

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

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



Ευρωπαϊκή Ένωση  
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ  
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



**Μοντέλα πειραματοζώων που  
χρησιμοποιούνται για τη μελέτη  
ασθενειών του Νευρικού  
Συστήματος**

## Ασθένειες του ΚΝΣ

1. ΨΥΧΩΣΕΙΣ: Σχιζοφρένεια, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή ψευδαισθητικές διαταραχές και ορισμένες καταθλιπτικές και μανιακές καταστάσεις.
2. ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ: Κατάθλιψη, Άγχος
3. ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ: Νόσος Alzheimer, Νόσος Parkinson, Νόσος Huntington

## ΨΥΧΩΣΕΙΣ

- Σχιζοφρένεια,
  - σχιζοσυναισθηματική διαταραχή
  - ψευδαισθητικές διαταραχές και
  - ορισμένες καταθλιπτικές και μανιακές καταστάσεις
- 

Οι ψυχώσεις χαρακτηρίζονται από

1. έντονη διαστρόφη της πραγματικότητας
2. διαταραχές στην αντίληψη, στη διανοητική λειτουργία,
3. επηρεάζουν τη διάθεση και την κινητική λειτουργία.

# Σχιζοφρένεια

15 νέοι σχιζοφρενείς/100.000 άτομα/έτος

(σε μεγάλες πόλεις, κατώτερα κοινωνικά στρώματα, μετανάστες, χρόνιοι χρήστες κάνναβης)

Οι σχιζοφρενείς έχουν όριο ζωής 15-20 χρόνια μικρότερο από το μέσο όρο

## Γενικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας

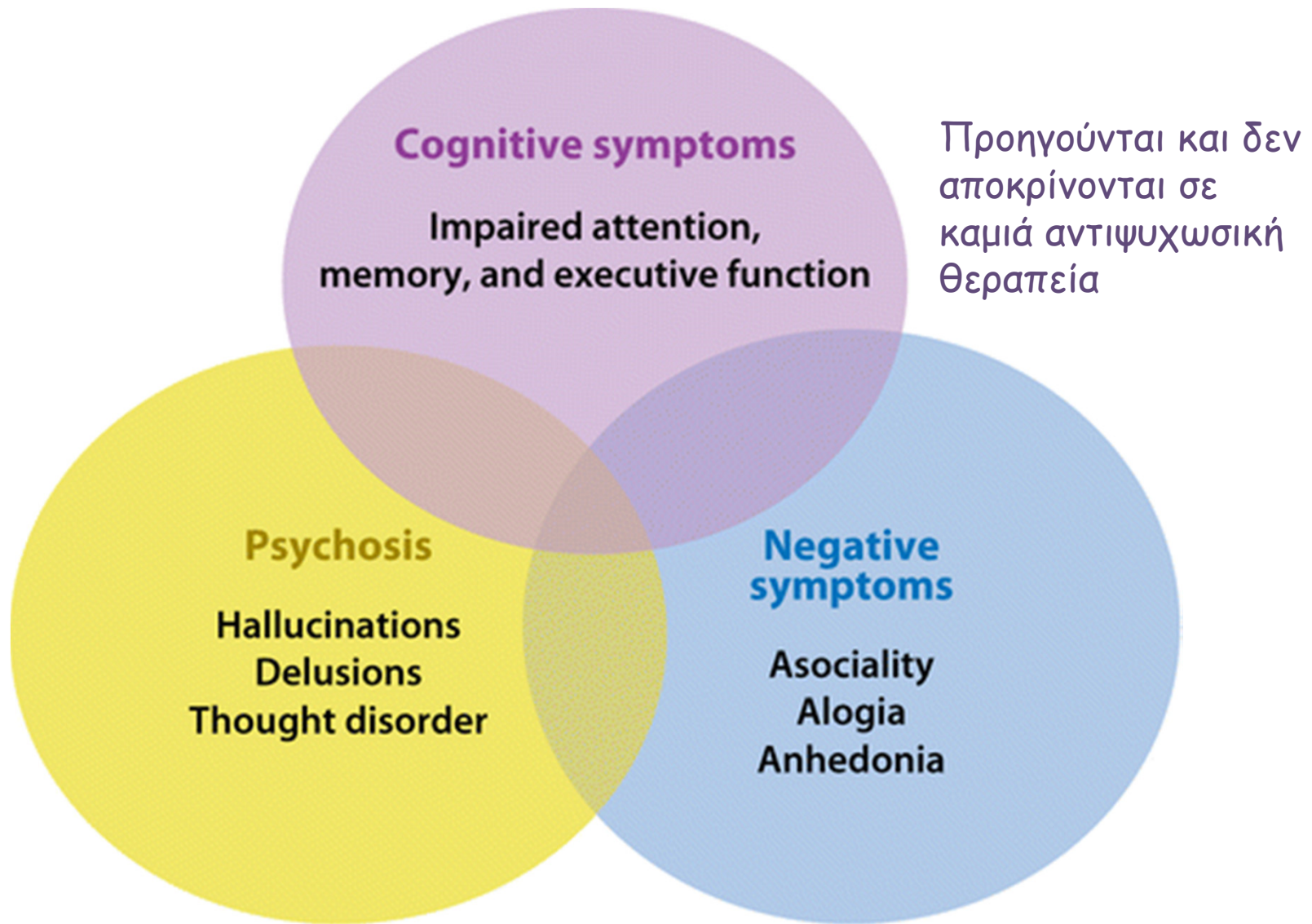
Διαταραγμένη σκέψη και ως προς τη μορφή και ως προς το περιεχόμενο: παράξενες αυταπάτες χωρίς καμία βάση, αυταπάτες καταδίωξης (οι άλλοι κατασκοπεύουν ή σχεδιάζουν κάτι κακό, αίσθηση ότι οι σκέψεις και τα συναισθήματα επιβάλλονται από μια εξωτερική πηγή ή ότι οι άλλοι συμμετέχουν στο δικό του τρόπο σκέψης). Η μορφή της σκέψης είναι διαταραγμένη. Η ομιλία μπορεί να είναι ασαφής ή επαναλαμβανόμενη, χωρίς κανέναν ειρμό, όπως για παράδειγμα το πέρασμα από ένα θέμα σε ένα άλλο, τελείως άσχετο.


Διαταραχές στην αντίληψη: ψευδαισθήσεις (hallucinations), κυρίως ακουστικές που συνίστανται από φωνές, που προσβάλλουν ή διατάζουν (στο 60-70% των σχιζοφρενών). Οι οπτικές ψευδαισθήσεις λαμβάνουν χώρα μόνο στο 10% των ασθενών, ενώ ψευδαισθήσεις ψηλάφησης, συνήθως γαργαλητού ή αίσθημα καψίματος συμβαίνουν επίσης.

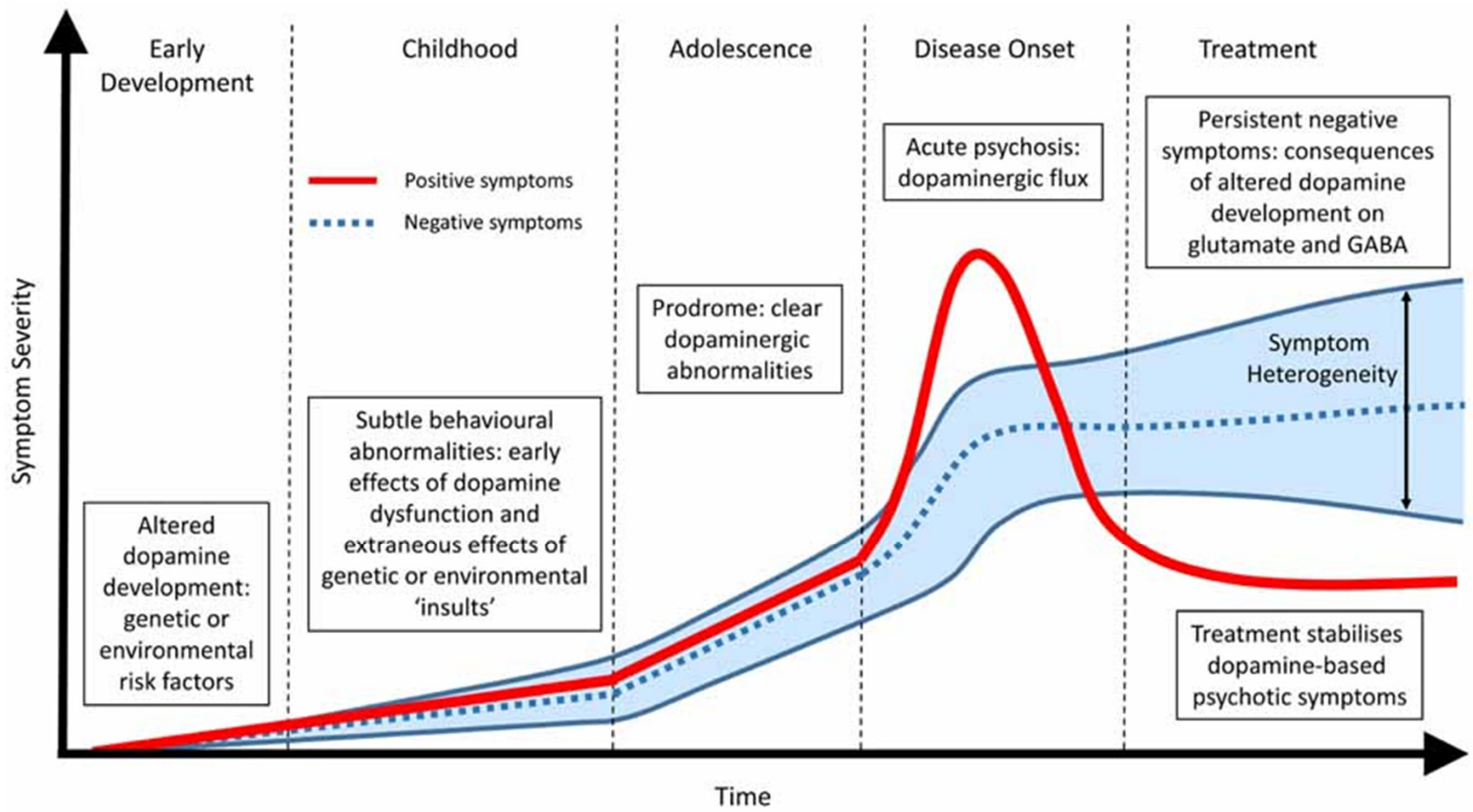
Τα αισθήματα είτε απουσιάζουν είτε δεν αρμόζουν στην περίπτωση: το άτομο γελάει όταν παρακολουθεί βασανιστήρια. Άτομα χωρίς συναισθήματα, παραμένουν ανέκφραστα και η ομιλία τους είναι μονότονη. Επίσης συνήθεις ξαφνικές και αδικαιολόγητες αλλαγές στη διάθεση.

Οι σχιζοφρενείς είναι συχνά εσωστρεφείς και αφηρημένοι, εγκλωβισμένοι στις σκέψεις και τις παραισθήσεις τους. Σταδιακά και με βραδύ ρυθμό αποσύρονται από την κοινωνική συμμετοχή, τέλος απομακρύνονται από την οικογένεια και τους φίλους.

Η κινητική δραστηριότητα είναι γενικά μειωμένη και χαρακτηρίζεται από αφύσικες και ανάρμοστες στάσεις, από ακαμψία ή από άσκοπες και στερεότυπες κινήσεις.



 Ibrahim HM, Tamminga CA. 2011.  
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 51:189–209





## Διάγνωση - Αναγνώριση συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας



Emil Kraepelin (1856-1926)

Ο ετερογενής χαρακτήρας της σχιζοφρένειας αναγνωρίστηκε από τον Emil Kraepelin (1913), έναν διακεκριμένο Γερμανό ψυχίατρο, ο οποίος στο βιβλίο του «*Dementia Praecox and Paraphrenia*» περιέγραψε πολυάριθμα κλινικά χαρακτηριστικά που ήταν κοινά στις ποικίλες μορφές της σχιζοφρένειας, όπως παράνοια, έντονες παραισθήσεις, ακουστικές ψευδαισθήσεις, ανωμαλία και διαταραχή στα συναισθήματα και τη συμπεριφορά και ιδιόζουσες διαταραχές στη σκέψη και τη λογική. Πτεποίθησή του ήταν ότι η διαταραχή ξεκινούσε στην εφηβεία και διογκωνόταν έντονα και αδυσώπητα, εξελισσόμενη σε μια χρόνια κατάσταση «γνωστικής βλάβης».



Eugen Bleuler (1857-1939)

Στην μονογραφία του "*Dementia Praecox, or The Group of Schizophrenias*" η οποία εκδόθηκε το 1911, ο Bleuler προσδιόρισε το σύμπτωμα-κλειδί της διαταραχής ως «διασχιστικό τρόπο σκέψης» δηλαδή μια σημαντική βλάβη στη δομή των σκέψεων και στο πώς δημιουργούνται.

## Διάγνωση - Αναγνώριση συμπτωμάτων

### Στρατηγική των υποτύπων



Tim Crow - Department of Psychiatry  
Oxford

Σε μια προσπάθεια απλοποίησης των διαγνωστικών κατηγοριών, τα συμπτώματα χωρίστηκαν σε θετικά και αρνητικά συμπτώματα.

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

Is one of the most distinguished researchers in schizophrenia research. His areas of research are linguistic tests about the development of psychoses, molecular genetic, neurochemical and morphological changes during schizophrenia as well as the connection between Psychosis and working memory. He is the protagonist of various theories, such as the Laterality theory of schizophrenia

## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

### ΘΕΤΙΚΑ

(οξύ ψυχωσικό επεισόδιο)

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

20% : δεν υποτροπιάζει ποτέ

30% : υποτροπιάζει, με πλήρη κάθε φορά ανάρρωση

50%



### ΑΡΝΗΤΙΚΑ

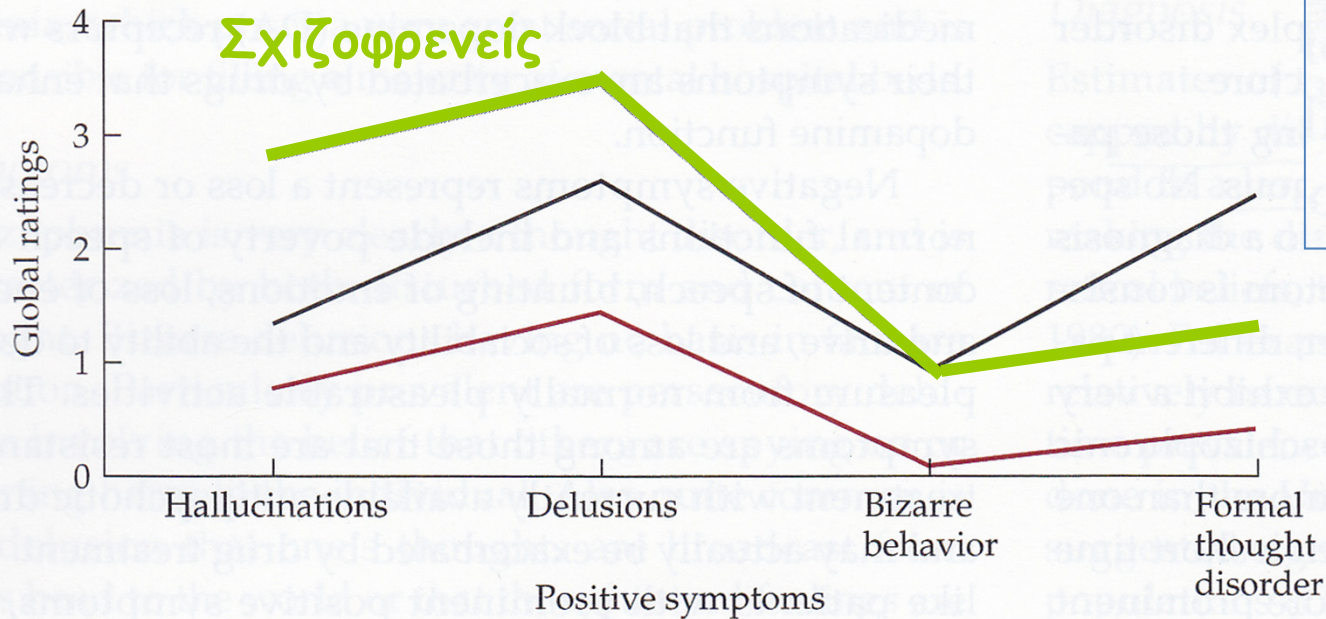
(χρόνια σχιζοφρένεια)

- Αδιαφορία για όλα -επίπεδο συναίσθημα
- Κοινωνική απόσυρση
- Κατατονικά συμπτώματα: λεκτική ανικανότητα, ηχοπραξία, μερική απώλεια μνήμης και προσοχής, αρνητισμός, κηρώδης ευκαμψία

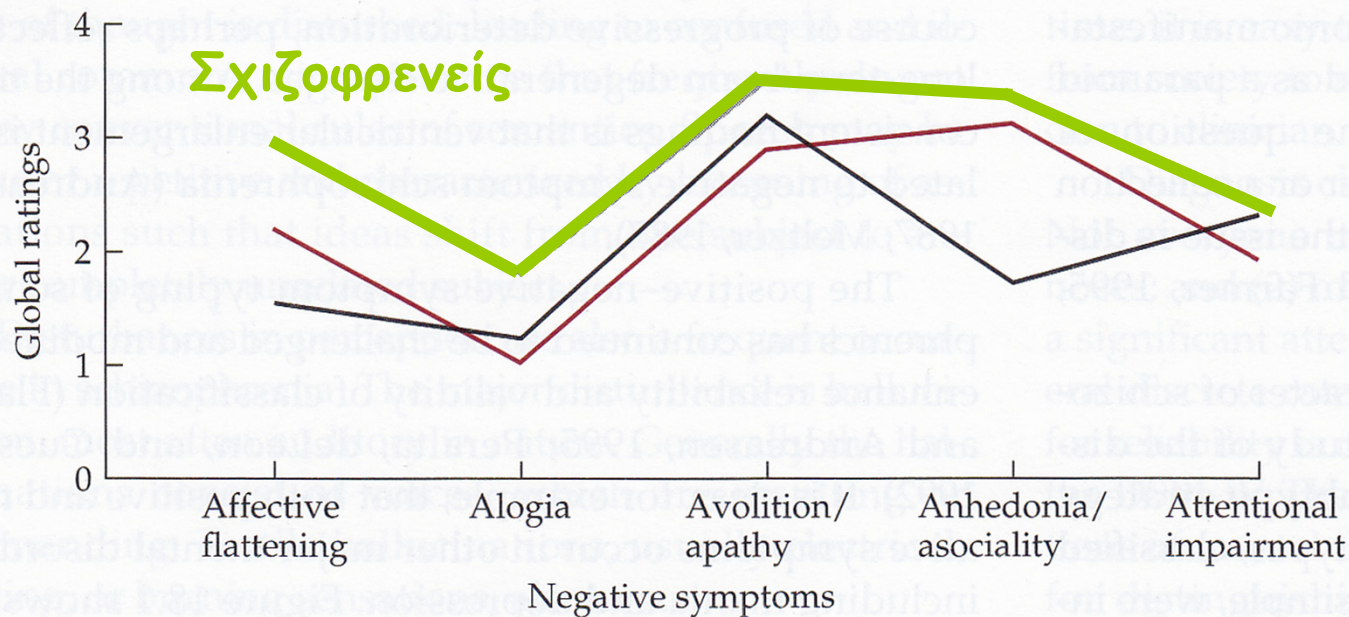
30% : υποτροπιάζει επανειλημμένα και η ανάρρωση είναι ατελής

20% : καθοδική πορεία

\*\*Γνωστική δυσλειτουργία: μειωμένη προσοχή, μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης εργασιών, μειωμένη working memory. Η πορεία της είναι ξεχωριστή από της ψύχωσης, και παραμένει καθ'όλη τη διάρκεια της ασθένειας, ακόμη και όταν δεν εμφανίζονται ψυχωτικά επεισόδια. Δεν αποκρίνεται στις αντιψυχωσικές θεραπείες



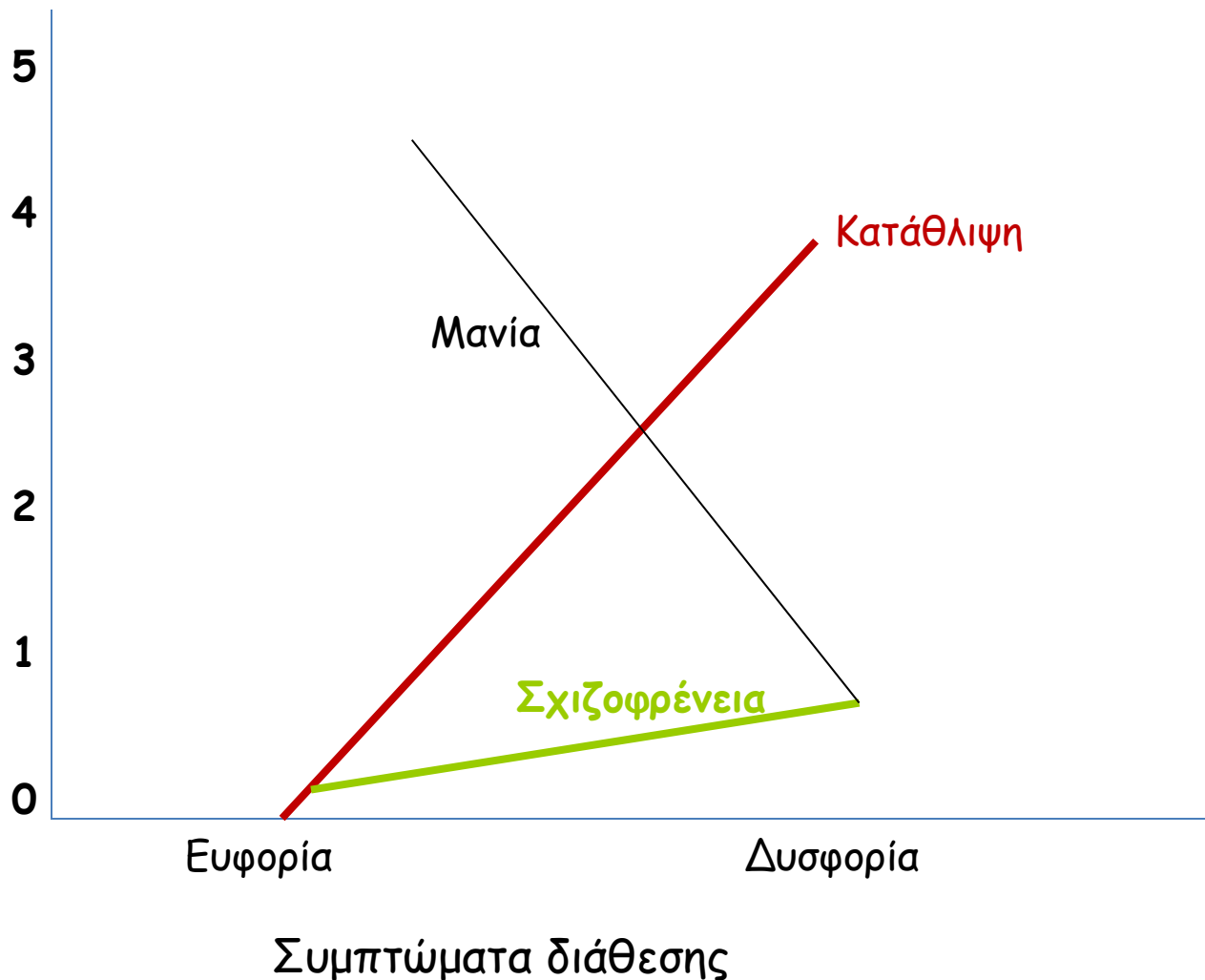
— Manics  
— Depressives  
— Schizophrenics



Ο χαρακτηρισμός της σχιζοφρένειας με βάση τα θετικά-αρνητικά συμπτώματα συνεχίζει να είναι αμφιλεγόμενος και να τροποποιείται με σκοπό τη βελτίωση και την αξιοπιστία της ταξινόμησης.

Είναι ξεκάθαρο για παράδειγμα ότι και τα θετικά και τα αρνητικά συμπτώματα συναντώνται και σε άλλες νευρικές ασθένειες, όπως η μανία και η κατάθλιψη.

Η μεγαλύτερη διαφορά ανάμεσα στις τρεις ομάδες παρατηρείται στην κλίμακα διάθεσης. Οι ασθενείς με μανία εμφανίζουν υψηλά επίπεδα ευφορίας, οι ασθενείς με κατάθλιψη εμφανίζουν υψηλά επίπεδα άσχημης διάθεσης, ενώ οι σχιζοφρενείς μέσα επίπεδα και στα δύο.

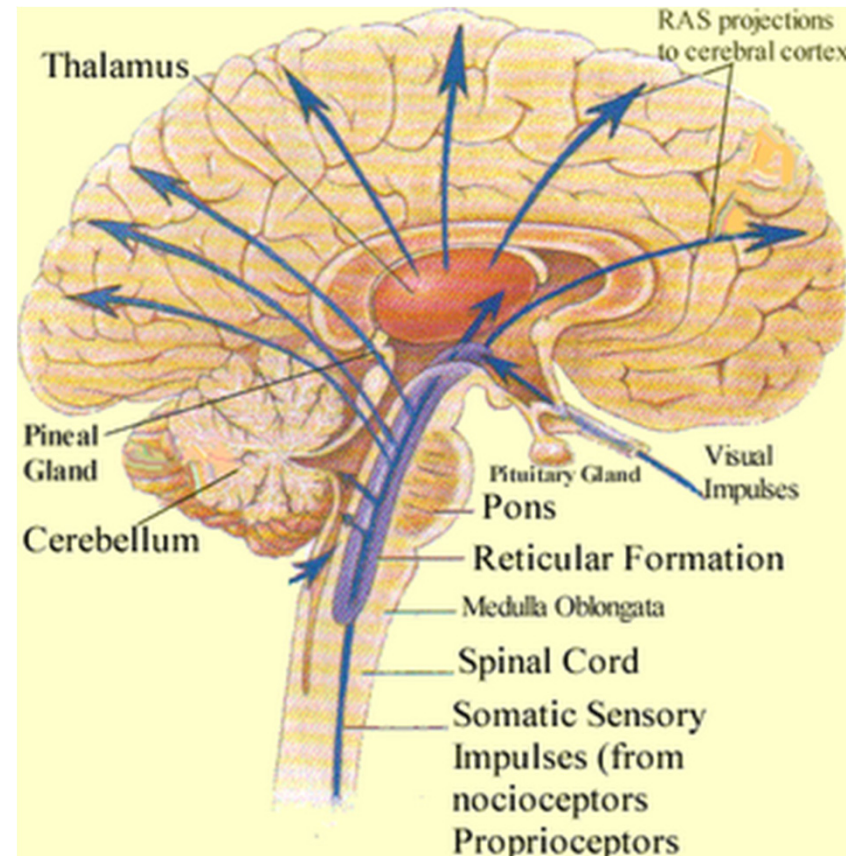


## Στρατηγική της μονάδας

Η **στρατηγική της μονάδας** βασίζεται στην ιδέα ότι τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας είναι συνέπεια ενός λάθους ή μιας σειράς λανθασμένων νευρωνικών συνδέσεων στον εγκέφαλο.

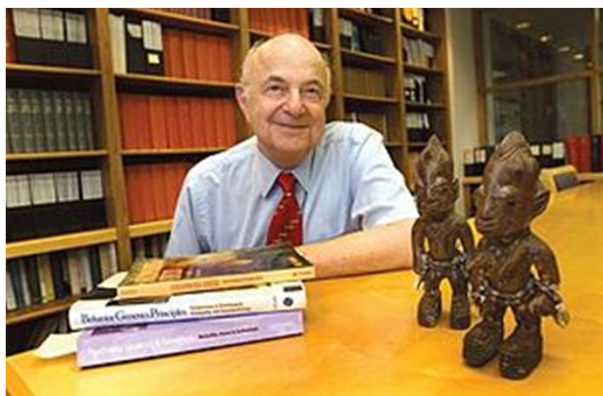
Το μοντέλο θεωρεί ότι αυτές οι λάθος συνδέσεις συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, και μπορούν να προκαλέσουν πολλά συμπτώματα, ανάλογα με τους νευρώνες που αφορούν.

Για παράδειγμα, μια λανθασμένη νευρική σύνδεση ανάμεσα στο δικτυωτό σχηματισμό και το θάλαμο, η οποία φυσιολογικά φιλτράρει τις περισσότερες αισθητήριες πληροφορίες πριν φτάσουν στον φλοιό, μπορεί να είναι υπεύθυνη για την αυξημένη ροή πληροφοριών που φτάνουν στον φλοιό, οδηγώντας σε διαταραγμένες αντιλήψεις (ψευδαισθήσεις) και διαταραγμένες δοξασίες (παραισθήσεις).



## Ποιες οι αιτίες της εμφάνισης της σχιζοφρένειας?

1. Κληρονομικότητα ?
2. Αναπτυξιακές βλάβες ?
3. Αλληλεπίδραση γενετικής προδιάθεσης - ευαισθησίας και περιβαλλοντικής πίεσης ?

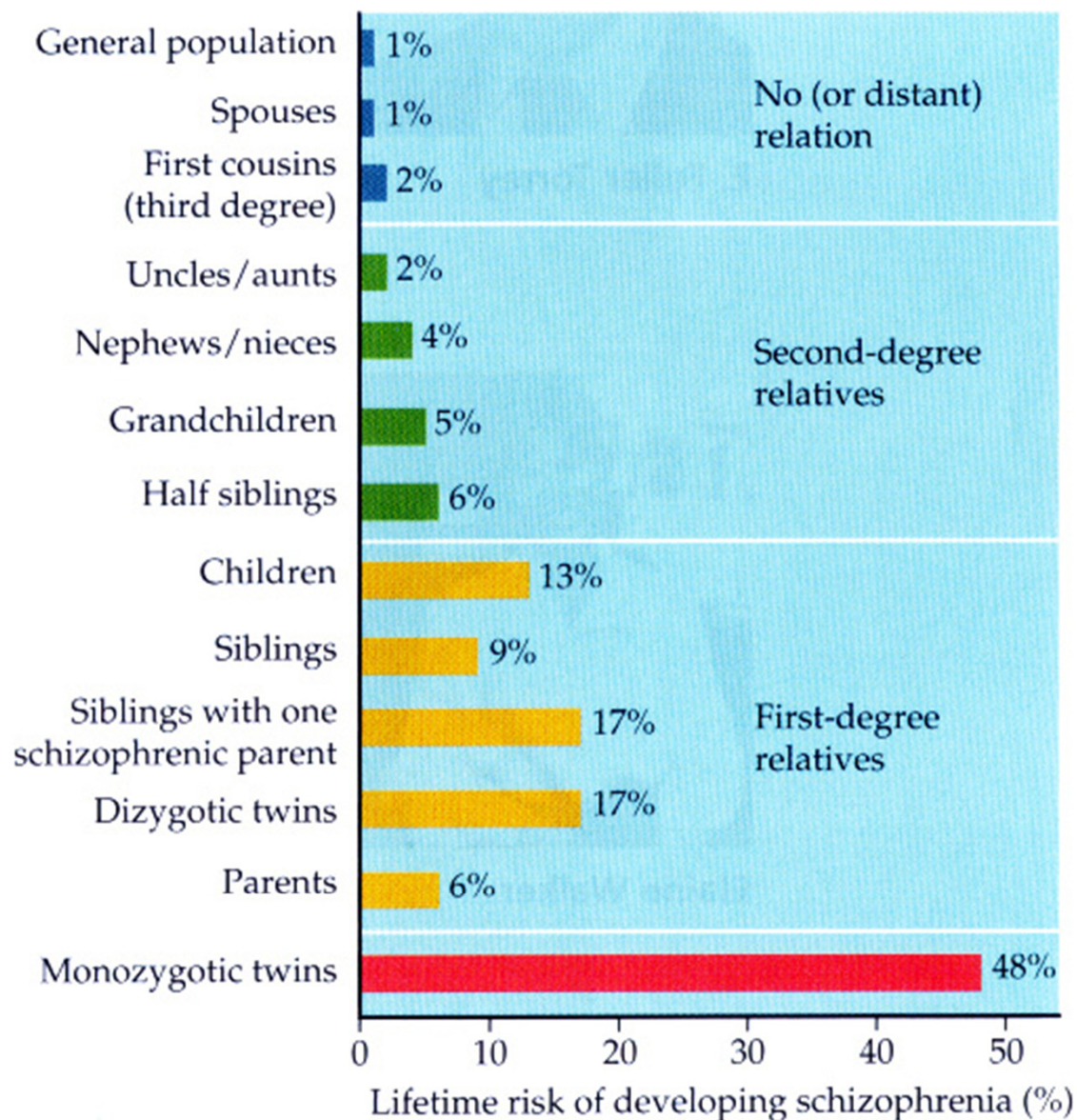


Irving Gottesman (1930- )

Η σχιζοφρένεια έχει  
ένα κληρονομικό  
στοιχείο:

1. Οι συγγενείς των  
σχιζοφρενών έχουν  
μεγαλύτερη πιθανότητα  
να εμφανίσουν  
σχιζοφρένεια.

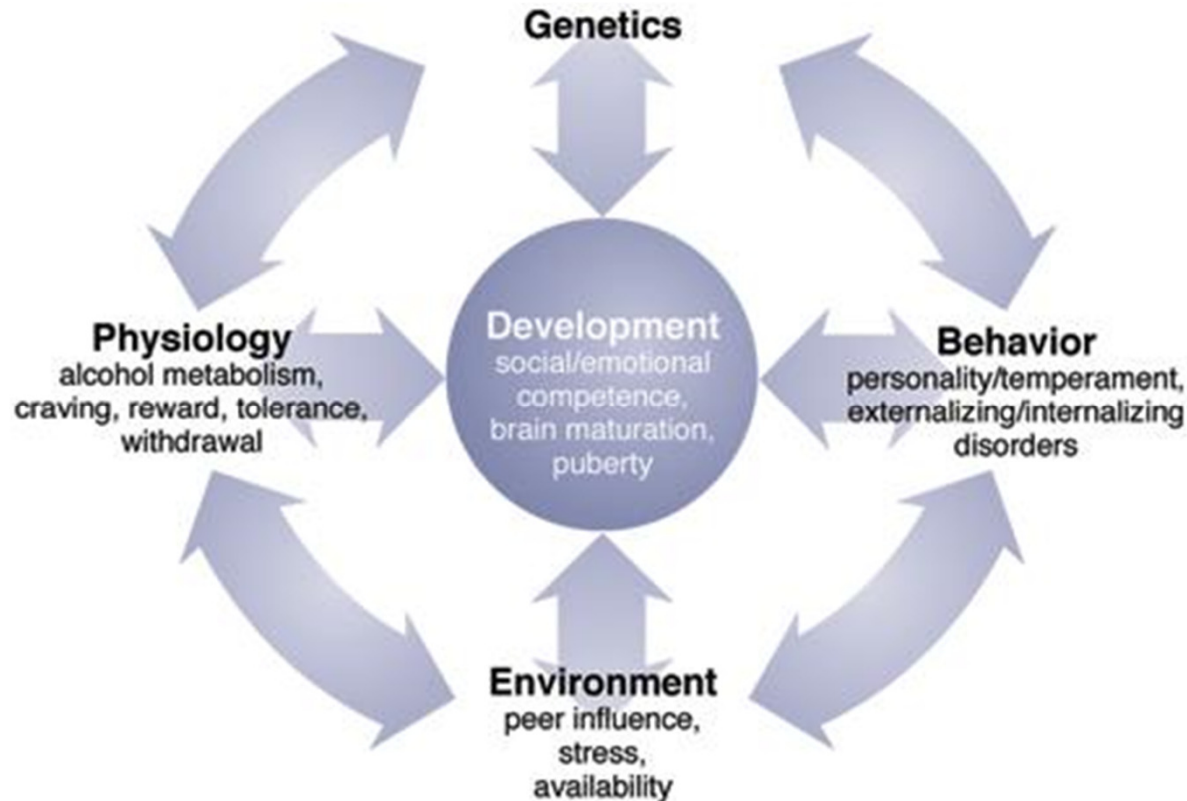
2. Όσο πιο κοντινός  
συγγενής τόσο  
μεγαλύτερη  
πιθανότητα.



**16.1 The Heritability of Schizophrenia** The more closely related a person is to a patient with schizophrenia, the greater are his or her chances of also developing schizophrenia. (After Gottesman, 1991.)



Ο Gottesman εισήγαγε τον όρο **epigenetics** : ο έλεγχος των γονιδίων από βιοχημικά σήματα που τροποποιούνται από το περιβάλλον άλλων περιοχών του γονιδιώματος (μεθυλίωση DNA, τροποποίηση ιστονών), **στην ψυχιατρική**.



Ο Gottesman παρουσίασε τα αποτελέσματα από τις μελέτες σχετικά με την επίδραση των γονιδίων στην εγκληματικότητα, δηλώνοντας ότι πανομοιότυπα δίδυμα, τα οποία διαχωρίζονται κατά τη γέννηση παρουσιάζουν παρόμοια επίπεδα εγκληματικής συμπεριφοράς. Η αντιστοιχία αυτή έδειξε ότι τα γονίδια επηρεάζουν μια τέτοια συμπεριφορά.



E. Fuller Torrey

Ο δίδυμος που εμφανίζει σχιζοφρένεια έχει την πιο παράξενη συμπεριφορά από τους δυο. Είναι πιο ευαίσθητος, πιο υποτακτικός, κλαίει εύκολα ... (Torrey et al, 1994)



Elaine Walker

Αυτά τα πρόωρα συμπτώματα είναι τόσο χαρακτηριστικά ώστε ένα παρατηρητής βλέποντας βίντεο με οικογενειακές στιγμές μπορεί να ξεχωρίσει ποιος από τους δυο δίδυμους θα γίνει σχιζοφρενής ... (Walker et al, 1994)

Πώς όμως μεταφέρεται διαταραχή, τι ακριβώς κληρονομείται, ποια γονίδια σχετίζονται με τη διαταραχή και ποιες διαδικασίες ελέγχουν?

Γονίδιο που κωδικοποιεί τη νευρεγουλίνη-1 που ρυθμίζει τους υποδοχείς NMDA, GABA, ACh

- Γονίδιο που κωδικοποιεί τη δυσμπιντίνη που εμπλέκεται στη συναπτική πλαστικότητα
- Γονίδιο που κωδικοποιεί την COMT (καταβολισμό της ντοπαμίνης).....

Gene	Locus	Populations studied	Prior linkage	Replication	Relevant transgenic mouse phenotype
NRG1	8p12-p21	Icelandic	Yes	Yes	Yes
DTNBP1	6p22	Irish	Yes	Yes	No
G72	13q34	French Canadian, Russian	Yes	Yes, within study	No
DAAO	12q24	French Canadian	No	No	No
RGS4	1q21-22	USA ×2, Indian	Yes	Yes	No
COMT	22q11	USA, Israel, Chinese	Yes	Yes*	Yes
PRODH	22q11	USA	Yes	Failed	Yes

NRG1=neuregulin-1, DTNBP1=dysbindin, DAAO=D-aminoacid oxidase, RGS4=regulator of G-protein signalling-4, COMT=catechol-O-methyltransferase, PRODH=proline dehydrogenase. \*Some case-control studies have been negative.

Αυξημένο ρίσκο παρουσιάζει η μεγάλη ηλικία του πατέρα (Malaspina, 2002)

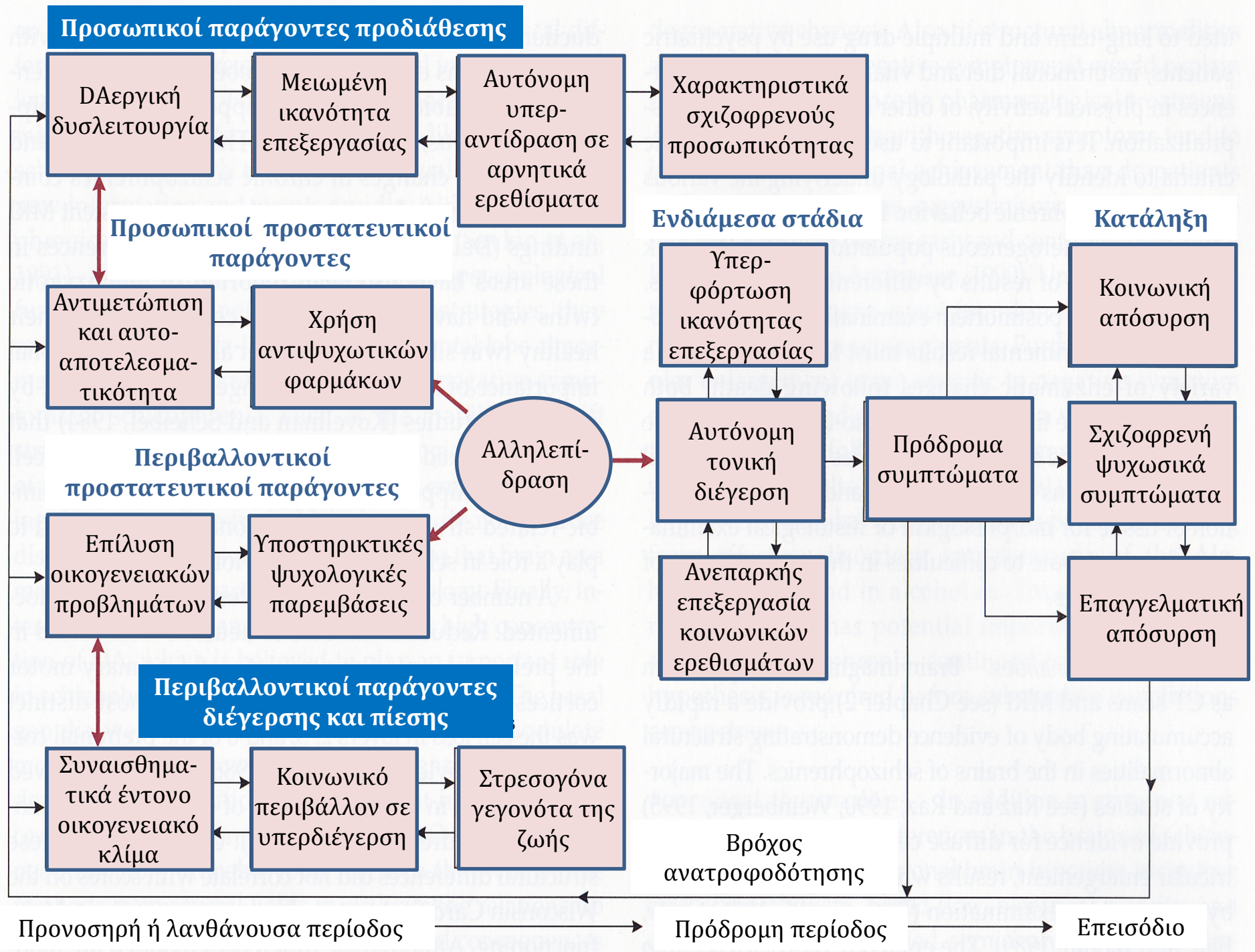
## Αναπτυξιακές βλάβες: η σχιζοφρένεια οφείλεται σε μια παθολογική διαδικασία κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος

1. Έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα περιγεννητικών επιπλοκών (28<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης - 1<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής) στους σχιζοφρενείς από ότι στο γενικό πληθυσμό.
  - Εγκεφαλικές βλάβες κατά τη διάρκεια της κύησης, λόγω υποξίας, λήψης φαρμάκων, ενδοκρινών ασθενειών ή άλλων γεγονότων, παρατηρούνται με μεγάλη συχνότητα στους σχιζοφρενείς.
  - Έκθεση στον ιό της γρίπης Α, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου εγκυμοσύνης αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης σχιζοφρένειας στο παιδί που θα γεννηθεί. Πιθανώς, ο ιός εμπλέκεται στη φυσιολογική μετανάστευση των νευρικών κυττάρων που λαμβάνει χώρα σ' αυτό το αναπτυξιακό στάδιο.
2. Στους εγκεφάλους των σχιζοφρενών έχουν βρεθεί μορφολογικές και ιστοαρχιτεκτονικές ανωμαλίες, οι οποίες πιθανώς προέρχονται από διακοπή προγραμματισμένων αναπτυξιακών διαδικασιών, όπως ο πολλαπλασιασμός των νευρώνων, η μετανάστευση, η διαφοροποίηση και η απόπτωση.
  - Παρατηρείται ελαφρά γλοίωση (πολλαπλασιασμός αστροκυττάρων και μικρογλοίας), η οποία είναι το αποτέλεσμα νευρωνικής καταστροφής που συμβαίνει στον ώριμο εγκέφαλο.
  - Έχουν επίσης παρατηρηθεί νευροβιολογικές ανωμαλίες σε νευρικές συνάψεις στον προ-μετωπιαίο φλοιό, που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.

Το κατά πόσο μια μεταγεννητική αναπτυξιακή ανωμαλία οφείλεται σε γενετικά σφάλματα ή σε πρόωρη προσβολή του εγκεφάλου ή περιβαλλοντικούς παράγοντες δεν είναι ξεκάθαρο. Έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις για να εξηγήσουν γιατί ενώ μια νευρολογική ανωμαλία εμφανίζεται κατά τη γέννηση, τα συμπτώματα εμφανίζονται κατά την εφηβεία:

1/ λαμβάνει χώρα μια δεύτερη παθολογική διαδικασία, ανεξάρτητη από την αρχική, που οδηγεί στην καταστροφή συνάψεων και

2/ ανωμαλίες στη μυελίνωση, στη νευρογένεση ή stress-επαγώμενες τροποποιήσεις της νευρικής μεταγωγής σήματος.



## Νευροπαθολογία της σχιζοφρένειας: 1 Δομικές ανωμαλίες

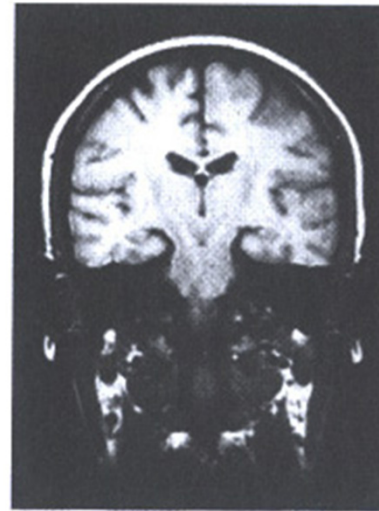


Nancy Andreasen

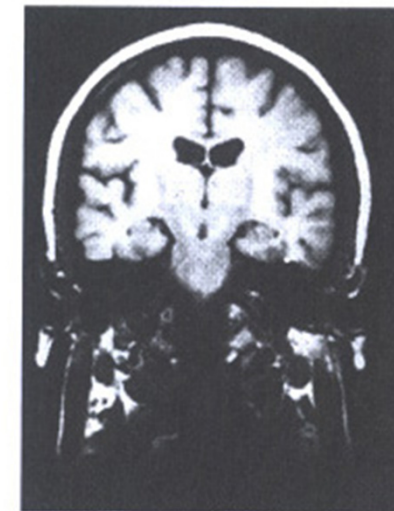
Τεχνικές εγκεφαλικής απεικόνισης, όπως το MRI, έδειξαν μια διάχυτη εγκεφαλική ατροφία και διόγκωση των κοιλιών (ως αποτέλεσμα της απώλειας νευρώνων). Εμφάνιση διογκωμένων κοιλιών έχει παρατηρηθεί με την έναρξη των συμπτωμάτων, πριν τη νοσηλεία του ασθενή ή τη χορήγηση ψυχωτικών φαρμάκων, και επιπλέον όσο μεγαλύτερη η διόγκωση τόσο νωρίτερα εμφανίζονται τα πρώτα ψυχωτικά επεισόδια.

MRI brain images of twins discordant for schizophrenia

35-year-old female identical twins

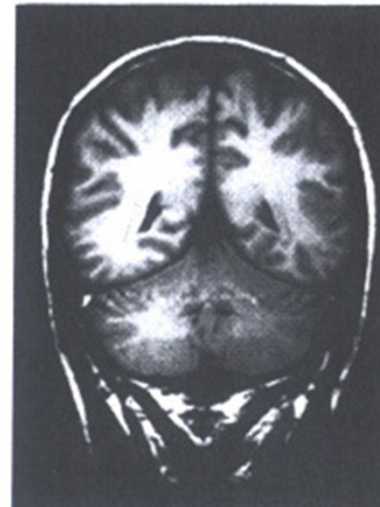


Well

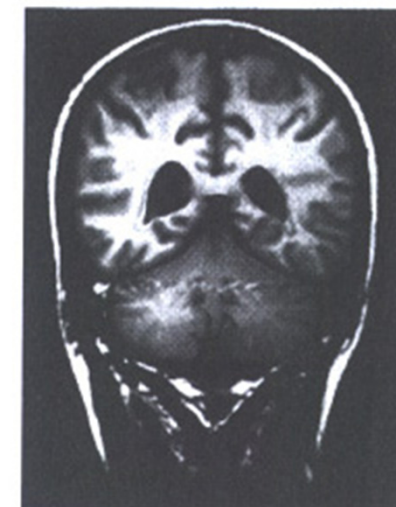


Affected

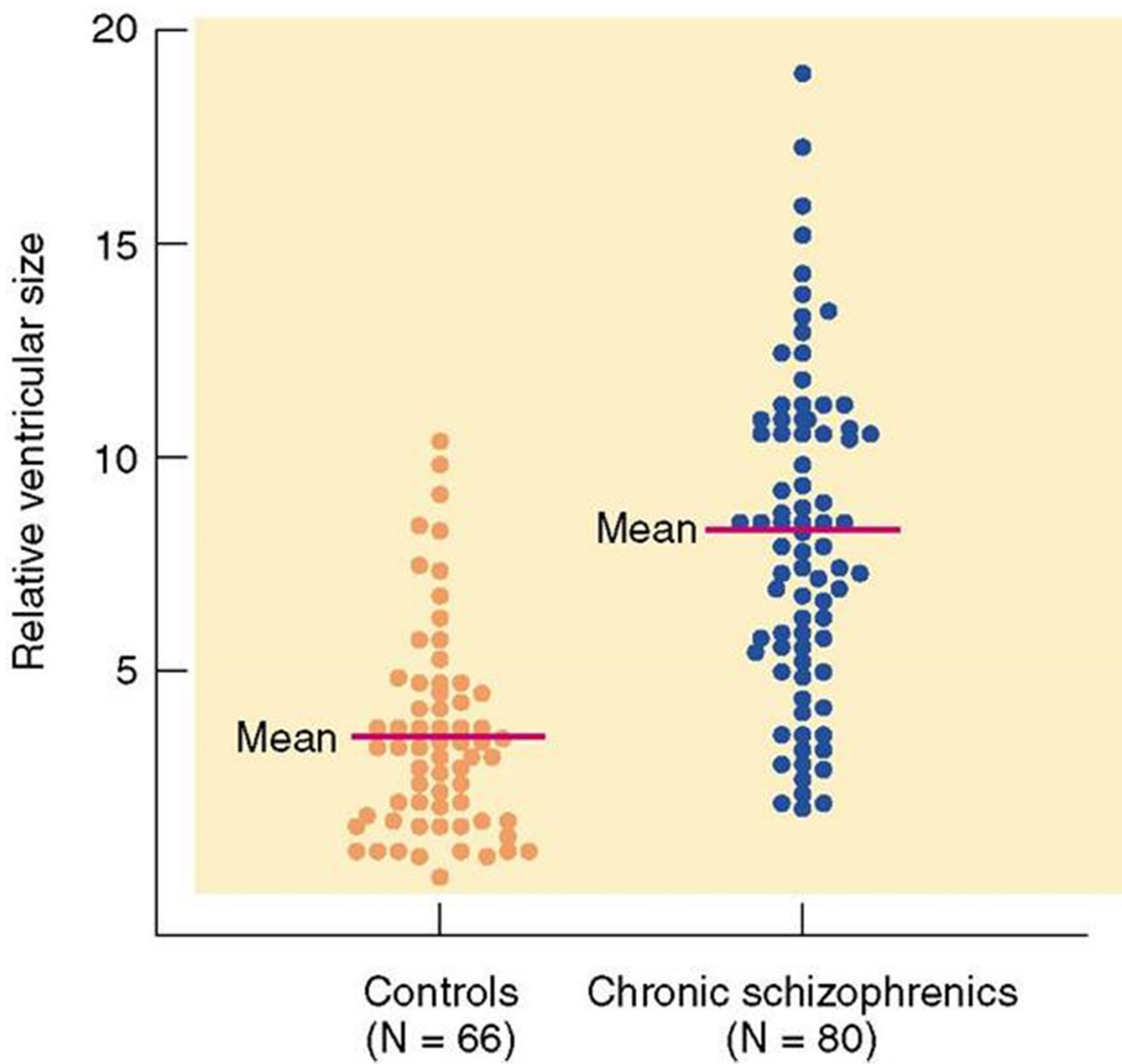
28-year-old male identical twins



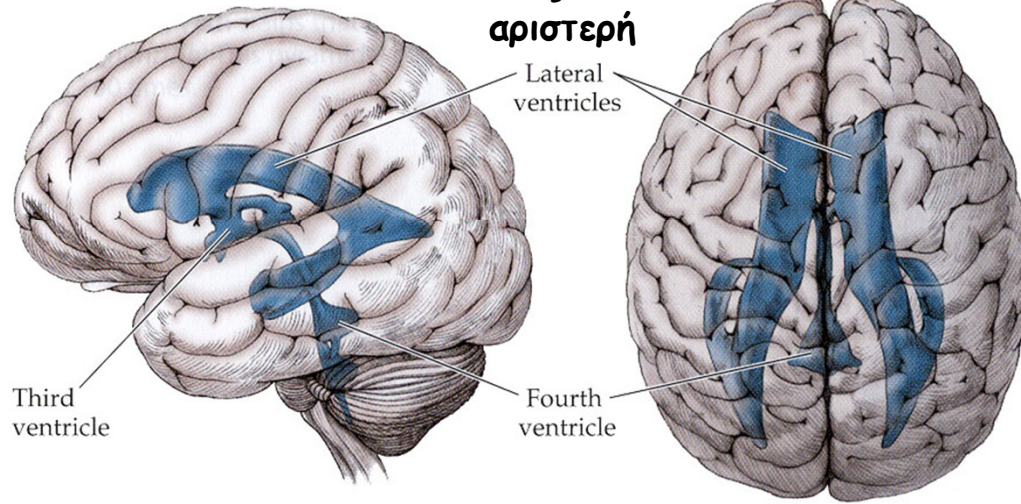
Well



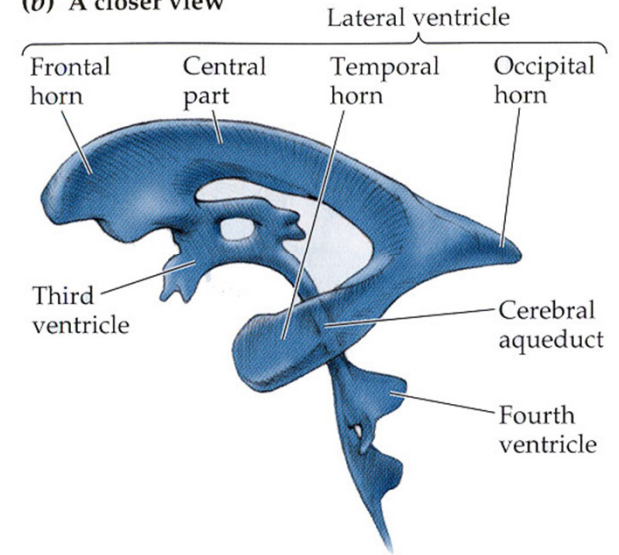
Affected



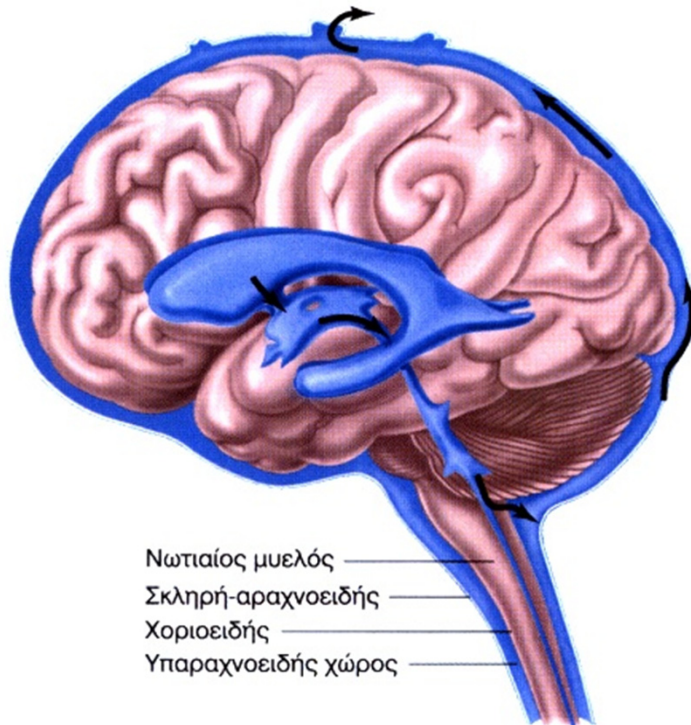
(a) Cerebral ventricles of the brain



(b) A closer view

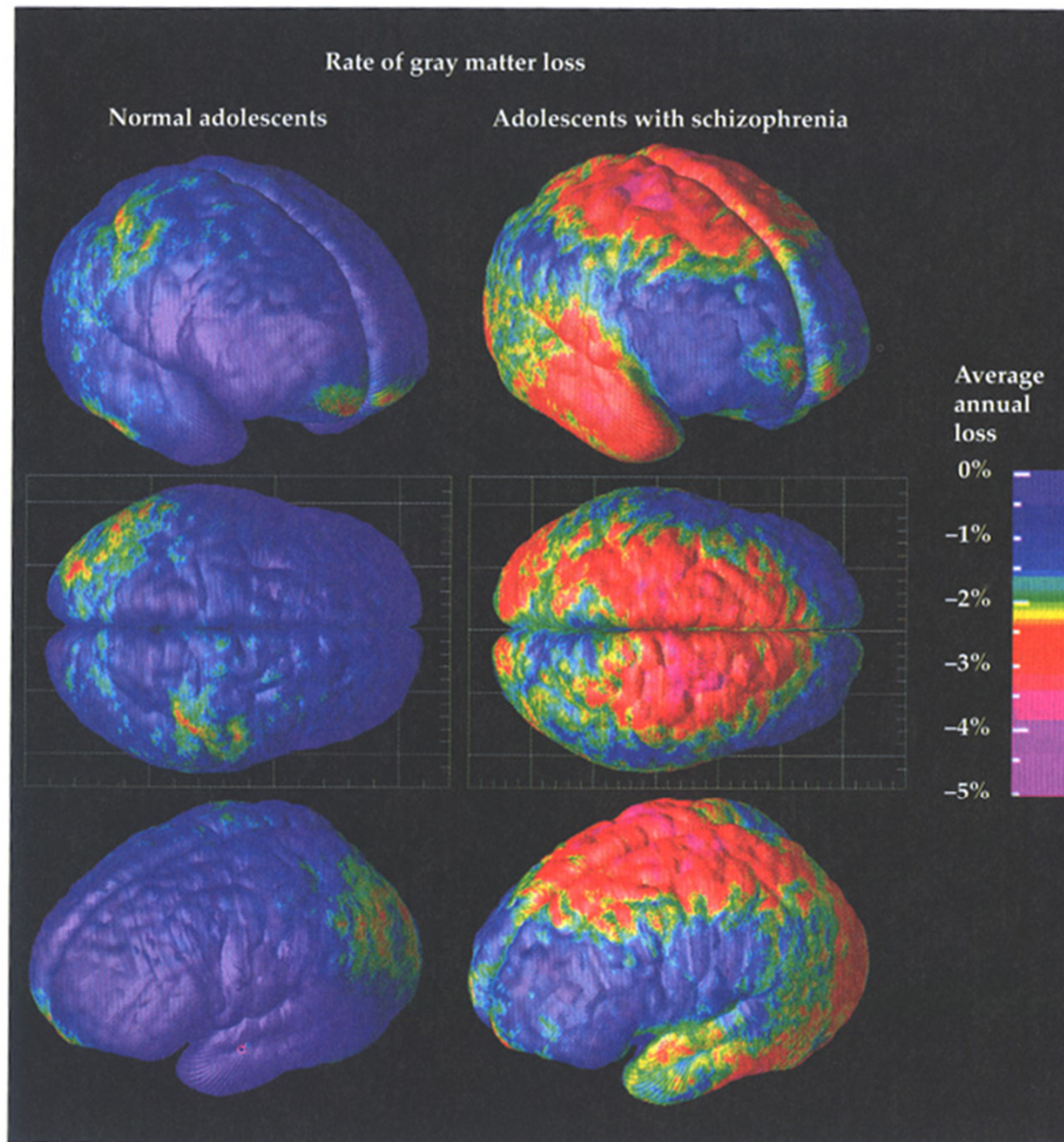


Ο εγκέφαλος περικλείει 4 κοιλότητες (κοιλίες) που επικοινωνούν μεταξύ τους και περιέχουν εγκεφαλονωτιαίο υγρό.



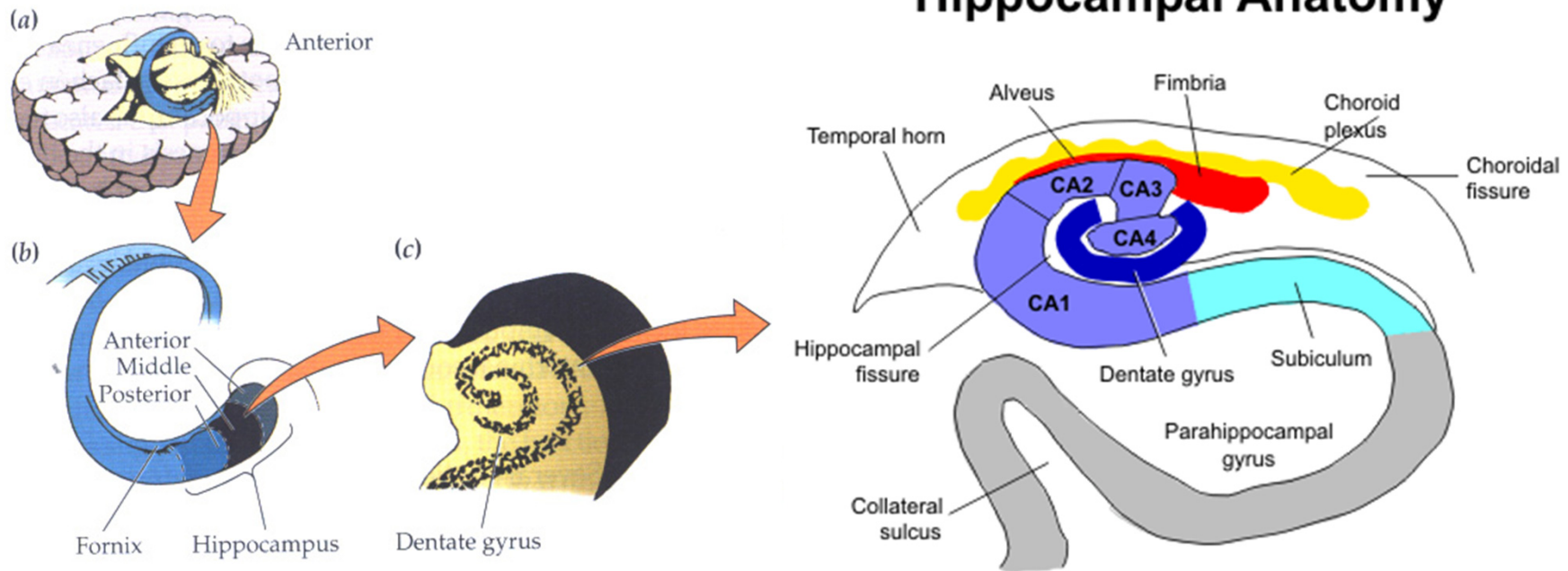
ΕΝΥ: διαυγές, άχρωμο, υδαρές υγρό περιέχει μικρά ποσά πρωτεϊνών, γλυκόζης και καλίου. Παράγεται στο χοριοειδές πλέγμα.



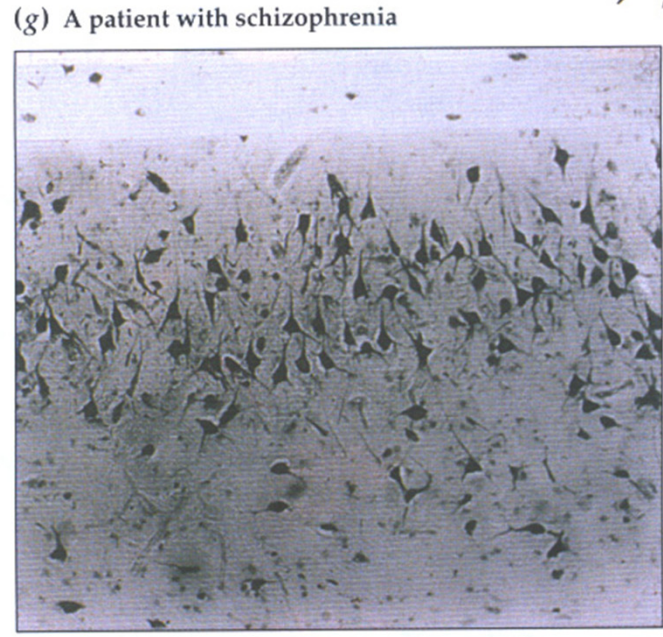
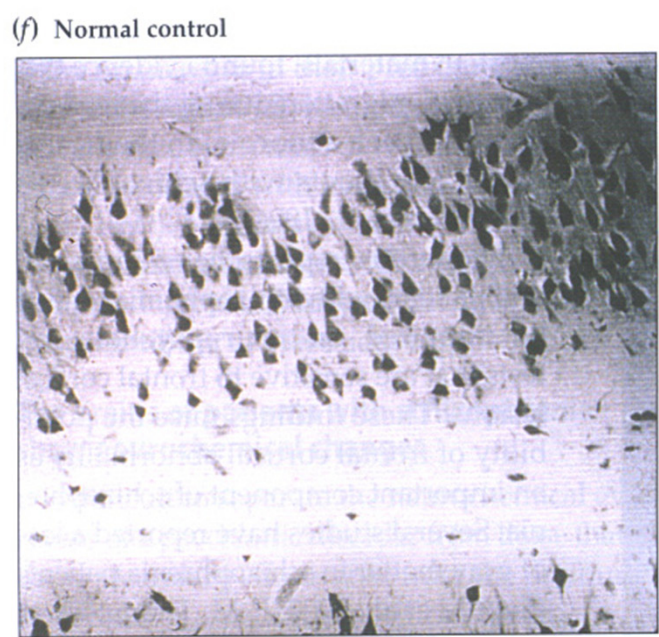
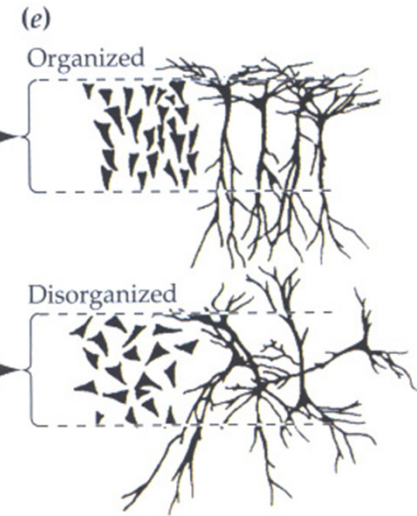
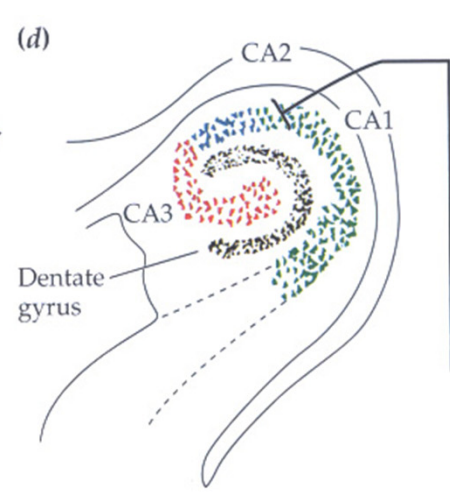
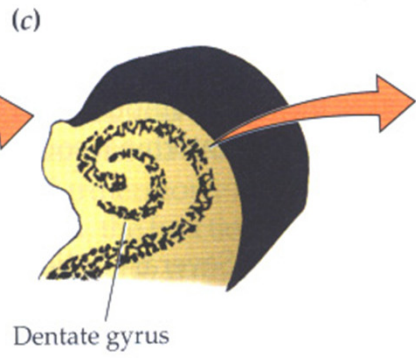
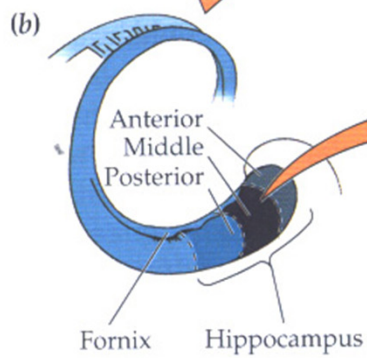


Αυξημένη  
καταστροφή της  
φαιάς ουσίας σε  
έφηβους με  
σχιζοφρένεια  
(Thomson et al,  
2001)

## Hippocampal Anatomy

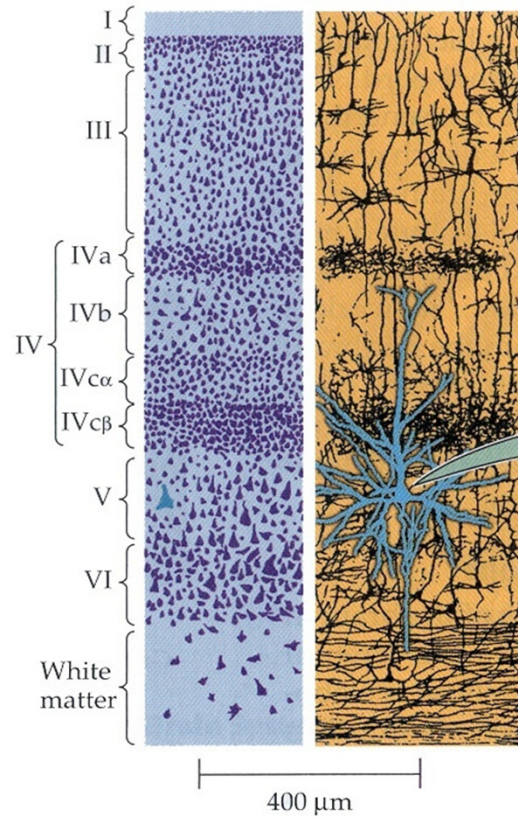


- Μείωση (20-40%) του απόλυτου αριθμού των νευρικών κυττάρων στη σιβάδα των κοκκιωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας (dentate gyrus) του ιπποκάμπου, λόγω μειωμένου πολλαπλασιασμού των κοκκιωδών κυττάρων, χωρίς διαφορά στον αριθμό και την πυκνότητα των νευρογλοιακών κυττάρων.
- Μειωμένη κυτταρική πυκνότητα σε όλες τις περιοχές του ιπποκάμπου, με τη μεγαλύτερη διαφορά στην CA4 περιοχή.

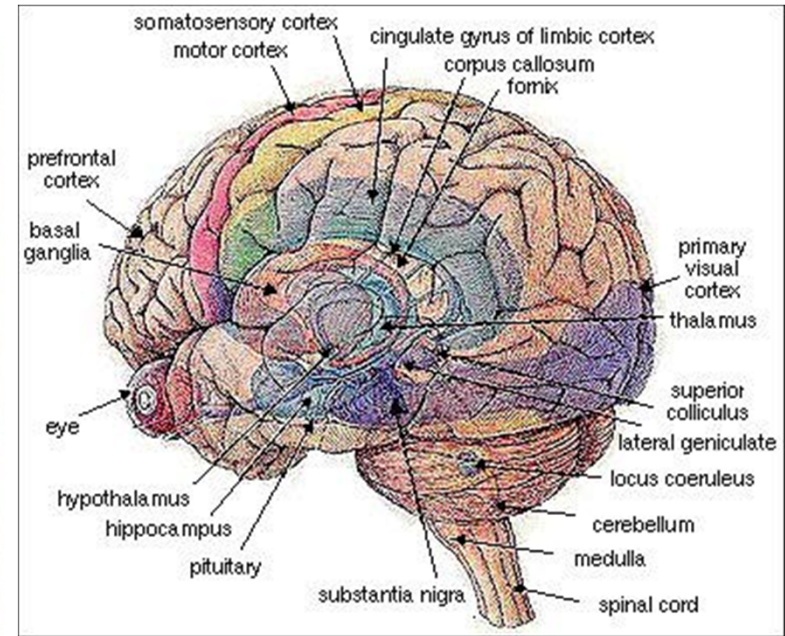
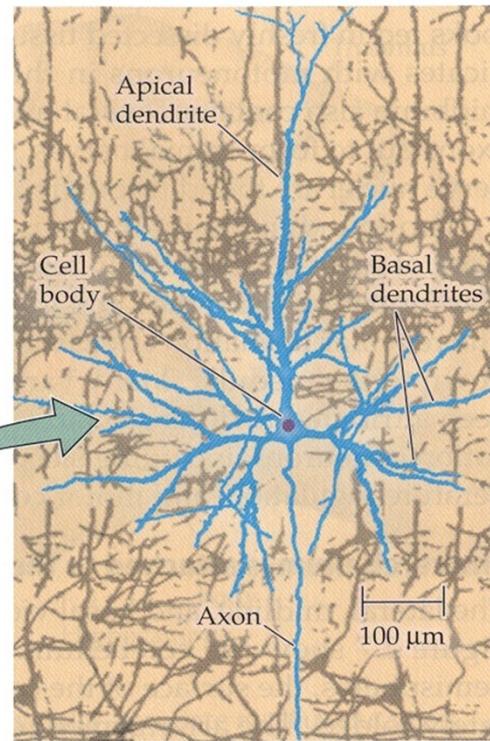


Αποδιοργάνωση της στιβάδας των πυραμιδικών κυττάρων του ιπποκάμπου.

(a) Six layers of cortex



(b) A single pyramidal neuron

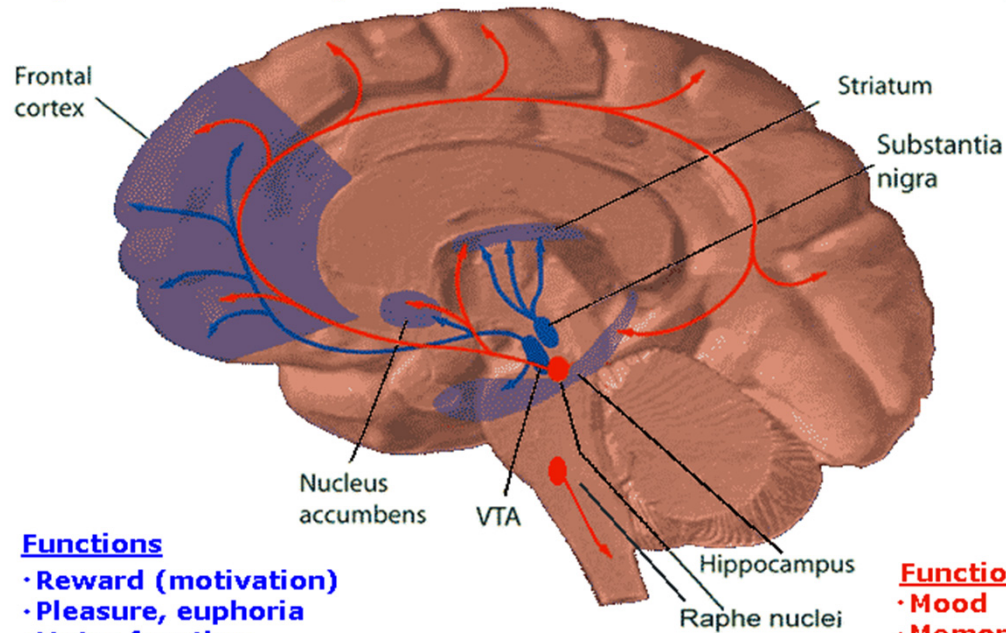
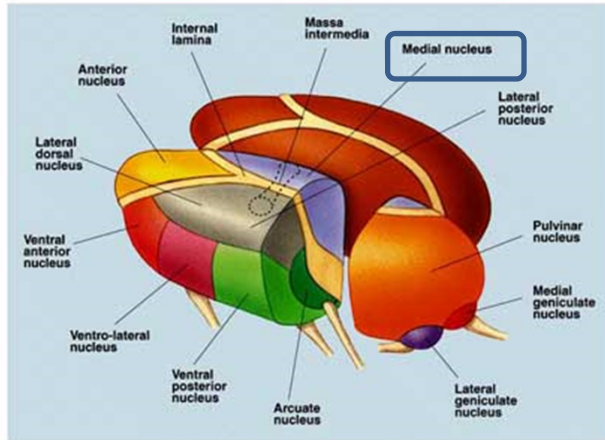


- Χαμηλή νευρωνική πυκνότητα στη στιβάδα VI του προμετωπιαίου φλοιού,
- στη στιβάδα V της έλικας του προσαγωγίου (cingulated gyrus),
- στη στιβάδα III του κινητικού φλοιού,
- και μειωμένο αριθμό νευρογλοιακών κυττάρων στο φλοιό του προσαγωγίου (cingulated cortex).

## Dopamine Pathways

## Serotonin Pathways

### ► Nuclei of the Thalamus



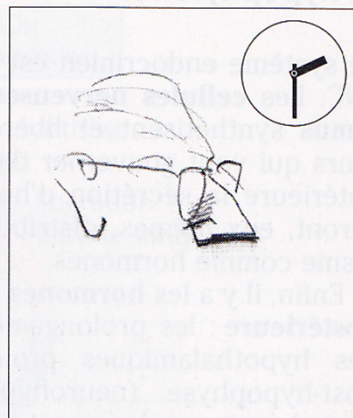
### Functions

- Reward (motivation)
- Pleasure, euphoria
- Motor function (fine tuning)
- Compulsion
- Perseveration

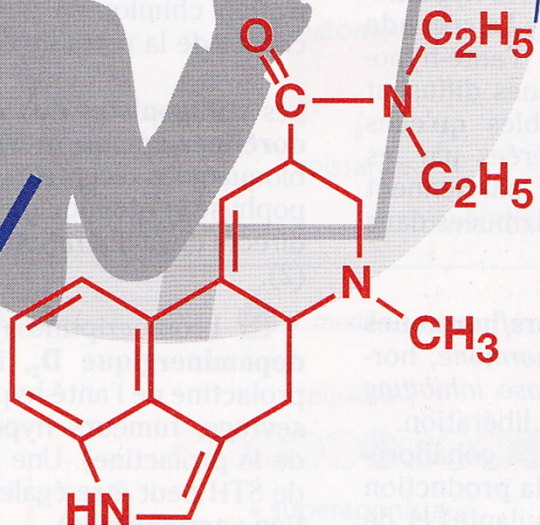
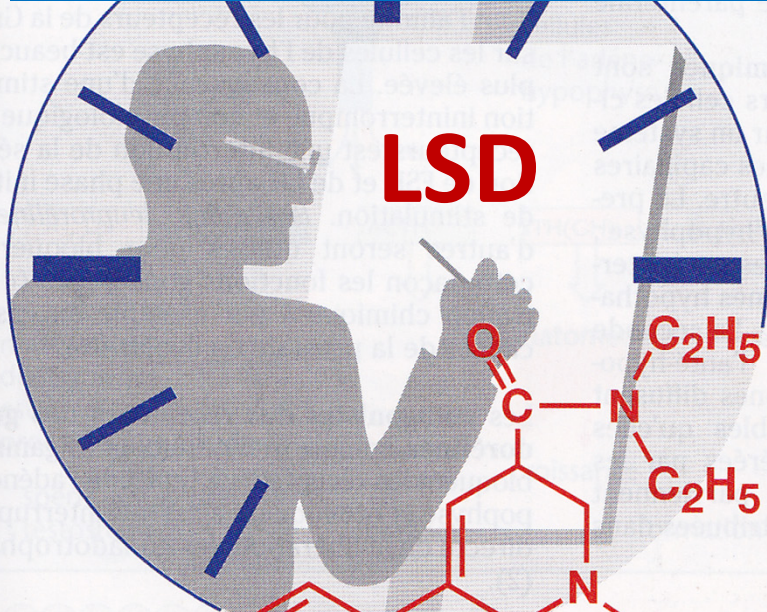
### Functions

- Mood
- Memory processing
- Sleep
- Cognition

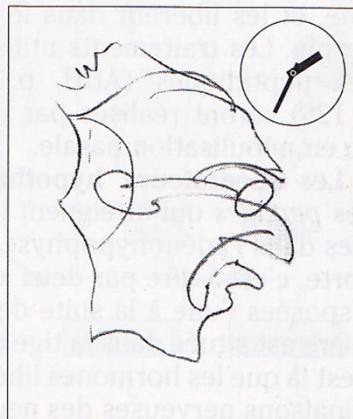
- Μειωμένος αριθμός νευρικών και νευρογλοιακών κυττάρων στο μεσοραχιαίο πυρήνα του θαλάμου (mediodorsal thalamic nucleus) και στον επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens).



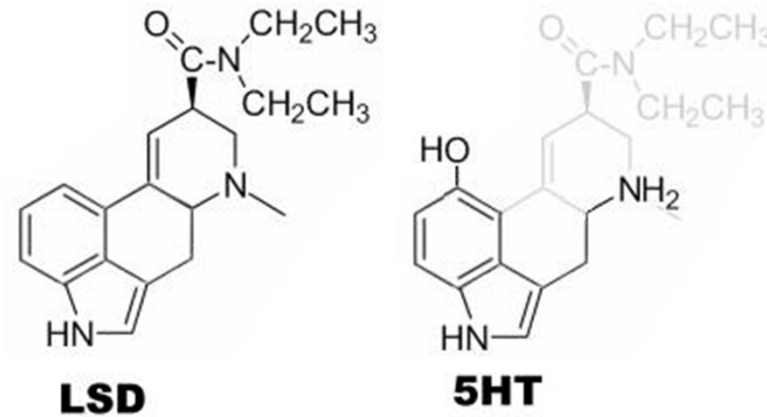
Πειραματικά μοντέλα για τη σχιζοφρένεια: Μοντέλο LSD



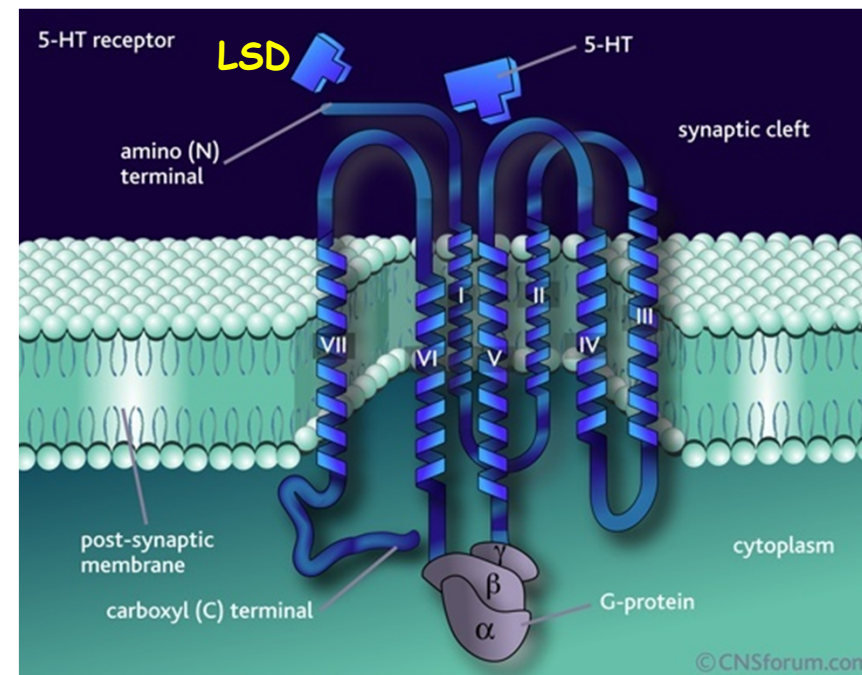
acide lysergique  
diéthylamide  
0,0001 g/70 kg



Το **διδαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος** (Lysergic acid diethylamide), γνωστό περισσότερο με το ακρωνύμιο **LSD**, είναι συνθετική, δραστική, παραισθησιογόνος ουσία που παράγεται από το λυσεργικό οξύ, το οποίο με τη σειρά του εξάγεται από το μύκητα ερυσίβη (*Claviceps purpurea*) που αναπτύσσεται συνήθως στη σίκαλη. Παρασκευάστηκε για πρώτη φορά το 1938 από τον Ελβετό χημικό Άλμπερτ Χόφμαν, στα εργαστήρια της φαρμακευτικής εταιρείας Sandoz. Η παραισθησιογόνος δράση του διαπιστώθηκε το 1943. Χρησιμοποιήθηκε πειραματικά στην ιατρική ως ένας ψυχωσιομιμητικός παράγοντας, προκειμένου να επιφέρει ψυχικές καταστάσεις παρόμοιες με αυτές που συνοδεύουν ψυχικές ασθένειες, όπως η σχιζοφρένεια, με σκοπό τη μελέτη τους.



Το LSD είναι μερικός αγωνιστής αλλά δρα και σαν ανταγωνιστής των σεροτονεργικών υποδοχέων 5-HT<sub>2</sub>



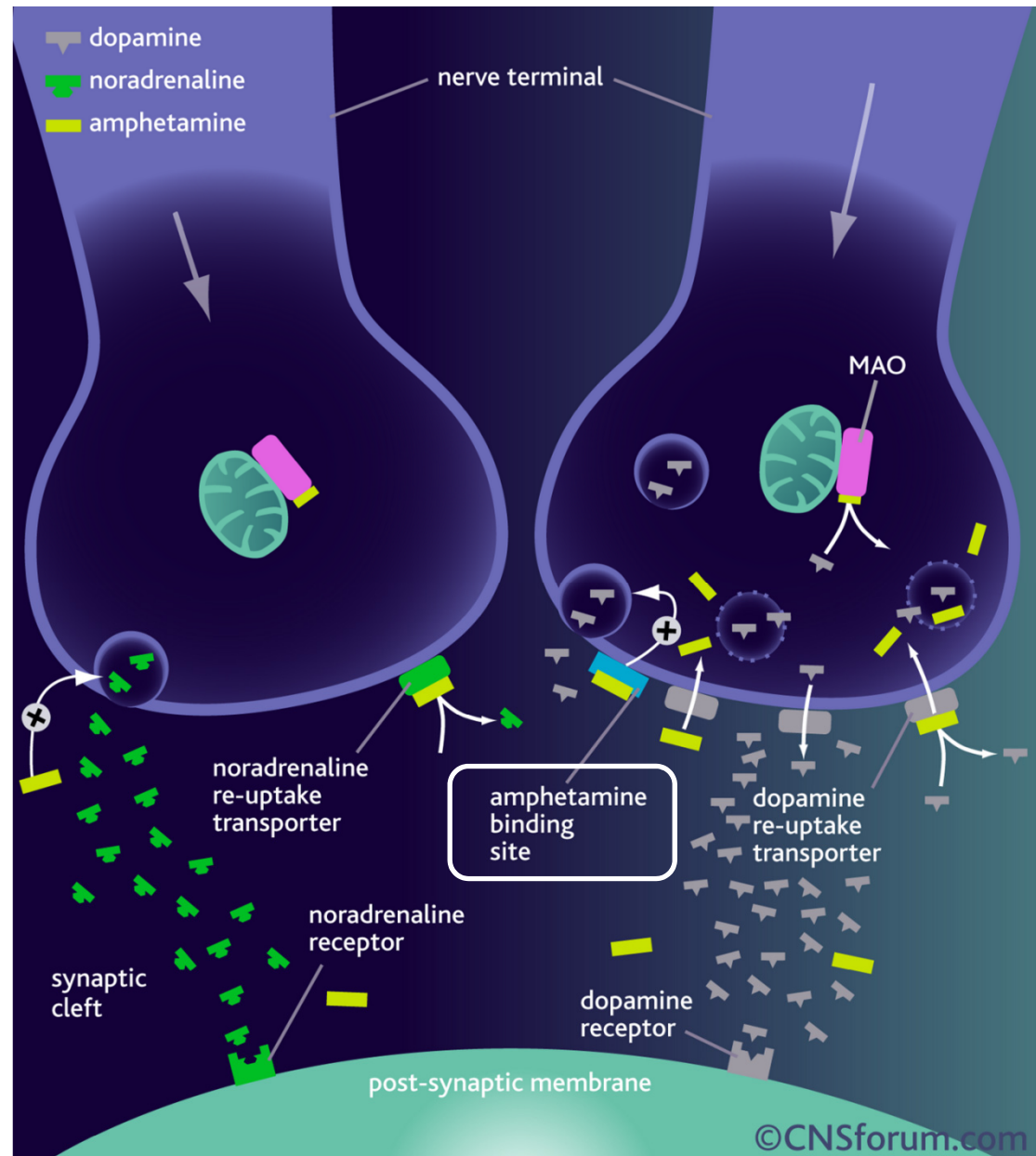
# Πειραματικά μοντέλα για τη σχιζοφρένεια

## 2. Μοντέλο αμφεταμίνης

Σε αντίθεση με τα συμπτώματα που προκαλεί το LSD, τα ψυχωτικά συμπτώματα που προκαλούν οι επαναλαμβανόμενες υψηλές δόσεις αμφεταμίνης, περιλαμβάνουν παρανοϊκές παραισθήσεις, διάφορες μορφές στερεότυπων, ψυχαναγκαστικών συμπεριφορών και οπτικές ή ακουστικές παραισθήσεις. Τα συμπτώματα αυτά βελτιώνονται με χρήση φαρμάκων αποτελεσματικών και στην ενδογενή ψύχωση.

Επίσης, η αμφεταμίνη επιδεινώνει τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας αντί να δημιουργεί καινούργια, πέρα από τα παλιά.

Στα ζώα, υψηλές δόσεις αμφεταμίνης παράγουν ένα χαρακτηριστικό, στερεότυπο ρουθούνισμα, γλείψιμο και ροκάνισμα. Επειδή η στερεότυπη συμπεριφορά και οι νευροχημικές ανωμαλίες που προκαλεί η αμφεταμίνη είναι χαρακτηριστικά και της σχιζοφρένειας, το πειραματικό μοντέλο αμφεταμίνης εμφανίζεται ελκυστικό.



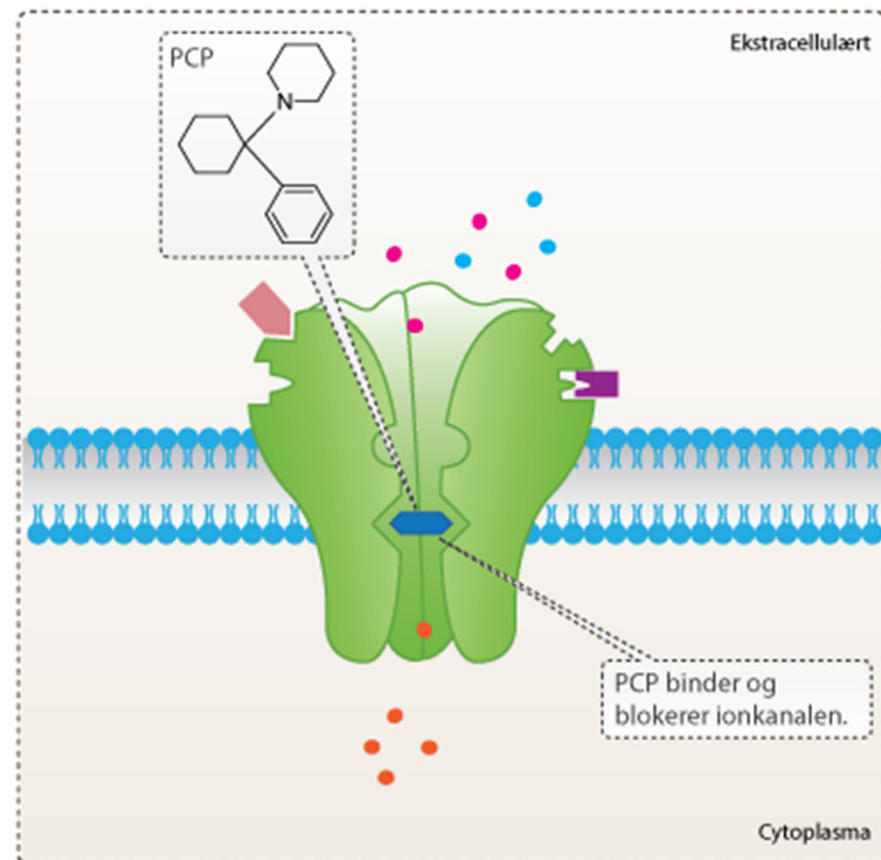


# Πειραματικά μοντέλα για τη σχιζοφρένεια

## 3. Μοντέλο PCP

Ένα άλλο μοντέλο για τη σχιζοφρένεια προκαλείται από υψηλές δόσεις φαινοκυκλιδίνης (PCP, phencyclidine).

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



## Σχιζοφρένεια:

- Η 7<sup>η</sup> πιο πολυέξοδη ασθένεια, λόγω της μεγάλης συχνότητας νοσηλείας σε νοσοκομεία, της ανάγκης ψυχοκοινωνικής στήριξης και της ανικανότητας του ασθενή να εργαστεί.
- Δεν υπάρχουν διαγνωστικά τεστ για τη σχιζοφρένεια, ούτε αιματολογικές εξετάσεις, ούτε διάγνωση με ραδιενεργά σημασμένες ουσίες. Οι γιατροί δεν έχουν βιολογικούς δείκτες ώστε να προσδιορίσουν την έναρξη και την πρόοδο της ασθένειας.
- Η θεραπεία παραμένει συμπτωματική
- Η παθοφυσιολογία παραμένει άγνωστη

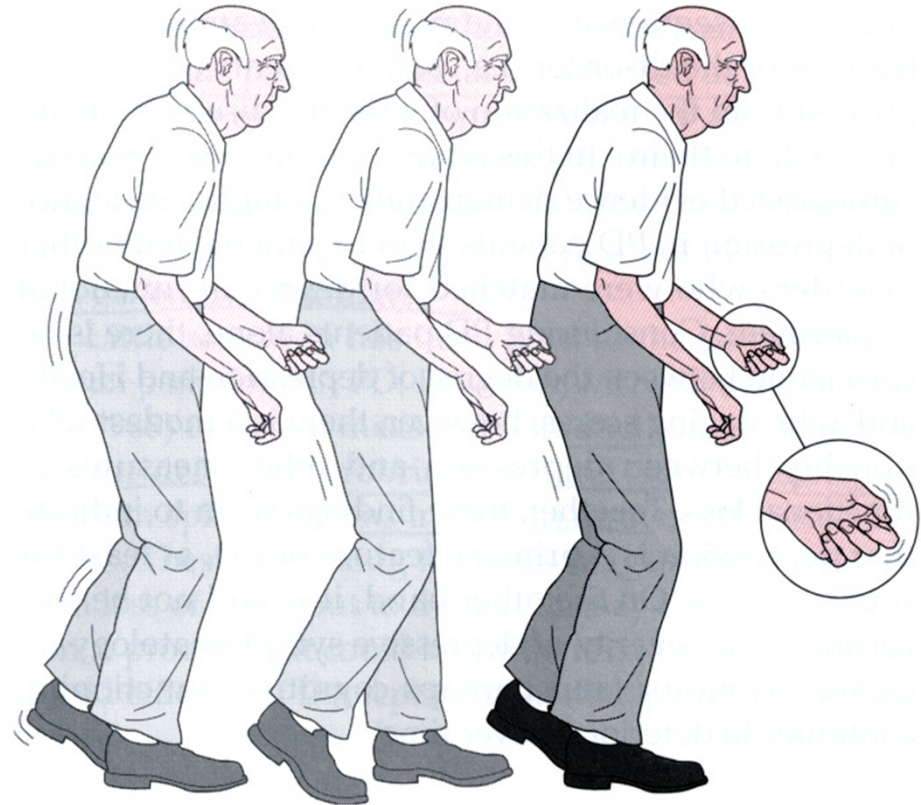
# Ασθένειες του Νευρικού συστήματος

1. ΨΥΧΩΣΕΙΣ: Σχιζοφρένεια
2. ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ: Νόσος Parkinson,
3. ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ: Κατάθλιψη, Άγχος

## ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ PARKINSON: 1% των ενηλίκων πάνω από 65

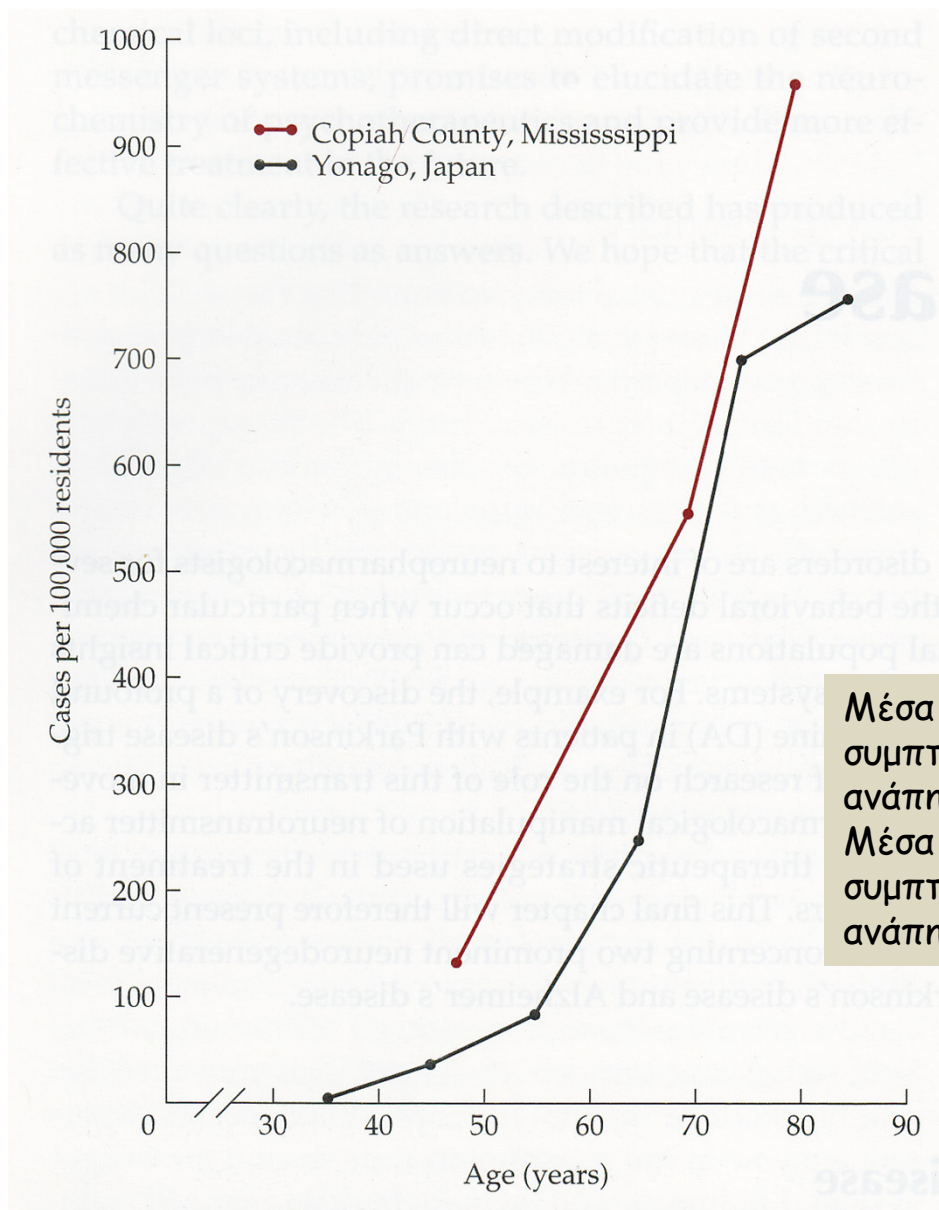
Βλάβη στην εκτέλεση των εκούσιων κινήσεων

1. ΒΡΑΔΥΚΙΝΗΣΙΑ (βραδύτητα έναρξης των κινήσεων)
2. ΣΥΝΕΧΕΣ ΤΡΕΜΟΥΛΟ
3. ΜΥΪΚΗ ΑΚΑΜΨΙΑ (αυξανόμενη αντίσταση των μυών σε παθητικές κινήσεις)
4. ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΤΗ ΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟ ΒΑΔΙΣΜΑ (ιδιόμορφη στάση, βάδισμα σημειωτόν με σύρσιμο των ποδιών)
5. Ανικανότητα εκτέλεσης καθηκόντων που απαιτούν δεξιότητα



Μέσα σε 5 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων το 20% των ασθενών είτε είναι ανάπηροι είτε πεθαίνουν.

Μέσα σε 10-12 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων το 80% των ασθενών είτε είναι ανάπηροι είτε πεθαίνουν.



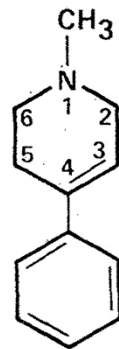
Η ασθένεια του Parkinson είναι βασικά μια ασθένεια λόγω γήρανσης: η πιθανότητα να νοσήσει κανείς αυξάνεται δραματικά σε μεγάλες ηλικίες (Schonberg, 1987)

Μέσα σε 5 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων το 20% των ασθενών είτε είναι ανάπηροι είτε πεθαίνουν.  
Μέσα σε 10-12 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων το 80% των ασθενών είτε είναι ανάπηροι είτε πεθαίνουν.

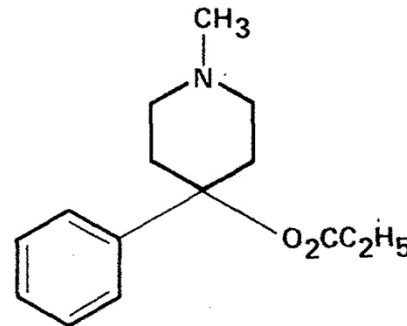
## Πειραματικά μοντέλα για την ασθένεια του PARKINSON

- Είναι απαραίτητα, για να αναπτυχθούν και να ελεγχθούν οι θεραπευτικές στρατηγικές.
- Δίνουν στοιχεία για την ανακάλυψη της πιθανής πρωτογενούς αιτίας της ασθένειας.
- **AMPT: α-methyl-p-tyrosine και Reserpine** αναστέλλουν τους κυστιδικούς μεταφορείς (ACh, 5-HT, DA) : υπερ-δοσολογία προκαλεί τα κινητικά προβλήματα της PD.
- Όμως δεν έχουν εξειδίκευση, τα αποτελέσματα βελτιώνονται όχι μόνο με L-DOPA, αλλά και με αμφεταμίνη, ενώ οι ασθενείς με PD όχι, τα αποτελέσματα είναι παροδικά γιατί δεν προκαλείται καταστροφή νευρώνων αλλά άδειασμα των κυστιδίων.
- **Το MPTP: 1-methyl-4phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine**
- Όχι μόνο μιμείται τα συμπτώματα του Parkinson, αλλά έχει ανοίξει δρόμους για την εξεύρεση των αιτιολογικών μηχανισμών

- 1976: Ένας φοιτητής, ο Barry Kidston, ζούσε στη Bethesda, στο Maryland. Σπούδαζε χημεία και είχε δημιουργήσει ένα προσωπικό εργαστήριο για να συνθέσει διάφορες εθιστικές ουσίες.
- Ήθελε να συνθέσει την «τεχνητή ηρωίνη», το **MPPP**: 1-methyl-4-phenyl-proprioperidine, που συνέθεσε πρώτη η Εταιρεία Hoffman-Laroché. Ισχυρό ανάλογο του αναλγητικού meperidine, αλλά και με ισχυρές διεγερτικές ιδιότητες.
- Για αρκετούς μήνες ο Kidston συνέθετε το προϊόν και το χορηγούσε ενδοφλέβια στον εαυτό του, χωρίς ατύχημα. Ωστόσο μια φορά πάνω στη βιασύνη του, παρέκαμψε κάποια βήματα στη διαδικασία σύνθεσης. Όταν ένεσε το παραγόμενο προϊόν ένωσε ένα πρωτόγνωρο ισχυρό κάψιμο. Σε 3 μέρες εμφάνισε έντονη βραδυκίνηση και ήταν ανίκανος να μιλήσει ή να κινηθεί.
- Αρχικά διαγνώστηκε ως κατατονική σχιζοφρένεια, και του χορηγήθηκε haloperidol (αναστολέας των D<sub>2</sub>), το ακριβώς αντίθετο που του χρειαζόταν. Όταν η θεραπεία απέτυχε, τον Kidston τον είδε ένας νευρολόγος που αναγνώρισε τα συμπτώματα του PD, παρότι ήταν πολύ σπάνιο λόγω της μικρής ηλικίας του. Του χορηγήθηκε L-DOPA, η οποία προκάλεσε εντυπωσιακή βελτίωση της κινητικής του κατάστασης.
- Έγινε ανάλυση του προϊόντος που παράγαγε ο Kidston και βρέθηκαν ίχνη **MPTP**.



MPTP



MPPP

- Χορηγήθηκε το **MPTP** σε αρουραίους. Οι αρουραίοι αρχικά εμφάνισαν βραδυκίνηση και ακαμψία, συμπτώματα που εξαφανίστηκαν σε μερικές ώρες. Σήμερα γνωρίζουμε ότι δεν ήταν η κατάλληλη επιλογή, καθώς τα τρωκτικά εμφανίζουν αντίσταση στην νευροτοξική δράση του **MPTP**.

- Ο Barry Kidston συνέχισε τη χορήγηση εθιστικών ουσιών (συμπεριλαμβανομένης και της L-DOPA) έως ότου κατέληξε καταθλιπτικός, και πέθανε το 1978 από overdose κοκαΐνης.
- Όταν εξετάστηκε ο εγκέφαλός του αναγνωρίστηκε μια μαζική καταστροφή των χρωμοφόρων κυττάρων τη μέλαινας ουσίας, που κυρίως χαρακτηρίζει το PD. Ωστόσο, η συμμετοχή του MPTP στην καταστροφή των DA νευρώνων δεν είχε ακόμη αποδειχθεί.
- Το 1982, έξι νέα άτομα στ Β. Καλιφόρνια εμφάνισαν ξαφνικά έντονα συμπτώματα PD. Έτυχαν της προσοχής του Διευθυντή της Νευρολογικής Κλινικής του Santa Clara Valley Medical Center, και Καθηγητή Νευρολογίας στο Stanford University Medical School, J Lanston, ο οποίος διέγνωσε PD παρά το νεαρό της ηλικίας τους. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση μετά από θεραπεία με L-DOPA.
- Ήταν χρήστες ηρωίνης που προσπαθούσαν να δοκιμάσουν νέα σκευάσματα που προμηθεύτηκαν από τον τοπικό "drug designer", που όπως ο Kidston, προσπαθούσε να παράγει MPPP.
- Το 1983, ο J. Lanston στο Science, συνέδεσε MPTP με PD. Ωστόσο έλειπε ακόμη η άμεση απόδειξη.



- Το 1983, ο Burns, προκάλεσε συμπτώματα PD σε πιθήκους, μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση MPTP. Καθημερινή χορήγηση για 8 ημέρες προκάλεσε προοδευτική απώλεια της κινητικής δραστηριότητας, βραδυκινησία, ακαμψία, τρέμουλο, δυσκολία για κατάποση. Τα συμπτώματα αναστρέφονταν με L-DOPA. Εξέταση μετά θάνατον, των εγκεφάλων των πιθήκων: καταστροφή της μέλαινας ουσίας και ελάττωση της DA στο ραβδωτό σώμα.
- Το μοντέλο MPTP όχι μόνο μιμείται τα συμπτώματα αλλά αντιστοιχεί και στη νευροχημική βάση του PD.

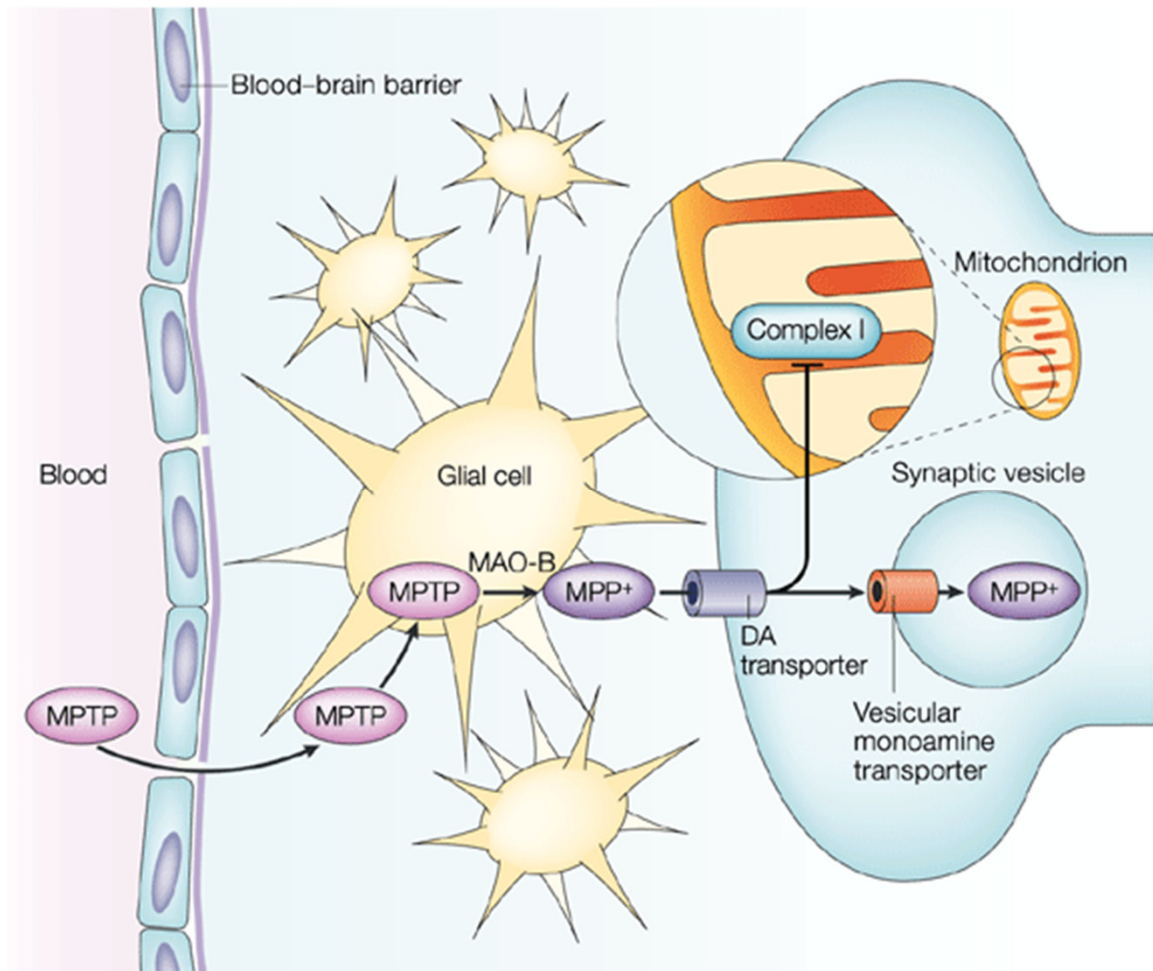


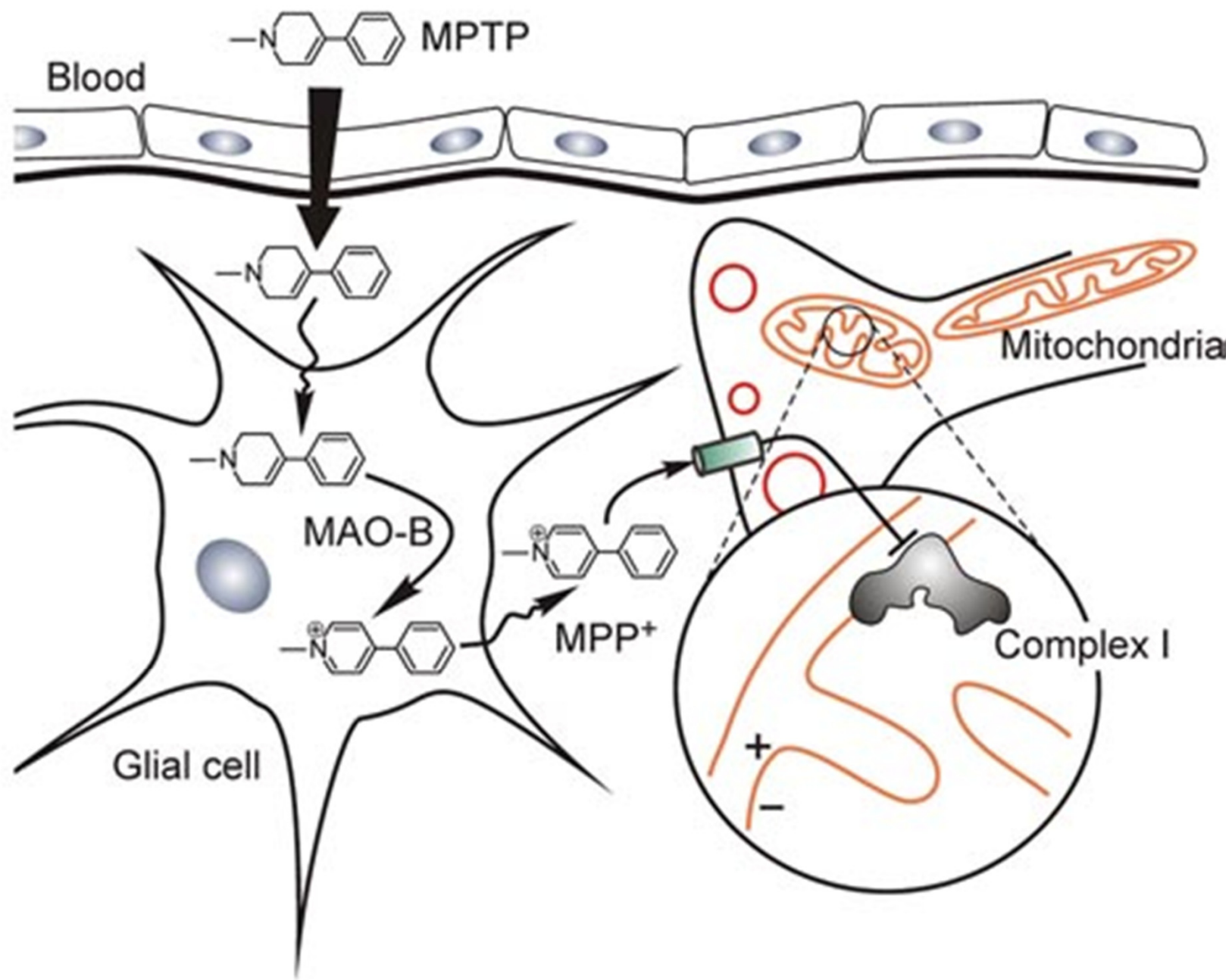
- **Βιοχημικός μηχανισμός**

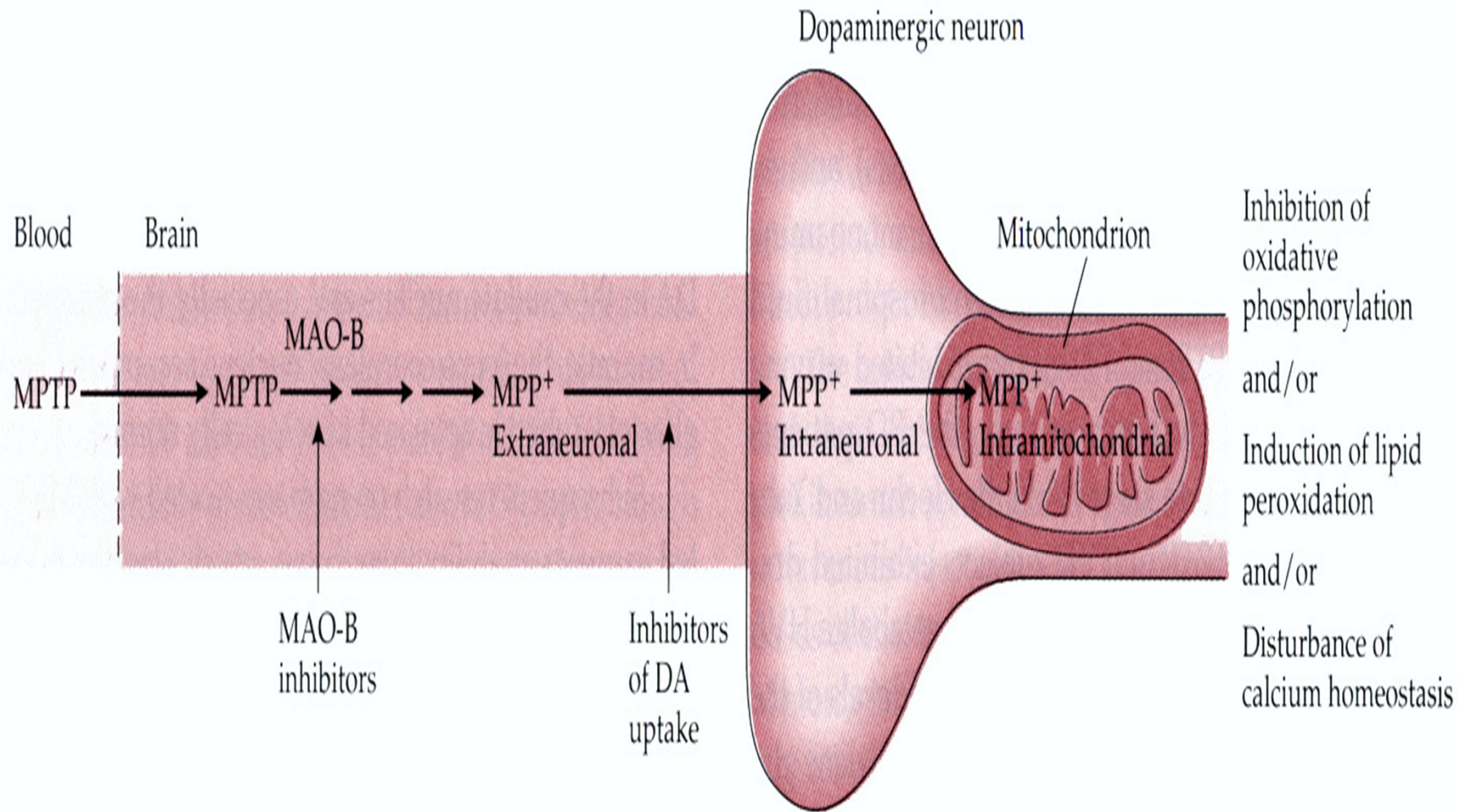
- Το MPTP φτάνει στον εγκέφαλο μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Μπορεί να περάσει τον ΑΕΦ. Μόνο του δεν είναι τοξικό.
- Οξειδώνεται από τη MAO-B σε MPDP<sup>+</sup> (1-methyl, 4-phenyl-1,2-dihydropyridinium ion) και στη συνέχεια σε MPP<sup>+</sup> (1-methyl-4-phenyl-pyridinium ion).

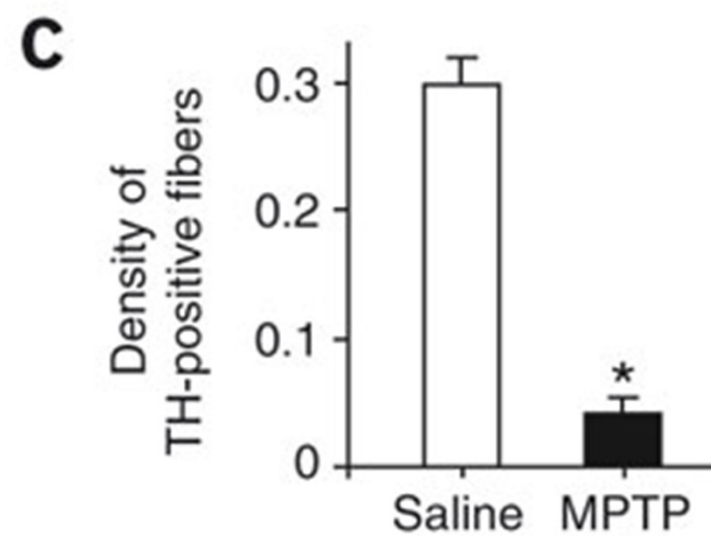
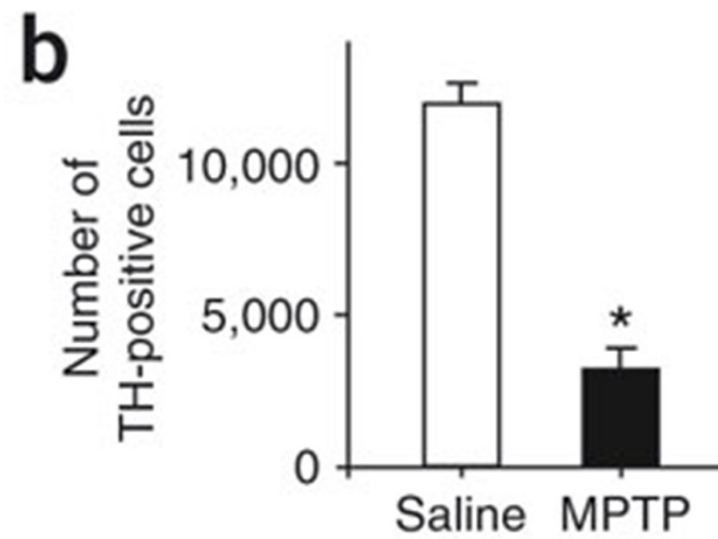
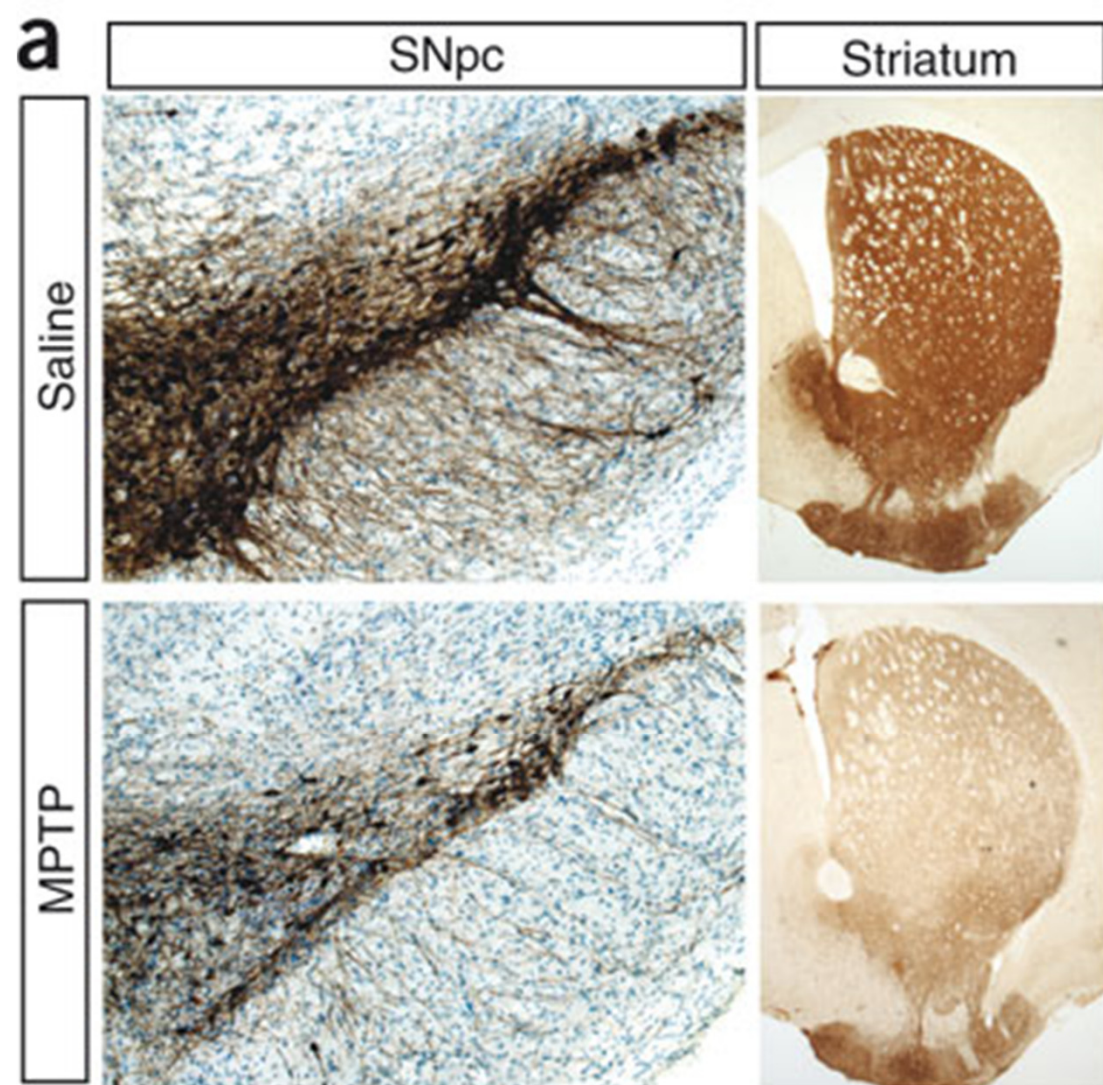
Πώς οξειδώνεται το MPTP σε MPP<sup>+</sup> στον εγκέφαλο, καθώς οι DA νευρώνες δεν έχουν MAO-B?

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









# ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ



## Βιοχημική βάση της κατάθλιψης

### 1. Μεταβολή στους νευροδιαβιβαστές post-mortem:

↓ 5-HT, 5-HIAA

↓ [<sup>3</sup>H]-Ιμιπραμίνη

↑ 5-HT<sub>2</sub> στις μεταιχμιακές περιοχές

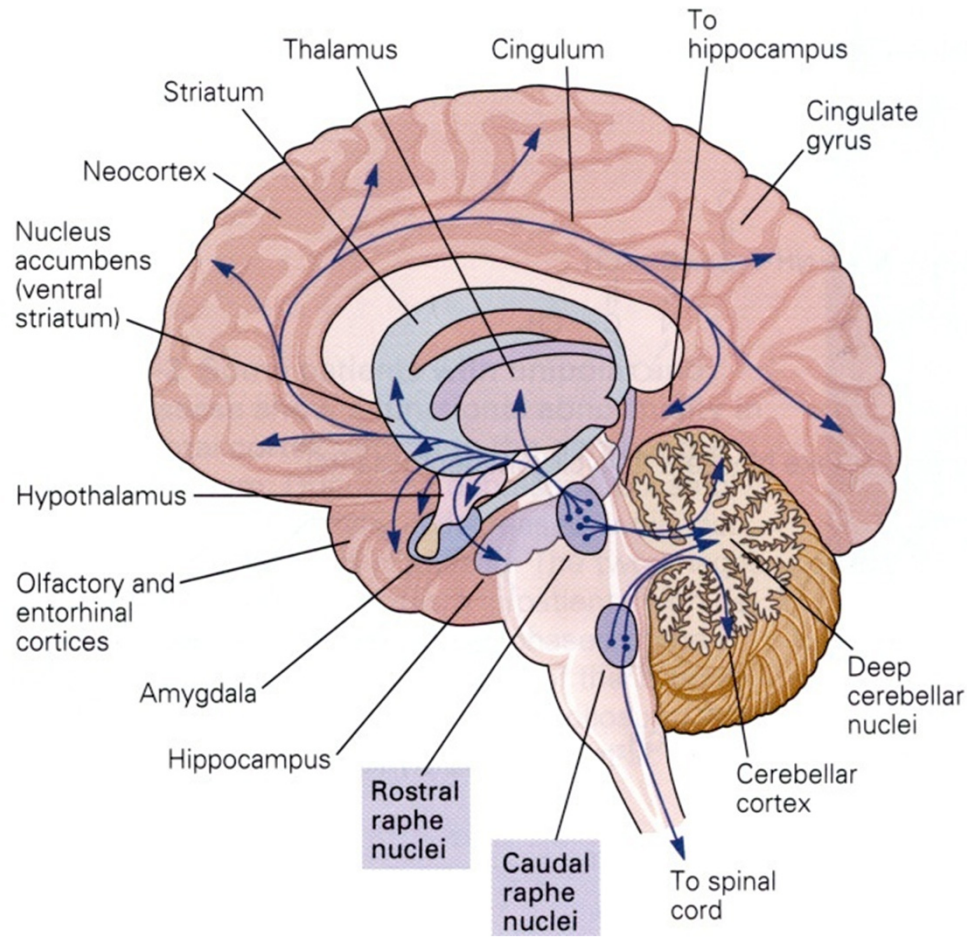
↑ μουσκαρινικών υποδοχέων

↑ β-αδρενοϋποδοχείς

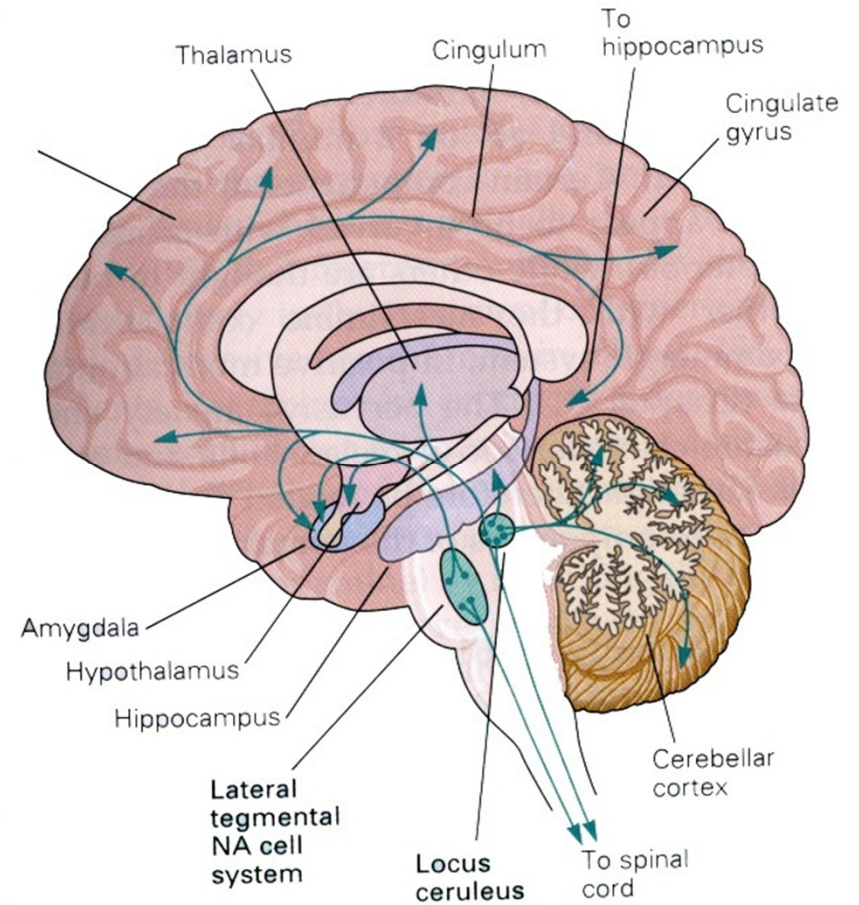
### 2. Μεταβολή στους νευροδιαβιβαστές στο ΕΝΥ και στα ούρα

↓ 5-HIAA

## Σεροτονινεργικό σύστημα

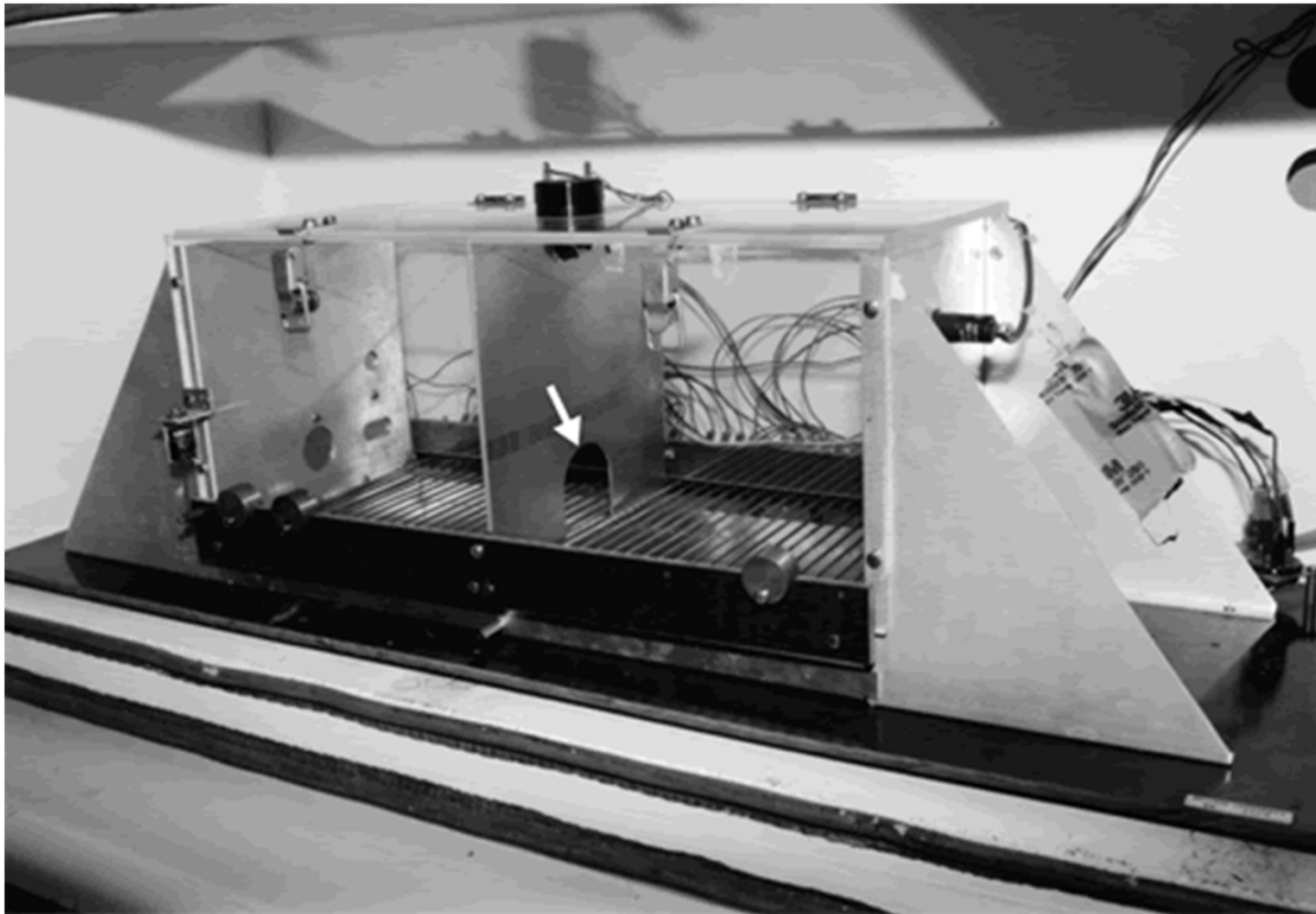


## Νοραδρενεργικό σύστημα

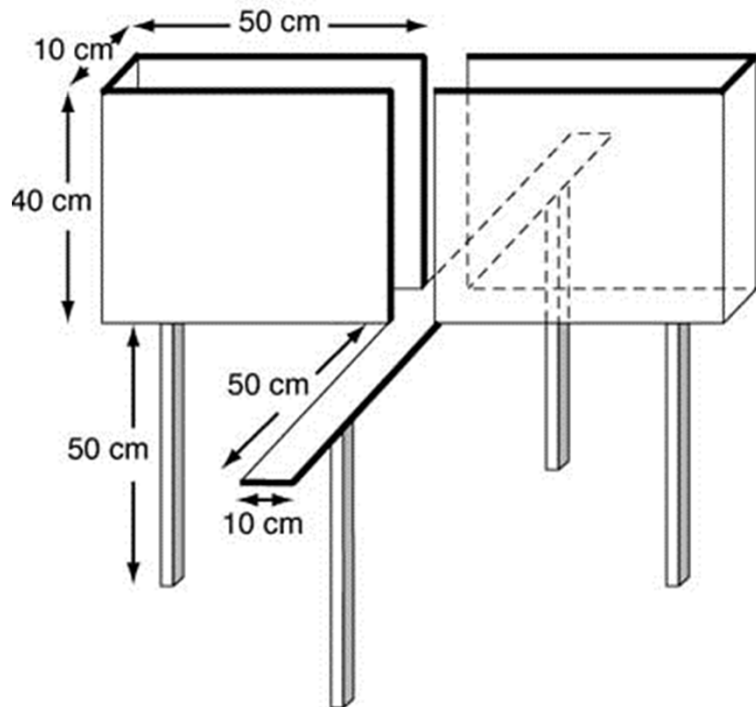
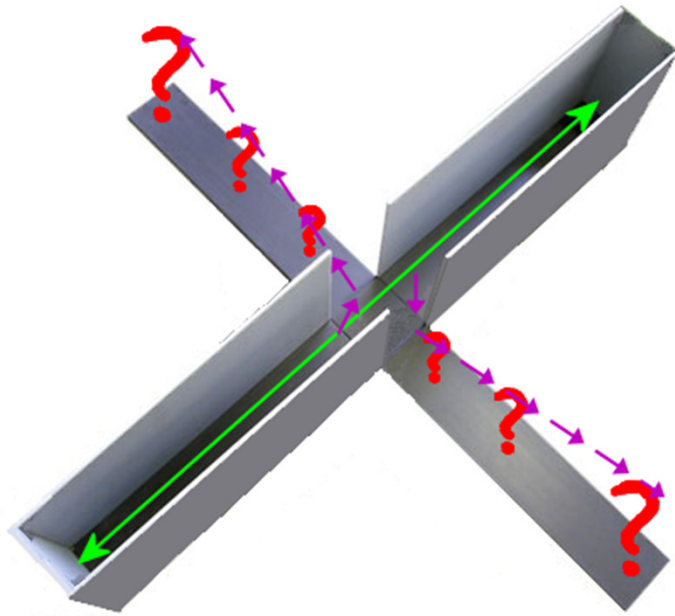




## Τεστ Learned-helplessness



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



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

Το μέγεθος για αρουραίους είναι μια κεντρική πλατφόρμα είναι  $10 \times 10$  cm. Ο λαβύρινθος μπορεί να είναι κατασκευασμένος από ξύλο, μέταλλο ή πλεξιγκλάς, και αποτελείται από τέσσερις βραχίονες σε μορφή σαυρού: δύο ανοικτοί βραχίονες ( $50 \times 10$  cm για αρουραίους,  $30 \times 5$  cm για ποντικούς) και δύο βραχίονες του ίδιου μεγέθους, επίσης, με μια ανοιχτή οροφή, αλλά περικλείονται από τοιχώματα. Οι δύο ανοικτοί βραχίονες είναι απέναντι ο ένας από τον άλλο και συγκλίνουν σε μια κεντρική πλατφόρμα. Μια βιντεοκάμερα τοποθετημένη πάνω από το λαβύρινθο χρησιμοποιείται για την παρατήρηση και την καταγραφή της συμπεριφοράς του ζώου. Ο παρατηρητής δεν πρέπει να είναι στον ίδιο χώρο, γιατί η κίνηση, ο ήχος και οι οσμές θα αποσπούν την προσοχή του ζώου.