραπεία της σχιζοφρένειας είναι απαραίτητο να βρεθούν τα ακριβή αίτια της, που μέχρι σήμερα παραμένουν αδιευκρίνιστα. Τα στοιχεία που έχουν συλλεχθεί μαρτυρούν πως η ασθένεια προκαλείται από το συνδυασμό περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Στους τελευταίους θεωρείται πως ανήκει ένας αριθμός γονιδίων, που συνεχώς αυξάνεται καθώς μελετώνται πολυμορφισμοί των ανθρώπινων γονιδίων, καθένα από τα οποία έχει μικρή συμμετοχή στην εκδήλωση της σχιζοφρένειας.

Στην παρούσα εργασία θα αναπτυχθούν οι γενετικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί μέχρι σήμερα για την σχιζοφρένεια. Στο πρώτο μέρος υπάρχει μια σύντομη περιγραφή του συνδρόμου όπως εντοπίζεται σε παιδιά και ενήλικα άτομα (επιδημιολογία και συμπτώματα), εξέταση του εγκεφάλου των σχιζοφρενών ατόμων, και τέλος οι δυσκολίες που αντιμετωπίζουν σε προσωπικό και κοινωνικό επίπεδο.

Α' ΜΕΡΟΣ

1.1 Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

Ο όρος σχιζοφρένεια είναι σχετικά πρόσφατος. Δόθηκε από τον Ελβετό Ψυχίατρο Eugen Bleuler μόλις το 1908 και προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις "σχίζω" + "φρένα" δηλαδή, "σχίσσιμο του μυαλού". [1] Ωστόσο, η νόσος εντοπίζεται στην Αρχαία Αίγυπτο, την δεύτερη χιλιετία προ Χριστού, όταν συνήθιζαν να συγχέουν το νου με την καρδιά, με αποτέλεσμα γνωστά σήμερα χαρακτηριστικά της σχιζοφρένειας να θεωρούνται συμπτώματα της καρδιάς. Τότε, σε ένα βαθμό όλοι οι πάσχοντες από ψυχικές διαταραχές και νοητική υστέρηση αντιμετωπίστηκαν με τον ίδιο τρόπο, ως καταληφθέντες δηλαδή από δαιμόνια με μοναδική θεραπεία τον εξορκισμό. [2]

Αργότερα, οι Αρχαίοι Έλληνες γιατροί, ο Αρεταίος ο Καππαδόκης και ο Σωρανόσ ο Εφέσιος, τον 2ο μετά Χριστόν αιώνα περιέγραψαν τη νόσο. Ο πρώτος εντόπισε συμπτώματα της σχιζοφρένειας, όπως οι ψευδαισθήσεις, οι εμμονές και η εσωστρέφεια, κατατάσσοντας τα όμως στην μελαγχολία και συνέστησε την καλή διατροφή ως θεραπεία, ενώ ο δεύτερος πρότεινε το διάλογο σαν θεραπευτική μέθοδο, ενός παράφρονα με έναν γνωστικό.

Πολύ πριν τον Bleuler, ο Βέλγος ψυχίατρος Benedict Morel το 1852, αναγνώρισε συμπτώματα της σχιζοφρένειας δίνοντας της τότε το όνομα «πρώιμη άνοια». Ο όρος όμως αυτός, θεωρήθηκε παραπλανητικός, καθώς η πάθηση δεν φέρει χαρακτηριστικά άνοιας και όπως είναι γνωστό και σήμερα μπορεί να εμφανιστεί και σε πολύ νεαρές ηλικίες. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1893, ο Γερμανός ψυχίατρος Emil Kraepelin επιχείρησε να διαχωρίσει την σχιζοφρένεια από τις άλλες ψυχώσεις, τοποθετώντας από τη μια την «πρόωρη άνοια» και από την άλλη την μανιοκατάθλιψη, υποστηρίζοντας το όνομα που είχε δώσει ο Morel, αφού παρατήρησε ότι η σχιζοφρένεια διέφερε από τους άλλους τύπους άνοιας (όπως το Alzheimer) που εμφανίζονται σε προχωρημένη ηλικία. [3]

Ο Paul Eugen Bleuler γεννήθηκε το 1857 στο Zollikon της Ελβετίας. Σπούδασε ιατρική στην Ζυρίχη και συνέχισε τις σπουδές του στο Παρίσι, το Μόναχο και το Λονδίνο. Αργότερα, αφού εργάστηκε για κάποια χρόνια στο πλευρό σπουδαίων για την εποχή ιατρών, το 1886 και σε ηλικία μόλις 29 ετών κατάφερε να γίνει διευθυντής του νοσοκομείου Rheinau και λίγα χρόνια αργότερα το πανεπιστήμιο της Ζυρίχης τον δέχτηκε σαν καθηγητή ψυχιατρικής. [4]

Ο καθηγητής, πλέον, Bleuler παρουσίασε τον όρο «σχιζοφρένεια» τον Απρίλιο του 1908 σε διάλεξή του στο Βερολίνο. Εκεί υποστήριξε ότι η νόσος δεν σχετίζεται με την άνοια, ούτε είναι πρόωρη, αμφισβητώντας την τότε ονομασία της και τόνισε την

ψυχική διαταραχή, που είναι χαρακτηριστική της σχιζοφρένειας. Ακόμη, ο καθηγητής επικεντρώθηκε στην προσεκτική μελέτη τόσο των ασθενών του, όσο και του περιβάλλοντός τους, για να συλλέξει πληροφορίες σε αντίθεση με τον Kraepelin που εξέταζε μόνο τα αρχεία των ασθενών του. Αυτή ήταν και η μεγαλύτερη διαφορά τους.[5] [6]

Βασιζόμενος στα μέχρι τότε στοιχεία, ο Γερμανός ψυχίατρος Kurt Schneider το 1930, εισήγαγε τα συμπτώματα πρώτης γραμμής της σχιζοφρένειας. Τα συμπτώματα που κατέγραψε αν και είναι χαρακτηριστικά για τη νόσο (π.χ. ακουστικές ψευδαισθήσεις), η χρήση τους ως τρόπος διάγνωσης της, έχει αμφισβητηθεί έντονα και δε χρησιμοποιείται πια από τους επαγγελματίες υγείας. [7]

Πιο πρόσφατα, και μετά την ανακάλυψη του πρώτου αντιψυχωσικού φαρμάκου, της χλωροπρομαζίνης, που αντικατέστησε σε μεγάλο βαθμό τις μέχρι τότε θεραπείες, ο Βρετανός ψυχίατρος Tim Crow πρόσθεσε νέα στοιχεία στα ήδη υπάρχοντα. Σε άρθρο του, το 1977, συνέκρινε τη χλωροπρομαζίνη με άλλα δύο φάρμακα ώστε να βρει αυτό που προκαλούσε τις λιγότερες παρενέργειες. Είναι αξιοσημείωτη η προσφορά του Crow στην έρευνα της σχιζοφρένειας, καθώς ήταν αυτός που ταξινόμησε τα συμπτώματα της σε θετικά και αρνητικά.[8]



Εικόνα 1 Ο Ελβετός ψυχίατρος Paul Eugen Bleuler έδωσε το όνομα στην σχιζοφρένεια

1.2 ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΗΛΙΚΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Η σχιζοφρένεια είναι σήμερα η συνηθέστερη ψυχωτική διαταραχή και επηρεάζει το νου, τα συναισθήματα και την συμπεριφορά του ατόμου. Λανθασμένα, πολλοί είναι εκείνοι που συγχέουν τη σχιζοφρένεια με άλλες ψυχώσεις, όπως την παράνοια και την μανιοκατάθλιψη, λόγω κυρίως των ομοιοτήτων που παρουσιάζουν τα συμπτώματα των ασθενών, θα πρέπει όμως να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται σαν διαφορετικές διαταραχές.

Η σχιζοφρένεια δεν είναι πρώτη μόνο ανάμεσα στις όμοιές της διαταραχές, αλλά

έχει καταφέρει να ξεπεράσει άλλες πολύ γνωστές ιατρικές παθήσεις. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι στατιστικά εμφανίζεται συχνότερα από την νόσο Αλτσχάιμερ, την πολλαπλή σκλήρυνση και τον σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει υπολογιστεί ότι περίπου ένας στους εκατό ενήλικες παγκοσμίως πάσχει από σχιζοφρένεια με το ποσοστό να αυξάνεται στους ναρκομανείς και σε άτομα που πάσχουν και από κάποια άλλη παρόμοια διαταραχή. Η σχιζοφρένεια προσβάλλει άτομα ανεξαρτήτου φυλής, κοινωνικής ή οικονομικής θέσης ή μορφωτικού επιπέδου. Επιπλέον, εμφανίζεται το ίδιο τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες, αν και στατιστικά στοιχεία αναφέρουν ότι είναι ελάχιστα πιο συχνή στους άντρες. [9]

Τυπικά, η σχιζοφρένεια εμφανίζεται στην εφηβεία ή κοντά στην ενηλικίωση, δηλαδή στα 16 με 20 έτη μέχρι περίπου τα 25 με 35 έτη, αν και υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις πασχόντων ατόμων εκτός αυτών των ηλικιών. Ειδικότερα, στους άντρες είναι συχνή η εμφάνιση συμπτωμάτων λίγο νωρίτερα από ότι στις γυναίκες.[9]

Η παιδική σχιζοφρένεια αφορά τα άτομα ηλικίας κάτω των 12 χρόνων. Η εμφάνισή της χαρακτηρίζεται γενικά ως αρκετά σπάνια, αλλά η βαρύτητα των συμπτωμάτων της και της κλινικής εικόνας των πασχόντων παιδιών είναι πολύ μεγαλύτερη συγκρινόμενη με την σχιζοφρένεια που προσβάλλει τους ενήλικες. Επίσης, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις εξελίσσεται σε μια χρόνια κατάσταση. Η βαρύτητα των περιστατικών παιδικής σχιζοφρένειας, έχει να κάνει και με τις αλλαγές που υφίσταται ο εγκέφαλος, δηλαδή, με την προοδευτική ελάττωση του ποσοστού φαιάς ουσίας και την αύξηση του όγκου των κοιλιών. Οι αλλαγές αυτές, αν και εντοπίζονται και στην ενήλικη σχιζοφρένεια είναι εντονότερες στην παιδική και έχουν γρηγορότερη εξέλιξη. [10]

Η κλινική εικόνα των παιδιών με σχιζοφρένεια είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων με κυριότερο χαρακτηριστικό τις ακουστικές ψευδαισθήσεις και τις παραληρητικές ιδέες, που βέβαια είναι απλούστερες από αυτές των ενηλίκων. Τα παιδιά που εμφανίζουν σχιζοφρένεια είναι πολύ πιθανό στα πρώτα χρόνια της ζωής τους να αντιμετωπίσουν άλλες δυσκολίες, όπως προβλήματα στην ομιλία, την κίνηση και την κοινωνική αλληλεπίδραση. Ωστόσο, οι κύριες ψυχωτικές εκδηλώσεις, εμφανίζονται αργά και ύπουλα, δυσχεραίνοντας έτσι τη διάγνωση και την θεραπεία, με αποτέλεσμα η νόσος να εξελίσσεται σε χρόνια. Αν και τα διαγνωστικά κριτήρια DSM-IV και ICD-10 έχουν αποδειχθεί αξιόπιστα και στα παιδιά, η εφαρμογή τους είναι μάλλον δύσκολη και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η αναπτυξιακή φάση κάθε παιδιού. [11] [12]

Τέλος, γίνετε εύκολα κατανοητό, ότι είναι πολλά αυτά που μένουν να διερευνηθούν για την σχιζοφρένεια στα παιδιά. [13] Σε κάθε περίπτωση, όσο αφορά το σημαντικότερο κομμάτι, αυτό της θεραπείας, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα, τόσο στην φαρμακευτική αγωγή και την ατομική ψυχοθεραπεία, όσο και στον ρόλο του περιβάλλοντος του παιδιού. Συγκεκριμένα, η οικογένεια, η κοινωνία και η εκπαίδευση πρέπει να συμμετέχουν ενεργά ώστε να οδηγηθεί το άτομο στην

θεραπεία. Πρωτίστως, η οικογένεια και η εκπαίδευση έχουν τη μεγαλύτερη βαρύτητα στις περιπτώσεις παιδιών και εφήβων πασχόντων.[14] [15]

Παρά τις διάφορες μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με την σχιζοφρένεια, παραμένει από πολλές απόψεις μια μυστήρια διαταραχή. Παρακάτω βρίσκεται μια λίστα με ορισμένα, πολύ ενδιαφέροντα στατιστικά στοιχεία γι' αυτή.

- Η σχιζοφρένεια ανήκει επίσημα στις 20 νόσους που προκαλούν μεγάλο βαθμό αναπηρίας παγκοσμίως.[16]
- Το 2004, έπειτα από μια εκτίμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, διαπιστώθηκε πως τα σχιζοφρενή άτομα ήταν περισσότερα από 26 εκατομμύρια. Την ίδια χρονιά, 30.000 άτομα πέθαναν από σχιζοφρένεια.[16]
- Αναφέρεται πως στις ΗΠΑ 1 στις 3 κλίνες ψυχιατρικών κλινικών καταλαμβάνεται από ασθενή με σχιζοφρένεια.[17]
- Υπολογίστηκε πως για το 60% των πρώιμων θανάτων στην σχιζοφρένεια, οφείλονται καρδιαγγειακές και πνευμονολογικές νόσοι.[18]
- Συχνότερη αιτία θανάτου των σχιζοφρενών ατόμων, έχει παρατηρηθεί ότι είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα (ακόμα και η στεφανιαία νόσος της καρδιάς). Τα μεγάλα ποσοστά θανάτων σχιζοφρενών από καρδιαγγειακή νόσο οφείλονται γενικά στην φτωχή φροντίδα που δείχνουν στον εαυτό τους. Συνεπώς, αγνοούν τους παράγοντες κινδύνου (διαβήτης, κάπνισμα, παχυσαρκία, υπέρταση κ.α.).[17] [19]
- Τα άτομα με σχιζοφρένεια έχουν διπλάσιες πιθανότητες να πεθάνουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.[17]
- Η σχιζοφρένεια έχει κατακτήσει μια θέση ανάμεσα στις παθήσεις με το υψηλότερο οικονομικό κόστος. Υπολογίστηκε πως μαζί με άλλες, παρόμοιες διαταραχές είναι υπεύθυνη για το 1,5%, 2% και 2,5% του συνολικού εθνικού προϋπολογισμού για την υγεία στις χώρες Ηνωμένο Βασίλειο, Ολλανδία – Γαλλία και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής αντίστοιχα.[20] [21]

1.3 ΤΥΠΟΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

Επίσημα έχουν αναγνωριστεί πέντε τύποι σχιζοφρένειας, η παρανοϊκή, η κατατονική, η αποδιοργανωτική, η υπολειμματική και η αδιαφοροποίητη

σχιζοφρένεια. Οι πρώτες τρεις, προτάθηκαν αρχικά από τον Γερμανό Emil Kraepelin, ενώ οι υπόλοιπες αποτελούν πιο σύγχρονο εύρημα. Η διάκριση έγινε με βάση τα συμπτώματα που έχουν οι ασθενείς σε κάθε τύπο.

Η παρανοϊκή είναι η συχνότερη μορφή σχιζοφρένειας στους ενήλικες. Οι ασθενείς έχουν τις χαρακτηριστικές παραισθήσεις και ακουστικές ψευδαισθήσεις, αλλά συχνά τους κυριεύει το αίσθημα του φόβου πως κάποιος θέλει να τους βλάψει, ότι κάποιος τους παρακολουθεί και πως διάφοροι συνεργάζονται για να δράσουν εναντίων τους. Συνεπώς, ο ασθενής με παρανοϊκή σχιζοφρένεια μπορεί να παρουσιάσει άγχος και επιθετικότητα, όμως έχει κανονική πνευματική λειτουργία και γενικά δεν αντιμετωπίζει δυσκολία στην έκφραση των συναισθημάτων του.

Στην κατατονική σχιζοφρένεια, οι ασθενείς παρουσιάζουν δύο ακραίες μορφές. Στην πρώτη, το άτομο παρουσιάζει μειωμένη κινητικότητα και ομιλία, αδράνεια και αδιαφορία για τα πάντα, ενώ στην δεύτερη ο ασθενής βρίσκεται σε υπερδιέγερση, μιλάει επαναλαμβάνοντας συνεχώς τις ίδιες λέξεις και φράσεις και μπορεί να κινείται ασταμάτητα. Αυτός ο τύπος είναι αρκετά απειλητικός για το άτομο, αφού είναι ανίκανος να φροντίσει τις προσωπικές ανάγκες του και να ολοκληρώσει τις καθημερινές δραστηριότητές του.

Ο ασθενής με αποδιοργανωτική σχιζοφρένεια μιλά και συμπεριφέρεται με τρόπο παράξενο και δυσνόητο. Αντιδρά με ανεξήγητο τρόπο σε πολλές περιπτώσεις, εκδηλώνοντας συμπεριφορές ή λέγοντας άσχετα. Ο αποδιοργανωτικός τύπος, είναι πιθανό να αμελεί την υγιεινή του, να μην είναι συνεπής στην εργασία του και να ξεχνά ακόμα και να τραφεί.

Η αδιαφοροποίητη σχιζοφρένεια είναι πολυπλοκότερη από τις υπόλοιπες. Σε αυτή το άτομο μπορεί να εμφανίζει συμπεριφορές από δύο ή και περισσότερους τύπους και συγκεντρώνει διαφορετικά συμπτώματα. Δηλαδή, μπορεί ο ασθενής να έχει συμπτώματα παρανοϊκού τύπου όπως αίσθημα καταδίωξης και ψευδαισθήσεις και παράλληλα να παρουσιάζει και κατατονική συμπεριφορά.

Τέλος, η υπολειμματικού τύπου σχιζοφρένεια, συναντάται σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια στο παρελθόν και έχουν λάβει θεραπεία για ένα χρονικό διάστημα. Οι ασθενείς δηλαδή, δεν παρουσιάζουν πια τα συμπτώματα που τους ταλαιπωρούσαν, όπως αποδιοργανωμένη σκέψη ή ψευδαισθήσεις, αλλά υπάρχει για αυτούς η πιθανότητα να ξαναεμφανίσουν αυτά τα συμπτώματα.[22]

1.4 Ο ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Ο εγκέφαλος ανήκει στα όργανα του νευρικού συστήματος και αποτελεί το σπουδαιότερο και πολυπλοκότερο αυτών. Μαζί με το νωτιαίο μυελό, αποτελούν το κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.). Ο εγκέφαλος βρίσκεται μέσα στο κρανίο και περιβάλλεται από τις τρεις μήνιγγες, την σκληρή, την αραχνοειδή και την χοριοειδή,

και ανατομικά χωρίζεται σε τρία μέρη : τα δύο ημισφαίρια, το στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Οι κοιλότητες του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς και ο χώρος μεταξύ της αραχνοειδούς και χοριοειδούς μήνιγγας, πληρούνται από εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Ο ρόλος του εγκεφάλου είναι να συντονίζει τις περισσότερες λειτουργίες του σώματος, από την αναπνοή μέχρι την κίνηση, την ομιλία και τη μνήμη.[23]

Η σχιζοφρένεια είναι μια ασθένεια του εγκεφάλου. Πολλές εγκεφαλικές περιοχές των σχιζοφρενών ατόμων δεν λειτουργούν φυσιολογικά. Αρχικά, για τις δυσλειτουργίες αυτές ενοχοποιήθηκε ο νευροδιαβιβαστής της ντοπαμίνης αλλά αργότερα αποδείχθηκε ότι ευθύνεται η δράση της γλουταμίνης σε ορισμένους νευρώνες. Πιο συγκεκριμένα τα τμήματα και τα εγκεφαλικά συστήματα που επηρεάζονται είναι τα παρακάτω :

- Βασικά γαγγλία : συμμετέχουν στην κίνηση, στη μάθηση και στα συναισθήματα. Στα σχιζοφρενικά άτομα φαίνεται να είναι περιοχή με μεγάλη συμβολή στην παράνοια και στις παραισθήσεις. Ορισμένα αντιψυχωσικά φάρμακα που χορηγούνταν στο παρελθόν, είχαν την τάση να μπλοκάρουν υπερβολικά τους υποδοχείς ντοπαμίνης σε αυτή την περιοχή και οδηγούσαν σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα.
- Μετωπιαίος φλοιός : το τμήμα αυτό, έχει να κάνει με την επίλυση προβλημάτων και γενικά σχετίζεται με τους δυσκολότερους συλλογισμούς. Στη σχιζοφρένεια διαταράσσεται, προκαλώντας ανοργάνωτες σκέψεις και πράξεις.
- Ιππόκαμπος : αποτελεί τμήμα του μεταιχμιακού συστήματος του εγκεφάλου. Είναι υπεύθυνος για την μάθηση και την μνήμη, αλλά και για την μεταφορά παλαιότερων πληροφοριών στην πιο πρόσφατη μνήμη. Χαρακτηριστικά, αξίζει να σημειωθεί, ότι μείωση του όγκου του ιππόκαμπου, είναι ένα από τα κυριότερα διαγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου Αλτσχάιμερ. Με παρόμοιο τρόπο και τα άτομα με σχιζοφρένεια, έχουν αδυναμία στη συγκράτηση πληροφοριών που λαμβάνουν και δυσκολία στον σχηματισμό μνήμης.
- Οπτικός φλοιός : βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του εγκεφάλου και όπως φανερώνει το όνομα του, παρέχει πληροφορίες από τον οπτικό κόσμο. Οι πάσχοντες από σχιζοφρένεια καθώς και όλοι όσοι έχουν δυσλειτουργίες σε αυτή την περιοχή, αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην κατανόηση πολύπλοκων ή ζωγραφισμένων εικόνων, συχνά δεν αντιλαμβάνονται την κίνηση και δεν μπορούν να διακρίνουν (να “διαβάσουν” όπως λέγεται), τα συναισθήματα στο πρόσωπο κάποιου άλλου. Να σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι οι σχιζοφρενείς δεν συνηθίζεται να έχουν ολοκληρωμένες οπτικές ψευδαισθήσεις.
- Ακουστικός φλοιός : βρίσκεται στον κροταφικό λοβό και δέχεται της πληροφορίες του ακουστικού συστήματος. Χάρη σε αυτόν, είναι δυνατή η

ακοή αλλά εν μέρει και η ομιλία. Στους σχιζοφρενείς, παρατηρείται υπέρ-λειτουργία του ακουστικού συστήματος, με αποτέλεσμα τις ακουστικές παραισθήσεις, που είναι χαρακτηριστικές της νόσου, ψευδαισθήσεις δηλαδή ότι οι σκέψεις που κάνουν οι ίδιοι είναι πραγματικές φωνές που ακούν από άλλο άτομο.

- Αμυγδαλή : η θέση της είναι κάτω από το εγκεφαλικό στέλεχος και αποτελεί το τμήμα που σχετίζεται με το ένστικτο και γενικότερα τις λειτουργίες που θεωρούνται ενστικτώδεις. Είναι το τμήμα που αντιλαμβάνεται τα συναισθήματα και ειδικότερα το φόβο, γεγονός που δικαιολογεί τις φοβίες και το αίσθημα ταραχής που διακατέχουν τα σχιζοφρενικά άτομα. [24]

1.4.1 ΔΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Οι ειδικοί μετά από σύγκριση μαγνητικών τομογραφιών (MRI scans), υγιών και σχιζοφρενών ατόμων, έφτασαν σε μία σπουδαία ανακάλυψη. Αυτή ήταν η μειωμένη ποσότητα της φαιάς ουσίας στον εγκέφαλο των σχιζοφρενών. Ειδικότερα, τα χαμηλότερα επίπεδα φαιάς ουσίας παρατηρήθηκαν στον βρεγματικό και οπτικό λοβό, καθώς επίσης και στις περιοχές που ελέγχουν την κατανόηση και την χρήση του λόγου, γεγονός που εξηγεί πολλά από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της ασθένειας.

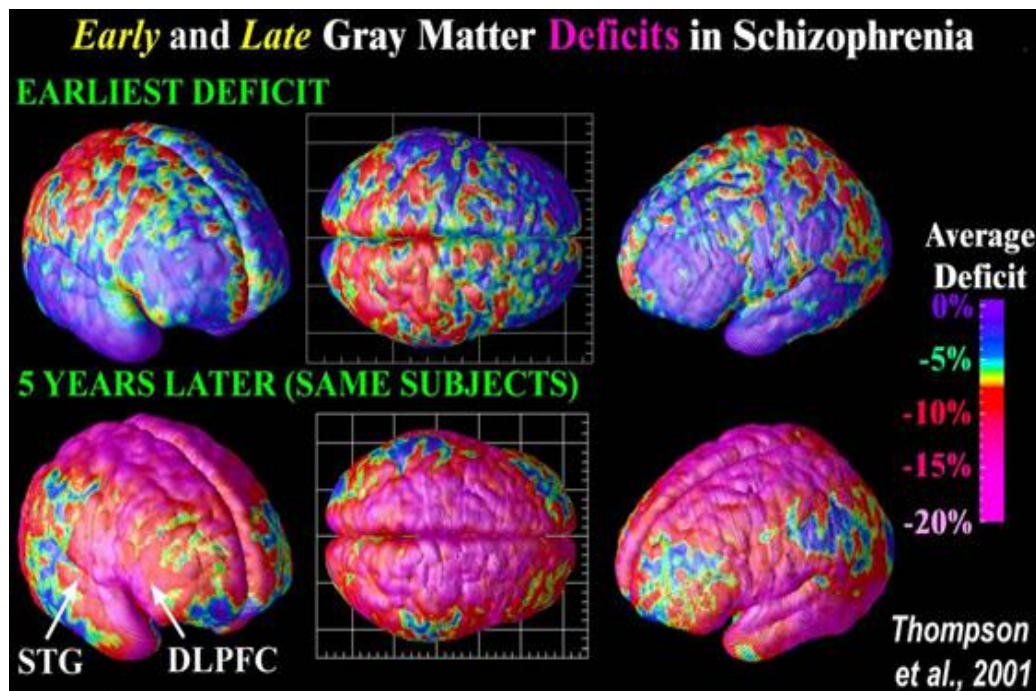
Η φαιά ουσία είναι νευρικός ιστός. Περιβάλλει εξωτερικά τον εγκέφαλο, ενώ βρίσκεται εντός του νωτιαίου μυελού. Οφείλει το όνομά της στο καφέ-γκριζωπό χρώμα της, το οποίο πήρε από τα κυτταρικά σώματα που περιέχει. Εκτός αυτών, η φαιά ουσία αποτελείται από νευρώνες και μέρος νευραξόνων, οι οποίοι συνεχίζουν στην λευκή ουσία. Η βασική της λειτουργία, είναι η συλλογή πληροφοριών από τα αισθητήρια όργανα και η μεταφορά τους όπου πρέπει. Επιπλέον, η φαιά ουσία χρησιμοποιεί μεγάλο μέρος σωματικής ενέργειας και απαιτεί πλούσια παροχή αίματος.[23]

Για πολλούς η φαιά ουσία έχει άμεση σχέση με τη νοημοσύνη, καθώς αποτελεί κύριο συστατικό του εγκεφάλου. Ακόμη, έχει διαπιστωθεί ότι άνθρωποι με μεγαλύτερη συγκέντρωση φαιάς ουσίας, είναι εξυπνότεροι ή πιο ικανοί.

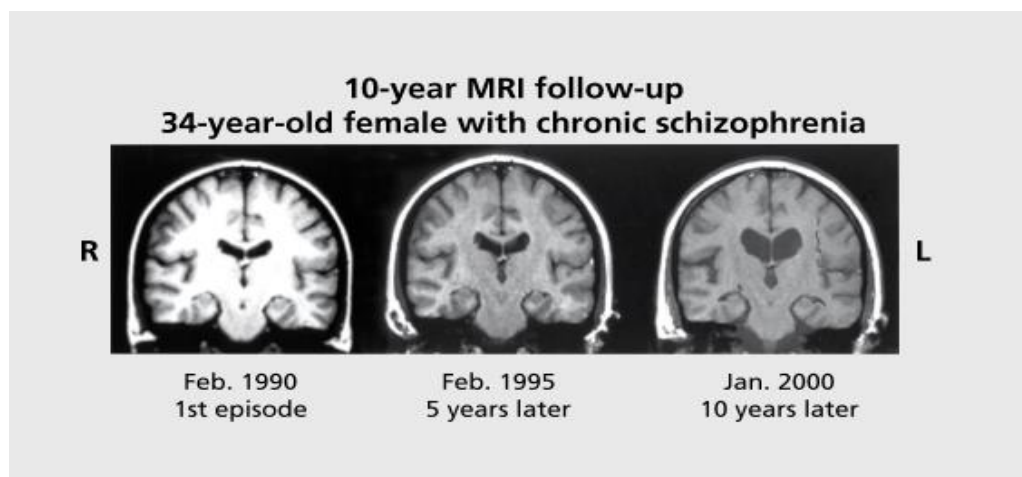
Στα άτομα με σχιζοφρένεια, η φαιά ουσία αρχικά εντοπίστηκε μειωμένη σε πολλά συστήματα του εγκεφάλου, τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες όλων των ηλικιών. Στη συνέχεια, πολλοί ασθενείς που εξετάστηκαν επανειλημμένα με μαγνητική, μετά από χρόνια διαπιστώθηκε ακόμη μεγαλύτερη απώλεια φαιάς ουσίας, που έφτανε μέχρι και το 20% σε ορισμένες εγκεφαλικές περιοχές (εικόνα 2). [25]

Είναι βέβαιο ότι η σχιζοφρένεια εκτός των άλλων, μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές και στη δομή του εγκεφάλου.[2] [26] Σύμφωνα με έρευνες, εμφανείς αλλαγές παρατηρήθηκαν μετά τα πρώτα 5 χρόνια και μάλιστα έγιναν εμφανέστερες με το πέρασμα των ετών. Πιο συγκεκριμένα, οι πάσχοντες από χρόνια σχιζοφρένεια, συγκριτικά με υγιή άτομα, εμφάνιζαν μειωμένο τον όγκο των

ημισφαιρίων τους, μείωση του κροταφικού λοβού και μακροπρόθεσμα μεγαλύτερες κοιλίες. Για παράδειγμα, στην περίπτωση μιας 34χρονης γυναίκας, η μαγνητική τομογραφία της, δέκα χρόνια μετά το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο, έδειξε τις αλλαγές που αναφέρθηκαν, στον εγκέφαλό της (εικόνα 3). [27] [28] Ωστόσο, φαίνεται ότι οι δομικές αλλαγές μπορεί να συμβούν και να διαγνωστούν, πριν την εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων, αλλά στους ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια είναι προδιαγεγραμμένη η κλιμάκωση των αλλαγών στο εγκεφαλικό στέλεχος.[30]



Εικόνα 2 Προοδευτική μείωση του όγκου της χαιιάς ουσίας στις εγκεφαλικές περιοχές. (Πηγή: Paul Thomson, 2001. Από το site: www.schizophrenia.com)



Εικόνα 3 Οι δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο ασθενούς με χρόνια σχιζοφρένεια. (Πηγή: Dialogues in clinical neuroscience, 2006. Δημοσιεύτηκε στο site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181763>.)

1.5 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η σχιζοφρένεια είναι μια από τις δέκα πιο δημοφιλής ψυχικές διαταραχές προσβάλλοντας περίπου το 1% του πληθυσμού, χωρίς βέβαια να διακρίνει άντρες και γυναίκες, οποιασδήποτε φυλής ή θρησκείας. Ένα εύλογο ερώτημα είναι με ποιον τρόπο είναι δυνατό να εντοπιστεί κάποιος που πάσχει από σχιζοφρένεια. Αρχικά η διάγνωση της σχιζοφρένειας στηρίζεται στη μη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου, αλλά υπάρχουν και βασικά συμπτώματα που βοηθούν στην διάγνωση της ασθένειας.[31] Σύμφωνα με έρευνες τα συμπτώματα εμφανίζονται σε νεαρές ηλικίες δηλαδή από 15 - 30 ετών αλλά και σε μεγαλύτερες ηλικίες των 45+ επηρεάζοντας όμως μικρότερο ποσοστό του πληθυσμού. Αυτά χωρίζονται σε τρεις κύριες κατηγορίες: α) τα θετικά, β) τα αρνητικά και γ) τα γνωστικά.[32]

Αναλυτικά, στην κατηγορία των **θετικών** συμπτωμάτων εμπεριέχονται κυρίως οι ψευδαισθήσεις και οι παραληρητικές ιδέες. Με λίγα λόγια οι ασθενείς διακατέχονται από πεποιθήσεις που δε σχετίζονται με την πραγματικότητα, όπως για παράδειγμα, συχνά έχουν την τάση να βλέπουν ή ακόμη και να ακούν πράγματα που υφίστανται παρά μόνο στη φαντασία τους, πρόκειται δηλαδή για παρανοϊκές ιδέες και θεωρίες συνωμοσίας. Όχι μόνο αυτό, αλλά έχουν παρατηρηθεί και φαινόμενα με προβλήματα ακόμη και στις υπόλοιπες αισθήσεις όπως την αφή και την όσφρηση. Βέβαια, οι ακουστικές ψευδαισθήσεις είναι πιο έντονες από τις υπόλοιπες, και πρακτικά χωρίζονται σε τρία είδη:

- οι ασθενείς τείνουν να ακούν φωνές που τους μιλούν με αρνητικό τρόπο, δηλαδή αυτές οι φωνές τους βρίζουν, τους υποτιμούν και κατακρίνουν κάθε πράξη και σκέψη τους
- συνηθίζουν να ακούν μια φωνή που σχολιάζει και περιγράφει οτιδήποτε κι αν κάνουν
- τέλος, υπάρχουν και οι φωνές που επαναλαμβάνουν συνεχώς τις σκέψεις των ασθενών [33]

Ο ασθενής μπορεί να βιώνει μόνο το ένα είδος, αλλά είναι εξαιρετικά συνηθισμένο να αναφέρεται από τους περισσότερους η ύπαρξη όλων των ειδών.



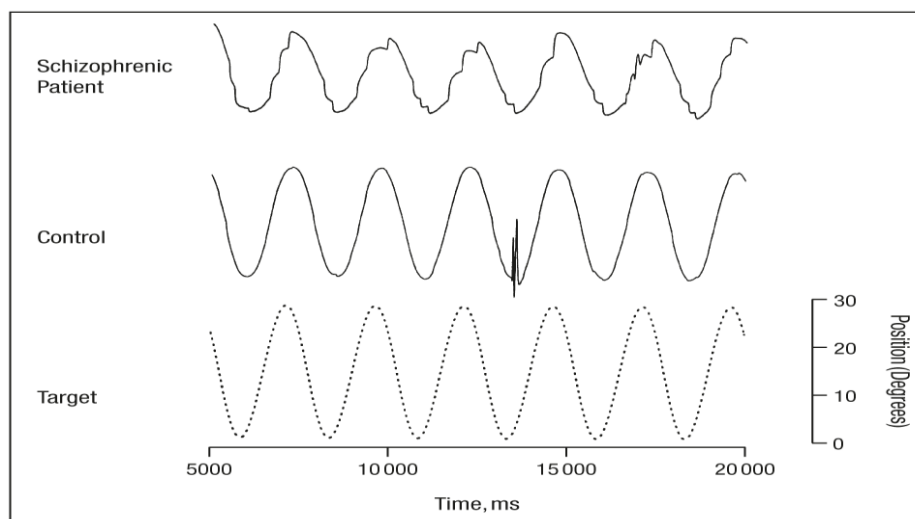
Στην επόμενη κατηγορία συγκαταλέγονται τα **αρνητικά** συμπτώματα, τα οποία σχετίζονται κυρίως με την ψυχολογία και την κοινωνική ζωή του ατόμου. Τέτοιου είδους συμπτώματα συνήθως δε γίνονται αντιληπτά από τον κοινωνικό περίγυρο, παρά μόνο από το οικογενειακό περιβάλλον, και συμπεριλαμβάνουν εκτός των άλλων την οικειοθελή κοινωνική απόσυρση του ασθενούς. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, διακρίνονται κάποια γνωρίσματα που υποδηλώνουν την άσχημη ψυχολογική κατάσταση του ατόμου, όπως τη μη συναισθηματική συμμετοχή σε οποιοδήποτε είδος σχέσης, τον μπερδεμένο τρόπο σκέψης, ακόμη και τη δυσκολία στον τρόπο έκφρασης, είτε στον γραπτό είτε στον προφορικό λόγο. [34]

Η τελευταία κατηγορία περιλαμβάνει τα **γνωστικά** συμπτώματα. Αυτά αναφέρονται κατά κύριο λόγο στα προβλήματα μνήμης, την έλλειψη προσοχής σε διάφορα θέματα, την αντιληπτική ικανότητα, την δυσκολία ανταπόκρισης σε οποιοδήποτε κοινωνικό ερέθισμα, και τέλος την ταχύτητα με την οποία, τα άτομα αυτά, επεξεργάζονται την εκάστοτε κατάσταση. [33]

Όλα τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται άλλοτε προοδευτικά και άλλοτε με ένα οξύ, ξαφνικό και μικρής διάρκειας επεισόδιο. Συγκεκριμένα, η πιο συχνή μορφή εκδήλωσης της σχιζοφρένειας είναι το οξύ παραληρητικό επεισόδιο, κατά το οποίο παρουσιάζονται –σχεδόν πάντα– όλα τα συμπτώματα ταυτόχρονα. Είναι δεδομένο ότι όλοι οι άνθρωποι διακατέχονται από διάφορα παθολογικά στοιχεία και τα εκφράζουν είτε άμεσα είτε έμμεσα, όμως σε κάποιες περιπτώσεις τα βιώματα αυτά εκδηλώνονται με μια υπερβολή, κυρίως, εξαιτίας κάποιων έντονων ψυχικών και σωματικών αλλαγών. Παραδείγματος χάριν, είναι σύνηθες να παρουσιαστεί ένα οξύ παραληρητικό επεισόδιο, σε κάποιον έφηβο, καθώς βρίσκεται σε μια μεταβατική περίοδο της ζωής του. Στη συγκεκριμένη φάση το άτομο δε μπορεί να συνειδητοποιήσει ότι οι πράξεις του και το λέγειν του δε συνάδουν με τα φυσιολογικά λογικά όρια. Βέβαια, πρόκειται για εξαιρετικές περιπτώσεις όπου τα συναισθήματα των σχιζοφρενών είναι υπερβολικά έντονα και δε μπορούν αφενός να αποδοθούν με λέξεις και αφετέρου να ελεγχθούν από το ίδιο το άτομο.[35]

Όσον αφορά τη διάγνωση, αυτή κρίνεται ως μια δύσκολη διαδικασία, αφού τα παραπάνω συμπτώματα δε διαθέτουν την εμπιστοσύνη που χρειάζεται, ώστε να διαγνωστεί έγκυρα η σχιζοφρένεια. Έτσι, έχουν δημιουργηθεί δύο διαγνωστικά συστήματα, το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των ψυχικών διαταραχών «DSM-IV», και η Διεθνής Ταξινόμηση Των Νόσων «ICD-10».[36] Αυτά τα κριτήρια ελέγχουν κι ερευνούν εμπειρικά την κατάσταση του ασθενούς, βάσει της σταδιακής αξιολόγησης του ατόμου από τον ψυχίατρο. Αναλυτικότερα, σύμφωνα με το DSM-IV θα πρέπει να εντοπιστούν τουλάχιστον δύο κατηγορίες συμπτωμάτων (π.χ. ψευδαισθήσεις, και κοινωνική απόσυρση), σε χρονικό διάστημα ενός μήνα, προκειμένου να διαγνωστεί η ασθένεια. Σε περίπτωση, όμως, που τα συμπτώματα εμφανίζονται και διαρκούν περισσότερο από ένα μήνα αλλά και λιγότερο από έξι μήνες, πρόκειται για μια σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή.[35]

Εκτός από την ψυχιατρική παρακολούθηση, πραγματοποιούνται και άλλες μέθοδοι διάγνωσης, με σκοπό τον αποκλεισμό άλλων δυσλειτουργιών του οργανισμού, που πιθανώς να παράγουν όμοια συμπτώματα με αυτά της σχιζοφρένειας. Επιγραμματικά, κάποιες συνηθισμένες εξετάσεις είναι οι αιματολογικές, συμπεριλαμβανομένου του τεστ θυρεοειδούς, το τεστ IQ για σχιζοφρένεια, το τεστ όσφρησης, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα αλλά και εξετάσεις όπως η μαγνητική και η αξονική τομογραφία. Μάλιστα τα τελευταία χρόνια, έχει προστεθεί η εξέταση eye-tracking. Ουσιαστικά, πρόκειται για την ακολουθία ενός κινούμενου αντικείμενου με τα μάτια. Όταν χρησιμοποιούνται σπασμωδικές κινήσεις των ματιών επισημαίνεται το λεγόμενο ανώμαλο eye-tracking. Έχει παρατηρηθεί ότι περίπου το 50% των ατόμων με σχιζοφρένεια αδυνατεί να συγκεντρωθεί και να ακολουθήσει το κινούμενο αντικείμενο.[37]



Εικόνα 5: Απεικόνιση εξέτασης eye-tracking μεταξύ σχιζοφρενούς και υγιούς ατόμου. (Πηγή: Holzman, 2000)

1.6 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

Η σχιζοφρένεια θεωρείται ως αιτία αναπηρίας. Μάλιστα, στη λίστα με τις χειρότερες, κατέχει την τρίτη θέση μετά την τετραπληγία και την άνοια, ενώ ακολουθούν η παραπληγία και η τύφλωση.[38]

Η εμφάνιση υποτροπών, είναι πολύ συνηθισμένο φαινόμενο στην σχιζοφρένεια. Τα μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής, παρουσιάζουν τα άτομα που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, ενώ το 40% εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία θα παρουσιάσει κάποια υποτροπή μέσα σε δυο χρόνια μετά το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο. Η θετική έκβαση μετά το πρώτο επεισόδιο είναι περίπου 42%, η ενδιάμεση αγγίζει το 35%, ενώ μια αρνητική έκβαση φτάνει το 27%. [39]

Ο κίνδυνος εμφάνισης βίαιης συμπεριφοράς, από τα άτομα με σχιζοφρένεια, είναι υπαρκτός, αλλά σε καμία περίπτωση δεν υφίσταται στον υπερβολικό βαθμό που πιστεύεται και έχει ως άμεσο αποτέλεσμα το στιγματισμό. Δεν ισχύει όμως, το ίδιο και για το ποσοστό αυτών που θα προσπαθήσουν να βλάψουν τον εαυτό τους. Το 50% περίπου των σχιζοφρενών, θα αποπειραθούν να αυτοκτονήσουν περισσότερες από μια φορές και ένα μικρό ποσοστό αυτών θα καταφέρει να δώσει τέλος στη ζωή του. Οι αυτοκτονικές τάσεις είναι εντονότερες κατά την έναρξη των συμπτωμάτων ή μετά την πρώτη νοσηλεία στο νοσοκομείο.

Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτες, το κάπνισμα έχει συνδεθεί ισχυρά με τη σχιζοφρένεια. Ειδικότερα, σημειώνεται πως το 80% - 90% των σχιζοφρενών είναι καπνιστές, συγκριτικά με το 20% του γενικού πληθυσμού που καπνίζει. Ακόμη, αξίζει να αναφερθεί πως οι ασθενείς αυτοί, καπνίζουν περισσότερο και μάλιστα τσιγάρα που περιέχουν περισσότερη νικοτίνη.[40] [41] [42]

Για την πρόγνωση της σχιζοφρένειας, σύμφωνα με ερευνητές, ισχύει ο κανόνας των 3/3 σύμφωνα με τον οποίο :

- το 1/3 περίπου των πασχόντων καταφέρνουν να επανέλθουν στην φυσιολογική τους ζωή,
- το άλλο 1/3 αντιμετωπίζει δυσάρεστα συμπτώματα, αλλά καταφέρνει να ενταχθεί και να λειτουργήσει κανονικά στο κοινωνικό σύνολο και
- το υπόλοιπο 1/3 δεν παρουσιάζει σημαντική βελτίωση της κατάστασής του, με αποτέλεσμα να χρειάζεται συχνές νοσηλείες και μακροχρόνια περίθαλψη.

Το φύλο επίσης, φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της σχιζοφρένειας, αφού έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες έχουν γενικά καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τους άνδρες ασθενείς.

Συχνά, την καλύτερη εξέλιξη έχουν οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρανοϊκού τύπου, σε σχέση με τους υπόλοιπους τύπους, γιατί αυτοί σε μεγάλο βαθμό εξακολουθούν να εργάζονται και ζουν πιο ανεξάρτητα. Βέβαια, όλοι λαμβάνουν κάποια βοήθεια (συνήθως μικρή) από τα κοντινά τους άτομα.

Τέλος, υπάρχουν παράγοντες που οδηγούν σε καλύτερη πρόγνωση της σχιζοφρένειας. Αυτοί είναι :

- α) η έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας,
- β) η λήψη κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής και η συνέπεια στην λήψη της,
- γ) η μη ύπαρξη παρόμοιας κατάστασης στο οικογενειακό περιβάλλον,
- δ) η απασχόληση με κάποιο επάγγελμα και η καλή κοινωνική κατάσταση του ασθενούς πριν την εμφάνιση της σχιζοφρένειας,
- ε) το γυναικείο φύλο,
- στ) η υποστήριξη που λαμβάνει το άτομο από το οικογενειακό και φιλικό του περιβάλλον.

1.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Από την πρώτη εμφάνιση των ψυχώσεων οι ειδικοί προσπάθησαν να τις κατανοήσουν με σκοπό να βρουν ή να οδηγηθούν με τον καιρό στις κατάλληλες θεραπείες. Αυτό αποδείχτηκε μάλλον δύσκολο, διότι, ειδικότερα στην περίπτωση της σχιζοφρένειας, ακόμα και σήμερα, δεν είναι πλήρως κατανοητά τα ακριβή αίτια που την προκαλούν.[43]

Τα άτομα με σχιζοφρένεια αντιμετωπίζουν πολύ άσχημα συμπτώματα, για τα οποία ήταν αναγκαίο να δοθεί μια λύση. Γι' αυτό παρά την άγνοια για τα αίτια της νόσου, η θεραπεία μέχρι σήμερα βασίζεται στην αντιμετώπιση αυτών των συμπτωμάτων, ώστε να είναι δυνατό οι ασθενείς να έχουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής. Επιπλέον, είναι σημαντικό, η θεραπεία να παρέχει στον ασθενή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, και άρα επιστροφή στις φυσιολογικές του λειτουργίες.[35] Όλες οι θεραπείες που δίδονται μέχρι σήμερα, είναι βασισμένες κυρίως στα αντιψυχωσικά φάρμακα που δρουν με μοναδικό τρόπο στον εγκέφαλο του ασθενούς και θα αναλυθούν λεπτομερώς σε επόμενη παράγραφο.

Όπως στις περισσότερες ασθένειες έτσι και στη σχιζοφρένεια, η θεραπεία σχεδιάζεται προσεκτικά από τους ειδικούς ψυχιάτρους, με βάση την διάγνωση. Είναι μεγίστης σημασίας ο ιατρός να έχει στην διάθεσή του, όλα τα απαραίτητα στοιχεία για να καταλήξει στην κατάλληλη θεραπεία. Ακόμη, ο ιατρός θα πρέπει να

ενημερώνεται σε κάθε αλλαγή της κατάστασώς του ασθενούς, ώστe αν κριθεί αναγκαίο να προχωρήσει σε αλλαγές στην αγωγή του.

Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής είναι σαφώς απαραίτητη στα σχιζοφρενικά άτομα, δεν είναι όμως το μοναδικό όπλο στα χέρια των θεραπευτών. Το μυστήριο γύρω από την σχιζοφρένια, οδήγησε πολλούς στην αναζήτηση εναλλακτικών θεραπειών ή θεραπειών που είναι δυνατό μαζί με τα αντιψυχωσικά φάρμακα να δώσουν τα μέγιστα αποτελέσματα.[44] Οι φυσικές μέθοδοι αποδείχτηκαν ικανές, να θέσουν υπό έλεγχο πολλά από τα δυσάρεστα συμπτώματα της νόσου, χωρίς όμως να προκαλούν τις παρενέργειες των φαρμάκων. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι μόνον ο γιατρός είναι σε θέση να αποφασίσει αν και ποιες θεραπείες θα χρησιμοποιηθούν σε κάθε περίπτωση. Μερικές από αυτές είναι οι παρακάτω:

α) Βιταμίνες του συμπλέγματος Β (βιταμίνες Β6, Β8 και η Β12). Σε μια νέα επιστημονική μελέτη όπου συμμετείχαν πολλοί ασθενείς με σχιζοφρένια, βρέθηκε ότι η λήψη τους σε μεγάλες δόσεις, σε συνδυασμό με την φαρμακευτική αγωγή, κατάφεραν να μειώσουν σημαντικά τα συμπτώματα της σχιζοφρένιας σχεδόν σε όλους τους συμμετέχοντες.

β) Αντιοξειδωτικά (π.χ. αντιοξειδωτικές βιταμίνες Ε και C, πολυφαινόλες, σελήνιο), περιέχουν πλήθος ευεργετικών δράσεων σε ασθενείς και μη. Πιο συγκεκριμένα, έχουν την ιδιότητα να καταπολεμούν τις ελεύθερες ρίζες, που είναι υπεύθυνες για το οξειδωτικό στρες, το οποίο έχει ενοχοποιηθεί και για την σχιζοφρένια. Μπορούν να ληφθούν μέσω ειδικών σκευασμάτων του εμπορίου, αλλά βρίσκονται και σε πολλές τροφές, κυρίως στα φρούτα και τα λαχανικά.

γ) Ιχθυέλαια, που είναι γνωστό ότι προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του εγκεφάλου.

δ) Βότανα, όπως το φυσικό Ginseng, που αποδεδειγμένα μπορούν να ενισχύσουν τις λειτουργίες της μνήμης και της συγκέντρωσης, οι οποίες είναι διαταραγμένες στα σχιζοφρενικά άτομα.

ε) Ηρεμιστικά βότανα είναι ικανά να μειώσουν το έντονο στρες και την κατάθλιψη των ασθενών και να βοηθήσουν να τεθούν υπό έλεγχο τα αρνητικά συναισθήματά τους.

στ) Άσκηση όπως το περπάτημα, το τρέξιμο ή το κολύμπι είναι γνωστό ότι μειώνουν τα επίπεδα του άγχους και προάγουν τα ευχάριστα συναισθήματα. Επιπλέον, η yoga σε νεότερες έρευνες, έχει βρεθεί ότι δίδει θεαματικά αποτελέσματα, ώστε να απαλλαγούν οι σχιζοφρενείς από τα άσχημα συναισθήματα και το στρες.

η) Τέλος, η μουσική έχει την ιδιότητα να ηρεμεί τους ασθενείς και να τους δημιουργεί ευχάριστα συναισθήματα απλά ακούγοντάς την. Όμως, μπορούν και οι ίδιοι να μάθουν, να παίζουν ένα μουσικό όργανο, γεγονός που επιπρόσθετα θα ενισχύσει την συγκέντρωση και την μαθησιακή ικανότητά τους.[44]

1.7.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Έγινε γνωστό λοιπόν από τα παραπάνω, ότι η θεραπεία της σχιζοφρένειας στηρίζεται πάνω στη φαρμακευτική αγωγή και πιο συγκεκριμένα στα αντιψυχωσικά φάρμακα. Αντιψυχωσικά καλούνται τα φάρμακα που χορηγούνται αποκλειστικά από τους ψυχιάτρους με σκοπό να ελέγξουν και να θεραπεύσουν τις ψυχώσεις, όπως την σχιζοφρένεια, την κατάθλιψη, την μανία και άλλες. Στη σχιζοφρένεια τα φάρμακα αυτά χορηγούνται για να αντιμετωπίσουν τα θετικά συμπτώματα. Ο ιατρός συνήθως θα δοκιμάσει κάποια φάρμακα στον ασθενή και μετά από παρακολούθηση θα καταλήξει στο ιδανικότερο.[45]

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες :

- α) τα τυπικά αντιψυχωσικά ή 1^{ης} γενιάς και
- β) τα άτυπα αντιψυχωσικά ή 2^{ης} γενιάς.

Κάθε κατηγορία έχει διαφορετικό τρόπο δράσης και προκαλούν διαφορετικές παρενέργειες στους ασθενείς που τα λαμβάνουν.

Τα αντιψυχωσικά 1^{ης} γενιάς, αποκαλούνται και κλασικά, διότι ήταν τα πρώτα που αναπτύχθηκαν. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν φάρμακα όπως η χλωροπρομαζίνη, η θειοθιξένη και η αλοπεριδόλη, τα οποία έχουν την ικανότητα να μπλοκάρουν ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και άρα αναστέλλουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης. Ως μειονέκτημα, αναφέρεται η εκδήλωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, δηλαδή προβλήματα στην κίνηση, όπως οι μυϊκοί σπασμοί στα άκρα και στο πρόσωπο, δυσκινησία, που μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνιες καταστάσεις (βραδυκινησία), σε περιπτώσεις μακροχρόνιας λήψης του φαρμάκου. Μάλιστα, φαίνεται πως όσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα σύνδεσης του φαρμάκου με τον υποδοχέα, τόσο εντονότερη είναι και η εκδήλωση των παρενεργειών.[46]

Τα 2^{ης} γενιάς αντιψυχωσικά φάρμακα καλούνται και νεότερα και έχουν σε έναν βαθμό εκτοπίσει τα παλαιότερα, καθώς κατάφεραν να μειώσουν σημαντικά τον αριθμό των παρενεργειών. Εδώ ανήκουν φάρμακα όπως η ολανζαπίνη, η κλοζαπίνη, η κουατιναπίνη, η ρισπεριδόνη, η λοπεριδόνη, η λορασιδόνη και άλλα. Η δράση τους είναι ανταγωνιστική των υποδοχέων ντοπαμίνης και σεροτονίνης. Οι παρενέργειές τους περιλαμβάνουν αύξηση βάρους, διαβήτη και αλλαγές στον μεταβολισμό. Ειδικότερα, στους ασθενείς που χορηγείται η κλοζαπίνη είναι αυξημένος ο κίνδυνος να εμφανίσουν ουδετεροπενία, λόγω καταστολής του μυελού των οστών.[46]

Έχει τονιστεί πόσο απαραίτητη είναι η αγωγή με τα αντιψυχωσικά για τον πάσχοντα από σχιζοφρένεια. Αν και τα περισσότερα εξ' αυτών αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά τα συμπτώματα της ασθένειας, έχει έλθει στην επιφάνεια, δυστυχώς,

ένα ακόμη πρόβλημα. Τα φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται τακτικά, όπως ο ιατρός έχει ορίσει και με μεγάλη συνέπεια κάτι που όμως, σπάνια συναντάται. Η φύση της ασθένειας είναι αυτή που δεν επιτρέπει στον ασθενή να είναι συνεπής, οδηγώντας τον σε χειρότερες καταστάσεις. Επιπρόσθετα, η συχνή λήψη των αντιψυχωσικών, γεννά στον σχιζοφρενή δυσάρεστα συναισθήματα, αφού του υπενθυμίζει την ασθένεια και την δυσμενή κατάσταση στην οποία βρίσκεται.

Η μη τήρηση της αγωγής θα οδηγήσει με ακρίβεια σε υποτροπή. Συγκεκριμένα, ο ασθενής με σχιζοφρένεια, θα έχει εντονότερα και χειρότερα συμπτώματα, πιθανόν να τεθεί απαραίτητη η εισαγωγή του σε νοσοκομείο και θα χρειαστεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για να αναρρώσει. Ακόμη, τα φάρμακα που λάμβανε μέχρι τότε, θα έχουν μειωμένη ανταπόκριση και θα χρειαστεί να αλλάξει αγωγή.

Προς επίλυση αυτού του προβλήματος, δηλαδή της μη συμμόρφωσης των σχιζοφρενών ατόμων όσο αφορά στην λήξη των φαρμάκων τους, εξελίχθηκε μια νέα γενιά φαρμάκων μακράς δράσης.[47] Πρόκειται για αγωγή που δεν χρειάζεται ο ασθενής να λαμβάνει καθημερινά, αλλά πιο αραιά, για παράδειγμα μια φορά το μήνα ή μια φορά κάθε τρεις μήνες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η εξέλιξη της παλμιτικής παλιπεριδόνης η οποία θα λαμβάνεται μόνο τέσσερις φορές το χρόνο, δηλαδή ανά τρίμηνο. Το γεγονός αυτό θα χαρίσει καλύτερη ποιότητα ζωής τους ασθενείς, αλλά και σε αυτούς που τους φροντίζουν καθώς θα τους απαλλάξει από το άγχος την συχνής λήξης των φαρμάκων, θα ενισχύσει την συνέπεια των πασχόντων και θα μειώσει τις υποτροπές. Μελέτες έδειξαν ότι η παλμιτική παλιπεριδόνη σε μικρό ποσοστό σχιζοφρενών προκάλεσε παρενέργειες όμοιες των άτυπων αντιψυχωσικών.[48]

Τέλος, η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή πρέπει να λαμβάνεται παράλληλα με ψυχοκοινωνική θεραπεία. Στη θεραπεία αυτή το άτομο με σχιζοφρένεια θα λάβει την κατάλληλη υποστήριξη από ειδικούς θεραπευτές που θα τον βοηθήσουν να καταλάβει την ασθένεια και τα συμπτώματά της, θα του κάνουν κατανοητό πως πρέπει να είναι συνεπής στην λήξη των φαρμάκων του και θα τον κατευθύνουν στο πως θα έχει μια φυσιολογική ζωή. Η σχέση εμπιστοσύνης που θα αναπτύξει ο ασθενής με τον θεραπευτή του παίζει μείζονα ρόλο σε αυτό. Παρόλο, που η θεραπεία αυτή δεν είναι ικανή να αντικαταστήσει τη φαρμακευτική αγωγή, ο συνδυασμός των δύο, έχει βρεθεί ότι αποδίδει τα μέγιστα αποτελέσματα.

1.8 ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

Η σχιζοφρένεια αποτελεί κλινικό σύνδρομο και όχι μια απλή ασθένεια. Το γεγονός ότι δεν είναι γνωστά τα ακριβή αίτια που την προκαλούν, ώστε να γίνει παρέμβαση στον επιβαρυντικό παράγοντα και να περιοριστεί, σε συνδυασμό με τις διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις της, καθιστούν την πρόληψή της σχεδόν αδύνατη. Γενικά, η

πρόληψη διακρίνεται σε πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια.

Έχει αποδειχθεί πως η πρώιμη παρέμβαση δεν έχει συνεπή αποτελέσματα. Αντίθετα, η άμεση παρέμβαση μετά το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, έχει θετική έκβαση, όμως μόνο για μικρό χρονικό διάστημα και όχι μακροπρόθεσμα, μάλιστα το όφελος χαρακτηρίστηκε ως ελάχιστο μετά από μια πενταετία. Οι προσπάθειες για πρόληψη της σχιζοφρένειας, πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, έχει αμφισβητηθεί έντονα και αρκετοί είναι εκείνοι που δεν την συνιστούν.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η πρόληψη της σχιζοφρένειας γίνεται σχεδόν αποκλειστικά σε δευτερογενές και τριτογενές επίπεδο και όχι τόσο σε πρωτογενές. Ωστόσο, υπάρχουν και εκεί μέτρα τα οποία μπορούν να ληφθούν, κυρίως σε ομάδες και άτομα που εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο να νοσήσουν. Σε αυτές ανήκουν έγκυες σε πολύ νεαρή ηλικία ή που έχουν ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής, οικογένειες των οποίων ένα ή περισσότερα μέλη αντιμετωπίζουν παρόμοια διαταραχή, ακόμα και άτομα που σαν έφηβοι βίωσαν πολύ τραυματικές εμπειρίες, όπως βία ή βαρύ πένθος.

Η πρόληψη, λοιπόν, της σχιζοφρένειας σε πρωτογενές επίπεδο περιλαμβάνει τον στενό έλεγχο της εγκύου για τον εντοπισμό πιθανών επιπλοκών και την παροχή κατάλληλης φροντίδας. Επιπλέον, καλό είναι να ελέγχονται η διατροφή της νέας μητέρας, η εξασφάλιση και η διατήρηση του κατάλληλου περιβάλλοντος για εκείνη, ώστε να παραμένει ψυχικά ήρεμη και να έχει την απαραίτητη υποστήριξη. Στην πρωτογενή πρόληψη ανήκει ακόμα η έγκαιρη αποκάλυψη προβληματικών καταστάσεων σε οικογένειες ή παιδιά με μαθησιακά προβλήματα που μπορεί να υποδηλώνουν πρώιμη κατάσταση σχιζοφρένειας. Όλα τα παραπάνω μπορούν να προληφθούν με ψυχοθεραπεία.

Η δευτερογενής πρόληψη σχετίζεται με την έγκαιρη διάγνωση της σχιζοφρένειας, την επιλογή και χορήγηση της καταλληλότερης θεραπείας, έτσι ώστε τα συμπτώματα να περιοριστούν άμεσα και να μην εξελιχθεί η ασθένεια. Η άμεση αναγνώριση συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας συνδέεται ισχυρά με το περιβάλλον του ασθενούς, για το αν είναι σε θέση να δουν τις προβληματικές συμπεριφορές και να πείσουν τον ασθενή να ζητήσει βοήθεια από ειδικό. Στην δευτερογενή πρόληψη, ανήκει και η εμπειρία του θεράποντα ιατρού που θα συστήνει τα απαραίτητα μέτρα για την αντιμετώπιση.

Η τριτογενής πρόληψη, είναι συνηθέστερη από τις άλλες δύο και είναι εξίσου σημαντική. Βασικός στόχος αυτής, είναι να αμβλυνθεί η βαρύτητα της διαταραχής που έχει ήδη εγκατασταθεί στο άτομο. Αυτό επιτυγχάνεται με την συνεχή προσαρμογή ή τροποποίηση της θεραπείας που έχει επιλέξει ο ιατρός για τον ασθενή. Επιπρόσθετα, τα προγράμματα αποκατάστασης θεωρούνται απαραίτητα στην τριτοβάθμια πρόληψη. Αποκατάσταση, καλείται η διαδικασία που γίνεται ώστε να καταφέρει ο ασθενής να προσαρμοστεί στους κανόνες που συνεπάγεται η κατάστασή του (ψυχική, σωματική κοινωνική κ.λπ.) και έχει σκοπό να βοηθήσει τον ασθενή να είναι σε μέγιστο βαθμό λειτουργικός και αυτόνομος. Τα προγράμματα

αποκατάστασης έχουν στόχο να αναπτύξουν τις δεξιότητες του ασθενούς, με την κατάλληλη υποστήριξη, τόσο ψυχολογική όσο και από το περιβάλλον του.[49]

1.9 ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΣΤΙΓΜΑ ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΟΥ

Στην παρούσα ενότητα το σημαντικότερο υπό εξέταση στοιχείο είναι η ίδια η λέξη «στίγμα». Αφενός η σημασία της δηλώνει κυριολεκτικά το ανεξίτηλο σημάδι, την κηλίδα, και αφετέρου, μεταφορικά χρησιμοποιείται ως χαρακτηρισμός κυρίως προς άτομα που πάσχουν από διάφορες ασθένειες, είτε παθολογικές, είτε ψυχολογικές. Η έννοια του στίγματος άρχισε να χρησιμοποιείται κατά το Μεσαίωνα, όταν οι άνθρωποι θέλησαν να «σημαδέψουν» όσους έπασχαν κυρίως από φυματίωση, καθώς επίσης και όσους υπέθεταν ότι ήταν δαιμονισμένοι, ενώ στην ουσία ταλαιπωρούνταν από κάποια ψυχική ασθένεια.[50]

Ο πρώτος που όρισε το νόημα του στίγματος ήταν ο Erving Goffman, το 1963. Ενδιαφερόμενος για την κοινωνιολογία της ψυχικής ασθένειας, ξεκίνησε μια θεωρητική αλλά και εμπειρική έρευνα, με στόχο την κατανόηση του πυρήνα που προκαλεί αυτή την ανεπιθύμητη ιδιότητα. Βάσει αυτής της ιδιότητας, το άτομο που στιγματίζεται, διαφοροποιείται από το υπόλοιπο κοινωνικό σύνολο και ουσιαστικά χάνει οποιαδήποτε μορφή κοινωνικής εξέλιξης με αποτέλεσμα την προσκόλληση ολοένα και περισσότερο στο πρόβλημα που το ταλανίζει, αλλά και την διάβρωση της προσωπικότητάς του. [51]



Εικόνα 6 Ο Erving Goffman (1922-1982), ήταν ένας από τους σημαντικότερους κοινωνιολόγους του 20^{ου} αιώνα

Ύστερα από πολυετή μελέτη, ο Goffman, υπέδειξε τρεις κύριους παράγοντες που προκαλούν το στιγματισμό ενός ή περισσότερων ατόμων μέσα σε μια κοινωνία. Ο πρώτος παράγοντας έγκειται στην ψυχική ασθένεια κάποιου ατόμου, είτε έχει υπάρξει ιατρική γνωμάτευση, είτε όχι. Εν συνεχεία, ο δευτερογενής παράγοντας, σχετίζεται με

εξωτερικά χαρακτηριστικά, όπως κάποια είδους παραμόρφωση στο πρόσωπο ή σε οποιοδήποτε άλλο μέρος του σώματος, ακόμη και η παρουσία απώλειας μέλους του σώματος. Ο τρίτος και τελευταίος παράγοντας είναι η φυλετική διάκριση. Δεν πρόκειται μόνο για την καταγωγή του ατόμου, αλλά και για το χρώμα του σώματός του, ακόμη και για την ένταξή του σε διάφορες θρησκευτικές ομάδες.

Συμπληρωματικά, με τα παραπάνω στοιχεία, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ήδη διαμορφωμένη αντίληψη πολλών ανθρώπων για θέματα που δεν έχουν μελετήσει ή για κάτι που δεν μπορούν να εξηγήσουν. Αυτή η κατάσταση ερμηνεύεται με μία λέξη: «προκατάληψη». Για παράδειγμα, είναι ευρέως διαδεδομένη η αντίληψη ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια είναι (ή μπορούν να γίνουν) ιδιαίτερα επικίνδυνα ή βίαια. Η συγκεκριμένη άποψη είναι εντελώς λανθασμένη, κυρίως, εξαιτίας των ΜΜΕ, ταυτοποιώντας και χαρακτηρίζοντας διάφορους εγκληματίες ως ψυχικά ασθενείς. Ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι ως επί το πλείστον οι σχιζοφρενείς δε χρησιμοποιούν βία και πως συχνά οι ίδιοι βρίσκονται στη θέση του θύματος, παρά στου θύτη. Αυτά οδηγούν με μαθηματική ακρίβεια στη διάκριση των ανθρώπων με σχιζοφρένεια ή με οποιαδήποτε ψυχική διαταραχή.

Ακολούθως, η κοινωνική διάκριση ενέχει τον κίνδυνο της κοινωνικής απομόνωσης. Συνεπώς, κάποιος που πάσχει από σχιζοφρένεια θα επιλέξει να περιορίσει στο ελάχιστο, τόσο τις κοινωνικές του επαφές όσο και τους οικογενειακούς του δεσμούς, αφού θα νιώθει μειονεκτικά, συγκριτικά με τους υπόλοιπους. Στον κοινωνικό περίγυρο, μπορεί να σχηματιστεί αρνητική γνώμη προς τους γονείς του σχιζοφρενούς, θεωρώντας τους υπεύθυνους είτε βιολογικά είτε ψυχολογικά, για την κατάσταση του ασθενούς. Ουσιαστικά πρόκειται για έναν ακόμα μύθο που καταρρίπτει η επιστήμη. Βέβαια, όπως είναι φυσικό, αυτό θα έχει αρνητικές επιπτώσεις στην κατάσταση της υγείας του.

Επιπρόσθετα, εξωγενείς παράγοντες συνδράμουν στην επιβάρυνση της κατάστασης των ασθενών. Αρχικά, η πολιτεία αφενός δεν έχει μεριμνήσει ώστε να χρηματοδοτήσει ψυχιατρικές κλινικές που θα φροντίσουν αυτά τα άτομα και αφετέρου δεν οργανώνει προγράμματα ενημέρωσης για θέματα ψυχικών διαταραχών, ώστε να γνωρίσει η κοινωνία πώς να αντιμετωπίσει, τέτοιου είδους περιστατικά. Κατά συνέπεια, η άγνοια, θα οδηγήσει πολλούς εργοδότες στο να αρνηθούν να δώσουν δουλειά σε έναν σχιζοφρενή, που πιθανώς διαθέτει τις απαραίτητες γνώσεις για να εργαστεί. Ακόμη και ιδιοκτήτες ακινήτων θα δυσανασχετήσουν όταν μάθουν ότι πρόκειται να μισθώσουν το σπίτι τους σε κάποιον συνάνθρωπό τους με σχιζοφρένεια. Όμως, το πιο σημαντικό, είναι η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης των ασθενών, που συχνά οδηγεί στην αυτοχειρία, με αποτέλεσμα την αύξηση της θνησιμότητας των σχιζοφρενών.



Αυτές οι συνέπειες φαίνονται μοιραίες γι' αυτούς τους ανθρώπους, που εκτός από την κοινωνική πραγματικότητα, έχουν να αντιμετωπίσουν τον ίδιο τους τον εαυτό.

Ωστόσο, υπάρχουν κάποιοι τρόποι προκειμένου να περιοριστεί ο στιγματισμός των πασχόντων από σχιζοφρένεια:

- Ενθάρρυνση των ατόμων με σχιζοφρένεια, ώστε να κατανοήσουν και οι ίδιοι ότι μπορούν να θεραπευθούν
- Σωστή ενημέρωση των μαθητών στα σχολεία για τις ψυχικές νόσους
- Εξυγίανση του συστήματος περίθαλψης των ψυχικά διαταραγμένων ατόμων
- Πλήρης επιστημονική κατάρτιση της κατάστασης των ασθενών.[52]

Β΄ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα αίτια που προκαλούν την σχιζοφρένεια, πάρα τον αριθμό των ερευνών που έχουν γίνει όλα αυτά τα χρόνια, δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Έχουν καταλήξει βέβαια σε ένα πολύ σημαντικό συμπέρασμα, ότι για την εκδήλωση της σχιζοφρένειας απαιτείται η συνεργασία γενετικών, βιολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Δηλαδή, φαίνεται πως δεν αρκεί κάποιος να φέρει ένα παθολογικό γονίδιο, αλλά είναι πιθανό η έκθεση σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς κινδύνους, να φέρει μεγάλο μερίδιο ευθύνης. Ακόμη, είναι γνωστό πως ένα γονίδιο με φυσιολογική λειτουργία, είναι δυνατό να καταστεί παθολογικό, μετά από επίδραση εξωγενών παραγόντων. Οι περισσότερες ασθένειες προκαλούνται από την συνεργασία γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.[32]

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ορίζονται με το γενικό όρο «περιβάλλον» και περιγράφονται σαν το σύνολο των ερεθισμάτων, των καταστάσεων και των συνθηκών που περιβάλλουν τον άνθρωπο. Οι ειδικοί με αυτό τον όρο θέλουν να περιγράψουν οτιδήποτε εκτός από τα γονίδια (ή γενετικούς παράγοντες). Ενώ, ένας απλός άνθρωπος με τον όρο «περιβάλλον» θα σκεφτόταν το σπίτι του, τη γειτονιά του ή στους κοντινούς του ανθρώπους. Οι επιστήμονες που ψάχνουν τις αιτίες της σχιζοφρένειας, χρησιμοποιούν τον όρο για να συμπεριλάβουν σχεδόν τα πάντα: από το ορμονικό και χημικό περιβάλλον της μήτρας, μέχρι την εκπαίδευση, το άγχος που βιώνει το άτομο, τη χρήση ουσιών, την κοινωνική δυναμική και πολλά άλλα.

Οι εξωγενείς παράγοντες της σχιζοφρένειας μπορούν να διακριθούν με πολλούς τρόπους. Ο ευκολότερος αυτών ίσως είναι με βάση το πότε συμβαίνουν. Πιο συγκεκριμένα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

- Γεγονότα που συμβαίνουν κατά την εμβρυική ανάπτυξη. Δρουν στην έγκυο γυναίκα και έχουν αντίκτυπο στο βρέφος.
- Γεγονότα που θα συμβούν κατά την βρεφική και παιδική ηλικία
- Και γεγονότα που θα συμβούν αργότερα στη ζωή, κυρίως στην εφηβική ηλικία, στην οποία συνήθως ξεκινούν να εμφανίζονται τα πρώτα συμπτώματα της σχιζοφρένειας.

Στη συνέχεια περιγράφονται οι σημαντικότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες που θεωρούν οι ειδικοί πως σε συνεργασία με το προϋπάρχον γενετικό υπόβαθρο, αυξάνουν τον κίνδυνο για να αναπτύξει κανείς σχιζοφρένεια.[53]

Πριν και κατά την γέννηση

Η περίοδος της εγκυμοσύνης, κατά την οποία το έμβρυο αναπτύσσεται είναι πολύ σημαντική και σε πολλά επίπεδα καθορίζει την μετέπειτα πορεία του παιδιού που θα έρθει στον κόσμο. Σε αυτή την κατηγορία, ανήκουν οι μαιευτικές και οι επιπλοκές κατά τον τοκετό που αποτελούν γενικό παράγοντα κινδύνου. Μαιευτικές επιπλοκές συμβαίνουν αρκετά συχνά στο γενικό πληθυσμό, σε ποσοστό περίπου 25%-30%, όμως η συντριπτική πλειοψηφία αυτών δεν εκδηλώνουν σχιζοφρένεια.

Ομοίως, η πλειοψηφία ασθενών με σχιζοφρένεια που διερωτήθηκαν δεν είχαν κάποιο παρόμοιο γεγονός. Αν και οι συγκεκριμένες επιπλοκές είναι ακόμη υπό συζήτηση, συγκαταλέγονται στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, ορισμένα γεγονότα κατά τον τοκετό εκτιμάται πως σχετίζονται περισσότερο και σε αυτά περιλαμβάνονται η αιμορραγία, η προεκλαμψία, η ασφυξία, η έκτακτη ανάγκη για καισαρική τομή και η ατονία της μήτρας.

Η εποχή της γέννησης συγκαταλέγεται και αυτή στους επιβαρυντικούς παράγοντες. Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί και μάλιστα με μεγάλη συνέπεια πως οι γεννήσεις που συμβαίνουν κατά την εποχή του χειμώνα και της άνοιξης σχετίζονται με την σχιζοφρένεια, πιθανότατα λόγω ιογενών λοιμώξεων, ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε αυτές τις εποχές, ή εποχιακή αλλαγή της διατροφής της μητέρας.

Ένα ακόμα εξαιρετικά ενδιαφέρον εύρημα σχετίζει την ανάπτυξη σχιζοφρένειας στους απογόνους με την ηλικία του πατέρα τους. Η αρχική διαπίστωση έγινε από τον Edward Hare και μελέτες που ακολούθησαν υποστηρίζουν πως οι πιθανότητες αυξάνονται σε 1/47 για πατεράδες ηλικίας 50-55, από 1/141 για νεότερους πατεράδες, ηλικίας κάτω των 25 ετών. Η υπόθεση αυτή βασίζεται στις μεταλλάξεις που συμβαίνουν στα βλαστικά κύτταρα, κατά τη διαδικασία της μίτωσης, στους άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας. Από μια άλλη πλευρά, πιθανολογείται πως ο παράγοντας θα μπορούσε να ανήκει στους ψυχοκοινωνικούς, καθώς θεωρείται πως ένας άνδρας μεγαλύτερης ηλικίας δεν προσφέρει το καταλληλότερο περιβάλλον στα παιδιά του.[32]

Στους παράγοντες πριν την γέννηση ανήκουν και γεγονότα που συμβαίνουν κατά την κύηση, τα οποία θα αναλυθούν σε άλλη παράγραφο.

Γεγονότα της βρεφικής και της παιδικής ηλικίας.

Σε αυτή την κατηγορία συγκαταλέγονται η υποξία και οι λοιμώξεις στα βρέφη και τα παιδιά. Η υποξία του εγκεφάλου, δηλαδή τα μειωμένα επίπεδα οξυγόνου, πριν τη γέννηση ή αμέσως μετά, προτάθηκε περίπου το 1970 ως παράγοντας επικινδυνότητας. Αν και είναι από τους σημαντικότερους εξωγενείς παράγοντες που προσδίδουν ευαισθησία, σε καμία περίπτωση δεν θεωρείται ως μοναδική αιτία. Η παρουσία της σε συνδυασμό με την ύπαρξη ορισμένων γονιδίων,

σχετίζεται με την μείωση του μεγέθους του υπόκαμπου, με αποτέλεσμα την σχιζοφρένεια. Ακόμη, διάφορες μελέτες απέδειξαν πως η διάρκεια και η σοβαρότητα του υποξικού γεγονότος, καθώς και η χρονική στιγμή που θα συμβεί (εβδομάδα κύησης ή μετά τη γέννηση) συνδέονται με γνωστικά και κινητικά προβλήματα στα παιδιά, ανεξάρτητα από την συμπλοκή γενετικών παραγόντων της σχιζοφρένειας.

Μεγάλος αριθμός ιογενών λοιμώξεων στο βρέφος ή στο παιδί, θεωρούνται υπεύθυνες για ανάπτυξη ευαισθησίας στην σχιζοφρένεια. Και σε αυτή την κατηγορία εμπλέκεται η εποχή γέννησης, καθώς ένα μωρό που γεννήθηκε το χειμώνα, είναι εκτεθειμένο τους πρώτους μήνες της ζωής του σε περισσότερους ιούς. Οι λοιμώξεις που έχουν βρεθεί μέχρι τώρα είναι η πολιομυελίτιδα, η γρίπη, η ερυθρά, η ιλαρά και η νόσος Borna. Επίσης, ο ιός του έρπητα ζωστήρα, οι μολύνσεις των γεννητικών οργάνων και πιο νεότερα, η μόλυνση από το *Toxoplasma gondii* συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης σχιζοφρένειας αργότερα στη ζωή.

Τελευταία, εξετάζεται η ένταξη των αυτοάνοσων νοσημάτων στους παράγοντες επικινδυνότητας της σχιζοφρένειας.[49]

Γεγονότα στην εφηβεία.

Σε αυτή την ομάδα ανήκει πλήθος εξωγενών παραγόντων που μπορούν εύκολα να χωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Αρχικά, υπάρχουν γεγονότα που αυξάνουν τα επίπεδα του στρες και οδηγούν, σε συνδυασμό πάντα με την ύπαρξη γενετικού υποβάθρου, στην σχιζοφρένεια και καλούνται στρεσογόνοι παράγοντες και η δεύτερη κατηγορία περιέχει την κατάχρηση ουσιών.

Οι ψυχολογικοί παράγοντες που προκαλούν έντονο στρες έχουν ιδιαίτερη σημασία στην αναζήτηση των παραγόντων ευαισθησίας της σχιζοφρένειας. Σε αυτούς ανήκουν:

- i) Η απώλεια του ενός ή και των δύο γονέων σε ηλικίες κοντά στην εφηβεία. Το τραυματικό αυτό γεγονός φαίνεται πως είναι ικανό να αυξήσει έως και κατά 3 φορές τον κίνδυνο να αναπτύξουν τα παιδιά σχιζοφρένεια. Δεν βρέθηκαν τα ίδια ποσοστά επικινδυνότητας για άλλες ψυχικές διαταραχές, όπως η διπολική διαταραχή.[54]
- ii) Ένα σύγχρονο φαινόμενο αποτελεί το γνωστό *bulling* (= εκφοβισμός) έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη ψυχώσεων. Ο κίνδυνος αυξάνεται στα παιδιά που δέχθηκαν εκφοβισμό σε ηλικία μικρότερη των 10 ετών.[32]
- iii) Η μετανάστευση σχετίστηκε με την σχιζοφρένεια, μετά από εξέταση μειοτήτων Αφρικανικών φυλών που μετανάστευσαν στην Ευρώπη. Η αλλαγή του περιβάλλοντος και ο κοινωνικός αποκλεισμός εικάζεται πως είναι οι πηγές του στρες σε αυτές τις περιπτώσεις. Ωστόσο, μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση ήταν πως δεν είχαν όλα τα άτομα ενός

μεταναστευτικού πληθυσμού την ίδια ευαισθησία στην ανάπτυξη σχιζοφρένειας, πράγμα που επιβεβαιώνει την θεωρία πως η σχιζοφρένεια επηρεάζεται σημαντικά και από εξωγενείς παράγοντες.[32]

iv) Καθημερινές δυσκολίες που γεννούν στρες ανήκουν στους εξωγενείς παράγοντες ευαισθησίας. Οι αντιξοότητες της καθημερινότητας είναι περίπου κοινές σε όλους τους ανθρώπους, αλλά ο καθένας μπορεί να αντιδράσει με διαφορετικό τρόπο. Σημειώνεται, επίσης, πως και στους ήδη πάσχοντες, τα συμπτώματα μπορεί να ενταθούν μετά από ένα συμβάν που θα τους προκαλέσει συναισθήματα άγχους, φόβου ή ανασφάλειας.[9]

Η δεύτερη πολύ σημαντική κατηγορία είναι η χρήση ναρκωτικών ουσιών ακόμη και αλκοόλ.

Η σχέση ανάμεσα στα ναρκωτικά και την σχιζοφρένεια δεν είναι ξεκάθαρη, ωστόσο η χρήση τους αποτελεί εξωγενή παράγοντα πρόκλησης σχιζοφρένειας. Πολλοί είναι οι ασθενείς που παίρνουν ναρκωτικά για να μειώσουν τα αρνητικά συμπτώματα της ασθένειας, χωρίς ωφέλιμο αποτέλεσμα, ενώ με την λήψη ουσιών η διάγνωση της σχιζοφρένειας γίνεται πιο δύσκολη. Το ποσοστό των σχιζοφρενών που κάνει χρήση ουσιών είναι πολύ υψηλό και υπολογίζεται περίπου στο 60%.[55]

Η **κάνναβη** είναι ένα από τα ναρκωτικά που έχει παρατηρηθεί πως αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης της σχιζοφρένειας και θεωρείται ως σημαντική εξωγενής αιτία. Η χρήση της από άτομα νεαρής ηλικίας φαίνεται πως παρεμποδίζει την ανάπτυξη του προμετωπιαίου φλοιού του εγκεφάλου, οδηγώντας σε σχιζοφρένεια. Μια παλαιότερη έρευνα υποστήριξε πως ο κίνδυνος αυξάνεται κατά έξι φορές στους χρήστες μεγάλου ποσού κάνναβης. Επιπλέον, η κάνναβη μπορεί να επιδεινώσει τα σχιζοφρενόμορφα συμπτώματα, λόγω εμπλοκής της στις οδούς ντοπαμίνης. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, αξίζει να σημειωθεί, πως στις δεκαετίες του '60 και του '70, που η κατανάλωση κάνναβης ήταν ευρεία, τα ποσοστά της σχιζοφρένειας και γενικά των ψυχώσεων δεν μεταβλήθηκαν.

Οι **αμφεταμίνες** είναι από τις ουσίες που σχετίζονται με την σχιζοφρένεια, μέσω της υπόθεσης ντοπαμίνης. Οι αμφεταμίνες αυξάνουν την απελευθέρωση της ντοπαμίνης, η οποία θεωρείται πως ευθύνεται για πολλά από τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Διαπιστώθηκε πως αυτά τα διεγερτικά χειροτερεύουν τα συμπτώματα και πως ένας σημαντικός αριθμός συστηματικών χρηστών εμφανίζουν ψύχωση παρόμοια με την σχιζοφρένεια παρανοϊκού τύπου.

Ακόμη, ψυχεδελικές ουσίες όπως το **LSD** και η **φαινκυκλιδίνη (PCP)** έχουν χρησιμοποιηθεί από επιστήμονες για να παράγουν καταστάσεις όμοιες με την σχιζοφρένεια, για μελέτη. Θεωρήθηκαν καταλληλότερα από τα διεγερτικά για αυτό τον σκοπό, διότι προκαλούν θετικά και αρνητικά

συμπτώματα. Βέβαια, υπάρχουν σαφείς διαφορές ανάμεσα στην σχιζοφρένεια και στις καταστάσεις που προκαλούν αυτές οι ουσίες.

Επιπρόσθετα, στους παράγοντες κινδύνου και επιδείνωσης συμπεριλαμβάνονται το αλκοόλ, καθώς περίπου ποσοστό 3% των ατόμων που είναι εθισμένοι στο αλκοόλ παρουσιάζουν ψύχωση, παρόμοια της σχιζοφρένειας και η νικοτίνη, αφού η συντριπτική πλειοψηφία των σχιζοφρενών είναι καπνιστές και μάλιστα επιλέγουν τσιγάρα με μεγάλη περιεκτικότητα σε νικοτίνη.[55] [56]

Τέλος, στους εξωγενείς παράγοντες κινδύνου ανήκει και ο **τόπος διαμονής** του ατόμου. Με έρευνες διαπιστώθηκε πως άτομα που γεννήθηκαν ή μεγάλωσαν σε μεγάλα αστικά κέντρα είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν σχιζοφρένεια. Σε αυτό μπορεί να συντελούν διάφορα όπως, οι γρήγοροι ρυθμοί της μεγάλης πόλης που προκαλούν άγχος, η κοινωνική απομόνωση που παρατηρείται στα αστικά κέντρα. Ακόμη, και η χρήση ναρκωτικών συνδέεται με τη διαμονή σε μια μεγάλη πόλη.[9]

Δύο ακόμη παράγοντες επικινδυνότητας για την σχιζοφρένεια είναι το **φύλο** και η ηλικία. Όσο αφορά το φύλο, είναι γνωστό πως η σχιζοφρένεια εμφανίζεται ανεξάρτητα και στα δύο φύλα εάν φέρουν τους απαραίτητους επιβαρυντικούς παράγοντες. Μολονότι, έχει παρατηρηθεί πως η σχιζοφρένεια εκδηλώνεται στους άντρες σε πιο νεαρή ηλικία από ότι στις γυναίκες, με τις τελευταίες να ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα.[57]

Η **ηλικία** σχετίζεται με την σχιζοφρένεια, καθώς κάνει την εμφάνισή της στους άντρες ηλικίας μεταξύ 18-25 και στις γυναίκες ηλικίας περίπου 26-35. Παρά το γεγονός ότι μπορεί να εμφανιστεί πολύ αργότερα, οι ειδικοί αποδέχονται πως η ηλικία εμφάνισής της είναι πριν τα 45 έτη.[9]

2.1.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Εκτός από τα παραπάνω, υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που κρίνονται υπεύθυνοι για την επικινδυνότητα εμφάνισης σχιζοφρένειας στο μωρό. Αυτοί είναι οι ακόλουθοι:

- Οι έγκυες που θα προσβληθούν από τον ιό της γρίπης, έχουν 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο, να γεννήσουν παιδί που μετέπειτα θα αναπτύξει σχιζοφρένεια.
- Γενικότερα, οποιαδήποτε μορφή μόλυνσης.
- Διάφορες επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη.

- Η επαφή της εγκύου με γάτες μολυσμένες από το παράσιτο *Toxoplasma Gondii*, πιθανώς να επιφέρει κάποιο είδος σχιζοφρένειας στην μετέπειτα ζωή του παιδιού.
- Όταν η συμβατότητα του αίματος Rh μεταξύ της εγκύου και του εμβρύου δεν είναι δυνατή.
- Η εμφάνιση έρπη στα γενετικά όργανα της μητέρας.
- Η έκθεση της εγκύου σε διάφορες τοξικές ουσίες, όπως το αλκοόλ και ο μόλυβδος.
- Τα υψηλά επίπεδα στρες και άγχους της γυναίκας που εγκυμονεί.
- Οι κληρονομικές και οι αναπαραγωγικές λοιμώξεις (και ΣΜΝ) που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή λίγο πριν τη σύλληψη, αυξάνουν κατά 500% τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας.
- Όσα βρέφη γεννιούνται με αρκετά χαμηλό βάρος.
- Η χρήση χαπιών και κυρίως των αναλγητικών (π.χ ασπιρίνη) από την εγκυμονούσα, συνδέεται με 500% πιθανότητες να εμφανίσει το παιδί σχιζοφρένεια στο μέλλον.
- Η υπερβολική λήψη βάρους της εγκύου, πάνω από τα φυσιολογικά όρια.
- Η ελάχιστη έκθεση της εγκύου στον ήλιο, σχετίζεται με την ελάχιστη πρόσληψη βιταμίνης D.
- Η ηλικία του πατέρα, ενισχύει τις πιθανότητες εμφάνισης σχιζοφρένειας στο παιδί.
- Τα χαμηλά ποσοστά χολίνης, συμβάλλουν στη δυσλειτουργία του εγκεφάλου και αυξάνουν τον κίνδυνο του εμβρύου για σχιζοφρένεια.
- Η έκθεση της μητέρας στην ακτινοβολία, και κυρίως στις ακτίνες X.
- Η έλλειψη φολικού οξέος της εγκύου.
- Και τέλος, η αλλεργία της εγκύου στο σιτάρι, ενέχει μικρότερο κίνδυνο ώστε να εμφανίσει σχιζοφρένεια το παιδί στο μέλλον.[9]

2.2 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ως γονίδιο χαρακτηρίζεται τμήμα ή αλληλουχία DNA που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη.[58] Τα νουκλεοτίδια δομούν τα γονίδια, ακριβώς όπως τα γράμματα της αλφαβήτου δομούν μια πρόταση. Ένα ανθρώπινο γονίδιο μεταγράφεται, δηλαδή η αλληλουχία του μετατρέπεται σε αλληλουχία RNA, μέσω της διαδικασίας της μεταγραφής και στη συνέχεια τα νουκλεοτίδια μεταφράζονται σε αλληλουχία αμινοξέων (δομικά συστατικά των πρωτεϊνών) μέσω του γενετικού κώδικα.[58]

Τι είναι όμως οι γενετικοί παράγοντες; Οι γενετικοί παράγοντες ή ενδογενείς παράγοντες ορίζονται γενικά ως κληρονομικότητα και αποτελούν την έναρξη της εξέλιξης. Πιο συγκεκριμένα, οι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν όλες τις διαδικασίες της ζωής, όπως για παράδειγμα τη δομή και τη λειτουργία των κυττάρων και των οργάνων, την ύπαρξη ορισμένων ασθενειών (κληρονομικές), μέχρι την ανάπτυξη ατομικών ικανοτήτων.

Οι γενετικοί παράγοντες ευθύνονται για πολλές ασθένειες. Πρακτικά, αυτό σημαίνει ότι μια ασθένεια προκαλείται κατά ένα ποσοστό ή αποκλειστικά από γονίδια που κληρονόμησε το άτομο, από τον έναν ή και τους δύο γονείς του. Σε πολλές περιπτώσεις, η ύπαρξη μόνο ενός παθολογικού γονιδίου στο γονιδίωμα κάποιου, θα προκαλέσει μια ασθένεια. Μια τέτοια ασθένεια, είναι η οικογενής υπερχολιστερολαιμία, μια μεταβολική νόσος, στην οποία οι ασθενείς εμφανίζουν πολύ υψηλά επίπεδα χοληστερίνης στο αίμα. Ασθένειες ή χαρακτηριστικά σαν την οικογενή υπερχολιστερολαιμία ορίζεται πως κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο.

Σε αντίθεση με την παραπάνω περίπτωση, υπάρχουν ασθένειες στις οποίες το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την ασθένεια πρέπει να υπάρχει σε δύο αντίγραφα, δηλαδή να έχει κληροδοτηθεί και από τους δύο γονείς στον πάσχοντα απόγονο. Σε αυτές, οι δύο γονείς είναι φορείς είτε πάσχουν και οι ίδιοι. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων ασθενειών αποτελούν η δρεπανοκυτταρική αναιμία, όπου τα ερυθροκύτταρα υιοθετούν μια παθολογική μορφή (σχήμα δρεπάνου) μειώνοντας την ικανότητά τους να μεταφέρουν οξυγόνο, και η κυστική ίνωση που προσβάλλει διάφορα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση παχύρευστων εκκρίσεων σε αυτά. Οι ασθένειες ή τα χαρακτηριστικά τα οποία για να καθορίσουν το φαινότυπο απαιτείται να βρίσκονται σε δύο αντίγραφα κληρονομούνται με αυτοσωμικό (ή φυλοσύνδετο αν πρόκειται για τα γαμετικά κύτταρα) υπολειπόμενο τρόπο. [58] [59]

Η σχιζοφρένεια όπως αναφέρθηκε, με βεβαιότητα πλέον μπορεί να χαρακτηριστεί ως αποτέλεσμα της ύπαρξης γενετικών, βιολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο διαχωρισμός των επιπτώσεων κάθε παράγοντα είναι αρκετά

δύσκολος. Ωστόσο, μετά από πολυάριθμες μελέτες οι ειδικοί κατέληξαν στο συμπέρασμα πως με την σχιζοφρένεια σχετίζεται άμεσα ένας αριθμός γονιδίων, καθένα από τα οποία έχει μικρή επίδραση. Αυτά που είναι γνωστά μέχρι σήμερα θα αναλυθούν στις επόμενες παραγράφους.

Από την εποχή που ο ψυχίατρος Emil Kraepelin έκανε τον διαχωρισμό των ψυχικών διαταραχών σε σχιζοφρενικές και μανιοκαταθλιπτικές, έγινε η παρατήρηση πως οι συγκεκριμένες διαταραχές δεν εμφανίζονταν και τόσο τυχαία, άλλα εκδηλώνονταν πιο συχνά στα μέλη των οικογενειών που είχαν ιστορικό της ασθένειας, με αποτέλεσμα να γεννηθεί το ερώτημα της συμμετοχής της γενετικής. Τα τελευταία χρόνια μάλιστα, οι ανακαλύψεις από την χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, κατάφεραν να εντείνουν το ενδιαφέρον και τις προσπάθειες των ερευνητών να καταλήξουν σε πιο σαφή συμπεράσματα.

Τις τελευταίες δεκαετίες η έρευνα των γενετικών παραγόντων έχει σημειώσει σπουδαίες επιτυχίες, χάρη στην πρόοδο της τεχνολογίας, της μεθοδολογίας που χρησιμοποιείται, στην σύγκριση των αποτελεσμάτων των ερευνών με υγιείς ανθρώπους που καλούνται μάρτυρες, και φυσικά χάρη στα αλματώδη βήματα που έχει κάνει η μοριακή βιολογία, ανοίγοντας το δρόμο για ανακαλύψεις στον κλάδο της ψυχιατρικής γενετικής.

Η διερεύνηση της γενετικής συμμετοχής των ψυχικών διαταραχών γίνεται κατεξοχήν με την μελέτη οικογενειών, μονοζυγωτικών διδύμων, οι οποίοι περιέχουν το ίδιο ακριβώς γονιδίωμα, και παιδιών που δόθηκαν για υιοθεσία και μεγάλωσαν μακριά από τους βιολογικούς τους γονείς. Για την μελέτη οικογενειών, είναι απαραίτητο να είναι γνωστό το γενεαλογικό δένδρο και έτσι συμπεραίνεται αν η ασθένεια είναι οικογενής, δηλαδή αν πάσχουν πολλά μέλη της οικογένειας και ειδικότερα σε διαδοχικές γενεές. Σε αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή δε βρίσκεται κανένα άλλο μέλος να πάσχει ή αν πάσχει κάποιος πολύ μακρινός συγγενής, κάποιος που να απέχει πολύ από την θέση του ασθενούς που εξετάζεται στο γενεαλογικό δένδρο, τότε η ασθένεια καλείται σποραδική.

Οι επιστήμονες θεωρούν πως σε ένα υποθετικό μοντέλο στο οποίο δρουν εξίσου οι γενετικοί και οι μη γενετικοί παράγοντες, η οικογενής μορφή της διαταραχής κυμαίνεται μεταξύ 65% και 83%.

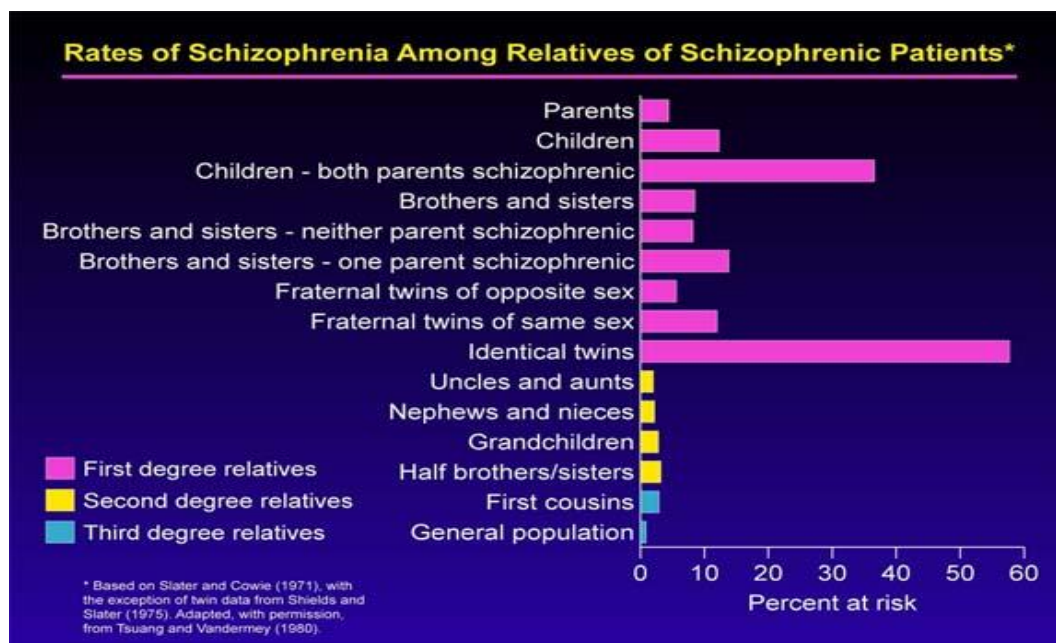
Τον Σεπτέμβριο του 2004, ο Δόκτωρ Daniel Weinberger, του Εθνικού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγείας (NIMH), πρώτος υποστήριξε ότι ο αριθμός των γονιδιακών παραλλαγών που σχετίζονται με την σχιζοφρένεια υπολογίζεται στις 10. Μάλιστα, δήλωσε πως όσο περισσότερες παραλλαγές συγκεντρώνει κάποιος στα γονιδιά του, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος εκδήλωσης σχιζοφρένειας. Λίγα χρόνια πριν, η ομάδα του Dr. Weinberger εντόπισε το γονίδιο COMT στο χρωμόσωμα 22 και το συνέδεσαν με διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης της σχιζοφρένειας.[60]

Σήμερα έχει γίνει γνωστό πως τα γονίδια που συμμετέχουν είναι αρκετά και βρέθηκαν αρκετές παραλλαγές στο καθένα από αυτά. Το καθένα από τα γονίδια έχει

μικρή διεισδυτικότητα στην ασθένεια.

Στον παρακάτω πίνακα (εικόνα 7) φαίνεται πως εμφανίζεται η σχιζοφρένεια ανάλογα με τον βαθμό συγγένειας. Η σχιζοφρένεια εμφανίζεται σε 1 στους 100 ανθρώπους, περίπου, παγκοσμίως. Για όσους έχουν τουλάχιστον, έναν συγγενή τρίτου βαθμού (πρώτα ξαδέρφια), έχουν σχεδόν διπλάσιες πιθανότητες να νοσήσουν από τον γενικό πληθυσμό. Για κάποιον που έχει συγγενή δεύτερου βαθμού που πάσχει (για παράδειγμα ετεροθαλή αδέρφια, παππούδες, εγγόνια, θείοι και ανίψια), ο κίνδυνος είναι πιο αυξημένος αλλά υπολείπεται του αντίστοιχου των συγγενών πρώτου βαθμού. Για αυτούς, ο κίνδυνος φτάνει να είναι και δέκα φορές πιο αυξημένος, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.

Ειδικότερα, υπολογίζεται πως για τους συγγενείς πρώτου βαθμού, ο κίνδυνος εμφάνισης κυμαίνεται περίπου στο 9% για τα αδέρφια, στο 13% για τα τέκνα και περίπου στο 6% για τους γονείς.[61]



Εικόνα 7 Τα ποσοστά κινδύνου ανάπτυξης σχιζοφρένειας σε σχέση με το βαθμό συγγένειας. (Πηγή: Tsuang & Vandermey, 2000. Από το site: www.schizophrenia.com/research/hereditygen.hmt)

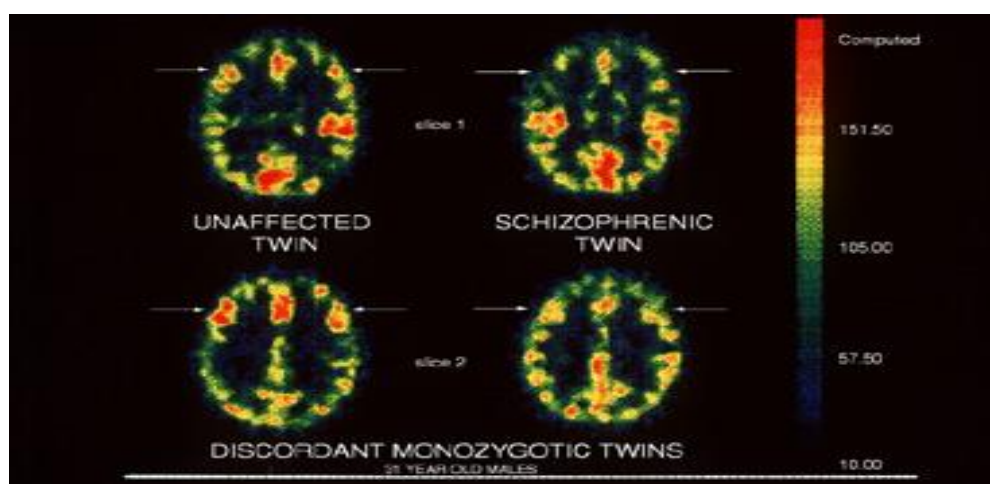
Τα τέκνα που θα αποκτήσουν δύο σχιζοφρενείς έχουν περίπου 40-50% κίνδυνο να εκδηλώσουν την αυτή διαταραχή, ενώ στην περίπτωση της διπολικής διαταραχής για παράδειγμα, ο κίνδυνος είναι αρκετά υψηλότερος. Χωρίς αμφιβολία, οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται πως συμμετέχουν στην εμφάνιση των περισσότερων ψυχικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων εκτός από των παραπάνω, της διαταραχής πανικού, των αγχωδών διαταραχών, της αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς και

άλλων.

Εκτός από το βαθμό συγγένειας, η πιθανότητα εκδήλωσης της σχιζοφρένειας αυξάνεται στην περίπτωση που πάσχει μεγάλος αριθμός συγγενών και έχουν βαρύτερα συμπτώματα. Ακόμη, η ηλικία στην οποία εμφανίζεται η διαταραχή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, καθώς οι ασθενείς με κάποια ψυχική διαταραχή που εκδηλώθηκε σε νεαρή ηλικία, μικρότερη των 20 ετών, παρουσιάζουν πιο συχνά την ανάπτυξη της αυτής διαταραχής στους πρώτου βαθμού συγγενείς τους.

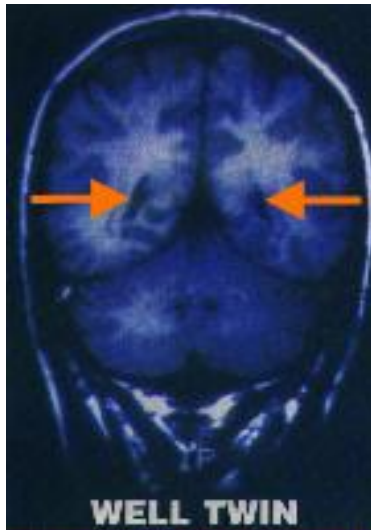
Οι μελέτες που ακολούθησαν, είχαν ως επίκεντρο τους μονοζυγωτικούς διδύμους, των οποίων τα γονίδια είναι όλα κοινά, σε σχέση με τους διζυγωτικούς διδύμους που, όπως και στα μη δίδυμα αδέλφια, έχουν ίδια τα μισά από τα γονίδιά τους.

Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά και έριξαν άπλετο φως στην υπόθεση της γενετικής συμμετοχής στις ψυχικές διαταραχές. Συγκεκριμένα, η σχιζοφρένεια εμφανίζεται στους μονοζυγωτικούς διδύμους σε ποσοστό που προσεγγίζει το 50%, ποσοστό αρκετά αυξημένο, ειδικά αν συγκριθεί με τα ποσοστά στους διζυγωτικούς διδύμους που κυμαίνονται μεταξύ 15% και 20%. Να σημειωθεί πως τα ποσοστά υφίστανται ακόμη και σε περιπτώσεις διδύμων που δεν μεγάλωσαν μαζί.

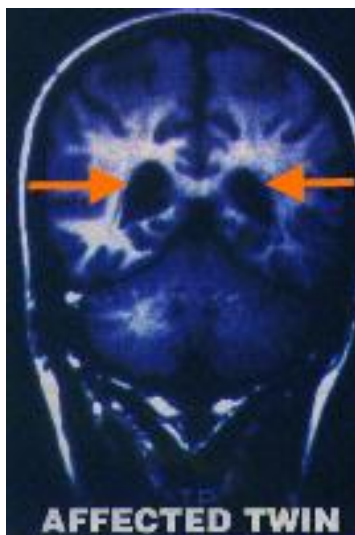


Εικόνα 8 Σάρωση με κάμερα PET μονοζυγωτικών διδύμων. (Πηγή: www.schizophrenia.com/research/hereditygen.htm)

Η παραπάνω εικόνα (εικόνα 8) είναι το αποτέλεσμα σάρωσης με κάμερα ποζιτρονίων (PET) μονοζυγωτικών διδύμων. Στα αριστερά της εικόνας είναι ο εγκέφαλος του υγιούς διδύμου και δεξιά είναι η απεικόνιση του διδύμου που πάσχει από σχιζοφρένεια. Το αποτέλεσμα της σάρωσης, επιβεβαιώνει πως οι διαφορές οφείλονται στην επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων της ασθένειας.



Εικόνα 9 MRI απεικόνιση υγιούς διδύμου



Εικόνα 10 MRI απεικόνιση σχιζοφρενή διδύμου. Επισημαίνονται οι διευρυμένες κοιλίες.

Οι παραπάνω εικόνες(εικόνες 9 και 10) είναι αποτελέσματα από σάρωση MRI μονοζυγωτικών διδύμων. Στα αριστερά εικονίζεται ο μη επηρεασμένος αδελφός, ενώ δεξιά φαίνεται πως έχουν διευρυνθεί οι κοιλίες του εγκεφάλου στον δίδυμο που πάσχει από σχιζοφρένεια. Τα πορτοκαλί βέλη στις δύο εικόνες δείχνουν τις κοιλίες. Αυτή είναι ακόμη μία απόδειξη της επίδρασης των εξωγενών παραγόντων.

Τα συμπεράσματα της εξέτασης διδύμων υπήρξαν διαφωτιστικά και όσο αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Εφόσον, οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι περιέχουν ακριβώς τα ίδια γονίδια, ένα γενετικό χαρακτηριστικό θα εκφραζόταν κατά 100% και στα δύο αδέλφια. Επομένως, το ποσοστό που αναφέρθηκε παραπάνω, υποδηλώνει πως η σχιζοφρένεια δεν είναι αποτέλεσμα μόνο της επίδρασης των γενετικών παραγόντων, αλλά συμμετέχουν εξίσου και εξωγενείς παράγοντες (λοιμώξεις, διατροφή, στρες, τραυματισμοί κατά τον τοκετό και άλλα) στην εκδήλωση της

ψυχικής διαταραχής.

Επιπλέον, ο διαχωρισμός μεταξύ ενδογενών και εξωγενών παραγόντων στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας κατέστη εφικτή με την μελέτη παιδιών που δόθηκαν για υιοθεσία. Οι ειδικοί διαπίστωσαν, πως οι βιολογικοί γονείς ενός τέκνου που δόθηκε για υιοθεσία, με προδιάθεση στη σχιζοφρένεια, κατέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν αυτή τη διαταραχή, σε σχέση με του θετούς γονείς του πάσχοντος παιδιού που υιοθέτησαν, λόγω της γενετικής συμμετοχής. Με τον ίδιο τρόπο, τα τέκνα με σχιζοφρενείς βιολογικούς γονείς, που δόθηκαν για υιοθεσία, έχουν περισσότερες πιθανότητες να πάσχουν τα ίδια, συγκριτικά με τέκνα των οποίων οι βιολογικοί γονείς είναι απολύτως υγιείς.

Αναφορικά με την σχιζοφρένεια που εκδηλώνεται στα παιδιά, η οικογενής προδιάθεση που εντοπίζεται είναι σημαντικότερη, καθώς και η κληρονομική επιβάρυνση είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την σχιζοφρένεια που εκδηλώνεται σε εφήβους και ενήλικες.[61]

Γενετική επικάλυψη

Η σχιζοφρένεια διαπιστώθηκε πως παρουσιάζει σημαντική γενετική επικάλυψη με άλλες ψυχικές διαταραχές, δηλαδή βρέθηκε πως οι ασθένειες αυτές, μοιράζονται κοινούς γενετικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των ασθενειών. Η μεγαλύτερη επικάλυψη παρουσιάζεται μεταξύ της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής, που αγγίζει το ποσοστό του 15%, ενώ μικρότερο ήταν το κοινό γενετικό έδαφος, ανάμεσα στην σχιζοφρένεια και την μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, την διαταραχή έλλειψης προσοχής και υπερδραστηριότητας (ΔΕΠΥ). Το μικρότερο ποσοστό γενετικής επικάλυψης βρίσκεται μεταξύ σχιζοφρένειας και αυτισμού και υπολογίστηκε κοντά στο 3%.[62] Η ανακάλυψη αυτή ανήκει στον Lancet που δημοσίευσε το σχετικό άρθρο. Η ομάδα του μάλιστα, εντόπισε ένα SNP κοινό για όλες τις διαταραχές, μετά από έρευνα πολλών χιλιάδων ευρωπαίων εθελοντών. Επιπλέον, η ομάδα ταυτοποίησε τέσσερις γονιδιακές περιοχές με επικάλυψη και για τις πέντε διαταραχές, δύο εκ των οποίων είναι υπεύθυνες για την ρύθμιση των επιπέδων ασβεστίου στον ανθρώπινο εγκέφαλο.[63]

2.2.1 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ COMT

Το γονίδιο COMT βρίσκεται στην θέση 22q11.21 και είναι ίσως αυτό το γονίδιο που έχει μελετηθεί και συσχετιστεί περισσότερο από όλα με την σχιζοφρένεια.[64]

Αρχικά, το γονίδιο κωδικοποιεί το ένζυμο COMT γνωστό και ως κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση, που είναι ένα από τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την αποικοδόμηση των κατεχολαμίνων (όπως είναι η ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη και η

επινεφρίνη), καθώς και άλλες ουσίες και φάρμακα που έχουν δομή κατεχόλης. Στον άνθρωπο, το γονίδιο COMT παράγει με εναλλακτικό μάτισμα, δύο ισομορφές, μια σύντομη διαλυτή μορφή που κυριαρχεί στο κυτταρόπλασμα και ονομάστηκε S-COMT και μία μεγαλύτερη μορφή που συνδέεται με μεμβράνες, την MB-COMT, η οποία εντοπίζεται στον εγκέφαλο.[65] Πολλά σύγχρονα φάρμακα στοχεύουν στην αλλαγή δραστηριότητας του ενζύμου COMT, ώστε να ρυθμιστούν τα επίπεδα των κατεχολαμινών. Το COMT ανακαλύφθηκε το 1957 από τον Αμερικανό βιοχημικό Julius Axelrod, ο οποίος έχει κερδίσει και βραβείο Νόμπελ.[66]

Η κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανφεράση δρα προσθέτοντας στην κατεχολαμίνη μια μεθυλομάδα, που λαμβάνει από την S-αδενόσυλο μεθειονίνη (SAM). Σαν υποστρώματα του COMT μπορούν να δράσουν όλες οι ουσίες που έχουν δομή κατεχόλης (για παράδειγμα τα φλαβονοειδή που περιέχουν κατεχόλη). Άλλο σημαντικό υπόστρωμα του COMT είναι η λεβοντόπα που είναι ένας πρόδρομος κατεχολαμινών. Η λεβοντόπα δρα με τον καλύτερο τρόπο παρουσία κάποιου αναστολέα του COMT, όπως η εντεκαπόνη.[67]

Το γονίδιο COMT από τα όσα είναι γνωστά για αυτό, έχει τοποθετηθεί και αυτό στον μάλλον μακρύ κατάλογο των υποψήφιων γονιδίων για την σχιζοφρένεια, και μάλιστα κατέχει θέση κοντά στην κορυφή. Αυτό δικαιολογείται χάρη στην αντίληψη που θέλει την σχιζοφρένεια να βασίζεται στην αυξημένη λειτουργία της ντοπαμίνης. Το γονίδιο COMT, όπως αναφέρθηκε κωδικοποιεί το καταβολικό ένζυμο κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση, το οποίο εμπλέκεται στον καταβολισμό της ντοπαμίνης. Έτσι, βγήκε το συμπέρασμα πως το γονίδιο είναι σαφέστατα ένα λειτουργικό γονίδιο για την ασθένεια.

Οι ισομορφές της πρωτεΐνης είναι τρεις, η S-COMT, η MB-COMT και μια έχει αναφερθεί και μια τρίτη, μεγαλύτερη της MB-COMT, τις οποίες οι λειτουργίες δεν έχουν αναγνωριστεί ακόμα. Η MB-COMT είναι μεγαλύτερη κατά 50 αμινοξέα, τα οποία είναι υδρόφιλα και παρουσιάζει 10 φορές μεγαλύτερη συγγένεια για την νοραδρεναλίνη και την ντοπαμίνη από ότι η S-COMT, και άρα προσαρμόζεται καλύτερα στον μεταβολισμό των κατεχολαμινών.

Μέσα στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του γονιδίου COMT βρέθηκε ένας πολυμορφισμός, μια αλλαγή δηλαδή, ενός νουκλεοτιδίου, από G σε A (πολυμορφισμός rs4680). Η αλλαγή αυτή οδηγεί σε αντικατάσταση του αμινοξέος βαλίνη από το αμινοξύ μεθειονίνη (Val/ Met) και γίνεται στα κωδικόνια 108 και 158 στις S-COMT και MB-COMT αντίστοιχα. Ο πολυμορφισμός συχνά αναφέρεται απλά σαν Val/Met.[68] Η αλλαγή των αμινοξέων επηρεάζει άμεσα την δραστηριότητα των ενζύμων. Συγκεκριμένα, Το αλλήλιο Val (το νουκλεοτίδιο με τη βάση G) προσδίδει αυξημένη δραστηριότητα στο ένζυμο, ενώ το Met (λάθος νουκλεοτίδιο με βάση A) μειώνει την δραστηριότητά του. Σύμφωνα με την υπόθεση ντοπαμίνης και αφού το COMT είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστής των επιπέδων ντοπαμίνης, εξάγεται το συμπέρασμα πως η παραλλαγή Met, όπου το ένζυμο έχει χαμηλή δραστηριότητα, σχετίζεται με την σχιζοφρένεια.[68] Σε αυτό το σημείο, είναι σκόπιμο να αναφερθεί

πως σε πληθυσμούς της Κορέας και της Ιαπωνίας βρέθηκε και δεύτερος πολυμορφισμός αλανίνης – σερίνης, όπου το ένζυμο παρουσιάζει χαμηλή και υψηλή δραστικότητα αντίστοιχα.[69]

Ακόμα, πιο πρόσφατα, μια μελέτη που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο κατέληξε πως η παραλλαγή Val/Met μπορεί να επηρεάσει το IQ και την εκτελεστική λειτουργία στα παιδιά. Όμως, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν έγιναν αποδεκτά, καθώς περιορίζονταν μόνο στους άντρες.

Στο γονίδιο COMT έχουν εντοπιστεί και άλλες παραλλαγές και έχουν μελετηθεί για το εάν σχετίζονται με την εμφάνιση ψυχώσεων, με ορισμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, τη νόσο του Αλτσχάιμερ και άλλα.

Επιπλέον, οι ανακαλύψεις που σχετίζουν την λειτουργία του COMT με τον προμετωπικό φλοιό του εγκεφάλου μπορεί να είναι σημαντικοί για την σχιζοφρένεια, διότι η μη φυσιολογική λειτουργία του προμετωπικού φλοιού είναι βασικό χαρακτηριστικό της σχιζοφρένειας. Το ένζυμο COMT αν και εκφράζεται ευρέως στον εγκέφαλο των θηλαστικών, η σημασία του στην κάθαρση της ντοπαμίνης δεν είναι παντού η ίδια, αλλά διαφέρει από περιοχή σε περιοχή. Για παράδειγμα, σε ορισμένες περιοχές το COMT συμμετέχει λιγότερο συγκριτικά με τον μεταφορέα ντοπαμίνης. Πάντως, για μία περιοχή (ίσως και περισσότερες) δεν ισχύει κάτι τέτοιο και αυτή είναι ο προμετωπικός φλοιός. Ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει το ένζυμο COMT στην κάθαρση ντοπαμίνης σε αυτή την περιοχή επιβεβαιώθηκε με μελέτες ποντικών και με την εξέταση των επιδράσεων αναστολής του COMT με φάρμακα.

Υπάρχει αντιπαράθεση σχετικά με τη λειτουργία και τον προσανατολισμό της συνδεδεμένης με μεμβράνη COMT (MB-COMT) στο κεντρικό νευρικό σύστημα, δηλαδή εξετάζεται αν η COMT ενεργεί ενδοκυτταρικά σε μετασυναπτικούς νευρώνες, είτε είναι προσανατολισμένη προς τα έξω στην μεμβράνη και δρα εξωκυτταρικά στην εξωσυναπτική και συναπτική ντοπαμίνη. Η S-COMT δεν φαίνεται να παίζει σπουδαίο ρόλο στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Επίσης, εκτός από τον εγκέφαλο, η COMT εκφράζεται και στο ήπαρ.[70] [71] [72]

2.2.2 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ DISC 1

Το γονίδιο DISC 1 βρίσκεται στην θέση 1q42.1 και κωδικοποιεί την DISC 1 πρωτεΐνη, γνωστή ως "διαταραγμένη στην σχιζοφρένεια" πρωτεΐνη.[73] Η τροποποιημένη μορφή αυτής της πρωτεΐνης έχει δείξει ότι αποτελεί προδιαθετικό παράγοντα για την ανάπτυξη ψυχιατρικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης και της σχιζοφρένειας. Ομόλογα γονίδια έχουν βρεθεί σε ασπόνδυλα και φυτά, αλλά και σε πολλά σπονδυλωτά, με χαρακτηριστικότερα το χιμπατζή, τον πίθηκο rhesus, τον ποντικό, τον καφέ αρουραίο, τη ζέβρα, το σκύλο και τα βοοειδή.[74]

Η πρωτεΐνη DISC 1 εκφράζεται κυρίως στα μιτοχόνδρια, όπου συναντώνται δύο τουλάχιστον ισομορφές της να κατέχουν εσωτερικές θέσεις του. Βέβαια, συγκέντρωση της DISC 1 έχει εντοπιστεί εκτός από τα μιτοχόνδρια, στον πυρήνα, στο κυτταρόπλασμα, στο κεντρόσωμα, στους άξονες και στις συνάψεις. Ο λειτουργικός της ρόλος στις διεργασίες του κυττάρου είναι πολύ διαφορετικός και μεταβάλλεται ανάλογα με τον κυτταρικό τομέα όπου βρίσκεται η πρωτεΐνη.[75]

Μια ομάδα ερευνητών στο πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου είναι υπεύθυνη για την συσχέτιση του γονιδίου με την σχιζοφρένεια. Η ομάδα μετά από εξέταση μια παρέας νεαρών, διαπίστωσε την ανώμαλη μετατόπιση στο χρωμόσωμα 1 σε έναν εξ' αυτών και στη συνέχεια προχώρησε σε εξέταση της οικογένειάς του. Αποτέλεσμα ήταν η εύρεση της ίδιας μετατόπισης στα μισά περίπου μέλη της οικογένειάς του, κάποια από τα οποία αργότερα διαγνώστηκαν με ψυχιατρικά προβλήματα. Σε αυτά περιλαμβάνονταν η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και η κατάθλιψη. Μετά το πέρας της εξέτασης τεσσάρων γενεών αυτής της οικογένειας, δόθηκε στο γονίδιο το όνομα που είναι σήμερα γνωστό.

Το προϊόν του γονιδίου είναι η πρωτεΐνη με μία συγκεκριμένη δομή, ένα σφαιρικό πεδίο και ένα μοτίβο που έχει πολλές επαναλήψεις των αμινοξέων σερίνη και φαινυλαλανίνη, του οποίου ο ρόλος παραμένει άγνωστος, στο αμινο-τελικό άκρο της και στο καρβοξυ-τελικό της άκρο υπάρχει ένα πεδίο με μοτίβο σπειροειδούς πηνίου και δύο φερμουάρ λευκίνης, που θεωρείται πως συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών.

Χρειάστηκαν πολλές μελέτες για να καταλήξουν οι ειδικοί στο ποια ακριβώς είναι η λειτουργία αυτής της πρωτεΐνης και ακόμη και σήμερα πολλές λειτουργίες της παραμένουν ακαθόριστες. Ως μοντέλα οργανισμών για την κατανόηση της λειτουργίας της χρησιμοποιήθηκαν ο ποντικός και η ζέβρα. Η πρωτεΐνη φαίνεται πως εμπλέκεται σε διεργασίες που καθορίζουν την νευρική ανάπτυξη, όπως ο πολλαπλασιασμός των νευρώνων, η διαφοροποίηση, η μετανάστευση και η ρύθμιση της μετάφρασης. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωσή της βρέθηκε αρκετά υψηλή σε περιόδου που ο εγκέφαλος αναπτύσσεται, γεγονός που υποδηλώνει πως αποτελεί ρυθμιστή της νευρογενέσεως. Ακόμη, τα αυξημένα επίπεδα της DISC 1 στα κυκλικά νευρικά προγονικά κύτταρα καθορίζουν αν αυτά θα διαφοροποιηθούν σε νευρώνες ή όχι. Είναι γνωστό επίσης πως ρυθμίζει τη νευρωνική ενσωμάτωση στον εγκέφαλο και καθοδηγεί την τοποθέτηση των νέων νευρώνων.[76]

Η DISC 1 φαίνεται πως δεν έχει ενζυμική δράση. Ωστόσο, έχει την ικανότητα να αλληλεπιδρά με διάφορες πρωτεΐνες, αλλάζοντας σημαντικά τις λειτουργίες τους. Δυο από αυτές τις αλληλεπιδράσεις αξίζουν να γίνουν γνωστές. Στην πρώτη περίπτωση παθολογική μορφή της πρωτεΐνης έχει την ικανότητα να προσελκύει άλλα μόρια της αυτής πρωτεΐνης και να δημιουργούν συσσωματώματα, όπως συμβαίνει και σε άλλες νόσους όπως το Αλτσχάιμερ και η νόσος του Huntington. Η συγκεκριμένη ανακάλυψη έγινε ύστερα από εξέταση δειγμάτων εγκεφάλων ασθενών με σχιζοφρένεια μετά το θάνατό τους, όπου βρέθηκαν αδιάλυτα σύμπλοκα της

πρωτεΐνης. Η δεύτερη περίπτωση αφορά την αλληλεπίδραση με το PCM1 (πρωτεϊνικό περικεντριολικό υλικό 1), που έχει σχέση με την ανάπτυξη των κροσσών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και σχετίστηκε με την ανάπτυξη περιπτώσεων σχιζοφρένειας.[77]

Συμπερασματικά, έγινε εύκολα κατανοητό πως κάθε μεταβολή στην δομή της πρωτεΐνης, οδηγεί σε σοβαρές ψυχιατρικές ασθένειες, σε προβλήματα μνήμης και μη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου. Η μετατόπιση στο γονίδιο βρέθηκε πως μεγιστοποιεί τον κίνδυνο για εμφάνιση σχιζοφρένειας, κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής πολύ περισσότερο συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Το μόνο σίγουρο είναι πως μένουν να γίνουν πολλά ακόμα γνωστά για το πως οι αλλαγές στο συγκεκριμένο γονίδιο επηρεάζουν την έκφραση και τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί.

Οι έρευνες σε οικογένειες ατόμων που έχουν σχιζοφρένεια συνεχίζονται και αναμένεται να ρίξουν φως στη συσχέτισή της ασθένειας με πιθανές μεταλλάξεις στο γονίδιο. Η εξέταση μιας οικογένειας Αμερικανών έδειξε μια μετατόπιση στον γονίδιο σε δύο αδέρφια εκ των οποίων το ένα διαγνώστηκε με σχιζοφρένεια και το άλλο με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή.

2.2.3 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ NRG 1

Το γονίδιο NRG 1 στον άνθρωπο βρίσκεται στο όγδοο χρωμόσωμα και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη NRG 1 ή Neuregulin 1.[78] Η NRG 1 που στην αρχή αναγνωρίστηκε ως μια γλυκοπρωτεΐνη, είναι ένα μόριο κυτταρικής προσκόλλησης. Τα μόρια αυτά είναι εξειδικευμένες πρωτεΐνες που εντοπίζονται στην επιφάνεια των κυττάρων και προάγουν την σύνδεση κυττάρων μεταξύ τους ή με την κυτταρική μήτρα, σε μια διαδικασία γνωστή ως κυτταρική προσκόλληση. Η NRG 1 ανήκει στην οικογένεια της νευροουλίνης που απαρτίζεται συνολικά από τέσσερις πρωτεΐνες που δρουν στοχευμένα στους υποδοχείς EGFR. Η NRG 1 έχει πλήθος λειτουργιών τις οποίες καταφέρνει να εκτελεί χάρη στις πολλές isoμορφές της, οι οποίες παράγονται λόγω της εναλλακτικής συρραφής των εξονίων του mRNA που συμβαίνει κατά τη διαδικασία της ωρίμανσης του. Αυτή η πρωτεΐνη θεωρείται αναγκαία για την φυσιολογική ανάπτυξη της καρδιάς και του νευρικού συστήματος.[79]

Στις βασικές λειτουργίες της νευροουλίνης 1 ανήκει η συμβολή της στη συναπτική πλαστικότητα. Όσο περνούν τα χρόνια ο ανθρώπινος εγκέφαλος έχει την ιδιότητα να μεταβάλλεται, γεγονός που ονομάζεται πλαστικότητα. Βέβαια, ο εγκέφαλος δεν μπορεί να αλλάξει συνολικά την δομή του, αλλά μπορεί να τροποποιήσει ξεχωριστά νευρώνες για ποικίλους λόγους (για παράδειγμα κατά την ανάπτυξη, σαν απόκριση σε κάποια εγκεφαλική βλάβη και άλλα). Οι μηχανισμοί πλαστικότητας είναι πολλοί και σημαντικότερος είναι η συναπτική πλαστικότητα,

κατά την οποία οι νευρώνες αλλάζουν τον τρόπο που επικοινωνούν μεταξύ τους. Στα σχιζοφρενικά άτομα είναι σημαντική η εξασθένιση της συναπτικής πλαστικότητας λόγω διαταραχών στις συνδέσεις, που προκαλούνται εξ' αιτίας απώλειας ή υπερέκφρασης της νευροουλίνης 1.[80]

Οι αλληλεπιδράσεις της πρωτεΐνης την οποία κωδικοποιεί το γονίδιο NRG 1 με τον υποδοχέα ERBB4 (υποδοχέας τυροσίνης- πρωτεϊνικής κινάσης) πιστεύεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό εκδήλωσης σχιζοφρένειας. Το σύμπλοκο πρωτεΐνης-υποδοχέα αποτελεί στόχο για αντιψυχωσική θεραπεία. Ακόμη, στους ασθενείς με σχιζοφρένεια εντοπίστηκε αυξημένη έκφραση του IV NRG 1 τύπου στους εγκεφάλους τους. Συνολικά οι ισομορφές της πρωτεΐνης που απομονώθηκαν στον άνθρωπο και στον ποντικό είναι έξι και όπως αναφέρθηκε παραπάνω προέκυψαν με εναλλακτική συρραφή.

Η νευροουλίνη ωστόσο διαθέτει και μία άλλη σημαντική ιδιότητα: μπορεί να ελέγξει τα συμπτώματα παρόμοια του άγχους. Συγκεκριμένα, το αποτέλεσμα αυτό εξήλθε όταν εξετάστηκαν knock-out ποντίκια, μετά την χορήγηση δόσης εξωγενούς νευροουλίνης 1 και βρέθηκε να περιορίστηκε η ανησυχία τους. Έτσι, φαίνεται πως μια θεραπεία που θα στοχεύει στην μείωση του αισθήματος άγχους που βιώνουν και οι σχιζοφρενείς, ενεργώντας στις μεταλλάξεις της πρωτεΐνης που κατ' επέκταση επηρεάζουν την σύνδεσή της με τον υποδοχέα της, αναμένεται να έχει θετικά αποτελέσματα τόσο στους ασθενείς με σχιζοφρένεια, όσο και σε όσους αντιμετωπίζουν διαταραχές άγχους.[81]

Επιπλέον, η NRG 1 είναι γνωστό πως σχετίζεται και με την μυελίνωση των νευραξόνων που ανήκουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η μυελίνωση ή μυελογένεση είναι η παραγωγή της μυελίνης, δηλαδή μιας ουσίας πλούσιας σε λιπίδια, γύρω από τον άξονα των νευρικών κυττάρων. Η διαδικασία γίνεται με δύο τρόπους. Ο πρώτος δεν εξαρτάται από τη δραστηριότητα των νευραξόνων, ενώ ο δεύτερος εξαρτάται από την σύνδεση υποδοχέων NMDA με γλουταμικό άλας. Η νευροουλίνη 1 φαίνεται πως σχετίζεται με την αλλαγή των ολιγοδενδροκυττάρων από τον πρώτο τρόπο στον δεύτερο. Μάλιστα, θεωρείται πως αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα της, τον ERBB4, προάγοντας την παραγωγή μυελίνης στο νευρικό σύστημα και σε περίπτωση που αυτή η σύνδεση διακοπεί, θα σημαίνει και μειωμένη μυελίνωση. Στους ασθενείς με σχιζοφρένεια η μυελίνωση είναι μειωμένη, μαζί με την λευκή ουσία, γεγονός που οδήγησε τους ειδικούς στο συμπέρασμα πως το γονίδιο NRG 1 σχετίζεται άμεσα με την ασθένεια, καθώς πιθανή μετάλλαξη σε αυτό θα οδηγήσει σε παραγωγή παθολογικής πρωτεΐνης που θα επιφέρει μειωμένη μυελίνωση και λευκή ουσία.

Άλλες σημαντικές λειτουργίες της NRG 1 είναι η ιδιότητά της να προστατεύει τον εγκέφαλο από βλάβες που προήλθαν μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο, στην αύξηση της καρδιάς, ο ρόλος του παίζει στην κίνηση, ωρίμανση και επιβίωση των κυττάρων Schwann, που είναι κύτταρα που τυλίγονται γύρω από νευράξονες με σκοπό τον σχηματισμό της θήκης μυελίνης. Τέλος, το γονίδιο NRG 1 θεωρείται πως

είναι γονίδιο που μπορεί να καταστείλει όγκους.

Η νευρογουλίνη ακόμη, απελευθερώνεται από ενδοθηλιακά κύτταρα και δρα ως αυξητικός παράγοντας, απαραίτητος για την ανάπτυξη και την συντήρηση της δομής της καρδιάς. Με την ικανότητα αυτή, η νευρογουλίνη 1 και οι υποδοχείς της, παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Δηλαδή, ανασυνδυασμένη ανθρώπινη νευρογουλίνη 1 μπορεί να αποτελέσει εν δυνάμει μια αποτελεσματική θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

Επιπλέον, βρέθηκε μια μετάλλαξη στο γονίδιο NRG 1 που σχετίζεται άμεσα με την εκδήλωση σχιζοφρένειας, καθώς οδηγεί σε μεταλλαγμένη πρωτεΐνη που με την σειρά της επηρεάζει την έκφραση κυτοκίνης. Ειδικότερα, η μετάλλαξη οδηγεί σε αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου που κωδικοποιεί στην πρωτεΐνη το αμινοξύ λευκίνη αντί της βαλίνης. Η αντικατάσταση αυτή συμβαίνει στην τύπου 3 νευρογουλίνη 1 και ουσιαστικά μειώνεται η ποσότητα του ICD που διασπά η γ-σεκρετάση και έτσι δεν καταστέλλεται η μεταγραφή ορισμένων κυτοκίνων. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη προκάλεσε ελαττωμένη μνήμη σε ποντίκια, γεγονός που καθιστά το γονίδιο NRG 1 σε έναν γενετικό παράγοντα ικανό να προκαλέσει ευαισθησία στην εμφάνιση σχιζοφρένειας.[82]

2.2.4 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ DTNBP 1

Το γονίδιο DTNBP 1 εδράζεται εντός του χρωμοσώματος 6 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη dysbindin-1. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη μεγέθους 40-50kDa και συμμετέχει στον σχηματισμό του συμπλόκου δυστροφίνης, μέσω της δέσμευσής της με α και β -δυστροβεβίνη. Η δυστροφίνη είναι μια ραβδόμορφη πρωτεΐνη του κυτταροπλάσματος που συνδέει τον κυτταρικό σκελετό με το εξωκυττάριο στρώμα. Το σύμπλεγμα της δυστροφίνης βρίσκεται στους σκελετικούς μύες, αλλά και στον νευρικό ιστό του εγκεφάλου. Οι ακριβείς λειτουργίες της dysbindin-1 δεν έχουν γίνει ακόμα γνωστές, ωστόσο από τα όσα είναι μέχρι σήμερα γνωστά και από τη θέση εντοπισμού της φαίνεται πως μια πιθανή γενετική παραλλαγή στο γονίδιο που την κωδικοποιεί, θα μπορούσε εύκολα να προσδώσει ευαισθησία στην εμφάνιση σχιζοφρένειας.[83]

Ο λόγος που παράγεται η παθολογική πρωτεΐνη dysbindin-1 και οδηγεί στην σχιζοφρένεια, πιθανολογείται πως είναι παραλλαγές που συμβαίνουν σε γειτονικό γονίδιο, αλλά το επικρατέστερο σενάριο υποστηρίζει την ύπαρξη μετάλλαξης μέσα στο γονίδιο DTNBP1, που θα επηρεάσει την έκφραση του γονιδίου ή κάποιο λάθος κατά την επεξεργασία του μορίου mRNA που παράγεται μετά την μεταγραφή του γονιδίου.

Ο Talbot και η ομάδα του εξέτασαν την περίπτωση της dysbindin-1 και κατέληξαν σε πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Αρχικά, εντόπισαν στον εγκέφαλο ποσότητες

και των δύο πρωτεϊνών, της dysbindin-1 και της β-δυστροβρεβίνης, αλλά είδαν πως η dysbindin-1 έπαιξε προσυναπτικό ρόλο στον σχηματισμό του ιπποκάμπου, μάλιστα ανεξάρτητου από την δυστροβρεβίνη και του συμπλόκου δυστροφίνης. Ακόμα, ανακάλυψαν πως η dysbindin-1 είναι δυνατό να επηρεάσει την έκφραση και σύνθεση του βασικού μεταφορέα γλουταμικού στον ιππόκαμπο. Τέλος, βρήκαν μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης στις προσυνάψεις του ιπποκάμπου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Εάν μετά από περαιτέρω εξετάσεις, αυτά τα ευρήματα αποδειχθούν βάσιμα, τότε θα σημαίνει πως, τουλάχιστον στον σχηματισμό του ιπποκάμπου, η dysbindin-1, είναι δυνατό να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης της σχιζοφρένειας μέσω μηχανισμών που δεν σχετίζονται με το σύμπλεγμα της δυστροφίνης.

Η πρωτεΐνη dysbindin-1 εκφράζεται ευρέως στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Αυτό που μένει να ανακαλυφθεί είναι αν τα μειωμένα επίπεδά της σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου οδηγούν στη σχιζοφρένεια και αν συνδέεται με το γλουταμικό. Η ομάδα του Tablot αναφέρει διακυμάνσεις στις δυο ισομορφές της πρωτεΐνης που ανακάλυξαν, δηλαδή ισομορφές 40 και 50kDa βρέθηκαν στον εγκεφαλικό φλοιό και στον ιππόκαμπο, ενώ στην παρεγκεφαλίδα υπήρχε μόνο η ισομορφή των 50kDa, γεγονός που προδίδει διαφορές στην έκφραση.

Η σχέση της dysbindin-1 με την σχιζοφρένεια δεν έχει τεκμηριωθεί απόλυτα, αφού δεν είναι ίδια τα στοιχεία σε όλα τα δείγματα που εξετάστηκαν. Ένα ακόμη πρόβλημα είναι πως, από ότι είναι γνωστό, υπάρχει πλήθος διαφορετικών μεταλλάξεων στο γονίδιο που κωδικοποιεί αυτή την πρωτεΐνη και οδηγούν στην σχιζοφρένεια. Για παράδειγμα, σε μελέτη μεταλλαγμένου ποντικού που ήταν ομόζυγο για το μεταλλαγμένο γονίδιο, η πρωτεΐνη δεν εκφράστηκε καθόλου, γιατί έλειπε τμήμα του γονιδίου που την κωδικοποιεί. Σε μία άλλη εργασία, η καταστολή της έκφρασης του γονιδίου DTNBP 1, αύξησε τους υποδοχείς της ντοπαμίνης.

Επιπλέον, μια άλλη μετάλλαξη στο γονίδιο DTNBP 1 προκαλεί το σύνδρομο Hermansky-Pudlak, που επηρεάζει 1 στους 500.000 ανθρώπους παγκοσμίως. Είναι μια διαταραχή που οδηγεί σε ανωμαλία στα αιμοπετάλια, άρα και προβλήματα στην πήξη του αίματος, και σε αλβινισμό, ενώ κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολλειπόμενο τρόπο. Τέλος, στην γνωστή μύγα του ξιδιού ή *Drosophila*, η dysbindin-1, θεωρείται πρωτεΐνη απαραίτητη για την πλαστικότητα.[84]

2.2.5 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ DAOA

Το γονίδιο με την επίσημη ονομασία DAOA, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13 και συγκεκριμένα στην περιοχή 13q34 και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη. Είναι επίσης, γνωστό και με την ονομασία G72 και η πρωτεΐνη που παράγεται από αυτό έχει λάβει το ίδιο όνομα, DAOA ή αλλιώς, ενεργοποιητής οξειδάσης D-αμινοξέων και συναντάται σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού και στους

όργχεις. Το γονίδιο G72 όταν μεταγράφεται μπορεί να δώσει μεγάλο αριθμό συγγενών πρωτεϊνών μέσω της εναλλακτικής συρραφής των εξονίων και η μεγαλύτερη αυτών, αποτελείται από συνολικά 153 αμινοξέα και ονομάζεται LG72. Πρόσφατα, ένα in vivo πείραμα έδειξε ότι αυτή η πρωτεΐνη βρίσκεται αποκλειστικά στα μιτοχόνδρια.[85]

Ο ενεργοποιητής οξειδάσης D-αμινοξέων πήρε το περιγραφικό αυτό όνομά του από την ιδιότητά του τα αλληλεπιδρά με την οξειδάση D-αμινοξέων, ένα ένζυμο του οποίου η έκφραση έχει επίσης σχετιστεί με την σχιζοφρένεια. Άλλες έρευνες υποστηρίζουν ότι προκαλεί και ευαισθησία στη διπολική διαταραχή. Ο διαχωρισμός αυτών των δύο καταστάσεων έγινε επίσημα από τον ψυχίατρο Emil Kraepelin, δηλαδή της πρώιμης άνοιας (αναδιατυπώθηκε από τον Bleuler σαν σχιζοφρένεια, το 1908) και της μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης, που σήμερα είναι γνωστή ως διπολική διαταραχή. Η διχοτόμηση κατά Kraepelin είναι η βάση των νεότερων ψυχιατρικών συστημάτων ταξινόμησης.

Το ένζυμο οξειδάση D-αμινοξέων που αναφέρεται ως DAAO και DAO, κωδικοποιείται από γονίδιο που βρίσκεται στην θέση 12q24. Βασική του λειτουργία είναι η κατάλυση της αντίδρασης οξείδωσης των D αμινοξέων, παράγοντας αμμωνία και υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂). Η όλη διαδικασία επιφέρει πολυάριθμες επιδράσεων κυρίως στον εγκέφαλο. Το DAO παρουσιάζει αυξημένη ενεργότητα στα ουδέτερα D-αμινοξέα, ενώ είναι ανενεργό έναντι των όξινων D-αμινοξέων. Ο κυριότερος στόχος της DAO είναι η D-σερίνη στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η οξειδάση των D-αμινοξέων έχει βρεθεί σε μεγάλο αριθμό ειδών, από ζύμες μέχρι και τον άνθρωπο. Στους μικροοργανισμούς το ένζυμο παίζει κάπως διαφορετικό ρόλο, γιατί φαίνεται πως σε αυτούς διασπά τα D-αμινοξέα για την παραγωγή ενέργειας. Ωστόσο, το ένζυμο δεν εντοπίζεται στα φυτά και στα βακτήρια, τα οποία αντί αυτής χρησιμοποιούν ένα άλλο ένζυμο, την αφυδρογονάση D-αμινοξέων. Στον άνθρωπο τα δύο γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση σχιζοφρένειας διότι εκτιμάται πως μπορούν να επιδράσουν σε γλουταμινεργικούς μηχανισμούς της σχιζοφρένειας. Ακόμα, αντιψυχωσικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της σχιζοφρένειας, όπως η ρισπεριδόνη, είναι αναστολείς του DAAO.

Το DAO όπως αναφέρθηκε και περιγράφει το όνομά του, φυσιολογικά δρα στον εγκέφαλο για την οξείδωση ορισμένων D-αμινοξέων χρησιμοποιώντας μια ειδική περιοχή που καλείται FAD. Το DAO εκφράζεται κυριότερα στον οπίσθιο εγκέφαλο, ενώ ακόμα εξετάζεται η έκφρασή του στον πρόσθιο εγκέφαλο, όπου ακόμα και αν εκφράζεται θεωρείται πως είναι ανενεργό. Το ένζυμο είναι γνωστό πως παράγεται και είναι εξαιρετικά δραστικό σε γλοιακά κύτταρα και πιο συγκεκριμένα σε αστροκύτταρα τύπου 1 και 2 της παρεγκεφαλίδας και η D-σερίνη σε αυτά τα κύτταρα έχει αποδειχτεί πως αυξάνει την δραστηριότητα του υποδοχέα NMDA. Ο NMDA είναι μια πρωτεΐνη-υποδοχέας γλουταμικού και ελέγχει την διέλευση ιόντων και βρίσκεται στα νευρικά κύτταρα.

Πολλά στοιχεία μέχρι τώρα δείχνουν την σχιζοφρένεια σαν μια κατάσταση που προκαλείται από την μη φυσιολογική δραστηριότητα των NMDA υποδοχέων, που αναφέρθηκαν παραπάνω, καθώς επίσης και του γλουταμικού που συνδέεται με αυτούς τους υποδοχείς. Η αυξημένη δράση του ενζύμου DAO παράγει μεγαλύτερη ποσότητα του αμινοξέος D-σερίνη, η οποία στη συνέχεια αυξάνει την δράση του NMDA υποδοχέα στον υποθάλαμο. Μια εξέταση ασθενών με σχιζοφρένεια επιβεβαίωσε την υψηλή δραστηριότητα του υποδοχέα NMDA και έδειξε αυξημένη δραστηριότητα του DAO στην παρεγκεφαλίδα αυτών των ασθενών. Το κατά πόσο η πρωτεΐνη DAO συνδέεται με την εκδήλωση σχιζοφρένειας αναμένεται να συζητηθεί αρκετά στα επόμενα χρόνια, σε αντίθεση με το γονίδιο G72 που κωδικοποιεί τον ενεργοποιητή της, για το οποίο φαίνεται πως προσδίδει γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη της ασθένειας.

Ο Chumakov και οι συνεργάτες του, το 2002, ανακάλυψαν πρώτοι το γονίδιο G72 του χρωμοσώματος 13 και το συνέδεσαν με την σχιζοφρένεια. Η εργασία τους ανέφερε πως το η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο, δεσμεύεται και ενεργοποιεί *in vitro*, το ένζυμο D-αμινοξική οξειδάση (DAO) και έτσι της έδωσαν και το όνομά της (DAOA).

Κάποια χρόνια αργότερα, ερευνητές έφτασαν σε ένα άλλο συμπέρασμα για το πώς σχετίζεται η σχιζοφρένεια με το γνωστό γονίδιο της DAOA, ή αλλιώς G72. Ειδικότερα, η έρευνα είχε ως επίκεντρο την LG72 πρωτεΐνη, που όπως αναφέρθηκε προκύπτει από το γονίδιο G72 με ενναλακτικό μάτισμα και εκφράζεται αποκλειστικά στα μιτοχόνδρια και όχι σε περιοχές του εγκεφάλου όπου εντοπίζεται να αλληλεπιδρά με το ένζυμο DAO. Τούτο σημαίνει πως η LG72 δεν σχετίζεται με την DAO, άρα κάποιος άλλος μηχανισμός πρέπει να εξηγήσει την ασθένεια. Αυτό οδήγησε σε μια νέα ανακάλυψη. Φαίνεται πως η υπερέκφραση της πρωτεΐνης LG72 είναι δυνατό να προκαλέσει μιτοχονδριακό κατακερματισμό σε πολλές κυτταρικές σειρές. Επιπλέον, σε μη ώριμους νευρώνες, η μη ελεγχόμενη έκφραση της πρωτεΐνης οδήγησε σε αυξημένη δενδριτική αρθροποίηση.

Σύμφωνα, λοιπόν με τον Chumakov, βλάβες που επηρεάζουν την έκφραση του γονιδίου G72 θα προκαλούσαν αλλαγές στα ποσά της σερίνης και στη δραστηριότητα του NMDA υποδοχέα, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι η σχιζοφρένεια είναι ασθένεια που επηρεάζεται από το γλουταμινικό. Στις μελέτες που ακολούθησαν επιβεβαιώθηκε η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στο γονίδιο του DAOA και στην σχιζοφρένεια και την διπολική διαταραχή. Η συμβολή του DAO μένει ακόμη ασαφής. Επιπλέον, η αλλαγή που υφίσταται το γονίδιο και οδηγεί στην μετάλλαξη, καθώς και η τελική πρωτεΐνη και οι λειτουργίες της, παραμένουν αδιευκρίνιστες.

Για τον προσδιορισμό της πρωτεΐνης G72, οι ερευνητές προχώρησαν σε υπερέκφραση του γονιδίου σε κύτταρα COS και σε κύτταρα ιππόκαμπου σε αρουραίους. Τα COS είναι κυτταρικές σειρές που μοιάζουν με τις ινοβλάστες που η προέλευσή τους είναι από τον νεφρικό ιστό πιθήκων. Η δομή της πρωτεΐνης LG72 περιέχει πολλές α-έλικες, γεγονός που υποδηλώνει ότι βρίσκεται συνδεδεμένη με

μεμβράνες. Με τις απαραίτητες τεχνικές η LG72, εντοπίστηκε μόνο στο μιτοχονδριακό διαμέρισμα. Η μοναδική περίπτωση κατάργησης αυτού του εντοπισμού, ήταν μετά την διαγραφή των 25 πρώτων αμινοξέων από το αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης.

Τα υψηλά επίπεδα LG72 μπορούν να επηρεάσουν την μορφολογία των μιτοχονδρίων. Χαρακτηριστικά σε πρωτογενείς ιππόκαμπους αρουραίων, η υπερβολική έκφραση της, οδήγησε σε θρυμματισμό του μιτοχονδρίου και παρατηρήθηκε αυξημένη διακλάδωση των δενδριτικών. Οι δενδρίτες μετά από την έκφραση της LG72 περιείχαν μεγαλύτερο αριθμό μιτοχονδρίων και σε αυτήν αποδίδουν οι ερευνητές τον μεγάλο βαθμό διακλάδωσης.

Ωστόσο, η σχέση που μπορεί να υπάρχει ανάμεσα στην LG72 και στην DAO παρέμενε άγνωστη. Για να καλύψουν αυτό το κενό, οι ερευνητές προχώρησαν σε υπερέκφραση και των δύο πρωτεϊνών σε κύτταρα COS. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η DAO βρίσκεται σε υπεροξυσώματα, σε αντίθεση με την LG72 που εντοπίστηκε στα μιτοχόνδρια και δεν εντοπίστηκαν συσσωματώματα των δύο πρωτεϊνών. Ακόμη, δεν βρέθηκε αύξηση δραστηριότητας της DAO μετά την υπερέκφραση της LG72. Άρα πιθανολογείται πως η δραστηριότητα της DAO δεν ρυθμίζεται αποκλειστικά από το γονίδιο G72. Επίσης, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών DAO και G72 όπως παρατηρήθηκαν σε ζυμομύκητες, δεν επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που έβγαλαν οι ερευνητές από τα κύτταρα. Άρα είναι δυνατό η αλληλεπίδραση αυτή να μην συμβαίνει υπό φυσιολογικές συνθήκες.

Τέλος, οι ειδικοί επισημαίνουν πως πρέπει να διερευνηθούν οι πιθανές παραλλαγές στο γονίδιο G72 (ή αλλιώς DAOA) και με ποιόν ακριβώς τρόπο μπορούν να προσδώσουν ευαισθησία την εμφάνιση σχιζοφρένειας αλλά και διπολικής διαταραχής. Εάν η δυσλειτουργία αυτή επιβεβαιωθεί ότι εδράζεται στα μιτοχόνδρια, όπως πιστεύεται από πολλούς, θα ανοίξει το δρόμο για μία νέα και εξαιρετικά ενδιαφέρονσα θεωρία των νευρολογικών νόσων.[86]

2.2.6 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ C4

Το γονίδιο C4 βρίσκεται στα ανθρώπινα χρωμοσώματα στην θέση 6p21.33 (όπου ρ χαρακτηρίζεται ο βραχύς βραχίονας του χρωμοσώματος και αντίθετα q ο μακρύς) και κωδικοποιεί μια κρίσιμη πρωτεΐνη, την C4. Το γονίδιο έχει λάβει και άλλα ονόματα, όπως C4A2, C4A3, C4S, CO4, RG και άλλα. Αυτή η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί ανήκει στην ομάδα των πρωτεϊνών που συνθέτουν το συμπλήρωμα. Ο ρόλος του συμπληρώματος είναι πολύ σημαντικός, καθώς συμμετέχει στο ανοσοποιητικό σύστημα, καταπολεμώντας τις ξένες ουσίες και τις εισβολές επιβλαβών παραγόντων, όπως είναι οι ιοί και τα βακτήρια. Έχουν βρεθεί δύο παραλλαγές στην μεταγραφή του γονιδίου που δίνουν δύο διαφορετικές ισομορφές.

Συνολικά οι πρωτεΐνες που ανήκουν στο συμπλήρωμα είναι εννέα και χαρακτηριστικά έχουν λάβει τις ονομασίες C1, C2, έως και C9.

Η πρωτεΐνη C4 του συμπληρώματος έχει ως βασική λειτουργία την συμμετοχή στην εξάλειψη αρκετών λοιμώξεων. Για τον έλεγχο των επιπέδων της εκτελείται στο εργαστήριο μια σχετικά απλή εξέταση, με την οποία είναι δυνατό να προσδιορισθεί η ποσότητα της πρωτεΐνης που υπάρχει στο αίμα. Χαμηλά επίπεδα της πρωτεΐνης C4, μπορεί να προέλθουν από μια βλάβη της κλασικής οδού του συμπληρώματος (καλείται και ως σύνδρομο ανεπάρκειας της C4A) και γενικά σχετίζονται με αυτοάνοσες καταστάσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, μια αυτοάνοση διαταραχή που περιλαμβάνει πλήθος δυσλειτουργιών και χαρακτηρίζεται από αυξημένη καθίζηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και σχηματισμό κυττάρων LE στο αίμα του ασθενών και στο μυελό των οστών τους.

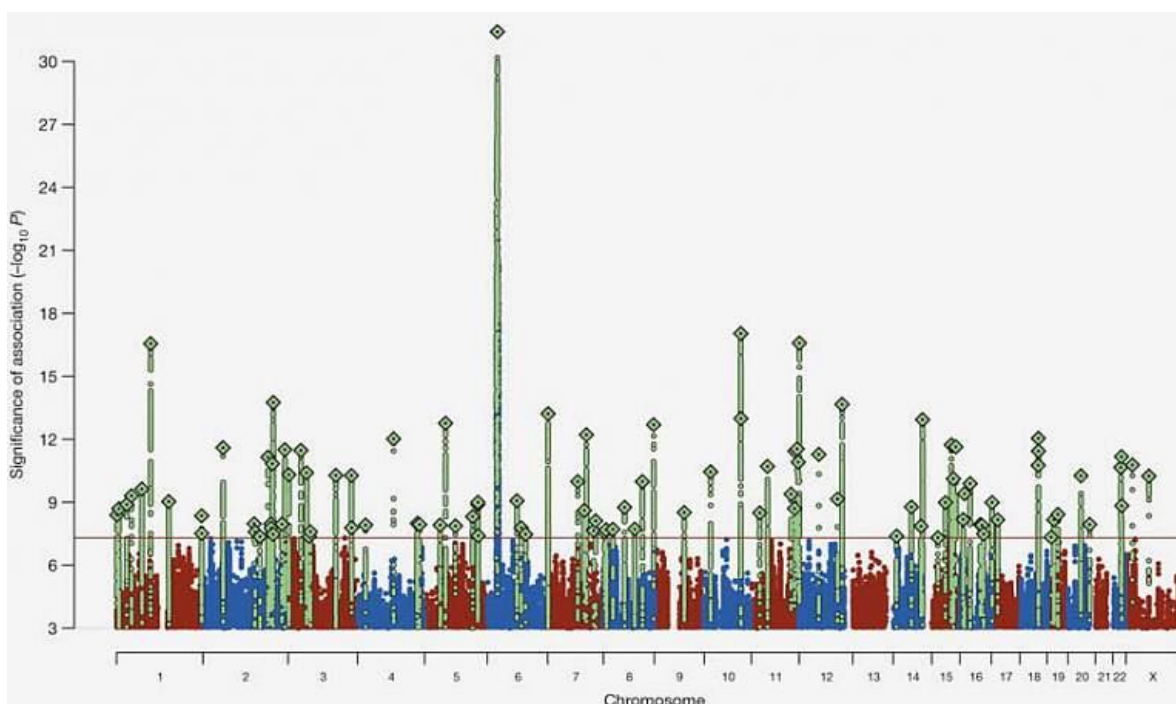
Σε μελέτες που διεξήχθησαν τα τελευταία χρόνια, η περιοχή του χρωμοσώματος 6 όπου εδράζεται το γονίδιο C4 θεωρείται ως αυτή με την μεγαλύτερη μέχρι τώρα γενετική επίδραση στην σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα, αλλαγές στο γονίδιο διαπιστώθηκε από τους ειδικούς, πως προκαλεί συναπτικό «κλάδεμα» στον εγκέφαλο των εφήβων που δεν βρίσκεται σε πλήρη ωρίμανση. Δηλαδή, στα άτομα που βρέθηκε το γονίδιο να είναι πιο ενεργό, παρατηρούνται λιγότερες συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων στον εγκέφαλο ή αλλιώς λιγότερες συνάψεις. Άρα, με αυτή τη λογική, αυξημένη ενεργότητα αυτού του γονιδίου σημαίνει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας.

Πώς όμως γίνονται οι συνάψεις και το «κλάδεμα» στον ανθρώπινο εγκέφαλο; Είναι σκόπιμο σε αυτό το σημείο να αναλυθεί ο ρόλος και οι λειτουργίες τους. Ο εγκέφαλος είναι ένα εντυπωσιακό όργανο του ανθρώπινου οργανισμού. Ο χώρος του, όμως μπορεί να θεωρηθεί κάπως περιορισμένος, επομένως είναι απαραίτητο στον εγκέφαλο να δημιουργείται συνεχώς ο απαιτούμενος χώρος για να αποθηκευτούν οι νέες πληροφορίες. Είναι γνωστό πως όσο περισσότερο χρησιμοποιούνται κάποιοι νευρικοί οδοί, οι συνάψεις μεταξύ των νευρώνων αυτών γίνονται ισχυρότεροι. Απλούστερα, αυτό διατυπώνεται στη φράση που λέγεται στην καθημερινότητα «η εξάσκηση τελειοποιεί το αποτέλεσμα». Βέβαια, σήμερα είναι γνωστό πως εξίσου σημαντικό (αν όχι σημαντικότερο) είναι να δημιουργηθεί χώρος, με το σπάσιμο των νευρικών συνάψεων που ελέγχουν πράγματα που δεν είναι πλέον χρήσιμα για τον άνθρωπο.

Όλη η παραπάνω διαδικασία καλείται συναπτικό «κλάδεμα» και γίνεται με την αρωγή νευρογλοιακών και μικρογλοιακών κυττάρων. Οι συνδέσεις που προορίζονται για καταστροφή σημαίνονται από πρωτεΐνες (για παράδειγμα από την C1q) και στη συνέχεια τα υπεύθυνα κύτταρα κλαδεύουν την μαρκαρισμένη σύναψη.

Το γονίδιο του συστατικού του συμπληρώματος, βρίσκεται στο πιο ψηλό "σκαλί" συγκρινόμενο με περισσότερες από 100 χρωμοσωμικές περιοχές που φιλοξενούν

γονίδια που έχουν την ίδια ικανότητα, δηλαδή να αυξάνουν δραματικά τον κίνδυνο για την εμφάνιση της σχιζοφρένειας, όπως φαίνεται στην γραφική παράσταση παρακάτω. Η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται πλέον ως μια κληρονομική ασθένεια, αλλά ο μηχανισμός με τον οποίο τα γονίδια λειτουργούν για να αυξήσουν τον κίνδυνο για την εκδήλωσή της, έχει αποδειχθεί πού δύσκολο έργο και μεγάλη πρόκληση για τους σύγχρονους ερευνητές.



Εικόνα 21: Το γονίδιο C4 βρίσκεται ψηλότερα ανάμεσα στα γονίδια που σχετίζονται με την σχιζοφρένεια. (Πηγή: Psychiatric Genomics Consortium, από το site: www.nih.gov)

Ο επιστήμονας Steve McCarroll από την σχολή Ιατρικής του Χάρβαρντ και η ομάδα του, εξέτασαν στοιχεία από την ανάλυση του γονιδιώματος περίπου 65.000 ατόμων, 700 δειγμάτων από μεταθανάτιους εγκέφαλους και με την βοήθεια της γενετικής μηχανικής σε ποντικούς, για να αποκαλύψουν τα μυστικά της συγκεκριμένης θέσης του χρωμοσώματος σχετικά με την σχιζοφρένεια. Διαπίστωσαν πως το γονίδιο C4 δίνει αρκετά στοιχεία που θα μπορούσαν να ευθύνονται για τουλάχιστον κάποιες περιπτώσεις της νόσου. Ο McCarroll χαρακτηρίζει την βιολογία της σχιζοφρένειας σαν ένα μαύρο κουτί, κυρίως επειδή η διαταραχή δεν είναι δυνατό να εξεταστεί λαμβάνοντας ως μοντέλα κύτταρα ή ζώα. Επιπλέον, υποστηρίζει πως πρέπει να γίνει κατανοητό πως επηρεάζουν οι γενετικοί παράγοντες, ώστε να ανοίξει αυτό το κουτί και άρα να γίνουν γνωστοί οι βιολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν την ασθένεια.

Σε πρόσφατες αναλύσεις που έγιναν, βρέθηκε πως τμήμα του χρωμοσώματος 6

που περιέχει πολλά γονίδια, από τα οποία κάποια συμμετέχουν στην ανοσολογική λειτουργία, δίνει σημαντικά σήματα σχετικά με την σχιζοφρένεια, παρόλο που δεν βρέθηκαν ειδικές παραλλαγές των γονιδίων που να συνδέονται με την ασθένεια. Έτσι, η έρευνα έπρεπε να προχωρήσει βαθύτερα.

Είναι πολύ σύνηθες οι άνθρωποι να έχουν διαφορετικό αριθμό αντιγράφων αυτού του γονιδίου ακόμα και διαφορετική αλληλουχία DNA μέσα στο γονίδιο με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η έκφραση και η λειτουργία του γονιδίου. Σε αυτά τα στοιχεία επικεντρώθηκαν οι ερευνητές και ανακάλυψαν πως παραλλαγές στη δομή του γονιδίου προκαλούν αλλαγές στην έκφρασή του στον εγκέφαλο. Η μια παραλλαγή οδηγούσε σε έκφραση της μορφής C4A και αύξανε την εμφάνιση της σχιζοφρένειας. Ακόμη, όσο περισσότερο εκφραζόταν το C4, τόσο περισσότερες και οι πιθανότητες να αναπτύξει το άτομο σχιζοφρένεια.

Με τις κατάλληλες τεχνικές αποκαλύφθηκε μια νέα λειτουργία της πρωτεΐνης C4 που εξηγεί και την συσχέτισή της με την σχιζοφρένεια. Η C4 ανήκει και αυτή στις πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο συναπτικό «κλάδεμα» που αναφέρθηκε παραπάνω. Συγκεκριμένα, κατέχει έναν κρίσιμο ρόλο. Στα πρώιμα στάδια ωρίμανσης του εγκεφάλου, η πρωτεΐνη C4 είναι υπεύθυνη για την σήμανση μιας σύναψης που πρόκειται να εξαλειφθεί, τοποθετώντας σε αυτήν την πρωτεΐνη C3. Ακόμη και σε αυτή την περίπτωση, όσο περισσότερη C4 παράγεται, τόσο περισσότερες θα είναι οι συνάψεις που θα καταστραφούν. Στον άνθρωπο, το «κλάδεμα» αυτό γίνεται κατά την περίοδο της ανάπτυξης, μέχρι περίπου το τέλος της εφηβείας ή έναρξη της ενηλικίωσης. Αυτές είναι και οι ηλικίες που κάνουν την εμφάνισή τους τα πρώτα συμπτώματα της σχιζοφρένειας.

Γνωρίζοντας όλα τα παραπάνω μελλοντικές θεραπείες θα έχουν ως στόχο την εξουδετέρωση της ανεξέλεγκτης πρωτεΐνης C4 που προκαλεί το υπερβολικό «κλάδεμα» των συνάψεων. Έτσι, μια κατάσταση που θα εξελισσόταν σε ψύχωση, μπορεί να ακόμα και να προληφθεί.[87]

2.2.7 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ AKT1

Το γονίδιο AKT1 στην χρωμοσωμική περιοχή 14q32 και κωδικοποιεί το ένζυμο σερίνη/θρεονίνη- πρωτεϊνική κινάση ή αλλιώς AKT1 πρωτεΐνη και ανήκει στην οικογένεια AKT κινασών σερίνης/θρεονίνης που περιέχουν στη δομή τους SH2 πρωτεϊνικές περιοχές. Επίσης, αναφέρεται και με την ονομασία PKB.

Η πρωτεΐνη AKT (σήμερα ονομάζεται AKT1) βρέθηκε αρχικά σε έναν ρετροϊό, τον AKT8 και αναγνωρίστηκε σαν ογκογονίδιο του ιού.[88] Ο ιός AKT8 απομονώθηκε από κύτταρα θυμώματος, δηλαδή από έναν όγκο που δημιουργείται από τα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου αδένου. Ο όγκος μπορεί να είναι είτε κακοήθης ή καλοήθης. Το γονίδιο βρέθηκε σε ποντικούς που είχαν προσβληθεί και με την

χρήση κατάλληλων κλώνων ταυτοποιήθηκαν και η AKT1 και AKT2 πρωτεΐνες. Αργότερα, το 2011 εντοπίστηκε μια μετάλλαξη στο γονίδιο AKT1 και λόγω της παθολογικής πρωτεΐνης συνδέθηκε με την εμφάνιση του συνδρόμου του Πρωτέα (σύνδρομο Proteus ή PS), μια σπάνια διαταραχή, άγνωστης αιτιολογίας, με χαρακτηριστικό της δυσμορφίες και ανεξέλεγκτη ανάπτυξη ιστών. [89]

Το όνομα AKT σημαίνει κατά γράμμα μετασχηματισμός του AK. Η ονομασία αυτή δόθηκε το 1928, όταν ο J. Furth μελετούσε ποντικούς που είχαν θυμώματα. Τότε ξεχώρισε τρεις κατηγορίες και τις ονόμασε A, R και S. Οι ποντικοί που χαρακτηρίστηκαν ως A παρουσίαζαν πολλούς καρκίνους, τους οποίους ξεχώρισε με ένα επιπλέον γράμμα (για παράδειγμα Aa, Ab, Ac, κ.λπ.) και έτσι προέκυψε το στέλεχος Ak ποντικών. Το γράμμα “t” δηλώνει τον μετασχηματισμό.

Όπως όλες η κινάσες, έτσι και η AKT1 καταλύει μια αντίδραση φωσφορυλίωσης. Ενεργοποιείται από έναν παράγοντα ανάπτυξης ο οποίος προέρχεται από τα αιμοπετάλια. Η ενεργοποίηση είναι εξειδικευμένη και παύει όταν η πρωτεϊνική περιοχή της AKT1 υποστεί μετάλλαξη. Στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα αυτή η πρωτεΐνη κατέχει ένα σημαντικό ρόλο για την νευρωνική επιβίωση. Η κινάση σερίνης/θρεονίνης έχει την ικανότητα να φωσφορυλιώνει και στη συνέχεια να απενεργοποιεί πρωτεΐνες που συμμετέχουν στον μηχανισμό του κυτταρικού θανάτου (απόπτωση). Η AKT1 επίσης, βρέθηκε ότι είναι απαραίτητη για την μεταφορά σημάτων που προωθούν την ανάπτυξη, όπως αποδείχθηκε μετά από μελέτη ποντικών, στα οποία δεν εκφραζόταν η AKT1 και είχαν μειωμένη σωματική μάζα κατά περίπου 25%. Τα ίδια ποντίκια χωρίς την έκφραση της πρωτεΐνης, ανέπτυξαν ανθεκτικότητα στον καρκίνο. Ακόμη, βρέθηκε πως ένας πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου (SNP) στο γονίδιο οδηγεί στο σύνδρομο Proteus που αναφέρθηκε παραπάνω.

Τα τελευταία χρόνια έγιναν πολλές μελέτες για να βρεθεί η συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου AKT1 και της σχιζοφρένειας. Ειδικότερα σε μία από αυτές οι ερευνητές σύγκριναν πέντε νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) σχιζοφρενικών και υγιών ατόμων του ίδιου πληθυσμού και ανέλυσαν τα αποτελέσματά τους βασίζόμενοι στο φύλο, την ηλικία του ασθενούς, την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων της ασθένειας και την απόκριση των ασθενών στην αντιψυχωσική αγωγή. Στο τέλος της έρευνάς τους, εντόπισαν πέντε SNPs που σχετίζονται με την σχιζοφρένεια ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία. Δεν βρήκαν όμως, συσχέτιση μεταξύ των SNPs και της απόκρισης στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία, τόσο με τα τυπικά, όσο και με τα άτυπα αντιψυχωσικά.

Σε άλλη έρευνα, παραλλαγές του γονιδίου βρέθηκαν να ευθύνονται για την σχιζοφρένεια και την διπολική ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή. Μετά την σύγκριση των αλληλουχιών υγιών και ασθενών με οποιαδήποτε από τις διαταραχές που προαναφέρθηκαν, βρέθηκαν παραλλαγές που σχετίζονται και με τις τρεις. Έτσι, βγήκε το συμπέρασμα πως οι παραλλαγές στο γονίδιο αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών συμπτωμάτων, πιθανότατα λόγω μειωμένων επιπέδων της πρωτεΐνης, είτε λόγω των μειωμένων φωσφορυλίωσεων που πραγματοποιούνται στην

οδό.

Επιπλέον, διαπιστώθηκε πως άτομα που φέρουν τις συγκεκριμένες παραλλαγές στο γονίδιο AKT1 έχουν πολλαπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν σχιζοφρένεια εάν κάνουν χρήση κάνναβης. Τα ποσοστά είναι ανάλογα των παραλλαγών που φέρει ο χρήστης. Δηλαδή, ένα χρήστης κάνναβης που φέρει δύο παραλλαγές έχει μεγαλύτερη ευαισθησία συγκριτικά με έναν χρήστη που έχει μόνο μία. Από την άλλη πλευρά σε ένα χρήστη κάνναβης με παραλλαγές του γονιδίου, ο κίνδυνος αυξάνεται δραματικά συγκριτικά με έναν μη χρήστη που φέρει ακριβώς τις ίδιες παραλλαγές και εμφανίζει ελάχιστη ευαισθησία στην σχιζοφρένεια. Επιβεβαιώνεται λοιπόν, πόσο σημαντικό ρόλο παίζουν και οι εξωγενείς παράγοντες, όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη παράγραφο.[90] [91]

2.2.8 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ RGS4

Το γονίδιο RGS4 βρίσκεται στον μακρύ βραχίονα του πρώτου χρωμοσώματος, στη θέση 1q23.3. Το γονίδιο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη με το όνομα RGP4, η οποία ρυθμίζει τη σηματοδότηση της G πρωτεΐνης. Τα μέλη που ανήκουν σε αυτή την οικογένεια δρουν σαν GTPάσες.[92] Οι GTPάσες είναι ένζυμα που λειτουργούν σαν μοριακοί διακόπτες στο εσωτερικό των κυττάρων και συμμετέχουν στην μετάδοση σημάτων. Συγκεκριμένα, καταλύουν την αντίδραση υδρόλυσης της τριφωσφορικής γουανοσίνης σε διφωσφορική γουανοσίνη. Έτσι και οι RGS πρωτεΐνες έχουν την ικανότητα να απενεργοποιούν υπομονάδες των G πρωτεϊνών, μετατρέποντάς τες στην GDP ανενεργή μορφή τους. Όλες οι RGS πρωτεΐνες έχουν στο μόριο τους μια διατηρημένη αλληλουχία, δηλαδή μια κοινή αλληλουχία, 120 αμινοξέων, που είναι γνωστή ως RGS περιοχή. Η RGP4 πρωτεΐνη βρέθηκε πως έχει 37% ομολογία με την RGS1 και 97% ομολογία με την αντίστοιχη RGS4 του αρουραίου. Η πρωτεΐνη ρυθμίζει αρνητικά, απενεργοποιώντας πρωτεΐνες και εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων.[93]

Από κλινικής σημασίας, η RGS4 πρωτεΐνη είναι μία από τις τρεις πρωτεΐνες τις οικογένειάς της, που συμμετέχουν στην σηματοδότηση ενός υποδοχέα οπιοειδών και έχει βρεθεί πως συμβάλλει στην ανάπτυξη ανοτοχής σε οπιοειδή φάρμακα, ουσίες που δρουν σαν ισχυρά αναλγητικά και μοιάζουν πολύ με την μορφίνη.

Αναφορικά με την σχιζοφρένεια, αρκετοί είναι αυτοί που πιστεύουν πως το συγκεκριμένο γονίδιο επηρεάζει την εκδήλωσή της, ενώ ορισμένες μελέτες έχουν αποτύχει στο να εντοπίσουν την συσχέτισή μεταξύ τους. Ειδικότερα, μια μελέτη επαλήθευσε την συσχέτιση τριών SNPs του γονιδίου RGS4, των 4,7 και 18 με την ασθένεια. Επιπλέον, διαπιστώθηκε πως η έκφραση της πρωτεΐνης ρυθμίζεται διαφορετικά στους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Αυτό είναι ακόμα ένα στοιχείο που οδηγεί σε περαιτέρω εξέταση του γονιδίου. Με την εξέταση απλοτύπων βρέθηκε ένας

απλότυπος, ο GGG για τα SNP1,4 και 18 που σχετίστηκε με την σχιζοφρένεια, μιας αφθονούσε σε ποσότητα σε οικογένειες με ιστορικό σχιζοφρένειας από την Ιρλανδία.[94]

2.2.9 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ GAD1

Το γονίδιο GAD1 βρίσκεται στο ανθρώπινο γονιδίωμα, στη χρωμοσωμική θέση 2q31.1.[95] Η αποκαρβοξυλάση γλουταμικού 1 (GAD1) και η αποκαρβοξυλάση γλουταμικού 2 (GAD2) αποτελούν τις ισομορφές του GAD με διαφορετικά μοριακά βάρη, 67kD και 65kD αντίστοιχα. Το ένζυμο GAD, όπως μαρτυρά και το όνομά του, καταλύει την αντίδραση αποκαρβοξυλίωσης του γλουταμικού σε GABA και διοξειδίο του άνθρακα (CO₂). Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, γνωστό ως GABA, είναι ο κυριότερος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής και για αυτό διερευνάται στενά ο ρόλος που μπορεί να παίζει στην ανάπτυξη της σχιζοφρένειας.[96]

Παθολογικός ρόλος του γονιδίου GAD1, εκτός από την σχιζοφρένεια, έχει σχετιστεί και με το πάγκρεας για την ανάπτυξη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη και θεωρείται πως συμμετέχει, με άγνωστο μέχρι τώρα τρόπο, στο σύνδρομο του δύσκαμπτου ανθρώπου, μια ασυνήθιστη νευρολογική διαταραχή που έχει ως βασικό χαρακτηριστικό την δυσκαμψία.

Το γονίδιο της καρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος 1 (GAD1), με εναλλακτικό μάτισμα δίδει δύο mRNA μετάγραφα, τα GAD67 και GAD25, από τα οποία το πρώτο βρέθηκε ότι εκφράζεται λιγότερο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, συγκριτικά με μη πάσχοντες, ενώ το δεύτερο βρέθηκε πως εκφράζεται στο έμβρυο. Σε έρευνα που διεξήχθη, προσδιορίστηκαν με PCR τα επίπεδα των GAD67 και GAD25 mRNAs στο αίμα ατόμων με ψύχωση και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα επίπεδά τους, σε υγιείς ανθρώπους.

Στη σχιζοφρένεια έχουν ανακαλυφθεί αλλαγές στην GABAενεργική ανασταλτική νευροδιαβίβαση. Η ισομορφή GAD67, όπως αναφέρθηκε, συμμετέχει στην σύνθεση του GABA. Η GAD67 εντοπίζεται σε εγκεφαλικές περιοχές και ειδικότερα στον ιππόκαμπο και στον προμετωπιαίο φλοιό. Από την εμβρυική ηλικία μέχρι και τα πρώτα δέκα έτη της ζωής η έκφρασή της είναι αυξημένη. Οποιαδήποτε αλλαγή που είναι ικανή να επηρεάσει την GAD67, θα έχει αντίκτυπο στη σύνθεση και άρα στα επίπεδα του GABA. Ειδικοί εξέτασαν τα επίπεδα του GABA σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, τα οποία βρέθηκαν μειωμένα, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τα διαγνωστικά προβλήματα που παρατηρούνται στην ασθένεια. Η θεωρία αυτή επίσης, επιβεβαιώθηκε από την εξέταση μεταθανάτιων εγκεφάλων πασχόντων, όπου και εκεί τα επίπεδα της GAD67 βρέθηκαν μειωμένα.

Το άλλο μετάγραφο, το GAD25, που προήλθε μέσω της εναλλακτικής συρραφής των εξονίων, εκφράζεται στον εγκέφαλο του εμβρύου και στον εγκέφαλο ενήλικων

ποντικών. Από τις περιοχές όπου εντοπίστηκε, βρέθηκαν και οι λειτουργίες της που περιλαμβάνουν την ανάπτυξη των νευροβλαστών, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη συναπτική πλαστικότητα. Εφόσον είναι γνωστό πως οι δύο ισομορφές μαζί συνθέτουν GABA, ο λόγος GAD25/GAD67 μπορεί να δώσει πληροφορίες για την λειτουργία του GABA. Στους υγιείς ανθρώπους, ο λόγος GAD25/GAD67 μειώνεται για ένα χρονικό διάστημα που ξεκινά από το εμβρυικό στάδιο και ολοκληρώνεται περίπου στην πρώτη δεκαετία και έπειτα παραμένει σταθερός σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Αντίθετα, στους ενήλικες με σχιζοφρένεια ο λόγος αυτός αυξήθηκε στον υπόκαμπο του εγκεφάλου, δείχνοντας μια ανώριμη κατάσταση του GABA.

Για την καλύτερη διερεύνηση των παραπάνω θα ήταν σκόπιμο να ληφθούν και να εξεταστούν δείγματα ιστών εγκεφάλου από ζωντανά άτομα, ώστε να μελετηθεί το σύστημα GABA, πράγμα που θεωρείται σχεδόν αδύνατο, γι' αυτό και γίνετε προσπάθεια αντικατάστασης, λαμβάνοντας ως δείγμα αίμα από τις εγκεφαλικές περιοχές.

Στα αποτελέσματα της μελέτης του περιφερικού αίματος βρέθηκαν τρεις μοναδικοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί στην ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου GAD1 που οδηγούσαν σε μειωμένη έκφρασή του και συνδέθηκε με αυξημένη ευαισθησία στην σχιζοφρένεια. Επιπλέον, αύξηση του λόγου GAD25/GAD67 σχετίστηκε με ένα SNP, έχοντας ως αποτέλεσμα ανώριμη κατάσταση GABA. Τέλος, αυξημένα επίπεδα της GAD25 στο αίμα ασθενών βρέθηκε πως αυξάνει το βάρος των αρνητικών συμπτωμάτων.[97]

2.2.10 ΑΛΛΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί πολλά γονίδια για την ανάπτυξη της σχιζοφρένειας. Ορισμένα από αυτά βρέθηκαν όντως ένοχα και αναλύθηκαν παραπάνω, αντίθετα για κάποια άλλα δεν έχουν βρεθεί οι μηχανισμοί που μπορεί να δρουν ώστε να συμμετέχουν στην ευαισθησία στην σχιζοφρένεια. Μερικά από αυτά θα αναφερθούν στις επόμενες παραγράφους.

Ένα από αυτά τα γονίδια που παρουσιάζουν μικρή συσχέτιση με την σχιζοφρένεια είναι ένα γονίδιο στο έκτο χρωμόσωμα, το NOTCH4, το οποίο κωδικοποιεί στον άνθρωπο την πρωτεΐνη εγκοπή 4 ή αλλιώς το νευρογενές ομόλογο εγκοπής τύπου 4. Για το γονίδιο έχει παρατηρηθεί και μια άλλη πρωτεΐνη που προκύπτει με εναλλακτικό μάτισμα, αλλά δεν έχει βρεθεί ακόμη ο βιολογικός της ρόλος.

Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο ανήκει στην οικογένεια των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών Notch, που μεταξύ τους έχουν κοινά δομικά χαρακτηριστικά. Σε αυτά περιλαμβάνονται μια εξωκυτταρική πρωτεϊνική περιοχή με διατηρημένη αλληλουχία αμινοξέων και μια ενδοκυτταρική περιοχή που έχει πολλούς

διαφορετικούς τομείς.

Οι πρωτεΐνες της οικογένειας Notch είναι υπεύθυνες για τον έλεγχο ορισμένων αποφάσεων κρίσιμων για τα κύτταρα. Η οδός σηματοδότησης φαίνεται πως διατηρήθηκε μέσα στα χρόνια της εξέλιξης, διότι ρυθμίζει αποτελεσματικά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων. Η εγκοπή 4 βρέθηκε και στη φρουτόμυγα *Drosophila melanogaster*, όπου μέσω αλληλεπιδράσεων σχηματίζει μια οδό σηματοδότησης μέσα στα κύτταρα, προωθώντας έτσι την ανάπτυξη. Παρόμοια λειτουργία επιτελείται και στον άνθρωπο, χωρίς να έχουν ακόμα βρεθεί ποιες είναι ακριβώς οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της πρωτεΐνης εγκοπής και των μορίων που προσδένει. Η εγκοπή εντοπίστηκε πως διασπάται στο σύστημα Golgi και στη συνέχεια παρουσιάζεται σαν διμερές στην επιφάνεια του κυττάρου. Τέλος, διαπιστώθηκε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των νεφρών, των αγγείων και του ήπατος.

Στο γονίδιο NOTCH4 έχουν βρεθεί μεταλλάξεις που οδηγούν στην κωδικοποίηση παθολογικής πρωτεΐνης, όμως έχουν σχετιστεί με ελάχιστα περιστατικά ανάπτυξης της σχιζοφρένειας.[98]

Πρόσφατες μελέτες παρουσίασαν ένα ακόμη ύποπτο γονίδιο για την σχιζοφρένεια, μεταλλάξεις του οποίου λέγεται χαρακτηριστικά πως είναι ικανές να πολλαπλασιάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της ασθένειας. Το γονίδιο αυτό καλείται SETD1A και στον άνθρωπο κωδικοποιεί ένα από τα ένζυμα μεθυλοτρανσφεράση ιστονών. Τούτα τα ένζυμα καταλύουν την αντίδραση μεταφοράς και προσθήκης μεθυλομάδων σε υπολείματα αμινοξέων των ιστονών. Τα αμινοξέα αυτά, είναι κυρίως λυσίνη και αργινίνη των ιστονών H3 και H4. Η διαδικασία μεθυλίωσης των ιστονών είναι μια από τις σημαντικότερες στα ευκαρυωτικά κύτταρα, αφού τροποποιεί τις ιστόνες οδηγώντας σε τροποποίηση της χρωματίνης. Χρωματίνη καλείται το σύμπλοκο του DNA με τις ιστόνες και η τροποποίησή της καθορίζει την έκφραση των γονιδίων. Η χρωματίνη χωρίζεται σε ευχρωματίνη που δεν είναι συμπαγής και περιέχει γονίδια που εκφράζονται και σε ετεροχρωματίνη που είναι αρκετά συμπαγής και δεν αφήνει τις πρωτεΐνες να προσδεθούν σε αυτό το τμήμα του DNA, που είναι πολύ συμπυκνωμένο, με αποτέλεσμα τα γονίδια αυτά να μην μεταγράφονται, ούτε να μεταφράζονται σε πρωτεΐνες.[99]

Μια ομάδα ερευνητών, εξέτασε το γονιδίωμα περίπου 5000 ασθενών με σχιζοφρένεια και βρήκε παραλλαγές στο γονίδιο SETD1A που δεν βρέθηκαν σε κανέναν από τους υγιείς εθελοντές που έλαβαν επίσης μέρος στην μελέτη αυτή. Οι παραλλαγές εντοπίστηκαν σε περίπου 2 στους 1000 ασθενείς με σχιζοφρένεια που εξετάστηκαν.

Χαρακτηριστικά ειπώθηκε πως οι ποικιλομορφίες που εντοπίστηκαν μετά από πολλές μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς της Ευρώπης, είναι ικανές να αυξήσουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της σχιζοφρένειας κατά 35 φορές! Αυτό είναι ένα ακόμη στοιχείο για την διαλεύκανση της βιολογίας της σχιζοφρένειας.

Επιπλέον, οι παραλλαγές που εντοπίστηκαν στο γονίδιο SETD1A στους σχιζοφρενείς, βρέθηκε πως είναι υπεύθυνες και για άλλες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της νοητικής υστέρησης, γεγονός που μαρτυρά πως η σχιζοφρένεια και αυτές οι διαταραχές χρησιμοποιούν κοινούς βιολογικούς μηχανισμούς.

Ο επικεφαλής αυτής της έρευνας και η ομάδα του, πιστεύουν πως η συνεργασία γονιδίων ευθύνεται για την ασθένεια και είναι εξαιρετικά δύσκολο να καθοριστεί η δράση καθενός γονιδίου ξεχωριστά. Ωστόσο, τα μέχρι τώρα στοιχεία είναι πολύ ενθαρρυντικά για την εύρεση της ακριβέστερης αιτίας της νόσου, με στόχο βέβαια να οδηγήσει στην αποτελεσματική θεραπεία και όχι απλά στον περιορισμό των συμπτωμάτων όπως γίνεται μέχρι σήμερα.[100]

Τέλος, ένα γονίδιο για το οποίο δεν είναι γνωστά ακόμη πολλά στοιχεία είναι το hSKCa3 που βρίσκεται στην στο χρωμόσωμα 22 και υποστηρίζεται πως οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας. Παλαιότερες μελέτες ενοχοποιούσαν την περιοχή αυτή του χρωμοσώματος. Το hSKCA3 φαίνεται πως κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που δρα σαν αγωγός ιόντων καλίου και μπορεί να δράσει σαν διακόπτης σε σήματα που προέρχονται από τους υποδοχείς NMDA. Το γονίδιο περιέχει μια χαρακτηριστική περιοχή με επανάληψη της αλληλουχίας CAG, η οποία θεωρείται ύποπτη και είναι παρόμοια με αυτή στο γονίδιο που προκαλεί την νόσο του Huntington.[101]

2.3 ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Για την σχιζοφρένεια έχει ενοχοποιηθεί τόσο γονίδια, όσο και ορισμένοι νευροδιαβιβαστές. Κυριότερος αυτών είναι η ντοπαμίνη, ενώ με το πέρασμα των ετών γεννήθηκε το ενδιαφέρον και για τους άλλους.

Η συμμετοχή πολλών νευροδιαβιβαστών θεωρείται απολύτως λογική, εάν αναλογιστεί κανείς ότι στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ο κάθε νευρώνας περιέχει πλήθος διαφορετικών υποδοχέων. Επιπλέον, η κλινική πολυμορφία της ασθένειας πιστεύεται πως οφείλεται στην ικανότητα αλληλεπίδρασης διαφορετικών νευροδιαβιβαστικών συστημάτων. Άλλοι νευροδιαβιβαστές που ακολουθούν την ντοπαμίνη είναι η σεροτονίνη, η νορεπινεφρίνη και ορισμένα αμινοξέα.

Η σχιζοφρένεια πιστεύεται πως είναι αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων **ντοπαμίνης** που χαρακτηριστικά πλημμυρίζουν τον εγκέφαλο. Η υπόθεση αυτή στηρίχθηκε στα εξής τρία σημεία:

1. Ορισμένα φάρμακα που μπορούσαν να αυξήσουν τα ποσοστά της ντοπαμίνης, βρέθηκε πως προκαλούσαν ψύχωση, παρόμοια δε με την σχιζοφρένεια παρανοϊκού τύπου.[102]

2. Τα περισσότερα αντιψυχωτικά φάρμακα που χορηγούνται ευρέως για την θεραπεία της σχιζοφρένειας, έχουν την ιδιότητα να ανταγωνίζονται τους υποδοχείς της ντοπαμίνης.[102]
3. Οι D2 υποδοχείς της ντοπαμίνης βρέθηκαν αυξημένοι σε περιοχές του εγκεφάλου σχιζοφρενών ατόμων που εξετάστηκαν μεταθανάτια. Η ίδια παρατήρηση έγινε και στην εξέταση με PET ασθενών πριν αρχίσουν την λήψη φαρμάκων. Άρα η αύξηση ήταν προγενέστερη και όχι παρενέργεια των φαρμάκων.[103]

Η ντοπαμίνη για να δράσει συνδέεται με τους κατάλληλους υποδοχείς στους νευρώνες. Οι υποδοχείς που αναφέρονται μέχρι τώρα είναι οι D1, D2, D3, D4 και D5. Έως τώρα έχει αναγνωριστεί η σημασία δυο υποδοχέων, των D1 και D2, αναφορικά με την παθολογία των ψυχικών διαταραχών και συγκεκριμένα και της σχιζοφρένειας.

Αρχικά, η υπόθεση της ντοπαμίνης υποστήριζε πως στους ασθενείς με σχιζοφρένεια υπάρχει μη φυσιολογικός αυξημένος αριθμός D2 υποδοχέων ντοπαμίνης. Έτσι, η ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση είναι αυξημένη λόγω του αριθμού των D2 υποδοχέων στο μεταιχμιακό σύστημα. Σε αυτό αποδίδονται τα θετικά αποτελέσματα, όπως οι ψευδαισθήσεις, οι παρανοϊκές ιδέες και η αποχή από την πραγματικότητα.[104]

Στην αρχική υπόθεση προστίθενται συνεχώς νέα στοιχεία. Υπήρξε έντονος προβληματισμός για το αν και με ποιο τρόπο μπορεί να συμμετέχει ο D1 υποδοχέας στην ασθένεια. Εντοπίστηκε, λοιπόν, υποδιέγερση των D1 υποδοχέων που υποδήλωνε μειωμένη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στον προμετωπιαίο φλοιό του εγκεφάλου των ασθενών. Στο ανθρώπινο είδος ο μετωπιαίος φλοιός είναι αρκετά ανεπτυγμένος και εκεί επιτελούνται διαδικασίες όπως η ομαλή και λογική ακολουθία της έκφρασης και της σκέψης, η εστίαση και διατήρηση της προσοχής, η εκδήλωση των συναισθημάτων και άλλα που είναι λίγο ή περισσότερο διαταραγμένα στους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Έτσι, σε αυτό αποδόθηκαν τα αρνητικά συμπτώματα της ασθένειας.

Παρά το γεγονός ότι οι δύο αυτοί υποδοχείς ερμηνεύουν ικανοποιητικά την παθογένεια της σχιζοφρένειας και οι υπόλοιποι υποδοχείς παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον και κρίνεται σκόπιμο να διερευνηθεί η πιθανή συμπλοκή τους. Ο υποδοχέας D5, ο οποίος αποτελεί την νεότερη ανακάλυψη, συγγενεύει με τον D1 υποδοχέα. Ταυτόχρονα, οι υποδοχείς D3 και D4 εμφανίζουν κάποιου βαθμού συγγένεια με τον υποδοχέα D2. Μάλιστα οι D4 υποδοχείς εντοπίστηκαν αυξημένοι σε εξέταση εγκεφάλων σχιζοφρενών ατόμων και οι επιστήμονες στοχεύουν στην κατασκευή αγωνιστών και για αυτούς τους υποδοχείς.[53]

Η υπόθεση της ντοπαμίνης για μεγάλο διάστημα εντάσσονταν, χωρίς αμφιβολία, στους πλέον ισχυρούς παράγοντες υπεύθυνους για την σχιζοφρένεια. Ωστόσο, παρουσιάζει δύο βασικά προβλήματα. Αρχικά, συμπτώματα παρόμοια

της σχιζοφρένειας δεν εκδηλώνονται σχεδόν ποτέ σε ασθενείς που δεν έχουν σχιζοφρένεια σε περίπτωση που λάβουν φάρμακα που μεγιστοποιούν την ντοπαμινεργική λειτουργία. Το άλλο πρόβλημα είναι πως οι ντοπαμινικοί νευρώνες παρουσιάζουν περισσότερες ώσεις ύστερα από την παρατεταμένη λήψη αντιψυχωσικών σκευασμάτων.[103]

Τέλος, η υπόθεση της ντοπαμίνης επιβεβαιώθηκε με την μέτρηση του ομοβανιλικού οξέος (HVA) στο πλάσμα. Το HVA χρησιμοποιείται σαν αντιδραστήριο για να ανιχνευθούν ένζυμα και τα επίπεδά της σχετίζονται με τα επίπεδα ντοπαμίνης στο εγκέφαλο. Ακόμη μελέτες έδειξαν πως η συγκέντρωση του ομοβανιλικού οξέος σχετίζεται με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων ψυχώσεων.

Η **σεροτονίνη** είναι ένας νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου, με εντόπιση και στο έντερο και τα αιμοπετάλια. Στον άνθρωπο, είναι απαραίτητη για την φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου και λειτουργεί σαν ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας. Οι υποδοχείς της χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- Τους 5-HT1 και
- Τους 5-HT2.

Η σεροτονίνη σχετίστηκε με την σχιζοφρένεια μετά την παρατήρηση της δράσης της διαιθυλαμίδης του λυσεργικού οξέος (LSD), το οποίο συγγενεύει με τη σεροτονίνη και επηρεάζουν τα επίπεδά της. Ωστόσο, το LSD είναι γνωστό για τις οπτικές παραισθήσεις που προκαλεί σε αντίθεση με την σχιζοφρένεια, στην οποία σπανίζουν, ενώ χαρακτηριστικές είναι οι ακουστικές ψευδαισθήσεις.

Τα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης προκαλούν έντονη ανησυχία και νευρικότητα, συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά την πρώιμης σχιζοφρένειας. Επίσης, άλλη μια απόδειξη, είναι ο μηχανισμός δράσης πολλών άτυπων αντιψυχωσικών που χορηγούνται στους σχιζοφρενείς, για παράδειγμα η ρισπεριδόνη και η κλοζαπίνη. Απεικονιστικές μελέτες φανέρωσαν, πως στο διάστημα που οι ασθενείς λάμβαναν άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα, υπήρξε αποκλεισμός των υποδοχέων 5-HT2 της σεροτονίνης.[102]

Ως νευροδιαβιβαστής, η **νορεπινεφρίνη** απελευθερώνεται από τους συμπαθητικούς μεταγαγγλιακούς νευρώνες και από νευρώνες του εγκεφάλου. Συντίθεται και στο μυελό των επινεφριδίων και στις λειτουργίες της περιλαμβάνονται η διέγερση και η μεταφορά του αίματος από περιοχές όχι τόσο βασικές (για παράδειγμα το δέρμα), σε άλλες πιο ζωτικής σημασίας.[103]

Μια συχνή παρενέργεια της σχιζοφρένειας ονομάζεται ακαθησία και εντοπίστηκε πως συνδέεται με αυξημένη συγκέντρωση της ορμόνης νορεπινεφρίνης. Ορισμένα νέα αντιψυχωσικά δρουν ρυθμίζοντας την πρόσληψη νορεπινεφρίνης, η οποία στη συνέχεια μπορεί να ελέγξει την κίνηση του

γλουταμινικού. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, είναι πιθανό η σχιζοφρένεια να σχετίζεται περισσότερο με τη μη φυσιολογική επαναπρόσληψη νορεπινεφρίνης, παρά με την ντοπαμίνη, καθώς φαίνεται πως συμμετέχει σε μεγάλο βαθμό στον μηχανισμό έκκρισης γλουταμινικού.

Ακόμη, η υπόθεση του **γλουταμινικού οξέος** αποτελεί βιολογική βάση της σχιζοφρένειας. Το έναυσμα για να ξεκινήσει η έρευνα για αυτό το αμινοξύ ήταν η παρατήρηση των συμπεριφορικών επιπτώσεων της ουσίας φαινκυκλιδίνης (PCP). Η PCP δρα σαν αναστολέας των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού, προκαλώντας συμπτώματα όπως παράνοια και ψευδαισθήσεις, παρόμοια δηλαδή με αυτά της σχιζοφρένειας.[105]

Η **ομοκυστεΐνη** είναι ένα αμινοξύ, ομόλογο της κυστεΐνης, με μοναδική διαφορά έναν επιπλέον άνθρακα στην πλευρική της ομάδα. Υψηλά επίπεδα της ομοκυστεΐνης σχετίζονται με καταστροφή των νευρώνων, στεφανιαίες παθήσεις και φλεγμονές των αγγείων. Τα μη φυσιολογικά, αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης καλούνται υπερομοκυστεΐναιμία. Αυτή μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές όπως η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια.[103]

Η θεωρία που συσχέτιζε την ομοκυστεΐνη με την σχιζοφρένεια ξεκίνησε από το γλουταμινικό. Στα νευρικά κύτταρα, ομοκυστεΐνη προσδένεται στους NMDA υποδοχείς, όπως και το γλουταμινικό οξύ, με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και την έναρξη στα κύτταρα, της διαδικασίας απόπτωσης (κυτταρικός θάνατος).

Ο **GABA** είναι ο σημαντικότερος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Δρα σε ανασταλτικές συνάψεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο με το να δεσμεύεται σε συγκεκριμένους υποδοχείς των μεμβρανών. Αυτή η δέσμευση προκαλεί το άνοιγμα διόδων για την μεταφορά ιόντων.

Θεωρείται πως και αυτός ο νευροδιαβιβαστής συνδέεται με την σχιζοφρένεια. Ευρήματα ερευνών δείχνουν πως μεγάλος αριθμός ασθενών με σχιζοφρένεια, έχουν απωλέσει GABAενεργικούς νευρώνες στον ιππόκαμπο τους.[103]

Γ' ΜΕΡΟΣ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σχιζοφρένεια είναι μια περίπλοκη ψυχική διαταραχή που προσβάλλει περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού. Το όνομά της, είναι σύνθετο και προέρχεται από τις λέξεις «σχίζειν» + «φρένα», δηλαδή διαχωρισμός του νου. Το όνομα δόθηκε από τον ψυχίατρο Bleuler, μετά από πολλές προσπάθειες άλλων ερευνητών για τον προσδιορισμό της ασθένειας.

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας έγινε μια σημαντική ανακάλυψη που αφορούσε την σχιζοφρένεια. Η ασθένεια, όπως είναι ευρέως γνωστό, αποτελεί μια ασθένεια του νου. Οι ερευνητές υπέβαλαν σχιζοφρενικά άτομα σε μαγνητική τομογραφία και διαπίστωσαν δομικές αλλαγές σε σχέση με τους εγκεφάλους υγιών ατόμων. Ακόμα και η συγκέντρωση της φαιάς ουσίας που περιβάλλει το εγκεφαλικό στέλεχος ήταν μειωμένη στους ασθενείς και μάλιστα, η ποσότητα αυτή μειωνόταν όσο περνούσαν τα χρόνια, ακόμα και αν ο ασθενής λάμβανε θεραπεία. Οι αλλαγές που παρατηρούνται, σαφώς δικαιολογούν τα διάφορα συμπτώματα της διαταραχής.

Τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας κατηγοριοποιούνται σε θετικά και αρνητικά και μπορεί να υπάρχουν σε μικρό βαθμό, ώστε να μην γίνονται αντιληπτά από το περιβάλλον του ασθενούς και αργά και σταθερά να εξελίσσονται. Υπάρχει όμως και το ενδεχόμενο, η κατάσταση να εμφανιστεί αιφνίδια, με την εκδήλωση ενός παραληρητικού επεισοδίου από τον ασθενή. Οι σχιζοφρενείς βιώνουν πολύ δυσάρεστα συμπτώματα, όπως οι ψευδαισθήσεις και ειδικότερα ακουστικές ψευδαισθήσεις, ακούν δηλαδή φανταστικές φωνές, μέσα στο κεφάλι τους που συνήθως τους μιλούν άσχημα. Άλλα χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι οι παραληρητικές ιδέες, η αποδιοργανωμένη ομιλία και συμπεριφορά, καθώς και ανικανότητα να φροντίσουν τον εαυτό τους, τα ανταπεξέλθουν στην εργασία τους και να δημιουργήσουν προσωπικές σχέσεις. Τα συμπτώματα αποτελούν κριτήριο διάγνωσης της ασθένειας και συνήθως διαρκούν περίπου 6 μήνες, έχοντας τον ένα τουλάχιστον μήνα ενεργή συμπτωματολογία.

Η σχιζοφρένεια, αναμφίβολα έχει τις ρίζες της πολύ παλιά και δυστυχώς ακόμα και σήμερα, θα έλεγε κάποιος πως δεν έχουν αλλάξει και πολλά. Στο παρελθόν τα σχιζοφρενικά άτομα αντιμετώπιζονταν ως άτομα που έχουν καταληφθεί από δαιμόνια και γινότουσαν ειδικές για να απαλλαγούν από αυτά. Στο παρόν, η σχιζοφρένεια εξακολουθεί να προκαλεί να συνοδεύεται από φόβο, προκαταλήψεις, δοξασίες και πολλές λανθασμένες απόψεις, που τις έχουν προσδώσει το στοιχείο του στίγματος. Οι σύγχρονες κοινωνίες δεν είναι όσο ευαίσθητες θα έπρεπε απέναντι σε αυτές τις διαταραχές, δυσκολεύοντας περισσότερο την κατάσταση.

Στόχος όλων των ερευνών γύρω από την σχιζοφρένεια, όπως συμβαίνει σε όλες τις ασθένειες, είναι ο εντοπισμός των αιτιών που την προκαλούν με σκοπό να βρεθεί η κατάλληλη θεραπεία. Οι σχιζοφρενείς σήμερα λαμβάνουν θεραπεία που στηρίζεται κυρίως στη λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων και στην ψυχοθεραπεία. Αναγκαία κρίνεται και η υποστήριξη από το περιβάλλον του ασθενούς, ενώ έχουν βρεθεί και εναλλακτικές θεραπείες της κατάστασης. Μολαταύτα, ακόμα και όσοι ασθενείς είναι συνεπείς και ακολουθούν πιστά το πλάνο θεραπείας και τις οδηγίες των ψυχιάτρων τους, παρουσιάζουν υποτροπές. Αυτό συμβαίνει γιατί η θεραπεία γίνεται κάπως επιφανειακά, καθώς στοχεύει στην διαχείριση και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και όχι των βαθύτερων αιτιών.

Λανθασμένα, η σχιζοφρένεια θεωρείται πως είναι μια κληρονομική ασθένεια. Ο μύθος αυτός καταρρίφθηκε μετά από μελέτες σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς δίδυμους, σε μελέτες οικογενειών με ιστορικό και μετά από εξέταση παιδιών που δόθηκαν για υιοθεσία. Όλες οι έρευνες συγκλίνουν σε ένα αποτέλεσμα: για την εμφάνιση σχιζοφρένειας είναι απαραίτητος ο συνδυασμός περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, όπως συμβαίνει και σε πολλές άλλες ασθένειες (π.χ. διαβήτη). Είναι πλέον ξεκάθαρο πως ορισμένα γονίδια ενεργοποιούνται μόνο όταν το άτομο θα εκτεθεί σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον. Δηλαδή, τα έμφυτα χαρακτηριστικά, που βρίσκονται γραμμένα στο γονιδίωμα του κάθε ανθρώπου θα γίνουν πραγματικότητα και θα έλθουν στην επιφάνεια μόνο όταν συμβεί έκθεση σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον ή ανατροφή υπό δεδομένες συνθήκες. Χαρακτηριστικά αναφέρεται πως ένα γονίδιο θα έχει 0% συμβολή, εάν εξωγενή σήματα δεν το ενεργοποιήσουν και με παρόμοιο τρόπο το περιβάλλον θα συνεισφέρει 0%, εάν κάποιος δεν φέρει το κατάλληλο γονίδιο. Βέβαια, σε περίπτωση που είναι παρόντα, τόσο το γονίδιο, όσο και οι εξωγενείς παράγοντες που το ενεργοποιούν, τότε η συνεισφορά αγγίζει το 100%.

Η ανακάλυψη όλων των παραγόντων που συμμετέχουν στη σχιζοφρένεια αποτελεί πρόκληση για τους ερευνητές. Με την σύγκριση γονιδίων υγιών και ασθενών ατόμων, οι ειδικοί έχουν καταλήξει πως τα υπεύθυνα γονίδια είναι πολλά και καθένα από αυτά έχει μικρή συμβολή στην ασθένεια. Το πρώτο γονίδιο που ενοχοποιήθηκε ήταν το COMT στο χρωμόσωμα 22 και ακολούθησαν πολλά ακόμα.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που οδηγούσαν στην ανάπτυξη της διαταραχής ήταν ευκολότερο να εντοπιστούν. Κυριότερος αυτών φαίνεται πως είναι το στρες και ακολουθεί η χρήση ναρκωτικών και αλκοόλ, καθώς και τραύματα της παιδικής ηλικίας. Ως επιβαρυντικοί παράγοντες έχουν ακόμη χαρακτηριστεί και πολλά γεγονότα κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, όπως λοιμώξεις, έντονο άγχος και κακή διατροφή. Οι εξωγενείς παράγοντες πιστεύεται πως είναι δυνατό να ελεγχθούν, ώστε το άτομο να μην εμφανίσει τελικά σχιζοφρένεια, γεγονός που επιβεβαίωσαν οι μελέτες παιδιών που δόθηκαν για υιοθεσία και μεγάλωσαν σε υγιές περιβάλλον.

Τέλος, είναι σημαντικό να τονιστεί πως οι ασθενείς με σχιζοφρένεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με σεβασμό και αγάπη. Οι σύγχρονες κοινωνίες που

επικεντρώνονται στον εντοπισμό του διαφορετικού και του «λάθους», καλό θα ήταν να αγκαλιάσουν και να υποστηρίξουν όσους πάσχουν από οποιαδήποτε ψυχική διαταραχή, μέσω της σωστής ενημέρωσης και εκπαίδευσης. Η επαφή με αυτούς, είναι τόσο διαφορετική και μοιάζει σαν να εισέρχεται κανείς σε ένα ξεχωριστό σύμπαν, σε μια άλλη διάσταση. Πόσο όμορφη θα ήταν η προσέγγιση, η κατανόηση, η ερμηνεία και η αγάπη αυτού που μοιάζει να απέχει από την κοινή λογική και την οπτική που έχουν οι πολλοί. Άλλωστε, αν το σκεφτεί κανείς, ακόμα και η ψυχωσική εμπειρία έχει τη δική της λογική.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από τότε που ο Ελβετός ψυχίατρος Eugen Bleuler, (1908) εισήγαγε τον όρο "σχιζοφρένεια" για να περιγράψει την έως τότε "πρώιμη άνοια" του Γάλλου Benedict Morel, μέχρι και σήμερα έχουν γίνει πολλές συζητήσεις και προσπάθειες να προσδιοριστεί αυτή η πολύπλοκη διαταραχή.

Η σχιζοφρένεια είναι η σοβαρότερη ανάμεσα στις ψυχώσεις και μάλιστα έχει αναφερθεί ως η "βασιλίτσα" των ψυχώσεων. Η διαταραχή επηρεάζει περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού και εμφανίζεται σε άτομα ανεξαρτήτου φύλου, κοινωνικής ή οικονομικής κατάστασης. Συνήθως, κάνει την εμφάνισή της στη εφηβεία είτε κοντά στην ενηλικίωση, χωρίς αυτό να είναι απόλυτο, αφού έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παιδικής σχιζοφρένειας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, καθώς και ασθενείς με σχιζοφρένεια ηλικίας άνω των 45 ετών.

Η διαταραχή έχει σοβαρότατες επιπτώσεις τόσο για το ίδιο το άτομο, όσο και για τον περίγυρό του. Η σχιζοφρένεια φαίνεται πως επηρεάζει διάφορα συστήματα του εγκεφάλου, προκαλεί μάλιστα και δομικές αλλαγές σε αυτόν, όπως η διεύρυνση των κοιλιών. Τα συμπτώματά της κάνουν ύπουλα την εμφάνισή τους και περιλαμβάνουν κυρίως τις ακουστικές ψευδαισθήσεις, τις παραληρητικές ιδέες, δυσκολία στην έκφραση και την συγκέντρωση και άλλα. Η διάγνωση, αποτελεί δύσκολο έργο και γίνεται με βάση τα υπάρχοντα συμπτώματα και την τέλεση εξετάσεων (όπως το εγκεφαλογράφημα, η μαγνητική και η αξονική τομογραφία). Όσο για την θεραπεία της, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια κρίνεται αναγκαίο να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για την άμβλυνση ορισμένων συμπτωμάτων τους, σε συνδυασμό με την ψυχοθεραπεία και τα προγράμματα αποκατάστασης. Μολονότι, η πρόοδος της ψυχιατρικής έχει συμβάλει αρκετά στην κατανόηση αυτής της πολύπλοκης ασθένειας, ακόμη και σήμερα η σχιζοφρένεια είναι για πολλούς συνώνυμη της «τρέλας», με αποτέλεσμα να διατηρούνται μύθοι και προκαταλήψεις που οδηγούν στον στιγματισμό των ασθενών.

Είναι βέβαιο πια, πως η σχιζοφρένεια προκαλείται από συνδυασμό διάφορων παραγόντων τόσο περιβαλλοντικών όσο γενετικών και βιολογικών. Η μελέτη οικογενειών με ιστορικό της ασθένειας και κυριότερα η εξέταση μονοζυγωτικών διδύμων, οδήγησαν σε αυτό το συμπέρασμα. Η ύπαρξη μόνο ενός παθολογικού γονιδίου φαίνεται πως δεν θα οδηγήσει στην ανάπτυξη σχιζοφρένειας, αντίθετα εξωγενείς παράγοντες είναι δυνατό να ενεργοποιήσουν ένα γονίδιο μετά από έκθεση σε αυτούς. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες ανήκουν γεγονότα όπως το στρες, η χρήση ουσιών ακόμη και ορισμένες λοιμώξεις που συνέβησαν κατά την παιδική ηλικία. Ωστόσο, πλήθος γονιδίων έχουν σχετιστεί με την διαταραχή, με κυριότερα τα COMT, NRG 1, G72 και άλλα, όπου το καθένα έχει μικρή συμμετοχή στην εκδήλωση της σχιζοφρένειας.

Τέλος, ο εντοπισμός και η ταυτοποίηση των αιτιολογικών παραγόντων θεωρείται πως θα συμβάλλουν στην πλήρη ίαση της σχιζοφρένειας, ακόμη και στην πρόληψή της, που δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν έχει καταστεί δυνατή. Η αποτελεσματική θεραπεία θα επιτρέψει στο άτομο να επιστρέψει στις φυσιολογικές του λειτουργίες και κοινωνικές δραστηριότητες, όπως η εύρεση εργασίας και η δημιουργία οικογένειας, που για αρκετούς ψυχικά υγιείς ανθρώπους θεωρούνται δεδομένα.

ABSTRACT

Since 1908, when the Swiss psychiatrist Eugen Bleuler used the word "schizophrenia" to describe Benedict Morel's "dementia praecox", until today, a lot of effort has been made in order to define this complex disease.

Schizophrenia is the most important among all psychosis and it has also been mentioned as the "queen" of psychosis. This disorder affects nearly 1% of the global population without making a distinction between genders, financial or social condition. Most commonly schizophrenia appears in adolescence or in early adulthood but, there are occasions of children developing schizophrenia, under the age of 12, and adults developing schizophrenia over the age of 45.

The disease has serious effects not only for the person himself/herself, but also for his/her surroundings. Schizophrenia affects some brain fields and can ever change its structure, like enlarge brain's ventricle. The symptoms include delusions, hallucinations, disorganized speech and thinking and are evaluated in addition with other exams (MRI scan, CT scan) in order to diagnose the disease. Schizophrenia's treatment is based on antipsychotic medicine that can decrease some of the symptoms in conjunction with psychotherapy and rehabilitation programs. Despite, the progress that psychiatry has accomplished in understanding this complex disorder, schizophrenia is still mistakenly thought to border on insanity, leading in incorrect myths that cause stigmatization.

It is certain that schizophrenia is caused by the contribution of different factors, environmental, biological and genetics. Researchers came to this conclusion after the research of families with medical history and identical twins. The existence of one gene cannot cause development of schizophrenia instead the exposure of a gene in proper environmental factors can turn it on. These factors include stress, drug use and ever infection at a young age. Though, a big number of genes are thought to be relevant with the disease, mainly the genes COMT, NRG 1, G72 and more, where each of them has little contribution in developing schizophrenia.

Finally, tracking and identifying all the factors responsible for schizophrenia can lead to fully treat and ever prevent the disease. This way patients with schizophrenia can return in their normal functions and social activities such as finding a job and creating a family, activities that for most of the healthy mental people are a lot easier.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Berrios, GE., (2001) Eugen Bleuler's place in the history of Psychiatry
- 2) Χριστοδούλου Γ., (2006) Ψυχιατρική (I), Αθήνα: ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ
- 3) Greabel W., (2011), Schizophrenia: Current Science and Clinical Practice, 1^η έκδοση, Oxford: John Wiley & Sons
- 4) Owen R., (2014), Schizophrenia – From devilry to disease, Journal of the Royal Medical society, Volume 22, Issue 1
- 5) Dalzell, Thomas G., (2011), Freud's Schreber Between Psychiatry and Psychoanalysis.
- 6) Crown S., (1994), The book of Psychiatric books
- 7) Schneider K., (1959), Clinical Psycopathology
- 8) Frith Christopher, (1992), The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Pathology Press
- 9) Ζερβής Χ., (2001), Ψυχοπαθολογία του ενήλικα, 2^η έκδοση, Αθήνα: Ηλεκτρονικές τέχνες
- 10) Μπεζεβέγκης Η.Γ., (1989), Εξελικτική Ψυχοπαθολογία, Α τόμος, Αθήνα
- 11) Nicolson R. & Rapoport JL., (1999), Childhood onset schizophrenia: rare but worth studying. Biological Psychiatry, 46: 1418-28
- 12) Τσιάντης Γ. & Μανωλόπουλος Σ., (1988), Σύγχρονα θέματα παιδοψυχιατρικής: Ψυχοπαθολογία. Β τόμος, Αθήνα: Καστανιώτης
- 13) Wolkmar F. & Tsatsanis K., (2002), Childhood Schizophrenia. Ch. 60: 745-754, in Lewis M. (ed) Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA
- 14) Remschmidt H., Martin M., Hennighausen K., Schulz E., (2001), Treatment and rehabilitation of early onset schizophrenia. In Remschmidt H. (ed) Schizophrenia in children and adolescents, Cambridge University Press, Cambridge, UK
- 15) Masi G., Mussi M., Pari C., (2006), Children in schizophrenia: clinical pictures and pharmacological treatment, CNS Drugs
- 16) World Health Organization, The global burden of disease, (2004 update), site: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.

[html](#).

- 17) Osby, (2000), Tiihonen, (2009), Perks, (2006)
- 18) Hennekens, (2005)
- 19) De Hert, (2009)
- 20) Rössler W. & Salize HJ. & Riecher- Rössler A., (2005), Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. Eur Neuropsychopharmacol
- 21) Lindstorm E. & Eberhard J. & Neovius M. & Levander S., (2007), Costs of schizophrenia during 5 years, 116 (435): 33-40
- 22) Townsend M., (2011), Nursing Diagnoses in Psychiatric Nursing: Care Plans and Psychotropic Medications. Oklahoma : F.A. Davis Company
- 23) Ιωάννης Χατζημπούγιας, (2000), Στοιχεία ανατομικής του ανθρώπου, 5^η έκδοση, εκδόσεις GM
- 24) Alfred T. Kamajian, (2010), Schizophrenia images and pictures of brains, δημοσιεύτηκε στο site: <http://www.schizophrenia.com/schizpictures.html>
- 25) DeLisi LE., Grimson R., Sakuma M., Tew W., Kushner M., Hoff AL., (1997), Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. Psychiatry Res Neuroimag. 74:129-140
- 26) Χριστοδούλου Γ., (2006), Ψυχιατρική (II), Αθήνα: ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ
- 27) DeLisi LE., (1999), Defining the course of brain structural growth and plasticity in schizophrenia
- 28) Haug JO., (1982), Pneumoencephalographic evidence of brain atrophy in acute and chronic schizophrenic patients
- 29) Haug JO., (1963), Pneumoencephalographic studies in mental disease
- 30) Weinberger DR., (1987), Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia
- 31) Perälä J. et al. (2007), Lifetime prevalence of psychotic and bipolar disorders in a general population. Arch Gen psychiatry
- 32) Simona A., et al (2010), The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge, Dialogues in Clinical Neuroscience: Vol. 12, No. 3
- 33) Csernansky J., (2001), Schizophrenia: A new guide of clinicians, New York: Marcel Dekker, Inc

- 34) Neil R. et al., (2005), The Negative Symptoms of Schizophrenia: A Cognitive Perspective, Can J Psychiatry
- 35) Eby, Brown, (2010), Η νοσηλευτική στην ψυχική υγεία, Αθήνα: Λαγός Δημήτριος
- 36) Michael B., et al (2007), Towards Harmonization: An annotated Guide to Differences in the DSM-IV and the ICD-10 Definitions of Mental Disorders, New York State Psychiatric Institute, Columbia University, Department of Psychiatry
- 37) Baloh RW. & Honrubia V., (1990), Clinical Neurophysiology of the vestibular system, FA Davis Company, Philadelphia
- 38) WHO/National Institutes of Health, (1994), Multiple informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries
- 39) Menezes NM., Arenivich T., Zipursky RB., (2006), A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis, Psychol. Med.
- 40) De Leon J., Diaz F., (2005), «A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors», Schizophrenia research 76
- 41) Keltner NL., Grant JS., (2006), «Smoke, Smoke, Smoke the Cigarette», Perspectives in Psychiatric Care
- 42) American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV, (2000), Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Pub.
- 43) Θεόδωρος Π. Δασκαλόπουλος, άρθρο: Τα αντιψυχωσικά φάρμακα στην ψυχιατρική
- 44) Θερμόπουλος Μ., (2017), Τέλος στα ψυχοφάρμακα; Βιταμίνες καταπολεμούν την Σχιζοφρένεια (Ερευνα), άρθρο στο site: www.iatropedia.gr
- 45) National Collaborating Center of Mental Health, (2009), Schizophrenia: Full national clinical guideline on care interventions in primary and secondary care
- 46) Royal center of psychiatrists, (2014)
- 47) McEvoy JP., (2006), Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics
- 48) Από το site: www.onmed.gr (2016), «Νέα τριμηνιαία θεραπεία για την Σχιζοφρένεια από την Janseen»
- 49) Brown A. et al, (2011), The prevention of Schizophrenia, Schizophrenia Bulletin

- 50) Καραστέργιου Αικ., (2008), Στίγμα και ψυχική ασθένεια. Δημοσιεύτηκε στο site: www.iatronet.gr
- 51) Οικονόμου Μαρίνα, (2010), Κοινωνικό στίγμα: Διαχρονική και Σύγχρονη Πρόκληση. Δημοσιεύτηκε στο site: www.tvxs.gr
- 52) Σουμάκη Ευγ., (2003), Δελτίο Επικοινωνίας της Ε.Υ.Ψ.Π.Ε: «Ένεκα λόγου», 4^ο τεύχος
- 53) Ραμπαβίλας Α.Δ. & Χριστοδούλου Γ.Ν., Σχιζοφρένεια. Στο: Χριστοδούλου Γ.Ν., Ραμπαβίλας Α.Δ., Σολδάτος Κ.Ρ., Αλεβίζος Β.Η. & Κονταξάκης Β.Π., (2003), Ψυχιατρική, Αθήνα: Εκδόσεις ΒΗΤΑ
- 54) Morgan C. et al (2007), Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. Psychol med.
- 55) Picchioni MM., Murray RM., (2007), Schizophrenia
- 56) Zhongshu Yang, (2017), Alcohol-related Psychosis, eMedicine, WebMD
- 57) Wyatt R.J. & Henter I.D., (1997), Schizophrenia: an introduction. Brain Work, 7(3)
- 58) Nussbaum L.R., Mcinnes R.R., Willard F.H., (2011), Ιατρική Γενετική (Thompson and Thompson), 6^η έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- 59) Μαρμαράς Β.& Λαμπροπούλου – Μαρμαρά Μαρ., (2005), Βιολογία Κυττάρου, Μοριακή Προσέγγιση, 5^η έκδοση, ΤΥΡΟΡΑΜΑ
- 60) National Institute of Mental Health (NIMH), Weinberger D., (2001), Gene Slows Frontal Lobes and Boosts Schizophrenia Risk
- 61) Tsuang M., (2000), Schizophrenia: genes and environment. Biol. Psychiatry
- 62) Εφημερίδα «ΤΟ ΒΗΜΑ», (2013), άρθρο: Κοινός γενετικός κίνδυνος για 5 ψυχικές ασθένειες
- 63) Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, (2013), “Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genom – wide analysis.” The Lancet. 381
- 64) Tai C.H., Wu R.M., (2002), Catechol-O-methyltransferase and Parkinson’s disease, Acta Medica Okayama
- 65) www.mayomedicallaboratories.com. (2016), Test ID: COMT: Catechol-O-Methyltransferase Genotype, Mayo Clinic: Mayo Medical Laboratories
- 66) Axelrod J., (1957), O-Methylation of Epinephrine and other Catechols in vitro and in vivo, Science 126

- 67) Ruottinen HM., Rinne K., (1998), COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*
- 68) Lachman HM., Papolos DF., Saito T., (1996) et al Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*
- 69) Lee SG., Joo Y., Kim B., (2005), et al Association of Ala72Ser polymorphism with COMT enzyme activity and the risk of schizophrenia in Koreans. *Hum Genet.*
- 70) Nissinen E., (2010), Basic Aspects of Catechol-O-Methyltransferase and the clinical Applications of its Inhibitors, Academic Press
- 71) Chen J., Song J., Yuan P., Tian Q, Ji Y., Ren-Patterson R., Liu G., Sei Y., Weinberger D., *The Journal of Biological Chemistry*
- 72) Schott BH., Frischknecht R., Debska-Vielhaber G., John N., Behnisch G., Düzel E., Gundelfinger ED., Seidenbecher CI., (2010), *Frontiers in Psychiatry*
- 73) Millar J.K., Wilson-Avón J.C., Anderson S., Christie S., Taylor M.S., Semple C.A., Devon R.S., St Clair D.M., Muir W.J., Blackwood D.H., Porteous D.J., (2000), Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*
- 74) Sanchez-Pulido L., Ponting CP., (2011), Structure and evolutionary history of DISC1. *Human Molecular Genetics*
- 75) James R., Adams R., Christie S., Buchanan S.R., Porteous D.J., Millar J.K., (2004), Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) is a multicompartimentalized protein that predominantly localizes to mitochondria. *Molecular and Cellular Neurosciences*
- 76) Ina Weiner Lubow, Robert E., (2010), Latest Inhibition: Neuroscience, Applications and Schizophrenia, Cambridge, UK: Cambridge University Press
- 77) Leliverd S.R., Bader V., Hendriks P., Prikulis I., Sajnani G., Requena J.R., Korth C., (2008), Insolubility of disrupted-in-schizophrenia 1 disrupts oligomer-dependent interactions with nuclear distribution element 1 and is associated with sporadic mental disease. *The Journal of Neuroscience*
- 78) Orr-Urtreger A., Trakhtenbrot L., Ben-Levy R., Wen D., Rechavi G., Lonai P., Yarden Y., (1993), Neural expression and chromosomal mapping of Neu differentiation factor to 8p12-p21. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*
- 79) Britisch S., (2007), The neuregulin-I/ErbB signaling system in development and disease, *Adv. Anat. Embryol. Cell Biology*

- 80) Agarwal A., Zhang M., (2014), Dysregulated expression of neuregulin-1 by cortical pyramidal neurons disrupts synaptic plasticity, *Cell Reports* 8
- 81) Bi LL., Sun XD., Zhang J., Lu YS., Chen YH., Wang J., Geng F., Liu F., Zhang M., Liu JH., (2014), Amygdala NRG1-ErbB4 is critical for the Modulation of Anxiety-Like Behaviors. *Neuropsychopharmacology*
- 82) Keri S., (2009), Genes for psychosis and creativity: a promoter polymorphism of the neuregulin 1 gene is related to creativity in people with high intellectual achievement. *Psychol. Sci.*
- 83) Benson E., Martin-Rendon E., Hawkes R., Blake D.J., et al (2001), Dysbindin: a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain, *J. Biol. Chem.*
- 84) Harrison P.J., (1999), The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation.
- 85) Gene Overview of all Published Schizophrenia-Association Studies for DAOA, (2007). Site: schizophreniaforum.org
- 86) Kvajo M., Dhillia A., Swor E., Karayiorgou M., Gogos J.A., (2007), Evidence implicating the candidate schizophrenia/bipolar disorder susceptibility gene G72 in mitochondrial function. *Molecular Psychiatry*.
- 87) Daly M.J., Carroll M.C., Stevens B., McCarroll SA., (2016), Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4
- 88) Staal S.P., Hartley J.W., Rowe W.P., (1977), isolation of transforming murine leukemia viruses from mice with a high incidence of spontaneous lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*
- 89) Cohen M.M., (2014), Proteus syndrome review: molecular, clinical and pathologic features. *Clin. Genet.* 85
- 90) Xu MQ., Xing QH., Zheng YL., Li S., Gao JJ., He G., Guo Tw., Feng GY., Xu F., He L., (2007), Association of AKT1 gene polymorphisms with risk of schizophrenia and with response to antipsychotics in the Chinese population. *Bio-X Center, Shanghai Jiao Tong University, PR China*
- 91) Schwab SG., Hoefgen B., Hanses C., Hassenbach MB., Albus M., Lerer B., Trixler M., Maier W., Wildenauer DB., (2005), Further evidence for association of variants in the AKT1 gene with Schizophrenia in a sample of European sib-pair families. *Western Australian Institute of Medical Research, University of Western Australia, Perth, Australia*
- 92) www.ncbi.gov. RGS4 regulator of G-protein signaling 4

- 93) Berman DM., Wilkie TM., Gilman AG., (1996), GAIP and RGS4 are GTPase-activating proteins for the Gi subfamily of G protein alpha subunits.
- 94) Στεφανής Χ., Τρικαλιώτης ΤΑ., Αβραμόπουλος Δ., Σμύρνης Ν., Ευδοκιμίδης Ι., Ντζάνη ΕΕ., Χατζιμανώλης Α., Ιωαννίδης Π., (2008), Association of RGS variants with schizotypy and cognitive endophenotypes at the population level. Behavioral and Brain Functions
- 95) www.ncbi.gov. GAD1 glutamate decarboxylase 1 (brain, 67kDa)
- 96) Dirx R., Thomas A., Li L., Lernmark A., Sherwin RS., De Camilli P., Solimena M., (1995), Targeting of the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase to intracellular organelles is mediated by its interaction with the NH2-terminal region of the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. J. Biol. Chem.
- 97) Huang S., Akbarian S., (2007), GAD1 mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia.
- 98) Shayevitz C., Cohen S., Faraone SV., Glatt SJ., (2012), A review of the association between the NOTCH4 locus and schizophrenia.
- 99) Wood A., (2004), Posttranslational Modifications of Histones by Methylation. In Conaway JW., Conaway RC. Proteins in eukaryotic transcription. Advances in Protein Chemistry. Amsterdam: Elsevier Academic Press
- 100) www.onmed.gr. (2016), άρθρο: Ποιο γονίδιο αυξάνει κατά 35 φορές τον κίνδυνο σχιζοφρένειας
- 101) Princeton University.
www.molbio.princeton.edu/courses/mb427/1999/projects/9902/genetics.htm
- 102) Στεφανής Ν.Κ., (1996), Κατανομή της γονιδιακής έκφρασης του ντοπαμινεργικού υποδοχέα D4 στον ανθρώπινο εγκέφαλο και ο πιθανός ρόλος του στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. (Δημοσιεύτηκε στο Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης, ΕΚΠΑ)
- 103) Kaplan H.I., Sadock B.J. & Grebb J.A., (2000), Ψυχιατρική. Β τόμος, 7^η έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσα
- 104) Χριστοδούλου Γ.Ν., (2001), Βιολογικοί συντελεστές στην αιτιοπαθογένεια των ψυχικών διαταραχών. Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 42-91
- 105) Tamminga C.A., (2002), Glutamatergic transmission in schizophrenia. American Psychiatric Association 155th Annual Meeting. Philadelphia

