

Πανεπιστήμιο Κρήτης  
Σχολή Κοινωνικών Επιστημών  
Τμήμα Ψυχολογίας

Υπεύθυνος καθηγητής εποπτείας : Νέστορος Ιωάννης  
Πρόεδρος Τμήματος Ψυχολογίας 2014-2015 : Παναγής Γεώργιος



## **Βενζοδιαζεπίνες και Σχιζοφρένεια**

Υπεύθυνος επιμέλειας : Αναστάσιος Ρουμπής

Αριθμός μητρώου : 2594

Διπλωματική εργασία

Ρέθυμνο , Ιούλιος 2015

*Στην οικογένεια μου πρωτίστως και τους πραγματικούς φίλους , που είναι συνέχεια δίπλα μου και αποτελούν το βασικό λόγο για αυτό που είμαι σήμερα ως άνθρωπος .*

**“ Δεν υπάρχουν ιδέες, υπάρχουν μονάχα άνθρωποι που κουβαλούν τις ιδέες, κι αυτές παίρνουν το μπί του ανθρώπου που τις κουβαλάει. ”**

**Νίκος Καζαντζάκης**

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	
1. Εισαγωγή.....	
2. Ιστορική αναδρομή.....	
2.1 Σχιζοφρένεια.....	
2.2 Βενζοδιαζεπίνες.....	
3. Αιτιοπαθογένεια.....	
4. Ψυχοπαθολογία.....	
4.1 Διαγνωστικοί τύποι.....	
4.2 Κλινική Συμπτωματολογία.....	
4.2.1 Θετικά συμπτώματα.....	
4.2.2 Αρνητικά συμπτώματα.....	
5. Προνοσηρή περίοδος.....	
6. Πρόδρομη περίοδος.....	
7. Σχιζοφρένειας όψιμης έναρξης.....	
8. Δεκαετία 1980.....	
9. Δεκαετία 1990.....	
10. 2000 μέχρι σήμερα.....	
11. Συζήτηση.....	
12. Συμβολή συνθετικής ψυχοθεραπείας.....	
Βιβλιογραφία.....	

## Περίληψη

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση επιχειρείται να σκιαγραφηθεί με όσο το δυνατό πιο κατανοητό τρόπο η πορεία των βενζοδιαζεπινών μέσα στο ιστορικό γίνεσθαι σχετικά με την θεραπευτική τους αξία έναντι της ασθένειας της σχιζοφρένειας .Αρχικά παρουσιάζονται ορισμένα χρήσιμα και ενδιαφέροντα στοιχεία γύρω από την σχιζοφρένεια και τις βενζοδιαζεπίνες , ενώ σταδιακά αρχίζουν να ξετυλίγονται όλες εκείνες οι πληροφορίες που έδωσαν το στίγμα τους στις 3 χρονικές περιόδους , για να φτάσει σήμερα η ερευνητική κοινότητα να παρουσιάζει ως μια ορθή εναλλακτική πρακτική την θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες σε ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια .

### 1. Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια είναι μία ψυχιατρική διαταραχή που βρίσκεται πάντα στην κορυφή του ενδιαφέροντος της Ψυχιατρικής επιστήμης. Είναι η βασίλισσα των ψυχώσεων και κατά πολλούς ένα από τα μεγαλύτερα μυστήρια της Ιατρικής. Προκαλεί εντύπωση το γεγονός ότι κάθε θέμα που αφορά τη σχιζοφρένεια είναι αντικείμενο ενεργού και γόνιμης αντιπαράθεσης στους κόλπους της ψυχιατρικής κοινότητας .

Αναντίλεκτα αποτελεί ένα ψυχοπαθολογικό σύνδρομο με ποικίλες εκδηλώσεις που αφορούν τη σκέψη, το συναίσθημα, την αντίληψη και τη συμπεριφορά. Αν και οι κλινικές εικόνες ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή και στην πορεία του χρόνου, οι επιπτώσεις είναι πάντοτε σοβαρές και ασκούν την καταστρεπτική τους επίδραση σε όλη τη διάρκεια της ζωής (Buchanan & Carpenter 2005).

Η αιτιολογία της (γενετική προδιάθεση , περιβάλλον, αλληλεπίδραση), η παθοφυσιολογία της (ντοπαμινεργική υπερευαισθησία, απώλεια εγκεφαλικής ουσίας ), η φυσική της ιστορία (νευροαναπτυξιακή ή νευροεκφυλιστική ), η θεραπεία της (τυπικά ή άτυπα αντιψυχωτικά, μόνα ή σε συνδυασμό, χρήση ψυχοθεραπείας και

αποκατάστασης κ.τ.λ) γεννούν περισσότερα ερωτήματα από τις απαντήσεις που υπάρχουν. Ορισμένοι τη θεωρούν νόσο του εγκεφάλου, άλλοι την περιγράφουν σαν κλινικό σύνδρομο και άλλοι ως ομάδα διαταραχών. Όπως και να την ορίσει κανείς ωστόσο, η σχιζοφρένεια είναι μία χρόνια διαταραχή που επιδρά σε σημαντικές νοητικές λειτουργίες (σκέψη, αντίληψη, συναίσθημα, βούληση, γνωσιακή ικανότητα κ.λ.π.) και στη συμπεριφορά (Gelder, 2003) . Η επίδραση διαφέρει από άτομο σε άτομο είναι όμως πάντα σημαντική και προκαλεί σημαντική έκπτωση στην ποιότητα ζωής και τη λειτουργικότητα του ασθενούς. Σε αυτό το σημείο σημαντικό προς αναφορά χρήζει το γεγονός , ότι τα άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια έχουν μειωμένο κατά 15 έτη προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Caplan ,2005 ) .

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) , η σχιζοφρένεια κατατάσσεται στην 4η θέση αιτιών αναπηρίας και πρόωμης θνητότητας από όλες τις ιατρικές αιτίες παγκοσμίως. Ισχνές διαταραχές στην επεξεργασία των πληροφοριών και στην νευροαπαρτιωτική λειτουργία είναι παρούσες ήδη από τη γέννηση, υποσκάπτοντας την επαγγελματική και ακαδημαϊκή επίδοση και την κοινωνική προσαρμογή, για πολλά έτη πριν τα συμπτώματα της ενεργού νόσου θέσουν στο άτομο την αλλόκοτη σφραγίδα τους και καταστήσουν εμφανή την ανάγκη για θεραπεία (Carpenter ,2003). Τα πολλαπλά αναπάντητα ερωτήματα γύρω από την αιτιολογία, την φαινομενολογία και τη θεραπεία της σχιζοφρένειας καθιστούν επιτακτική την εκτενή και απρόσκοπτη έρευνα γύρω από αυτήν τη νόσο.

## **2. Ιστορική Αναδρομή**

- **2.1 Σχιζοφρένεια**

Υπάρχουν πολλές αναφορές συμπτωμάτων στην ιατρική βιβλιογραφία από την αρχαιότητα μέχρι τον 18ο αιώνα που μοιάζουν με συμπτώματα σχιζοφρένειας . Ωστόσο η πρώτη προσπάθεια διαγνωστικής κατηγοριοποίησης έγινε στην αυγή του 19ου αιώνα. Συγκεκριμένα ο Morel (1860) χρησιμοποίησε τον όρο demencé precoce

προκειμένου να περιγράψει γνωσιακά ελλείμματα της εφηβείας. Ήδη στο δεύτερο μισό του 19<sup>ου</sup> αιώνα είχε εισαχθεί ο όρος της κατατονίας (Kahlbaum ,1874) ,ενώ ο Hecker είχε παρουσιάσει την έννοια της ηβηφρένειας όπως μας επισημαίνει ο Sedler (1985) μέσα από το έργο του.

Ο όρος πρώιμη άνοια χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά επίσημα από τον Emil Kraepelin, για να δηλώσει το ψυχοπαθολογικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις, διαταραχή της δομής της σκέψης και χρόνια εκπτώτικη πορεία (Kraepelin ,1893). Αν και στο πρόσφατο παρελθόν δεν υπάρχουν λεπτομερείς περιγραφές ασθενών που θα ενέπιπταν σε αυτήν την διαγνωστική κατηγορία με τα σημερινά κριτήρια, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ώστε να εικάσουμε ότι η ιστορία της νόσου αρχίζει αρκετούς αιώνες πριν.

Ετυμολογικά ο όρος σχιζοφρένεια απαρτίζεται από το ρήμα σχίζω και το ουσιαστικό φρήν που δηλώνει αρχικά το διάφραγμα (μεμβράνη που χωρίζει την καρδιά και πνεύμονες από την κοιλιά) και κατά επέκταση την καρδιά και την ψυχή. Έτσι η σχιζοφρένεια είναι μια διάσπαση, αποσύνδεση κατά πρώτον ανάμεσα στις σκέψεις και κατά δεύτερον ανάμεσα στο συναίσθημα, στη σκέψη και τη συμπεριφορά (Ζερβής, 2001).

Στην Αρχαία Ελλάδα των ομηρικών επών η παράλογη συμπεριφορά και οι διαταραχές του θυμικού αποδίδονταν στην επίδραση κάποιου θεού και είχαν συνήθως την έννοια της τιμωρίας, για την ύβρη που είχε διαπράξει ο ήρωας (Dodds , 1996). Η άποψη αυτή διατηρήθηκε και στα χρόνια των τραγικών ποιητών, μέχρι την εμφάνιση του Ιπποκράτη του Κώου (460 π.Χ. -377 π.Χ.) , ο οποίος επιχείρησε να αποδώσει τις ασθένειες σε φυσικά αίτια. Κατά τον Ιπποκράτη, έδρα της ψυχής είναι ο εγκέφαλος. Οι ψυχικές ασθένειες οφείλονται σε ανισορροπία των 4 χυμών, μέλαινα χολή, κίτρινη χολή, αίμα και φλέγμα, που αντιστοιχούν στις 4 βασικές ιδιοσυγκρασίες: μελαγχολική, χολερική, αιματώδης και φλεγματική (Ιπποκράτης, Άπαντα, εκδ. Κάκτος 1993).

Αρκετά αργότερα, ο Κορνήλιος Κέλσος (25 π.Χ.- 50 μ.Χ.) ανέφερε καταστάσεις αποξένωσης, που μπορούσε να παρατηρηθούν σε νέους ανθρώπους και να συνοδεύονται από οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις (Stone ,2006), ενώ από την άλλη πλευρά ο Γαληνός από την Πέργαμο (129-199 μ.Χ.) περιέγραψε καταστάσεις αδράνειας όσον αφορά τη συναισθηματική ζωή που πιθανόν να είχαν κάποια συγγενή στοιχεία με τη πρώιμη άνοια. Ο Γαληνός θεωρούσε ότι η ψυχική ζωή συνίστατο στις ιδιότητες της φαντασίας, της κρίσης και της μνήμης. Τα συμπτώματα που συνδέουμε

σήμερα με τη σχιζοφρένεια, όπως η κατατονία και η παράνοια, αναφέρονταν υποθετικά σε διαταραχή της λειτουργίας της φαντασίας (Stone ,2006). Σύγχρονος του Γαληνού, ο Αρεταίος από την Καππαδοκία περιέγραψε ασθενείς που πιθανόν σήμερα θα θεωρούνταν παραληρητικοί, ενδεικτικά : «... κάποιος άλλος δεν πίνει, διότι πιστεύει πως είναι πλίνθος και ότι με το υγρό θα διαλυθεί...» (Αρεταίος, Άπαντα, εκδ. Κάκτος 1997).

Περνώντας σε πιο σύγχρονες –συγκριτικά με τις πρότερες- εποχές ,άξιο προς αναφορά αποτελεί η πρώτη περιγραφείσα περίπτωση που μπορεί με σχετική ασφάλεια να θεωρηθεί ως περιστατικό σχιζοφρένειας . Είναι αυτή του James Tilly Matthews, ασθενούς του νοσοκομείου Bethlem Hospital, για τον οποίο περιγράφονται παραληρητικές ιδέες δίωξης, υποκλοπής και τοποθέτησης σκέψης, σωματικού περιεχομένου και ακουστικές ψευδαισθήσεις στα πλαίσια μιας χρόνιας εκπτώτικης πορείας (Haslam,1810) .

Στις αρχές του 20ου αι. ο Emil Kraepelin εισήγαγε τον όρο dementia praecox - πρώιμη άνοια- κάτω από τον οποίο συμπεριέλαβε αρκετές μορφές της νόσου, που μέχρι τότε θεωρούνταν ξεχωριστές οντότητες και ενότητες .Με αυτόν τον τρόπο επιδίωξε να δημιουργήσει ένα σαφή διαχωρισμό μεταξύ πρώιμης άνοιας και μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης . Ο Kraepelin(1893) πίστευε ότι η πρώιμη άνοια ακολουθεί γενικά μια προοδευτική επιδείνωση, με έναρξη στην εφηβεία ή στην πρώιμη ενήλικη ζωή και καταλήγει σε χρόνια νοητική έκπτωση . Αντίθετα, ο Eugen Bleuler (1911) υποστήριζε ότι η νόσος δεν κατέληγε απαρέγκλιτα σε νοητική έκπτωση και πρότεινε για πρώτη φορά τον όρο σχιζοφρένεια, μια έννοια που οπωσδήποτε δεν παρέπεμπε σε ζοφερή αποκλειστικά πρόγνωση. Οι βασικές εκφάνσεις της σχιζοφρένειας κατά τον Bleuler (1911) είναι τα 4Α: Αυτισμός, Ασυναρτησία, Αμφιθυμία, Απροσφορότητα .

Ο Kurt Schneider (1959) προχώρησε σε ένα δεύτερο επίπεδο έρευνας και ανάλυσης καθώς διέκρινε τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας σε 1ης και 2<sup>ης</sup> τάξης. Τα 1ης τάξης συμπτώματα, αν και δεν είναι παθογνωμονικά, έχουν μεγάλη αξία για τη διάγνωση της σχιζοφρένειας. Μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν: ηχηρή σκέψη, ακουστικές ψευδαισθήσεις που σχολιάζουν την συμπεριφορά του ασθενούς, βιώματα εξωτερικού ελέγχου της σκέψης ή των πράξεων (Schneider ,1959). Βέβαια παρά το γεγονός ότι η σύγχρονη ταξινόμηση έχει υιοθετήσει μια πιο προσφιλή -στον Kraepelin-οπτική, τα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη του Bleuler ότι η σχιζοφρένεια ουσιαστικά είναι μία ετερογενή ασθένεια (Stone , 2006).

- **2.2 Βενζοδιαζεπίνες**

Οι βενζοδιαζεπίνες ανήκουν στην κατηγορία των κατασταλτικών –αγχολυτικών φαρμάκων και συγκεκριμένα εμφανίστηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1960 . Οι βενζοδιαζεπίνες ήταν ήδη γνωστές ως χημικές ενώσεις από το 1891, ενώ μελετήθηκαν πιο διεξοδικά, στη δεκαετία του 1930, από τον Sternbach στο πανεπιστήμιο της Κρακοβίας .

Η πρώτη διαζεπίνη που διατέθηκε για ιατρική εφαρμογή ήταν η χλωροδιαζεποξείδη , την οποία ακλούθησε με τη σειρά της η διαζεπάμη (γνωστή με την εμπορική ονομασία *Valium* ) .Μάλιστα το 1970 , η φλουραζεπάμη διεύρυνε την κλινική εφαρμογή των βενζοδιαζεπινών στο χώρο των υπνωτικών ( Julien , 2003) .

Οι κύριες ιδιότητες που εμφανίζουν γενικότερα ως φάρμακα είναι εκείνων των αντιεπιληπτικών, μυοχαλαρωτικών ,αμνησιακών και κατασταλτικών δράσεων . Εξαιτίας του γεγονότος ότι παρουσίαζαν μια πληθώρα λύσεων σε διάφορα καίρια ζητήματα της εποχής έγιναν γρήγορα τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα . Παρόλο που έχουν περάσει αρκετά χρόνια από τότε , η χρήση τους συνεχίζεται σε υψηλό ποσοστό ( Julien , 2003) .

Σήμερα ο όρος αγχολυτικό έχει γίνει συνώνυμος με τις βενζοδιαζεπίνες καθώς αποτελούν την σχεδόν αποκλειστική επιλογή για τη βραχυπρόθεσμη φαρμακοθεραπεία του άγχους .Στα θετικά των συγκεκριμένων φαρμάκων προστίθενται 3 επιπλέον χαρακτηριστικά : εύκολα στην χρήση ,σχετικά χαμηλή τοξικότητα και σημαντική αποτελεσματικότητα σχετικά με την αυπνία ( Julien , 2003) .

Όσον αφορά τον μηχανισμό δράσης των βενζοδιαζεπινών , τα συγκεκριμένα παράγωγα είναι αγωνιστές του συμπλόκου του υποδοχέα GABA . Η δράση αυτή διευκολύνει την εισροή ιόντων ,προκαλώντας υπερπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα και καταστέλλοντας τη διεγερσιμότητα του. Επιπρόσθετα, οι βενζοδιαζεπίνες ασκούν τις αγχολυτικές τους ιδιότητες μέσω δράσης σε κέντρα του μεταιχμιακού συστήματος ( Julien , 2003). Σε περιπτώσεις όπου οι δράσεις τους ασκούνται σε άλλες περιοχές όπως για παράδειγμα στον εγκεφαλικό φλοιό ή στο εγκεφαλικό στέλεχος , αναπόφευκτα προκαλούνται ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω χάριν καταστολή και αύξηση του ουδού επιληπτικών κρίσεων .



Εν κατακλείδει η χρήση των βενζοδιαζεπινών οφείλει να γίνεται με μεγάλη προσοχή ειδικά από ηλικιωμένους ,παιδιά ή εφήβους ,είτε σε άτομα που είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε εξάρτηση από ουσίες .

### **3. Αιτιοπαθογένεια**

Η μελέτη της αιτιοπαθογένειας μιας ασθένειας απαντά σε δύο ερωτήματα. Συγκεκριμένα οι 2 ερωτήσεις που τίθενται είναι : α)γιατί ο συγκεκριμένος άνθρωπος ασθενεί και β) με ποιο μηχανισμό προκαλείται βλάβη στον ανθρώπινο οργανισμό . Οι απαντήσεις αντίστοιχα είναι :α) μέσω της αιτιολογίας της νόσου και β)μέσω της παθολογικής φυσιολογίας της νόσου .

Η αιτιολογία της σχιζοφρένειας είναι άγνωστη. Σπάνια είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε με ακρίβεια την αιτία μιας νόσου και αυτό συμβαίνει κυρίως για κληρονομικές νόσους, επαγγελματικές νόσους και λοιμώξεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις βρίσκουμε παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο αλλά δεν προβλέπουν με βεβαιότητα μία νόσο( π.χ. το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο αλλά δεν την προκαλεί σε όλους τους καπνιστές, ενώ υπάρχουν και μη καπνιστές που νοσούν, συνεπώς το κάπνισμα είναι παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο). Όσο περισσότεροι παράγοντες κινδύνου για μία νόσο συνυπάρχουν σε έναν άνθρωπο τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες να νοσήσει (Fauci et al. ,2008) .

Με βάση αυτά το κυρίαρχο μοντέλο ερμηνείας της αιτιολογίας της σχιζοφρένειας είναι το μοντέλο προδιάθεσης-στρες. Σύμφωνα με αυτό νοσεί από σχιζοφρένεια ένα άτομο με προδιάθεση για τη νόσο μετά από επίδραση στρες. Υπάρχουν δηλαδή προδιαθεσικοί και στρεσογόνοι παράγοντες κινδύνου.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι γενετικοί , επιγενετικοί ( π.χ. μαιευτικές επιπλοκές) , συνδυασμοί τους ή άλλοι παράγοντες που δεν έχουν ακόμη μελετηθεί .

Οι στρεσογόνοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι οξείς ή χρόνιοι και το στρες μπορεί να είναι κατά κύριο λόγο βιολογικό (π.χ. χρήση ουσιών, κ.τ.λ.) ή κατά κύριο λόγο ψυχολογικό (π.χ. απώλεια, μετανάστευση κ.τ.λ.) αν και τα όρια μεταξύ των δύο δεν είναι αρκετά ξεκάθαρα και σαφή.

Σχετικά τώρα με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας τα δεδομένα είναι ποικίλα και πολλά αθροίζονται και μολονότι δεν υπάρχει σήμερα μία ενιαία θεωρία για την παθοφυσιολογία της συγκεκριμένης διαταραχής, έχουμε τη δυνατότητα να εντοπίσουμε ορισμένα σημαίνοντα χαρακτηριστικά. Τα σημεία κλειδιά είναι μάλλον η ντοπαμίνη, το γλουταμινικό οξύ, το μαιαιχμιακό σύστημα και ο προμετωπιαίος φλοιός.

- **3.1 Γενετική**

Η γενετική κατέχει μείζονα θέση στην κατανόηση της αιτιολογίας και της κλινικής ετερογένειας της σχιζοφρένειας. Είναι γνωστό ότι η σχιζοφρένεια δεν κληρονομείται όπως οι μονογονιδιακές διαταραχές, αλλά μάλλον είναι το φαινοτυπικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης πλειάδας γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι κυριότεροι από τους οποίους έχουν ήδη αναφερθεί. Πρόκειται δηλαδή για μια σύνθετη γενετική διαταραχή (Tandon και συν. 2008).

Επιχειρώντας να γίνουμε όσο το δυνατόν πιο κατανοητοί, επισημαίνεται σε αυτό το σημείο ότι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για να νοσήσει ένα άτομο από σχιζοφρένεια είναι το να πάσχει κάποιος συγγενής πρώτου βαθμού. Η πιθανότητα νόσου είναι περίπου 1% στο γενικό πληθυσμό, 8% όταν πάσχει αδερφός, 12% όταν πάσχει γονέας, 12% όταν πάσχει διζυγωτικός δίδυμος αδερφός, 40% όταν πάσχουν και οι δύο γονείς και 50% όταν πάσχει μονοζυγωτικός δίδυμος αδερφός. Είναι συνεπώς προφανές ότι υπάρχει γενετική επιβάρυνση στη νόσο (Kendler & Diehl, 1993).

Ένα πρώτο ερώτημα είναι το κατά πόσο αυτή η επιβάρυνση οφείλεται περισσότερο σε γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες (ζήτημα φύσης – ανατροφής). Απάντηση σε αυτό το ερώτημα μπορεί να δοθεί μέσα από μελέτες υιοθεσίας και μελέτες διδύμων. Εάν η γενετική επιβάρυνση οφειλόταν σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (ζήτημα ανατροφής) τότε δεν θα διέφερε ο κίνδυνος νόσου ανάμεσα σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους (Cannon, Kaprio et al., 1998), ενώ

υιοθετημένα παιδιά από πάσχοντες βιολογικούς γονείς θα είχαν το ίδιο ρίσκο εκδήλωσης της ασθένειας με εκείνο του γενικού πληθυσμού ή της αντίστοιχης θετής οικογένεια κίνδυνο ( Tienari et al,2000 ).

Ένα δεύτερο ερώτημα είναι το κατά πόσο μπορεί να βρεθούν συγκεκριμένα γονίδια και χρωμοσώματα σχετιζόμενα με τη νόσο. Υπάρχει ένα πλήθος μελετών που εξετάζουν εκτενώς την παραπάνω προβληματική . Τα ευρήματα ποικίλα και πληθώρα, ωστόσο σε αυτό το σημείο θα αναφερθούν τα απολύτως απαραίτητα -για τις ανάγκες της εργασίας- . Συγκεκριμένα τα κυριότερα αποτελέσματα αφορούν το χρωμόσωμα 22 στις θέσεις q12-q13.1, όπου είναι το γονίδιο για την COMT, λειτουργικά πολυμορφικό με τα αλληλία VAL και MET και το χρωμόσωμα 8 στις θέσεις p22-p21 όπου βρίσκεται το γονίδιο για την neuregulin NRG1 .

Είναι προφανές ότι δεν αναμένεται να βρεθεί ένας γονιδιακός τύπος υπεύθυνος για την νόσο και ότι η γενετική επιβάρυνση οφείλεται στην ασθενή αθροιζόμενη δράση πολλών γονιδίων σε διάφορα χρωμοσώματα ( Sun et al. ,2008 ) .

Το τρίτο και σημαντικότερο ίσως ερώτημα είναι το κατά πόσο η σχιζοφρένεια είναι μία κληρονομική νόσος. Προφανώς και δεν είναι ,καθώς το ποσοστό συννοσηρότητας μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων θα ήταν 100%. Επιπλέον υπάρχουν ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν κλινική εικόνα όμοια με εκείνη της σχιζοφρένειας , κάτι που δεν συνηθίζεται σε κληρονομικά νοσήματα. Άλλωστε η γενετική επιβάρυνση στις οικογένειες συχνά αφορά γενικότερα ψυχιατρικές διαταραχές και όχι συγκεκριμένα την σχιζοφρένεια, ενώ και η γεωγραφική κατανομή είναι σε γενικές γραμμές ισόρροπη. Τέλος δεδομένης της τάσης μεγάλου ποσοστού των ασθενών με σχιζοφρένεια να μην παντρεύονται και να μην αποκτούν απογόνους, θα έπρεπε να υπήρχε σαφώς καταγεγραμμένη τάση μείωσης της συχνότητας της νόσου - εάν ήταν αποκλειστικά κληρονομικά μεταβιβαζόμενη- κάτι που δεν προκύπτει από τις επιδημιολογικές μελέτες (Crow ,2007).

Συμπερασματικά οι μελέτες αποδεικνύουν ότι υπάρχει γενετική επιβάρυνση για τη νόσο, η οποία δεν μπορεί να εντοπιστεί σε κάποιο συγκεκριμένο γονιδιακό τόπο και δεν επαρκεί από μόνη της για να εξηγήσει την ύπαρξη της ασθένειας και την εμφάνισή της ανά άτομο. Επομένως το δίλημμα για το αν η νόσος είναι γενετική ή οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (nature vs nurture) είναι άτοπη και έχει αντικατασταθεί από την αναζήτηση μοντέλων αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος , που να μπορούν να ερμηνεύσουν πειστικότερα και με πιο επαρκή τρόπο την κλινική εικόνα της σχιζοφρένειας (Mc Cabe et al. ,2006) .

- **3.2 Νευροβιοχημικές Θεωρίες**

Αν και οι γνώσεις μας γύρω από την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας παραμένουν ελλιπείς, αρκετά δεδομένα έχουν εξαχθεί από διάφορες μελέτες σχετικά με το ρόλο ορισμένων νευροδιαβιβαστών και νευρωνικών κυκλωμάτων. Μέχρι σήμερα, ο νευροδιαβιβαστής που συγκεντρώνει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι η ντοπαμίνη (DA) . Με τη βοήθεια μοριακών τεχνικών έχουν μέχρι σήμερα ταυτοποιηθεί 5 είδη υποδοχέων. Αυτοί έχουν καταταχθεί σε δύο οικογένειες: D1, D5 και D2, D3, D4 (Remington , 2008).

Οι παραπάνω υποδοχείς κατανέμονται σε διαφορετικές περιοχές στον εγκέφαλο. Πιο αναλυτικά, οι D1 βρίσκονται ευρέως στο φλοιό,-περιλαμβανομένου του προμετωπιαίου- και στο ραβδωτό σώμα, οι D5 εντοπίζονται κυρίως στον ιππόκαμπο, οι D2 κυρίως στο ραβδωτό σώμα, όπως και οι D3, ενώ οι D4 στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο ( Joyce & Meador-Woodruff , 1997).

Η υπόθεση ,ότι η ντοπαμινεργική μεταβίβαση έχει κεντρικό ρόλο στην ανάλυση και εξήγηση της σχιζοφρένειας , παραμένει σταθερή εδώ και αρκετά χρόνια . Αρχικά στηρίχτηκε στην παρατήρηση ότι η δράση των αντιψυχωτικών σχετιζόταν με τον αποκλεισμό των D2 υποδοχέων.

Η πρώτη απόπειρα διατύπωσης μιας θεωρίας που σχετίζεται με την σχιζοφρένεια - εκδοχή I-, που διαμορφώθηκε με γνώμονα την μέχρι τότε έρευνα , υποστήριζε ότι τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας οφείλονται σε αυξημένη ντοπαμινεργική μεταβίβαση, χωρίς να διευκρινίζεται βέβαια σε ποια περιοχή του εγκεφάλου, αλλά ούτε και ποια επιμέρους συμπτώματα (Snyder ,1976) .

Στη συνέχεια υπήρξε περαιτέρω μελέτη γύρω από την πρότερη σκέψη και ως αποτέλεσμα είχε να δημιουργηθεί μια πιο δομημένη και συγκεκριμένη υπόθεση-εκδοχή II (Davis et al. ,1991) , η οποία παρέθετε την άποψη ότι τα γνωσιακά και αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας σχετίζονται με μείωση της ντοπαμινεργικής μεταβίβασης στον προμετωπιαίο φλοιό, ενώ τα θετικά συμπτώματα οφείλονται σε υποφλοιώδη αύξηση της ντοπαμινεργικής μεταβίβασης. Η υπολειτουργία της ντοπαμινεργικής μεταβίβασης στον προμετωπιαίο φλοιό θα μπορούσε να σταματάει την αναστολή της απελευθέρωσης ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα, καθώς φαίνεται ότι υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ των φλοιωδών και υποφλοιωδών συστημάτων της ντοπαμίνης (Pycocock et al. , 1980).

Η εκδοχή III για την ντοπαμινεργική υπόθεση της σχιζοφρένειας, που προτείνεται τελευταία, προσφέρει μια βελτιωμένη - αναθεωρημένη υπόθεση. Σύμφωνα με αυτήν, μια πληθώρα γεγονότων και χαρακτηριστικών, δηλαδή γονίδια, μαιευτικές επιπλοκές, κοινωνική απομόνωση, χρήση διεγερτικών και κάνναβης, αλληλεπιδρούν έχοντας ως αποτέλεσμα να οδηγούν σε ντοπαμινεργική δυσλειτουργία . Αυτή συνίσταται σε αύξηση των επιπέδων της προσυναπτικής ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα. Η αύξηση αυτή θεωρείται ως το τελικό κοινό στάδιο που οδηγεί στην ψύχωση, δηλαδή στα θετικά ψυχωτικά συμπτώματα, είτε αυτά είναι μέρος σχιζοφρενικής είτε συναισθηματικής ψύχωσης ( Howes & Karur 2009 ) .

Η ερευνητική κοινότητα έχει εστιάσει το ενδιαφέρον της τα τελευταία χρόνια και σε άλλους νευροδιαβιβαστές, όπως τη σεροτονίνη, το GABA και κυρίως το γλουταμικό, αφού η θεωρία της ντοπαμίνης δεν εξηγεί ικανοποιητικά τις δομικές μεταβολές του εγκεφάλου, τα γνωσιακά και αρνητικά συμπτώματα, αλλά και την εμφάνισή της στο τέλος της εφηβείας ή στην αρχή της ενήλικης ζωής ( Stone et al. , 2007 ) .

Οι υποδοχείς του γλουταμικού διακρίνονται σε ιονοτροπικούς- που είναι οι καινικοί, οι AMPA και οι NMDA - και μεταβολοτροπικούς, οι οποίοι είναι συνδεδεμένοι με τις G πρωτεΐνες. Θεωρείται ότι η δυσλειτουργία των NMDA υποδοχέων των GABAεργικών νευρώνων ίσως να οδηγεί σε απώλεια συνάψεων και δενδριτών λόγω τοξικότητας , η οποία προκαλείται από υπερδιέγερση ( Stone et al. , 2007 ) .

Η χορήγηση κεταμίνης, η οποία είναι ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, μπορεί να προκαλέσει την πλήρη ψυχοπαθολογική συνδρομή της σχιζοφρένειας, ενώ η χορήγηση αμιγώς ντοπαμινεργικών ουσιών, π.χ. αμφεταμίνης, οδηγεί μόνο στην εμφάνιση της θετικής συμπτωματολογίας ( Stone ,2009 ) . Έντονο ενδιαφέρον προκαλεί μάλιστα μια έρευνα των Javitt & Laruelle (2006) , η οποία έδειξε ότι η χορήγηση κεταμίνης σε αρουραίους δεν προκαλεί νευροτοξικότητα μέχρι αυτοί να γίνουν έφηβοι .

Αυτές οι παρατηρήσεις, οι οποίες φαίνεται να στηρίζουν το νευροαναπτυξιακό μοντέλο της σχιζοφρένειας ( Olney et al. ,1999 ) , ίσως να έχουν την ερμηνεία ότι οι νευρωνικές συνδέσεις που σχετίζονται με την νευροτοξικότητα από τον αποκλεισμό των NMDA υποδοχέων δεν αναπτύσσονται πλήρως παρά μέχρι την όψιμη εφηβεία . Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι γλουταμινεργικοί νευρώνες του υπόκαμπου και του φλοιού δέχονται ρυθμιστικά μηνύματα από την ντοπαμίνη, ενώ αντίστροφα το γλουταμικό επιδρά στην πυροδότηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων.

Γενικότερα φαίνεται ότι τα δύο αυτά συστήματα είναι σε στενή αλληλεπίδραση όπως άλλωστε επιβεβαιώνεται από τις έρευνες των David και των συνεργατών του ( 2005) , γεγονός που έρχεται να ενισχύσει το γενικότερο σκεπτικό ένα χρόνο αργότερα και η επιστημονική μελέτη των Hatzipetros and Yamamoto ( 2006 ) .

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1970, ο Eugene Roberts (1972, 1976), γνωστός βασικός νευροεπιστήμονας , αναφέρθηκε στο ρόλο του νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) σε διάφορες διαταραχές του νευρικού συστήματος. Μεταξύ άλλων, με τις τότε γνώσεις για το ρόλο του GABA στο κεντρικό νευρικό σύστημα, πρότεινε ότι τα ψυχωσικά συμπτώματα μπορούν να ερμηνευθούν ως φαινόμενα ανεπαρκούς GABA-εργικής αναστολής (Roberts, 1972, 1976) . Κατόπιν, μετά από εκτενή μελέτη του Nestoros (1980a), έγινε φανερό ότι οι βενζοδιαζεπίνες ενισχύουν τη δράση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (Nestoros & Nistri, 1978, 1979). Παρά τις διαπιστώσεις αυτές όμως, τόσο τα συγγράμματα ψυχοφαρμακολογίας όσο και η καθιερωμένη κλινική πρακτική της εποχής αρθρογραφούσαν κατά της χορήγησης βενζοδιαζεπινών στη σχιζοφρένεια, γεγονός που έκανε περισσότερο αισθητή την ανάγκη επαναξιολόγησης των δεδομένων που δικαιολογούσαν την συγκεκριμένη επικρατούσα άποψη. Για αυτό το λόγο κρίνεται επιτακτική η ανάγκη να εξεταστεί ξανά ενδολεχώς και μακροπρόθεσμα η υπόθεση η οποία ισχυρίζεται ότι οι βενζοδιαζεπίνες ίσως να έχουν τη δυνατότητα να αποτελούν το καταλληλότερο φάρμακο επιλογής για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας .

#### **4. Ψυχοπαθολογία**

Η σχιζοφρένεια εμφανίζεται επηρεάζοντας αρκετές από τις νοητικές λειτουργίες όπως η σκέψη, η αντίληψη, το συναίσθημα, η προσοχή και η μνήμη (Lindenmayer & Khan 2006).

Η σημερινή αντίληψη για τη σχιζοφρένεια βασίζεται ,όπως προαναφέρθηκε με ιδιαίτερα εκτενή τρόπο, κυρίως στις εργασίες των Kraepelin, Bleuler και Schneider. Οι ταξινομήσεις της σχιζοφρένειας, περνώντας διαδοχικά από ευρύτερους σε στενότερους διαγνωστικούς ορισμούς της διαταραχής για καλύτερη κατανόηση, σήμερα ενσωματώνουν ένα κράμα που περιλαμβάνει την οπτική της μακροχρόνιας πορείας του Emil Kraepelin, τα αρνητικά συμπτώματα του Eugene Bleuler και τα θετικά συμπτώματα του Kurt Schneider, με διάφορες ερμηνείες αυτών των στοιχείων ( Tandon et al., 2009 ) .

Τα δύο ταξινομικά συστήματα, DSM-IV-TR (APA, 2000 ) και ICD-10 ( WHO ,1992 ) παρουσιάζουν σε πολύ μεγάλο βαθμό συμφωνία ως προς τον ορισμό της σχιζοφρένειας, ωστόσο διαφέρουν ως προς τον προσδιορισμό της πορείας στο χρόνο, καθώς και στην αναφορά σχετικά με τη λειτουργικότητα. Επίσης , το ICD-10 δίνει ιδιαίτερη έμφαση στα 1ης τάξεως συμπτώματα του Schneider (1959) .Αναλυτικά θα καταγραφεί η διάγνωση της σχιζοφρένειας με βάση το DSM-IV-TR ,εξαιτίας του γεγονότος ότι αυτό το εργαλείο χρησιμοποιείται από την κοινότητα των ψυχολόγων. Ενδεικτική αναφορά βέβαια θα γίνει και στο ICD-10 , το οποίο αποτελεί εργαλείο των ψυχιάτρων .

Σύμφωνα με το DSM-IV-TR η διάγνωση της σχιζοφρένειας τίθεται όταν πληρούνται τα κάτωθι κριτήρια:

A) *Χαρακτηριστικά συμπτώματα:* Δύο (ή περισσότερα) από τα ακόλουθα, το καθένα από τα οποία είναι παρόν για σημαντικό χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου του ενός μήνα (ή λιγότερο αν αντιμετωπιστεί επιτυχώς):

- (1) παραληρητικές ιδέες
- (2) ψευδαισθήσεις
- (3) αποδιοργανωμένος λόγος (π.χ. συχνός εκτροχιασμός ή ασυναρτησία)
- (4) αρνητικά συμπτώματα π.χ. απρόσφορο συναίσθημα , αλογία ή αβουλησία

**Σημείωση:** Απαιτείται μόνο ένα σύμπτωμα του κριτηρίου A αν οι παραληρητικές ιδέες είναι αλλόκοτες ή οι ψευδαισθήσεις αποτελούνται από μία φωνή που σχολιάζει αδιάκοπα τη συμπεριφορά ή τις σκέψεις του ατόμου ή από δύο ή περισσότερες φωνές που συνδιαλέγονται μεταξύ τους.

B) *Κοινωνική / Επαγγελματική δυσλειτουργία:* Για ένα σημαντικό τμήμα του χρόνου από τη στιγμή της έναρξης της διαταραχής, μία ή περισσότερες μείζονες περιοχές της λειτουργικότητας, όπως η εργασία, οι διαπροσωπικές σχέσεις ή η αυτο-φροντίδα είναι καταφανώς κάτω από το επίπεδο που είχε επιτευχθεί πριν την έναρξη (εάν η έναρξη τοποθετείται στην παιδική ηλικία ή την εφηβεία, η αποτυχία ορίζεται στο να μην επιτευχθεί το αναμενόμενο επίπεδο διαπροσωπικών, σχολικών ή επαγγελματικών επιτευγμάτων).

Γ) *Διάρκεια* : Συνεχή σημεία της διαταραχής επιμένουν για τουλάχιστον 6 μήνες. Αυτή η περίοδος των 6 μηνών πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον ένα μήνα συμπτωμάτων (ή λιγότερο αν αντιμετωπιστούν επιτυχώς) , τα οποία πληρούν το Κριτήριο Α (δηλ. ενεργός φάση των συμπτωμάτων) και μπορεί να περιλαμβάνει περιόδους με πρόδρομα ή υπολειμματικά συμπτώματα. Κατά τη διάρκεια αυτών των 2 περιόδων, της πρόδρομης ή της υπολειμματικής, τα σημεία της διαταραχής μπορούν να εκδηλώνονται μόνον με αρνητικά συμπτώματα ή είναι παρόντα σε πιο εξασθενημένη μορφή δύο ή περισσότερα συμπτώματα που συγκαταλέγονται στο Κριτήριο Α (π.χ. παράδοξες πεποιθήσεις, ασυνήθη αισθητηριακά βιώματα).

Δ) *Αποκλεισμός της Σχιζοσυναισθηματικής Διαταραχής και Διαταραχής της Διάθεσης*: Η Σχιζοσυναισθηματική Διαταραχή και η Διαταραχή της Διάθεσης Με Ψυχωτικά Στοιχεία έχουν αποκλειστεί επειδή είτε (1) δεν υπήρχε παρουσία Μείζονος Καταθλιπτικού ή Μικτού Επεισοδίου ταυτόχρονα με την ενεργό φάση των συμπτωμάτων, ή (2) αν υπήρχε παρουσία επεισοδίων της διάθεσης κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης των συμπτωμάτων, η συνολική τους διάρκεια ήταν βραχεία σε σχέση με τη διάρκεια της ενεργού και της υπολειμματικής περιόδου.

Ε) *Αποκλεισμός Ουσιών/ γενικήςσωματικής κατάστασης* : Η διαταραχή δεν οφείλεται στις άμεσες φυσιολογικές δράσεις μιας ουσίας (π.χ. ουσία κατάχρησης, φάρμακα) ή γενικής σωματικής κατάστασης.

ΣΤ) *Σχέση με Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή*: Αν υπάρχει ιστορικό Αυτιστικής Διαταραχής ή άλλης Διάχυτης Αναπτυξιακής Διαταραχής, η επιπρόσθετη διάγνωση της Σχιζοφρένειας τίθεται μόνον αν υπάρχουν επίσης προεξάρχουσες παραληρητικές ιδέες ή ψευδαισθήσεις για τουλάχιστον ένα μήνα (ή λιγότερο αν αντιμετωπιστούν επιτυχώς).

Στη συνέχεια ακολουθεί ο σχετικός πίνακας για σύνοψη των προαναφερθέντων και έπειτα ο πίνακας για το ICD-10 .



#### **DSM-IV-TR: Διαγνωστικά κριτήρια για τη σχιζοφρένεια:**

**A. Χαρακτηριστικά συμπτώματα:** Δύο (ή περισσότερα) από τα παρακάτω, το καθένα παρόν για ένα σημαντικό μέρος του χρόνου κατά τη διάρκεια ενός μηνός( ή λιγότερο, εάν έχει θεραπευθεί επιτυχώς):

1. Παραληρητικές ιδέες
2. Ψευδαισθήσεις
3. Αποδιοργανωμένος λόγος(π.χ. συχνός εκτροχιασμός ή ασυναρτησία)
4. Σοβαρά αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά
5. Αρνητικά συμπτώματα (π.χ. συναισθηματική αμβλύτητα, αλογία, αβουλία)

Σημείωση: Αρκεί μόνο ένα από τα συμπτώματα του κριτηρίου A εάν οι παραληρητικές ιδέες είναι αλλόκοτες ή οι ψευδαισθήσεις συνίστανται σε μία φωνή που σχολιάζει τη σκέψη ή τη συμπεριφορά του ατόμου ή σε δύο ή περισσότερες φωνές που συζητούν μεταξύ τους

**B. Έκπτωση κοινωνικής/επαγγελματικής λειτουργικότητας:** Για μια σημαντική αναλογία του χρόνου από την έναρξη της διαταραχής, μία ή περισσότερες περιοχές λειτουργικότητας όπως εργασία, διαπροσωπικές σχέσεις, ή αυτοφροντίδα είναι σαφώς κάτω από το επίπεδο που είχε επιτευχθεί πριν από την έναρξη της διαταραχής( ή όταν η έναρξη είναι στην παιδική ηλικία ή στην εφηβεία, αποτυχία να επιτευχθεί το αναμενόμενο επίπεδο διαπροσωπικής, ακαδημαϊκής ή επαγγελματικής λειτουργικότητας).

**Γ. Διάρκεια:** Σημεία της διαταραχής είναι παρόντα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου τουλάχιστον έξι μηνών. Αυτή η περίοδος θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα διάστημα τουλάχιστον ενός μηνός που να πληρούν το κριτήριο A (συμπτώματα ενεργού φάσης) και μπορεί να περιλαμβάνει περιόδους με πρόδρομα ή υπολειμματικά συμπτώματα. Κατά τη διάρκεια των προδρόμων ή υπολειμματικών περιόδων, τα σημεία της διαταραχής μπορεί να εκδηλώνονται μόνο με αρνητικά συμπτώματα ή δύο ή περισσότερα συμπτώματα του κριτηρίου A παρόντα σε εξασθενημένη μορφή(π.χ. παράδοξες πεποιθήσεις, ασυνήθεις αντιληπτικές εμπειρίες).

**Δ. Αποκλεισμός σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής και διαταραχής της διάθεσης:** Η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και η διαταραχή της διάθεσης με ψυχωτικά στοιχεία έχουν αποκλεισθεί επειδή 1) δεν έχει συμβεί μείζον καταθλιπτικό, μανιακό ή μικτό επεισόδιο ταυτόχρονα με τα συμπτώματα της ενεργού φάσης, ή 2)εάν έχουν συμβεί επεισόδια διαταραχής της διάθεσης κατά τη διάρκεια της συμπτωματολογίας ενεργού φάσης, η συνολική τους διάρκεια είναι βραχεία σε σχέση με τη διάρκεια των ενεργών και υπολειμματικών φάσεων.

**Ε. Αποκλεισμός διαταραχής οφειλόμενης σε ουσία/γενική σωματική κατάσταση:** Η διαταραχή δεν είναι άμεσο φυσιολογικό αποτέλεσμα κάποιας ουσίας ή γενικής σωματικής κατάστασης.

**ΣΤ. Σχέση με διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή:** Εάν υπάρχει ιστορικό αυτιστικής διαταραχής ή άλλη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή, η επιπρόσθετη διάγνωση της σχιζοφρένειας γίνεται μόνον εάν προεξάρχουν παραληρητικές ιδέες ή ψευδαισθήσεις για διάστημα ενός μηνός( ή λιγότερο, εάν θεραπευθούν επιτυχώς).

## ICD-10: Διαγνωστικά κριτήρια για τη σχιζοφρένεια

**I.** Είτε τουλάχιστον ένα από τα σύνδρομα, συμπτώματα, και σημεία που αναφέρονται στο (1), είτε τουλάχιστον δύο από τα συμπτώματα και σημεία που αναφέρονται στο (2), θα πρέπει να είναι παρόντα για το περισσότερο διάστημα κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ψυχωτικής νόσου που διαρκεί τουλάχιστον ένα μήνα( ή κάποιο διάστημα για τις περισσότερες μέρες).

1. Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω πρέπει να είναι παρόν:

- A. Ηχηρή σκέψη, τοποθέτηση ή υποκλοπή σκέψης, αναμετάδοση σκέψης.
- B. Παραληρητικές ιδέες ελέγχου, επίδρασης ή παθητικότητας, σαφώς αναφερόμενες σε κινήσεις μελών του σώματος, σε σκέψεις, πράξεις ή αισθήσεις. Παραληρητική αντίληψη.
- Γ. Ακουστικές ψευδαισθήσεις που σχολιάζουν τη συμπεριφορά του ασθενούς, φωνές που συζητούν για τον ασθενή μεταξύ τους ή άλλοι τύποι ψευδαισθητικών φωνών που μοιάζει να εκπορεύονται από κάποιο σημείο του σώματος.
- Δ. Άλλοι τύποι παραληρητικών ιδεών που επιμένουν, είναι πολιτισμικά απρόσφορες και εντελώς αδύνατες.

2. Ή τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω:

- A. Επίμονες ψευδαισθήσεις οποιουδήποτε τύπου, όταν συμβαίνουν κάθε μέρα για τουλάχιστον ένα μήνα, όταν συνοδεύονται από παραληρητικές ιδέες χωρίς σαφές συναισθηματικό περιεχόμενο, ή από επίμονες υπερτιμημένες ιδέες.
- B. Νεολογισμοί, ανακοπές, εκτροχιασμοί, που \_\_\_\_\_ έχουν ως αποτέλεσμα την ασυναρτησία ή την Ασχετολογία
- Γ. Κατατονική συμπεριφορά, όπως διέγερση, παράξενες στάσεις, κηρώδης ευκαμψία, αρνητισμός, αλαλία, ή καταπληξία.
- Δ. Αρνητικά συμπτώματα, όπως εκσεσημασμένη απάθεια, πτωχεία του λόγου, αμβλύτητα ή απροσφορότητα των συναισθηματικών απαντήσεων.

**II.** Κριτήρια αποκλεισμού:

Εάν ο ασθενής επίσης πληρεί τα κριτήρια για μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο, τα κριτήρια που παρατίθενται στα (1) και (2) πρέπει να έχουν ικανοποιηθεί πριν την ανάπτυξη της συναισθηματικής διαταραχής.

Η διαταραχή δεν αποδίδεται σε οργανική εγκεφαλική νόσο, ή σε σχετιζόμενη με το αλκοόλ ή άλλη ουσία τοξίκωση, εξάρτηση ή απόσυρση.

### • 4.1 Διαγνωστικοί τύποι

Οι διαγνωστικοί τύποι της σχιζοφρένειας είναι παρόμοιοι στα δύο ταξινομικά συστήματα, και συνίστανται στον παρανοειδή, αποδιοργανωμένο, κατατονικό, αδιαφοροποίητο και υπολειμματικό.

Συχνότερος είναι ο παρανοειδής τύπος, ο οποίος σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση και χαρακτηρίζεται από την επικράτηση στην κλινική εικόνα παραληρητικών ιδεών και ψευδαισθήσεων.

Βασικά γνωρίσματα του αποδιοργανωμένου τύπου είναι η αποδιοργάνωση της σκέψης και της συμπεριφοράς και το απρόσφορο συναίσθημα.

Ο κατατονικός τύπος χαρακτηρίζεται από προεξάρχοντα κατατονικά συμπτώματα, ενώ στον υπολειμματικό τύπο ταξινομούνται ασθενείς που είχαν στο παρελθόν τουλάχιστον ένα ψυχωτικό επεισόδιο και πληρούσαν τα κριτήρια για τη σχιζοφρένεια, αλλά παρουσιάζουν μόνο αρνητικά ή υπολειμματικά συμπτώματα, δηλαδή ψυχωτικά συμπτώματα σε εξασθενημένη μορφή.

Ο αδιαφοροποίητος τύπος αφορά ασθενείς που ενώ πληρούν τα κριτήρια για τη σχιζοφρένεια, δεν εμπίπτουν σαφώς σε κάποια από τις άλλες διαγνωστικές κατηγορίες.

Στο ICD-10 περιλαμβάνεται επίσης ο τύπος της απλής σχιζοφρένειας, η οποία χαρακτηρίζεται από την ύπουλη έναρξη και σταδιακή επιδείνωση αρνητικής συμπτωματολογίας (Kirkpatrick & Cenk 2005).

- **4.2 Κλινική συμπτωματολογία**

Τα κλινικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας ταξινομούνται γενικώς σε διαστάσεις συμπτωμάτων. Οι διαστάσεις αυτές προκύπτουν από παραγοντικές αναλύσεις μελετών μεγάλου αριθμού ασθενών και έχουν αναπαραχθεί ευρέως σε μεγάλο αριθμό ασθενών αλλά και σε διάφορα στάδια της νόσου (Nakaya et al. ,1999. Peralta & Cuesta , 2001).

- **4.2.1 Θετικά συμπτώματα**

Η θετική συμπτωματολογία αφορά τον έλεγχο της πραγματικότητας και περιλαμβάνει τις παραληρητικές ιδέες, τις ψευδαισθήσεις και άλλες διαστρεβλώσεις της πραγματικότητας (παράξενη συμπεριφορά, θετική μορφολογική διαταραχή σκέψης , απρόσφορο συναίσθημα). Σύμφωνα με την Andreasen (1984), η οποία έχει προτείνει την *Κλίμακα για την Αξιολόγηση των Θετικών Ψυχωσικών Συμπτωμάτων* (βλέπε μετάφραση και προσαρμογή στα Ελληνικά από Νέστορος & Βαλλιανάτου, 1993β), το βασικό χαρακτηριστικό των θετικών ψυχωσικών συμπτωμάτων και κλινικών είναι ότι εμφανίζονται σε άτομα με σχιζοφρένεια , ενώ δεν υπάρχουν στα φυσιολογικά άτομα (Andreasen, 1985. Kay, 1991) .

Οι παραληρηματικές ιδέες αντιπροσωπεύουν μια διαταραχή του περιεχομένου της σκέψης και αποτελούν παθολογικές, αμετάβλητες, λανθασμένες πεποιθήσεις, οι οποίες διατηρούνται και δύσκολα μεταβάλλονται, ενώ δεν μπορούν να εξηγηθούν με βάση το πολιτισμικό πλαίσιο του ατόμου (Andreasen, 1984. Butler & Braff, 1991). Κατά τους Νέστορος & Ζγαντζούρη (2002), οι παραληρηματικές ιδέες διακρίνονται σε: 1) *παραληρηματικές ιδέες δίωξης* (ο ασθενής πιστεύει ότι συνωμοτούν εναντίον του), 2) *παραληρηματικές ιδέες ζηλοτυπίας*, 3) *παραληρηματικές ιδέες αμαρτίας ή ενοχής*, 4) *παραληρηματικές ιδέες μεγαλείου* (ο ασθενής πιστεύει ότι έχει ιδιαίτερες δυνάμεις ή ικανότητες), 5) *θρησκευτικές παραληρηματικές ιδέες* (ο ασθενής ασχολείται υπερβολικά με διαστρεβλωμένες θρησκευτικές πεποιθήσεις), 6) *σωματικές παραληρηματικές ιδέες* (ο ασθενής πιστεύει ότι κατά κάποιο τρόπο το σώμα του φέρει κάποια ιδιαιτερότητα ή ελάττωμα), 7) *παραληρηματικές ιδέες αναφοράς* (ο ασθενής πιστεύει ότι διάφορα γεγονότα αναφέρονται σ' αυτόν), 8) *παραληρηματικές ιδέες ελέγχου* (ο ασθενής νιώθει ότι οι πράξεις του ελέγχονται από κάποια ξένη δύναμη), 9) *παραληρηματικές ιδέες ότι οι σκέψεις του διαβάζονται*, 10) *παραληρηματικές ιδέες εκπομπής σκέψης* (ο ασθενής πιστεύει ότι οι σκέψεις του εκπέμπονται έτσι ώστε ο ίδιος ή κάποιοι άλλοι μπορούν να τις ακούσουν), 11) *παραληρηματικές ιδέες παρεμβολή της σκέψης* (ο ασθενής πιστεύει ότι οι σκέψεις του δεν ανήκουν σ' αυτόν αλλά έχουν τοποθετηθεί από κάποιον άλλον), και 12) *παραληρηματικές ιδέες απόσυρσης της σκέψης* (ο ασθενής πιστεύει ότι οι σκέψεις του έχουν απομακρυνθεί από το κεφάλι του).

Βέβαια, τα παραληρήματα μπορεί να διαφέρουν ως προς την ένταση, τη συστηματοποίηση και το βαθμό που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του ατόμου. Έχει προταθεί από τον Fish (1984) η έννοια της πρωτοπαθούς παραληρητικής εμπειρίας ως η δομή που συνιστά τη βάση των παραληρημάτων στη σχιζοφρένεια. Κατά την παραληρητική αντίληψη, μια ανώμαλη ερμηνεία αποδίδεται σε μια φυσιολογική αντίληψη. Οι πρωτοπαθείς παραληρητικές εμπειρίες μπορεί να επεκταθούν και να εξελιχθούν σε ομάδα δευτερογενών παραληρημάτων.

Οι ψευδαισθήσεις συνίστανται σε ανώμαλες αντιλήψεις από οποιαδήποτε από τις 5 αισθήσεις. Στη σχιζοφρένεια απαντώνται ψευδαισθήσεις από

όλες τις αισθήσεις, αλλά οι ακουστικές είναι οι συχνότερες και αναφέρονται από το 50-70% των ασθενών (Hoffman et al ., 2003 . Lindenmayer & Khan ,2006 ). Φωνές που συζητούν μεταξύ τους ή που σχολιάζουν τη συμπεριφορά του ασθενούς θεωρούνται χαρακτηριστικές, ωστόσο φωνές με επικριτικό ή απειλητικό περιεχόμενο είναι συχνότερες. Σχετικά με την παράξενη συμπεριφορά που παρουσιάζει ένα άτομο που πάσχει από σχιζοφρένεια, ουσιαστικά συνίσταται στην παρέκκλιση από τις κοινωνικά συνηθισμένες συμπεριφορές και αφορά: 1) στο ρουχισμό και στην εμφάνιση , 2) στην κοινωνική και σεξουαλική συμπεριφορά (παραδείγματος χάριν να αυνανίζεται σε δημόσιο χώρο), 3) στην επιθετική και ανήσυχη συμπεριφορά ( συνήθως απροσδόκητα), και 4) στην επαναληπτική ή στερεοτυπική συμπεριφορά (Νέστορος & Ζγαντζούρη,2002) .

Τέλος όσον αφορά την θετική μορφολογική (τυπική) διαταραχή της σκέψης περιλαμβάνει κατά τους Νέστορος & Ζγαντζούρη(2002) τα εξής : 1) *χάλαση του συνειρμού* , 2) *εκτροπή της απάντησης* ( η απάντηση στην ερώτηση δίδεται με ένα πλάγιο ή άσχετο τρόπο), 3) *ασυναρτησία* ( η διαδικασία της ομιλίας η οποία ,κατά περιόδους, είναι ακατανόητη), 4) *έλλειψη λογικής-αλογία* ( το υποκείμενο καταλήγει σε συμπεράσματα τα οποία δεν ακολουθούν την λογική), 5) *περιττολογία* (η διαδικασία της ομιλίας κατά την οποία το άτομο καθυστερεί να φθάσει στον στόχο της ιδέας), 6) *πίεση του λόγου* (δηλ., η ομιλία του υποκειμένου είναι γρήγορη και δύσκολο να την διακόψει κάποιος, ενώ η ποσότητα του λόγου που παράγεται είναι μεγαλύτερη από αυτό που θεωρείται φυσιολογικό), 7) *λόγος που διασπάται* (δηλ., ο ασθενής διασπάται από τα ερεθίσματα του περιβάλλοντος του τα οποία διακόπτουν την ροή του λόγου του), και 8) *ηχολαλία* (είναι η διαδικασία ομιλίας κατά την οποία οι ήχοι αντί των λογικών σχέσεων εμφανίζονται να κυβερνούν στην επιλογή των λέξεων) .

#### ο 4.2.2 Αρνητικά συμπτώματα

Τα αρνητικά συμπτώματα συνοψίζουν ουσιαστικά την άμβλυνση και μείωση του συναισθήματος και των κινήτρων. Περιλαμβάνονται επιπλέον η αβουλία, η αλογία, η ανηδονία, η απάθεια και η κοινωνική απόσυρση.

Έχει προταθεί ότι τα αρνητικά συμπτώματα μπορεί να αναπτυχθούν και στις τρεις φάσεις της νόσου, πιθανόν με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι δεν είναι επαρκώς κατανοητοί μέχρι στιγμής (Tandon et al. 2000, 2009).

Η αποδιοργάνωση της σκέψης, αναφέρεται στη διάσπαση της έλλογης και κατευθυνόμενης φύσης της φυσιολογικής λειτουργίας της σκέψης. Μπορεί να ποικίλλει σε βαρύτητα από ήπια έως τα όρια της ασυναρτησίας (Andreasen, 1979) . Περιλαμβάνονται επίσης οι νεολογισμοί και το φτωχό περιεχόμενο του λόγου. Συχνά μπορεί να συνυπάρχουν αποδιοργανωμένη συμπεριφορά και το απρόσφορο συναίσθημα (Tandon et al. , 2009).

Χαρακτηριστικό των αρνητικών ψυχωσικών συμπτωμάτων είναι ότι αναφέρονται σε ένα έλλειμμα των ψυχικών λειτουργιών, οι οποίες είναι παρούσες σε φυσιολογικά άτομα (Andreasen, 1985. Kay, 1991).

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της Andreasen (1983) στην *Κλίμακα για την Αξιολόγηση των Αρνητικών Ψυχωσικών Συμπτωμάτων* (βλέπε μετάφραση και προσαρμογή στα Ελληνικά από Νέστορος & Βαλλιανάτου, 1993α), τα αρνητικά ψυχικά συμπτώματα που εμφανίζονται στους ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια είναι τα ακόλουθα .

Στο επίπεδο ή αμβλύ συναίσθημα συμπεριλαμβάνονται: 1) *η αμετάβλητη έκφραση του προσώπου* ( το πρόσωπο του ασθενούς μοιάζει άκαμπτο καθώς το συναισθηματικό περιεχόμενο της ομιλίας αλλάζει), 2) *οι μειωμένες αυθόρμητες κινήσεις* , 3) *η έλλειψη εκφραστικών μέσων* ( ο ασθενής δεν χρησιμοποιεί χειρονομίες, την στάση του σώματος , κ.λπ.) , 4) *η μειωμένη οπτική επικοινωνία* (ο ασθενής αποφεύγει την οπτική επικοινωνία ή «κοιτάζει το κενό», ακόμα και όταν είναι δέκτης ο ίδιος), 5) *η έλλειψη συναισθηματικής ανταπόκρισης* (δηλ., ο ασθενής αποτυγχάνει να χαμογελάσει) και 5) *η έλλειψη φωνητικής χροιάς* (δηλ., ο ασθενής αποτυγχάνει να δείξει φυσιολογικά φωνητικά δείγματα έμφασης ) .

Στην αβουλησία-απάθεια συνεκτιμώνται τα παρακάτω στοιχεία: 1) *η προσωπική φροντίδα και υγιεινή* (δηλ., τα ρούχα του ασθενούς μπορεί να δείχνουν ακατάστατα ή λερωμένα και μπορεί να έχει άλουστα μαλλιά , κ.λπ.), 2) *η έλλειψη σταθερότητας στη δουλειά ή στο σχολείο* και 3) *η*

*σωματική αδράνεια* (ο ασθενής μπορεί να κάθεται για ώρες και να μην αρχίζει κάποια αυθόρμητη δραστηριότητα).

Στην συνέχεια, όσον αφορά την ανηδονία-έλλειψη κοινωνικότητας εμπλέκονται: 1) *τα ενδιαφέροντα και οι δραστηριότητες ψυχαγωγίας* (ο ασθενής μπορεί να έχει λίγα ή καθόλου ενδιαφέροντα, τα οποία όμως θα πρέπει να αξιολογούνται και ως προς την ποσότητα και ως προς την ποιότητα), 2) *η σεξουαλική δραστηριότητα* (ο ασθενής μπορεί να δείχνει μειωμένο σεξουαλικό ενδιαφέρον ή να βιώνει λιγότερη ευχαρίστηση όταν εμπλέκεται σε σεξουαλικές δραστηριότητες), 3) *η ικανότητα να αισθανθεί οικειότητα και στενές συναισθηματικές σχέσεις* (ο ασθενής μπορεί να εκδηλώνει μια ανικανότητα στο να δημιουργεί στενές και οικείες σχέσεις ιδιαίτερα με το αντίθετο φύλο και την οικογένεια), και 4) *οι σχέσεις με φίλους και συναδέλφους* (ο ασθενής μπορεί να έχει λίγους ή καθόλου φίλους και μπορεί να προτιμά να περνά όλο το χρόνο απομονωμένος). Στην αξιολόγηση της προσοχής του ατόμου περιλαμβάνονται: 1) *η έλλειψη προσοχής σε κοινωνικό επίπεδο* (ο ασθενής εμφανίζεται να μην συμμετέχει σε κοινωνικές δραστηριότητες), και 2) *η αδυναμία συγκέντρωσης κατά την διάρκεια της εξέτασης της διανοητικής του κατάστασης*.

## **5. Προνοσηρή περίοδος**

Η προνοσηρή περίοδος της νόσου ορίζεται ως η περίοδος που προηγείται της εμφάνισης του πρώτου συμπτώματος της νόσου. Θεωρείται ότι πρόκειται για μια σταθερή κατάσταση, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι είναι άνευ προβλημάτων, και ακολουθείται συνήθως από την πρόδρομη φάση της σχιζοφρένειας, η οποία συνιστά μια πορεία βαθμιαίας επιδείνωσης, μέχρι την εμφάνιση του πρώτου συμπτώματος της ενεργού φάσης.

Εκτείνεται από τη γέννηση μέχρι την εμφάνιση των πρώτων προδρόμων συμπτωμάτων. Είναι μία περίοδος σταθερή από πλευράς ψυχοπαθολογίας, σημαντικότερη όμως αναπτυξιακά δεδομένου ότι ταυτίζεται στην ουσία με την βρεφική, παιδική και εφηβική ζωή. Είναι απαραίτητο να τονισθεί ότι το άτομο που αργότερα θα εμφανίσει σχιζοφρένεια όταν βρίσκεται στην προνοσηρή περίοδο, δεν

νοσεί. Ως εκ τούτου δεν τελεί υπό τακτική ιατρική παρακολούθηση και η όποια καταγραφή δεδομένων δεν μπορεί να είναι λεπτομερής . Τα δεδομένα αυτά είτε προκύπτουν αναδρομικά, από πληροφορίες του ίδιου του ασθενούς, συγγενών, κ.λ.π., είτε προκύπτουν από πρόδρομες μελέτες , που μελετούν δηλαδή από μικρή ηλικία χιλιάδες παιδιά για χρόνια και αναζητούν διαφορές ανάμεσα σε αυτά που ανέπτυξαν τελικά σχιζοφρένεια και σε αυτά που δεν ανέπτυξαν.

Από την άλλη πλευρά , έχει τεκμηριωθεί η ύπαρξη ανωμαλιών σε άτομα που πρόκειται να αναπτύξουν σχιζοφρένεια, πριν από την εκδήλωση του πρώτου συμπτώματος της νόσου, οι οποίες αφορούν τις γνωστικές λειτουργίες, τη συμπεριφορά και το συναίσθημα ( Ellison et al. ,1998 . Silverstein et al . ,2002) . Σε αυτές περιλαμβάνονται καθυστέρηση της κινητικής ανάπτυξης, διαταραχή της προσοχής, χαμηλότερος δείκτης νοημοσύνης, διαταραχές στην πρόσληψη του λόγου, χαμηλή ακαδημαϊκή επίδοση, κοινωνική απομόνωση και συναισθηματική αποστασιοποίηση (Keshavan et al. ,2006) . Ακόμη, έχουν εντοπιστεί υψηλότερα επίπεδα νευρωτισμού σε ασθενείς από ότι σε υγιή άτομα (Camisa et al. , 2005).

## **6. Πρόδρομη περίοδος**

Η πρόδρομη φάση της σχιζοφρένειας ορίζεται ως η περίοδος που προηγείται της ενεργού φάσης της νόσου, και αντιπροσωπεύει μια απόκλιση από τη συνήθη συμπεριφορά του ατόμου (Yung & McGorry ,1996) . Σε αντίθεση με την προνοσηρή, η περίοδος αυτή είναι συμπτωματική αλλά τα αντίστοιχα συμπτώματα της δεν έχουν την ένταση, την βαρύτητα και την διάρκεια των συμπτωμάτων της ενεργού φάσης (Keith & Matthews ,1991) . Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι το κλειδί για την ερμηνεία και την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας βρίσκεται σε αυτή ακριβώς την περίοδο. Έτσι, το ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον έχει στραφεί προς τη μελέτη των προδρόμων συμπτωμάτων, καθώς η καλύτερη κατανόηση και η ανίχνευση τους μπορεί να προσφέρει ευκαιρίες για πρόωπη παρέμβαση και πρόληψη.

Τα ποσοστά αναφοράς μιας τέτοιας φάσης σε άτομα που εκδήλωσαν σχιζοφρένεια κυμαίνεται περίπου στο 90% ( Häfner et al. ,1994 ).Η χρονική διάρκεια των προδρόμων περιόδων ποικίλλει από μερικές εβδομάδες έως πέντε χρόνια με μέσο όρο



από ένα έως δύο έτη ( Klosterkötter et al. , 2008 ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, το πρώτο σύμπτωμα είχε εμφανιστεί έως και 15 έτη πριν την έναρξη της ενεργού φάσης ( Häfner et al. ,1993 ). Συνήθως αρχικά υπάρχουν χαμηλής εντάσεως και γενικής φύσεως συμπτώματα ( early prodrome) ,στα οποία προστίθενται στη συνέχεια πιο ειδικά συμπτώματα ψυχωτικής φύσεως ( late prodrome) (Mala & Payne,2005) .Σε μια μελέτη ξανά του Hafner (2000) έχει προσδιορισθεί ότι το πρώτο εμφανιζόμενο σύμπτωμα σε ποσοστό 73% των ασθενών ήταν μη-ειδικό ή αρνητικό, σε ποσοστό 7% ήταν θετικό και στο υπόλοιπο 20% υπήρχε ταυτόχρονη εμφάνιση των δύο κατηγοριών συμπτωμάτων. Γενικά, η συνηθέστερα παρατηρούμενη πορεία περιλαμβάνει την αρχική εμφάνιση μη-ειδικών και αρνητικών προδρόμων συμπτωμάτων, τα οποία αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου, ενώ η προσθήκη των θετικών προδρόμων συμπτωμάτων, προαναγγέλλει ουσιαστικά την κλιμάκωση του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου.

Έρευνες που μελετούν διαφορετική πτυχή του ίδιου ζητήματος, δίνουν έμφαση στις υποκειμενικές εμπειρίες των ασθενών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της πρόδρομης φάσης της ψύχωσης. Υποστηρίζεται ( Møller & Husby 2000, . Nelson et al. , 2008) ότι μεταβολές της υποκειμενικής εμπειρίας μπορεί να είναι η πρωιμότερη και πιο βασική εκδήλωση της σχιζοφρένειας. Ως τέτοιες θεωρούνται διάφορες μορφές αποπροσωποποίησης και αποπραγματοποίησης, όπως ένα αίσθημα απόστασης από τον εαυτό και τον κόσμο, ένα αίσθημα αποξένωσης από τα προσωπικά βιώματα, από το σώμα, ενώ παράλληλα μπορεί να αναπτύσσεται μια αλλαγή στον υπαρξιακό προσανατολισμό, με ενασχόληση με φιλοσοφικά και μεταφυσικά θέματα.

Θεωρείται ότι η εντόπιση αυτών των συμπτωμάτων (Klosterkötter et al ., 2005) θα μπορούσε να αυξήσει την ειδικότητα των εργαλείων που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση και επισήμανση των ατόμων με υψηλό κίνδυνο μετάβασης στην ψύχωση.

## **7. Σχιζοφρένεια όψιμης έναρξης**

Είναι γνωστό ότι η σχιζοφρένεια εμφανίζεται συνήθως κατά την δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής. Ήδη ο Kraepelin, με τον όρο dementia praecox , έδωσε έμφαση στην πρώιμη έναρξη της νόσου καθώς και στην επιδεινούμενη πορεία ( Kraepelin ,1893). Ωστόσο αργότερα, ο ίδιος κατέληξε στην παραδοχή ότι η σταδιακή

επιδείνωση δεν ήταν πάντοτε υποχρεωτική όπως και ότι η πρόιμη άνοια μπορούσε να εμφανίζεται και σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Ο Manfred Bleuler για πρώτη φορά περιέγραψε την σχιζοφρένια όψιμης έναρξης, στις περιπτώσεις που η νόσος εμφανιζόταν μετά την ηλικία των 40 ετών (Bleuler 1943). Ο ίδιος εξέτασε 126 τέτοιες περιπτώσεις, οι οποίες συνιστούσαν το 15% των σχιζοφρενών ασθενών του (Howard et al . , 2000). Ωστόσο, αν και στην Ευρώπη υπήρξε ερευνητικό ενδιαφέρον για αυτήν την κλινική οντότητα, οι Αμερικανοί ερευνητές έμοιαζε να αντιμετωπίζουν τον όρο με δυσπιστία και να έχουν την τάση να διαγιγνώσκουν τις αντίστοιχες κλινικές εικόνες περισσότερο ως συναισθηματικές ή οργανικές διαταραχές.

Εντούτοις, η διχογνωμία για το αν η σχιζοφρένια όψιμης έναρξης συνιστά αληθή σχιζοφρένια παραμένει σταθερή . Οι αντιρρήσεις κυρίως προβάλλονται από το γεγονός ότι οι ασθενείς με όψιμη σχιζοφρένια έχουν σχετική έλλειψη διαταραχών της δομής της σκέψης και αρνητικών συμπτωμάτων και πάσχουν πιθανόν από μια νευροεκφυλιστική διαταραχή και όχι μια νευροαναπτυξιακή νόσο, όπως ισχύει με τη σχιζοφρένια (Andreasen , 1999). Ωστόσο, τα ανωτέρω φαίνεται να χαρακτηρίζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την ψύχωση με έναρξη μετά τα 60 έτη.

Η κλινική συμπτωματολογία παρουσιάζει σημαντικές ομοιότητες μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, καθώς η βαρύτητα των θετικών συμπτωμάτων και της διαταραχής της δομής της σκέψης είναι σε παρόμοια επίπεδα στις δύο ομάδες, εν αντιθέσει με την βαρύτητα της αρνητικής συμπτωματολογίας που είναι μικρότερη στην ομάδα με την όψιμη έναρξη (Brodaty et al. , 1999 ) . Οι Sato και οι συνεργάτες του (2004) έρχονται να υποστηρίξουν με τον πλέον εμφατικό τρόπο τα παραπάνω ,αφού σε δείγμα ασθενών που νοσηλεύονταν και λάμβαναν φάρμακα για πρώτη φορά, έδειξαν ότι οι ασθενείς με την όψιμη έναρξη είχαν εντονότερα διωκτικά παραληρήματα και επιβεβαίωσαν τη μικρότερη βαρύτητα των αρνητικών συμπτωμάτων σε αυτήν την ομάδα, ειδικότερα της άμβλυνσης του συναισθήματος και της κοινωνικής απόσυρσης. Η διερεύνηση της φαινομενολογίας της σχιζοφρένειας σε σχέση με παραμέτρους όπως η ηλικία έναρξης, θα δια φωτίσει πλευρές της ετερογένειας της διαταραχής που δεν έχουν μέχρι τώρα μελετηθεί επαρκώς. Η πληρέστερη γνώση της ψυχοπαθολογίας σε σχέση με αυτούς τους παράγοντες, μπορεί να αποτελέσει ένα εφαλτήριο έναυσμα για την καλύτερη κατανόηση της αιτιολογίας της νόσου και της επίδρασης των τροποποιητικών παραγόντων στις εκδηλώσεις της. Ειδικά για τον παρανοειδή τύπο,

που είναι και ο πολυπληθέστερος, το σχετικό πεδίο έρευνας φαίνεται ιδιαίτερα δεκτικό κι επιτακτικό.

## **8. Δεκαετία 1980**

Η θεραπεία για τη σχιζοφρένεια μέχρι τις αρχές του 1980 αφορούσε αποκλειστικά την χρήση νευροληπτικών φαρμάκων . Η εκάστοτε απόπειρα για κάτι καινούριο στον χώρο της έρευνας αντιμετωπιζόταν με καχυποψία και επιφυλακτικότητα .Ωστόσο μερίδα επιστημόνων , αψηφώντας τον κίνδυνο μιας ενδεχόμενης αποτυχίας ή τον παραγκωνισμό των ιδίων από την καθεστηκυία τότε επιστημονική κοινότητα , επιχείρησαν μέσα από συνεχείς μελέτες να προάγουν τη γνώση για εναλλακτικές στην καταπολέμηση της ασθένειας της σχιζοφρένειας .Το έναυσμα δόθηκε με τις έρευνες που ευοδώθηκαν εκείνη την χρονική περίοδο και πραγματευόταν την πιθανότητα οι βενζοδιαζεπίνες να εμφανίζουν μια ορισμένη αντιψυχωτική δράση έναντι της σχιζοφρένειας .

Μια πρώτη προσπάθεια έγινε από τον Lingjaerde (1982) όταν αποφάσισε να μελετήσει την επίδραση της εσταζολάμης σε 58 ασθενείς που έπασχαν από χρόνια σχιζοφρένεια . Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν ότι εμφάνιζαν ακουστικές ψευδαισθήσεις και παραισθήσεις , ενώ σημαντικό προς αναφορά αποτελεί το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών συνέχιζε την προηγούμενη νευροληπτική θεραπεία κατά τη διάρκεια του πειράματος(Lingjaerde ,1982) . Η χρονική διάρκεια των δοκιμών κράτησε 3 εβδομάδες και η χορήγηση της εσταζολάμης δόθηκε με τυχαίο τρόπο στα υποκείμενα είτε στην 1<sup>η</sup> και την 3<sup>η</sup> εβδομάδα είτε στην 2<sup>η</sup> περίοδο (Lingjaerde ,1982) .

Σε αυτό το σημείο κρίνεται απαραίτητο να γίνει μια μικρή αναφορά στις φαρμακευτικές ιδιότητες της εσταζολάμης . Αρχικά σημειώνεται ότι η εσταζολάμη αποτελεί παράγωγο της τριαζολοβενζοδιαζεπίνης .Προ-κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι η εσταζολάμη έχει ισχυρή κατασταλτική , υπνωτική και μυοχαλαρωτική δράση ενώ έχει κατηγοριοποιηθεί ως υπνωτικό φάρμακο ( Nakajima et al. , 1971) .

Σε γενικές γραμμές τα αποτελέσματα που προέκυψαν ,μπορούν να χαρακτηριστούν ικανοποιητικά αν λάβει κανείς υπόψη ότι τα μέσα – εργαλεία που διέθεταν ήταν περιορισμένα για την εποχή και ότι επρόκειτο από τις πρώτες οργανωμένες επίσημες

έρευνες που εξέταζαν την επίδραση των βενζοδιαζεπινών στα συμπτώματα της σχιζοφρένειας . Ενδεικτικά τόσο στην πρώτη ομάδα ( χορήγηση 1<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> εβδομάδα ) όσο και στη δεύτερη ομάδα (χορήγηση της ουσίας τη 2<sup>η</sup> εβδομάδα) , σημειώθηκε σημαντική βελτίωση σχετικά με τις ακουστικές ψευδαισθήσεις (Lingjaerde , 1982) . Επιπλέον υπήρξε σημαντική στατιστικά καλύτερη επίδραση συγκριτικά με το placebo όσον αφορά τις παραισθήσεις και τα μεμονωμένα συμπτώματα της σχιζοφρένειας ( Lingjaerde ,1982). Κάτι τέτοιο ίσως να οφείλεται στην πιθανή φαρμακοκινητική της εσταζολάμης και στη δυναμική αλληλεπίδραση που ενδεχομένως αναπτύσσεται μεταξύ των νευροληπτικών και των βενζοδιαζεπινών .

Μέχρι τότε ήταν γενικά αποδεκτό ότι οι βενζοδιαζεπίνες δεν είχαν σημαντικές αντιψυχωτικές ιδιότητες , τουλάχιστον τέτοιες που να μπορούν να συγκριθούν με εκείνες των νευροληπτικών . Βέβαια υπάρχουν και ορισμένα reports της εποχής που τάσσονται υπέρ της αποτελεσματικότητας των βενζοδιαζεπινών με μόνο-αλλά καίριο-μελανό σημείο το γεγονός ότι βασίζονταν σε μη ελεγχόμενες δοκιμές . Συμπερασματικά , καταλήγουν ότι οι βενζοδιαζεπίνες έχουν καλύτερη επίδραση στους ψυχωτικούς ασθενείς όταν δίνονται σε συνδυασμό με νευροληπτικά παρά σαν αποκλειστική θεραπεία (Lingjaerde , 1982 b) .

Την ίδια χρονιά και ενώ η στάση έναντι της θεραπευτικής αξίας των βενζοδιαζεπινών εξακολουθούσε να είναι αρνητική , η διάθεση και η επιμονή από ορισμένους ρηξικέλευθους - για την εποχή - επιστήμονες παρέμενε σταθερή . Αυτή την φορά ήταν η προσπάθεια του Nestoros ( 1982 ) να εξάρει τις αντιψυχωτικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών και συγκεκριμένα της διαζεπάμης . Ενδεχομένως η δουλειά του Ιωάννη Νέστορος ήταν η πιο ποιοτικά οργανωμένη σχετικά με το μεθοδολογικό κομμάτι και από τις πιο εκτενείς ,αφού η γενικότερη αφοσίωση του στο συγκεκριμένο ζήτημα κράτησε συνολικά 3 χρόνια . Ίσως μειονέκτημα αποτελεί ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων στην συγκεκριμένη έρευνα καθώς ήταν μόλις 6 οι συμμετέχοντες.

Εισέρχοντας στα διαδικαστικά της μελέτης , αρχικά να αναφερθεί ότι χορηγήθηκε διαζεπάμη σε υψηλές δόσεις των 400 mg/ day σε ασθενείς που είχαν σχιζοφρένεια παρανοϊκού τύπου . Τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά συμπτώματα μειώθηκαν αισθητά στους 5 από τους 6 ασθενείς (Nestoros , 1982) . Το όλο εγχείρημα στήθηκε πάνω στις 2 κύριες υποθέσεις της σχιζοφρένειας που αναφέρονται στην υπερδραστηριότητα της ντοπαμίνης ( DA ) και την υποδραστηριότητα του GABA αντίστοιχα .Έχοντας υπόψη τα παραπάνω σε συνδυασμό με τον ρόλο των βενζοδιαζεπινών που ενισχύουν τη νευροδιαβίβαση του GABA και μειώνουν την DA

αποφασίστηκε να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της διαζεπάμης (εμπορική ονομασία : Valium ) , χαρακτηριστικό φάρμακο της οικογένειας των βενζοδιαζεπινών . Σε αυτό το σημείο ,καλό θα ήταν να αναφερθεί ότι συμμετείχαν όσοι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-III σχετικά με την σχιζοφρένεια παρανοϊκού τύπου , ώστε να εξασφαλιστεί η ομοιογένεια του δείγματος (Nestoros , 1982) .

Το project της έρευνας πραγματοποιήθηκε σε 2 φάσεις . Πιο αναλυτικά , η 1<sup>η</sup> φάση διήρκησε 7 ημέρες όπου υπήρξαν 2 ομάδες (ομάδα A: ψευδοφάρμακο VS ομάδα B :διαζεπάμη ) . Το βασικό χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης φάσης ήταν η ταχεία αύξηση της δόσης ,η οποία έγινε για να δουν οι ερευνητές τι αποτελέσματα θα προέκυπταν .Συνοπτικά η βασική ημερήσια δόση που ήταν 70 mg/day εκτοξεύθηκε στα 400 mg (Nestoros , 1982) .

Μπαίνοντας στη 2<sup>η</sup> φάση ,η διάρκεια ήταν σαφώς μεγαλύτερη καθώς κράτησε 6 εβδομάδες .Ουσιαστικά στην προκειμένη περίοδο εξετάστηκε η δραστηριότητα της διαζεπάμης έναντι ενός κλασσικού αντιψυχωτικού ,όπως είναι η αλοπεριδόλη . Αναφορικά με το μεθοδολογικό κομμάτι της 2<sup>ης</sup> φάσης , δινόταν αλοπεριδόλη σε όσους ασθενείς η χορήγηση του placebo απέτυχε να παρουσιάσει κάποια βελτίωση . Καταλήγοντας στα αποτελέσματα που προέκυψαν από το 2<sup>ο</sup> σκέλος της ερευνητικής διαδικασίας αποτυπώνεται το συμπέρασμα ότι η αλοπεριδόλη βελτίωσε τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας μόνο μετά την 1<sup>η</sup> εβδομάδα χορήγησης της(Nestoros , 1982) . Τώρα , σε επίπεδο σύγκρισης με τη διαζεπάμη τα αποτελέσματα που αναδείχθηκαν σίγουρα έβαλαν σε σκέψεις την επιστημονική κοινότητα της εποχής καθώς η διαζεπάμη υπερίσχυε πάντα έναντι της αλοπεριδόλης σε όλες τις κλίμακες. Μάλιστα με την χορήγηση της διαζεπάμης τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας εξαφανίστηκαν μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας .

Ο ερευνητής Νέστορος (1982) καταλήγει στη διαπίστωση ότι η θεραπευτική προσφορά της διαζεπάμης προς τους ασθενείς με σχιζοφρένεια δεν συγκρίνεται σε ταχύτητα δράσης με κανένα άλλο είδος θεραπείας .Τέλος εικάζεται το γεγονός ότι η διαζεπάμη μειώνει πιο γρήγορα τα συμπτώματα , επειδή ενδεχομένως το συγκεκριμένο παράγωγο των βενζοδιαζεπινών μεταβάλλει με επιτυχία τόσο την ντοπαμινεργική όσο και την GABA –εργική νευροδιαβίβαση ( Meltzer & Stahl ,1976 ) .Αντίθετα η αλοπεριδόλη φαίνεται να μπλοκάρει μόνο τους μετασυναπτικούς υποδοχείς της DA .

Ωστόσο ο Νέστορος και η επιστημονική του ομάδα ( 1983 ) δεν έμεινε στα ενθαρρυντικά μηνύματα που έλαβε και 1 χρόνο αργότερα διεξήγαγε μια ακόμα

έρευνα που αναζητούσε ουσιαστικά την επιβεβαίωση και παραδοχή ότι οι βενζοδιαζεπίνες συνιστούν κατάλληλη -αν όχι την καταλληλότερη- φαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση της ασθένειας της σχιζοφρένειας . Η διαζεπάμη παρέμεινε ως το φάρμακο επιλογής , ενώ ο αριθμός των υποκειμένων ήταν ξανά σχετικά μικρός αλλά αυξήθηκε από την τελευταία δοκιμή κατά 4 άτομα ,αφού συνολικά συμμετείχαν 10 άτομα . Οι συγκεκριμένοι 10 ασθενείς έπασχαν από σχιζοφρένεια και έλαβαν μέρος στην έρευνα επειδή αρνήθηκαν να τους χορηγηθεί η καθιερωμένη νευροληπτική θεραπεία .

Όσον αφορά τις δόσεις , χορηγήθηκε διαζεπάμη της τάξεως των 200 mg/day αρχικά ,αλλά μικρότερες δόσεις συντήρησης στην νευροληπτική θεραπεία (8 στους 10 έλαβαν από 55 mg/day ).Ο λόγος που προσαρμοζόταν καθημερινά η δόση ήταν για να αποφευχθεί η περίπτωση της νάρκωσης . Συνολικά η μελέτη διήρκησε 12 εβδομάδες και προς αποφυγή συγκύσεων , χρειάζεται να διευκρινιστεί ότι δόσεις διαζεπάμης προστέθηκαν στην ήδη υπάρχουσα θεραπεία νευροληπτικών για τις ανάγκες της έρευνας ( Nestoros et al. , 1983).

Και σε αυτή την έρευνα τα αποτελέσματα ήταν εξίσου ενθαρρυντικά αφού οι 4 από τους 10 ασθενείς παρουσίασαν τόσο σημαντική βελτίωση που κατάφεραν και πήραν εξιτήριο μετά το τέλος του πειράματος . Βέβαια η ανάγκη για επαναξιολόγηση της πιθανής ωφελιμότητας των βενζοδιαζεπινών χρήζει προσοχής , από τη στιγμή που έχει εκφρασθεί από τον ίδιο τον Nestoros και την ομάδα του (1980) η διαπίστωση πως δόσεις αντίστοιχων φαρμάκων -προηγούμενων ερευνών- ήταν ίσως πολύ μικρές για να δώσουν κάποια σαφή αποτελέσματα .

Καταλήγοντας κρίνεται λογικό να ληφθεί υπόψη ότι μέσα σε μια εβδομάδα θεραπείας με βενζοδιαζεπίνες , σημειώθηκε σημαντική βελτίωση σε 7 από τα 10 υποκείμενα που μέχρι τότε έπαιρναν μόνο νευροληπτικά για 6 μήνες ανελλιπώς ,χωρίς όμως κάποιο εμφανές αποτέλεσμα ( Nestoros et al. , 1983) . Επιπρόσθετα 1 ασθενής ,από τους 4 που πήραν εξιτήριο , ξεκίνησε να εργάζεται κανονικά στο νοσοκομείο .Ενδιαφέρον στοιχείο που επιβάλλεται να τονισθεί αλλά και να χρησιμοποιηθεί ως αρωγός για το μέλλον –αν δεν έχει γίνει ακόμα – οι 8 ασθενείς που βελτιώθηκαν – ανάρρωσαν έπασχαν από παρανοϊκού τύπου σχιζοφρένεια , εν αντιθέσει με τα υπόλοιπα 2 άτομα που δεν παρουσίασαν κάποια βελτίωση έπασχαν από σχιζοφρένεια αδιαφοροποίητου τύπου( Nestoros et al. , 1983) . Πληροφοριακά ,η πιθανή επιλεκτική ωφελιμότητα της διαζεπάμης σε ασθενείς παρανοϊκού τύπου έχει σημειωθεί και σε άλλες 2 μελέτες ( Beckmann & Haas ,1980 . Jimerson et al. , 1982) .

Αναντίλεκτα η δεκαετία του 1980 μπορεί να χαρακτηριστεί ως η πρόδρομη περίοδος σχετικά με την καθιέρωση των βενζοδιαζεπινών στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας .Καταλληλότερη έρευνα για να επιβεβαιώσει τα προλεχθέντα αποτελεί η μελέτη του Kirkpatrick (1989) .Δίχως αμφιβολία , η συγκεκριμένη δουλειά ίσως είναι η πιο ολοκληρωμένη και τεκμηριωμένη της δεκαετίας .

Όπως και οι προηγούμενοι ερευνητές ,έτσι και ο Kirkpatrick (1989) ενδιαφέρθηκε για εναλλακτικές στρατηγικές γύρω από την τότε φαρμακοθεραπεία που προτεινόταν για την ασθένεια της σχιζοφρένειας .Η απόδειξη ότι το περιβαλλοντικό στρες αυξάνει το ρίσκο υποτροπής στην ασθένεια της σχιζοφρένειας αναδεικνύει την πιθανότητα ότι παράγωγα σαν τις βενζοδιαζεπίνες να είναι δραστικά εφόσον χρησιμοποιηθούν στα πρώιμα στάδια της υποτροπής ( Koenigsberg & Handley ,1986 ) . Μάλιστα έρευνα στην ψυχοκοινωνική υποστηρίζει ότι θεραπευτική παρέμβαση που μειώνει το στρες όντως χαμηλώνει τα ποσοστά εμφάνισης υποτροπής και παρατίθεται η άποψη πως οι βενζοδιαζεπίνες ίσως να ήταν μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση στη συγκεκριμένη κλινική κατάσταση ( Hogarty et al ., 1986 ) .

Η παραπάνω υπόθεση δικαιολογείται από το ότι οι βενζοδιαζεπίνες – όπως έχει παρουσιαστεί ενδολεχώς και προηγουμένως – αλληλεπιδρούν με τα GABA-εργικά συστήματα , τα οποία με την σειρά τους αλληλεπιδρούν με ντοπαμινεργικά συστήματα του εγκεφάλου ( Van Kammen ,1977 ) . Τέλος , είναι ευρέως γνωστό ότι το μεσοφλοιικό σύστημα είναι ευαίσθητο όταν εκτίθεται σε στρεσογόνες καταστάσεις και αντίστοιχα περιβάλλοντα και κάτι τέτοιο μπορεί να περιοριστεί με την χρήση των βενζοδιαζεπινών ( Bunney ,1987 ) .

Βασιζόμενοι σε αυτά τα ευρήματα ο Kirkpatrick και οι συνεργάτες του (1989) υπέθεσαν ότι οι βενζοδιαζεπίνες θα αποτελέσουν δραστικά παράγωγα εάν χρησιμοποιηθούν έγκαιρα στη ‘σχιζοφρενική υποτροπή’ . Για μια ακόμη φορά ,η ουσία που επιλέχθηκε ήταν η διαζεπάμη .Στη διεξαγωγή του πειράματος έλαβαν μέρος 9 άτομα (6 γυναίκες και 3 άνδρες ) . Εντύπωση προκαλεί η τακτική εκ μέρους των ερευνητών να χορηγούν νευροληπτική θεραπεία μετά τη διακοπή κάθε ανεπιτυχούς προσπάθειας με διαζεπάμη ( Kirkpatrick et al . ,1989 ) . Αρχικά να αναφερθεί ότι 11 είδη επεισοδίων θεραπεύτηκαν στους 9 ασθενείς ,ενώ 6 από τους 9 συμμετέχοντες είχαν μια μικρή αύξηση στις ψευδαισθήσεις και στα επίπεδα του άγχους . Επίσης από τους 7 ασθενείς που έλαβαν μέρος σε μια και μόνο δοκιμή με διαζεπάμη οι 5 επέστρεψαν στην πρότερη κατάσταση μέσα σε 2 εβδομάδες ,τότε που διακόπηκε και η χορήγηση της διαζεπάμης . Στα άλλα 2 από τα 7 υποκείμενα που

συμμετείχαν στην ίδια συνθήκη οι απόπειρες κρίθηκαν ως ανεπιτυχείς . Τέλος οι 2 ασθενείς που συμμετείχαν στη δεύτερη συνθήκη όπου λάμβαναν και πιο πολλές δόσεις διαζεπάμης , στον ένα άτομο σημειώθηκαν επιθυμητά αποτελέσματα ενώ στο άλλο οι προσπάθειες στερήθηκαν επιτυχίας ( Kirkpatrick et al . ,1989 ) . Γενικά η μόνη παρενέργεια που παρατηρήθηκε στο σύνολο των παρευρισκομένων ήταν εκείνη της ήπιας νάρκωσης και σημαντικό είναι ότι κανένας ασθενής δεν παραπονέθηκε για ανεπιθύμητα συμπτώματα μετά τη διακοπή της διαζεπάμης ( Kirkpatrick et al . ,1989 ) .

Εν κατακλείδι , τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται να προτείνουν ότι η διαζεπάμη ίσως να είναι δραστική στη θεραπεία των πρώιμων συμπτωμάτων της υποτροπής στην σχιζοφρένεια ( Kirkpatrick et al . ,1989 ) . Μια τέτοια περίπτωση δεν είχε μελετηθεί ξανά στο παρελθόν , ενώ μια προηγούμενη παρόμοια – όχι επίσημη- έρευνα είχε μελετήσει την επίδραση της διαζεπάμης στην ‘σχιζοφρενική υποτροπή’ αλλά οι ασθενείς είχαν ήδη για μεγάλο αρκετό διάστημα τα συμπτώματα της υποτροπής και επίσης είχαν εισαχθεί σε νοσοκομείο όπως αναφέρει στην λεέτη του ο Kirkpatrick (1989). Με αφορμή τα δύο διαφορετικά παραδείγματα της ίδιας προβληματικής , συγκεντρώνει μεγάλες πιθανότητες το γεγονός ότι η παθοφυσιολογία των πρώιμων σταδίων τη υποτροπής να διαφέρει από την υποτροπή που έχει επιτευχθεί για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα και να είναι πιο σφοδρή .Κλείνοντας , από την πλευρά των ερευνητών οφείλεται να οργανωθεί μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή της διαζεπάμης στην θεραπεία των πρώιμων ενδείξεων της υποτροπής ώστε να υπάρχει η δυνατότητα γενίκευσης των όποιων αποτελεσμάτων και να χαρακτηρίζονται από την ανάλογη αξιοπιστία και εγκυρότητα .

## **9. Δεκαετία 1990**

Με γνώμονα την προηγούμενη δεκαετία ,η επιστημονική κοινότητα πλέον φαίνεται σιγά -σιγά να σκέφτεται και να υπολογίζει όλο και περισσότερο την πιθανότητα οι βενζοδιαζεπίνες να αποτελούν την πιο κοντινή μορφή πανάκειας σχετικά με την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας . Το κλίμα εσωστρέφειας και σκεπτικισμού σταδιακά αποσύρεται καθώς ολοένα και περισσότεροι επιστήμονες διεξάγουν έρευνες για να αποτιμήσουν την θεραπευτική αξία της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων .



Η αρχή έγινε με τον Wolkowitz (1991) , ο οποίος επιδίωξε να συλλέξει όλα τα μέχρι τότε στοιχεία της εποχής που πραγματεύονταν την αποτελεσματικότητα των βενζοδιαζεπινών έναντι της σχιζοφρένειας . Ο ποιοτικός διαχωρισμός των ερευνών έγινε με βάση 2 κριτήρια . Από την μια , οι βενζοδιαζεπίνες να έχουν χρησιμοποιηθεί ως αποκλειστική-μεμονωμένη θεραπεία αποκατάστασης ενώ στη δεύτερη οι βενζοδιαζεπίνες να έχουν χορηγηθεί σαν συμπληρωματική θεραπεία (Wolkowitz ,1991) .

Όσον αφορά την πρώτη συνθήκη , η πλειονότητα των ερευνών έδειξαν ότι οι βενζοδιαζεπίνες έχουν ορισμένες θετικές επιδράσεις ( Nishikawa et al. ,1982) ,(Holden et al.,1968) , ωστόσο επιβάλλεται να ληφθεί υπόψη ότι υπήρχαν αρκετοί μεθοδολογικοί περιορισμοί γεγονός που μετριάξει την ορθότητα των αποτελεσμάτων. Επιπλέον υπάρχει η γνώμη ότι ενδεχομένως τα συγκεκριμένα κατασταλτικά φάρμακα να έχουν κάποια αντιψυχωτική δράση σε ορισμένους μόνο ασθενείς .

Τώρα ,σχετικά με την 2<sup>η</sup> ομάδα μελετών όπου οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία , εντύπωση προκαλεί ότι σχεδόν τα 2/3 των ερευνών που δημοσιεύτηκαν το 1975 και ύστερα παρουσίασαν θετικά συμπεράσματα (Nestoros et al. ,1982) , (Lerner et al. , 1979) . Επίσης από τις 13 έρευνες στις οποίες τα ψυχωτικά συμπτώματα κατηγοριοποιήθηκαν και ορίστηκαν με σαφή τρόπο , οι 5 έδειξαν θετικές επιδράσεις , ενώ σε 2 μελέτες ανάμεικτες ή ισχνές θετικές επιδράσεις . Σε αυτό το σημείο καλό είναι να τονισθεί ότι σε αρκετές από τις αναφορές δε περιλαμβάνονται τα διαγνωστικά εργαλεία και κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν .

Μέσα από αυτή την οπτική , ο Wolkowitz ( 1991) επιχείρησε να δώσει το κλίμα που επικρατούσε μέχρι τη δεδομένη χρονική στιγμή σχετικά με τον ρόλο βενζοδιαζεπινών στην θεραπεία της σχιζοφρένειας .

Την ίδια χρονιά , ο Siris και οι συνεργάτες του (1991) δημοσίευσαν τις θέσεις τους γύρω από τη σχέση που συχνά υπάρχει ανάμεσα στην σχιζοφρένεια και την μεταψυχωτική κατάθλιψη . Με αρωγό την παραπάνω υπόθεση επιχείρησε να ελέγξει την αποτελεσματικότητα μιας αντικαταθλιπτικής θεραπείας ως συμπληρωματική . Για πολλά χρόνια , η κλινική κοινότητα υποστήριζε ότι οι αντικαταθλιπτικές θεραπείες δεν παρείχαν επαρκείς ενδείξεις σχετικά με την συνεισφορά τους έναντι της σχιζοφρένειας ( Siris et al. , 1978) . Αυτή η εντύπωση είχε δοθεί λόγω του περιορισμένου αριθμού δοκιμών όπου είχαν χρησιμοποιήσει είτε αντικαταθλιπτικά χωρίς κάποιο νευροληπτικό μαζί είτε δεν είχαν επιλέξει σχιζοφρενείς ασθενείς με καταθλιπτική συμπτωματολογία .

Ενδεικτικά υπήρξαν 9 τυχαίες ,double-blind ελεγχόμενες μελέτες ,οι οποίες σχετίζονταν με την αντικαταθλιπτική θεραπεία ως συμπλήρωμα στη βασική νευροληπτική θεραπεία των σχιζοφρενών ασθενών που εμφάνιζαν μεταψυχωτική κατάθλιψη .Από αυτές , οι 4 έρευνες παρουσίασαν θετικά σημάδια . Άξια προς αναφορά αποτελεί η προσπάθεια των Siris και των συνεργατών του (1990) , οι οποίοι χορήγησαν στους συμμετέχοντες ιμιπραμίνη . Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά αναφορικά με τα συμπτώματα της κατάθλιψης ,εν αντιθέσει με τα ψυχωσικά συμπτώματα όπου δεν παρουσιάστηκε καμία σημαντική διαφορά που να χρήζει σχολιασμού ( Siris et al. , 1990 ) .

Μερικά χρόνια αργότερα και συγκεκριμένα το 1997 και ενώ οι βενζοδιαζεπίνες κέρδιζαν όλο και περισσότερο χώρο στην ερευνητική διαδικασία , έγιναν τα πρώτα βήματα προκειμένου να εξεταστούν και άλλες ουσίες που ανήκαν στην οικογένεια των βενζοδιαζεπινών , όπως η ολανζαπίνη . Για να δοθεί μια γενική εικόνα του νέου αυτού φαρμάκου , κρίνεται απαραίτητο να αποτυπωθούν ορισμένες πληροφορίες γύρω από τη συγκεκριμένη ουσία . Η ολανζαπίνη , λοιπόν , ανήκει στην οικογένεια των θιενοβενζοδιαζεπινών . Έχει μεγαλύτερη υπεροχή στον ανταγωνισμό των σεροτονινεργικών συστημάτων συγκριτικά με τα ντοπαμινεργικά (Bymaster et al. , 1996 ) .

Πιο αναλυτικά η Dellva και οι συνεργάτες της (1997) οργάνωσαν μελέτες που συνέκριναν την επίδραση μιας δεδομένης δόσης ολανζαπίνης δια στόματος (5 μέχρι 15 mg / day ) με εκείνη του ψευδοφαρμάκου και με μια μικρή δόση ολανζαπίνης ( 1 mg/day ) . Η χρονική διάρκεια των πειραμάτων κράτησε περίπου 46 εβδομάδες (double blind) και ζητούσαν απάντηση στο ερώτημα σχετικά με το ποια θα ήταν η επίδραση της ολανζαπίνης σε οξεία θεραπεία σχιζοφρένειας , ενώ ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν 120 άτομα .

Και στις 2 καταστάσεις , τα άτομα που έλαβαν την μεγαλύτερη δόση ολανζαπίνης παρουσίασαν σημαντικά μειωμένο ρίσκο υποτροπής συγκριτικά τόσο με τα άτομα που τους χορηγήθηκε placebo όσο και στα άτομα που πήραν τις μικρές δόσεις ολανζαπίνης ( Dellva et al. , 1997) . Η διαρκής αντιψυχωτική θεραπεία δείχνει να προλαμβάνει την υποτροπή καθώς και την επαναιδρυματοποίηση . Τα παραπάνω αποτελέσματα έρχονται να επιβεβαιώσουν και 2 άλλες ελεγχόμενες μελέτες οξείας θεραπείας που πραγματοποιήθηκαν το 19.. . Τότε η δόση της ολανζαπίνης ήταν ξανά σχετικά μεγάλη αφού κυμάνθηκε από 5 έως 20 mg/day και τα αποτελέσματα έναντι του placebo ξανά σπουδαιότερα αφού συνέβαλε στην μείωση ολόκληρης της

ψυχοπαθολογίας συμπεριλαμβανομένου τόσο των θετικών όσο και των αρνητικών συμπτωμάτων (Beasley et al. ,1996) .

Έπειτα , έρχεται και άλλη έρευνα οξείας θεραπείας να εξάρει τις θεραπευτικές δράσεις της ολανζαπίνης , αυτή την φορά έναντι ενός κλασσικού αντιψυχωτικού όπως αυτό της αλοπεριδόλης . Λαμβάνοντας μια δόση στα ίδια -με τα προηγούμενα- επίπεδα (5-20 mg/day) εμφάνισαν αισιόδοξα αποτελέσματα σχετικά με την μείωση της ψυχοπαθολογίας της σχιζοφρένειας ( Tollefson et al. ,1997 ) .

Σε γενικές γραμμές , έχοντας μια ξεκάθαρη εικόνα του έργου που μπορεί να επιτελέσει η ολανζαπίνη σε δοκιμασίες οξείας θεραπείας με σχιζοφρενή άτομα , μερίδα ερευνητών βάδισαν ένα βήμα πιο πέρα και εξέτασαν την επίδραση τους - γενικότερα των φαρμάκων που προσφέρονταν για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας- στην πρόληψη από την υποτροπή . Οι 3 συνθήκες που δημιουργήθηκαν ήταν : α) να συνεχίζεται μια συγκεκριμένη θεραπεία με την ίδια δόση (Kane & Lieberman ,1987) , β) να συνεχίζεται σε μικρές δόσεις (Johnson et al. ,1987) και γ) να συνεχίζεται διακεκομμένα ανά τακτά διαστήματα (Pietzcker et al. ,1993) . Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν αποδείχθηκε ξεκάθαρα η υπεροχή της συνεχιζόμενης καθιερωμένης θεραπείας με προκαθορισμένη δόση έναντι των υπόλοιπων 2 μεθόδων που προτάθηκαν .

Επιστρέφοντας στην έρευνα των Dellva των συνεργατών της (1997) ,χρήσιμο θα ήταν να σημειωθούν ορισμένα σημαντικά σημεία που καθιστούν δύσκολη τη σύγκριση μεταξύ όλων των ερευνών που μελέτησαν τη δράση της ολανζαπίνης ,παρά το γεγονός ότι ήταν αρκετές όμοιες . Σε προηγούμενες μελέτες (Hogarty et al. ,1988) υπήρξαν 2 φάσεις τυχαιοποίησης ,στις οποίες όλοι οι ασθενείς είχαν πρώτα εκτεθεί σε μια καθορισμένη θεραπεία και έπειτα τυχαία πάλι έπαιρναν είτε μικρότερη δόση ή συνέχιζαν τη συγκεκριμένη θεραπεία . Ο Greenhouse και η ομάδα του (1991) παρατήρησαν ότι ο σχεδιασμός της βασίζεται σε προκατάληψη υπέρ των ασθενών να μην αλλάξουν την θεραπεία . Λαμβάνοντας υπόψη την παραπάνω διαπίστωση ,οι μελέτες της ολανζαπίνης ( Dellva et al. ,1997) και μια μελέτη του Goldstein και των συνεργατών του (1978) αποτέλεσαν εξαίρεση όσον αφορά την τυχαιοποίηση των ασθενών της έρευνας . Αντί αυτού , ο ορισμός των συμμετεχόντων στις ομάδες θεραπείας μπερδεύτηκε στην έναρξη της οξείας θεραπείας . Ο συγκεκριμένος σχεδιασμός συνδεόταν με την κλινική πρακτική , στην οποία ασθενείς συνεχίζουν στο είδος θεραπείας όσο η ανταπόκριση διατηρείται . Έτσι λιγότερη υποτροπή θα αναμενόταν στους ασθενείς με το placebo ή στο low-dose από αυτούς που άλλαξαν

στην επανατυχαιοποίηση . Επομένως , όποια προκατάληψη σχεδιασμού στις δοκιμές με ολανζαπίνη , θα περίμεναν να μειώσει παρά να αυξήσει τις διαφορές θεραπείας . Μια άλλη διαφορά μεταξύ των μελετών ήταν ότι οι ασθενείς μπήκαν σε φάση διατήρησης με ελάχιστη σταθεροποίηση ( Dellva et al. ,1997) . Παράλειψη σημαντική θα ήταν να μην αναφερθεί ότι το υψηλό ποσοστό διακοπής από την θεραπεία για διάφορους λόγους ίσως να περιορίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων . Επίσης ,σε αυτές τις μελέτες οι ασθενείς παρακολουθούνταν πιο συχνά συγκριτικά με την πλειονότητα των προηγούμενων ετών ( Dellva et al. ,1997) . Μάλιστα η συχνότερη παρακολούθηση ,εκτός από το γεγονός ότι δίνει τη δυνατότητα παρατήρησης πιθανής μεταβολής του ποσοστού υποτροπής , ενδεχομένως να προωθεί και στοιχείο υποστήριξης που μειώνει το ρίσκο υποτροπής .

Καθώς εισερχόμαστε στα τελευταία έτη της δεκαετίας και οι έρευνες συνεχίζονταν με αμείωτο ενδιαφέρον , ο Kasper (1998) θέλησε να μελετήσει τις επιδράσεις 2 νέων σχετικά φαρμάκων , της ρισπεριδόνης και της ολανζαπίνης .Γενικά η δεκαετία του 1990 θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως η περίοδος της ευκαιρίας να αναδυθούν και να καθιερωθούν νέες ουσίες που φαίνεται να βοηθούν στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας . Το συγκεκριμένο άρθρο εξέτασε και προσπάθησε να αποσαφηνίσει το ερώτημα σχετικά με το ποιες είναι αυτές οι δόσεις που θεωρούνται κατάλληλες για τους σχιζοφρενείς ασθενείς και επιπλέον να αξιολογήσει τις δυσάρεστες συνέπειες που σχετίζονται με τη δραστική αυτή δόση ( Kasper ,1998 ) . Παρόμοιες έρευνες που προηγήθηκαν, έδειξαν ότι για τους περισσότερους ασθενείς που λαμβάνουν ρισπεριδόνη η βέλτιστη δόση είναι μικρότερη ή ίση των 6 mg/day . Για την ολανζαπίνη η ιδανική δόση είναι λιγότερο καθαρή και περισσότερο αυθαίρετη , για αυτό προτείνεται ότι κυμαίνεται από 15 mg/day ή περισσότερο . Ένας από τους λόγους που οδήγησαν τον Kasper (1998) να μελετήσει εξονυχιστικά τις 2 αυτές ουσίες ήταν επειδή η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη προσφέρονταν για κλινική χρήση για περισσότερα από 4 χρόνια και 1 χρόνο αντίστοιχα .

Οι κλινικές δοκιμές ξεκίνησαν με την εξέταση της ρισπεριδόνης που κράτησαν 8 εβδομάδες . Συνέκριναν ομάδες που έλαβαν ρισπεριδόνη ή placebo και ομάδες που τους χορηγήθηκε ρισπεριδόνη ή αλοπεριδόλη .Και οι 2 συνθήκες της μελέτης ήταν τυχαίες , double-blind , με παράλληλες ομάδες. Να σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι η κλίμακα θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων (PANSS) αποτέλεσε το πρωταρχικό μέτρο σύγκρισης για την αποτελεσματικότητα και στις 2 μελέτες .Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την χρήση της ρισπεριδόνης 'έκριναν' ως ιδανική δόση τα 4

mg/day έναντι του ψευδοφαρμάκου , αφού με αυτό το τον τρόπο επιτυγχάνεται η μέγιστη θεραπευτική δράση με τα λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα( Kasper ,1998 ) . Αναφορικά με τη σύγκριση ανάμεσα στη ρισπεριδόνη και την αλοπεριδόλη η βέλτιστη δόση για την ρισπεριδόνη ήταν τα 6 mg/day ,ενώ εκείνη της αλοπεριδόλης τα 20 mg/day . Μάλιστα εξετάζοντας τις 2 παραπάνω ιδανικές δόσεις μεταξύ τους ,καταλληλότερη κρίθηκε ξανά η δόση της ρισπεριδόνης .

Το δεύτερο σκέλος της έρευνας αφορούσε το παράγωγο των βενζοδιαζεπινών , την ολανζαπίνη που αποτέλεσε την κυρίαρχη φαρμακευτική ουσία για την οποία πραγματοποιήσαν πληθώρα ερευνών την δεκαετία του 1990 . Η διάρκεια των κλινικών δοκιμών αυτή την φορά κράτησαν 6 εβδομάδες συγκρίνοντας - όπως και προηγουμένως - υψηλές δόσεις ολανζαπίνης με placebo και 1mg/day ολανζαπίνης με αλοπεριδόλη . Σε μια έρευνα του Beasley και των συνεργατών του ( 1996 ) η υψηλότερη δόση ολανζαπίνης είχε κριθεί ως ιδανική καθώς υπερτερούσε του ψευδοφαρμάκου και ήταν κάπως καλύτερα ανεκτή από την αλοπεριδόλη . Από την άλλη πλευρά μια παραπλήσια μελέτη του Tollefson και της ερευνητικής του ομάδας (1997) , δεν είχε βγάλει σαφή συμπεράσματα σχετικά με τη δόση που θα πρέπει να προτείνεται στην εκάστοτε φαρμακοθεραπεία .στην υπάρχουσα έρευνα ο Kasper (1998) καταλήγει ότι η ολανζαπίνη (μέσο όρο δόσης : 13,2 mg/day ) υπερσχύει της αλοπεριδόλης τόσο ως προς την θεραπευτική αξία όσο και ως προς τις λιγότερες ανεπιθύμητες συνέπειες . Επίσης , η δοσο - εξαρτώμενη σχέση της ουσίας αναφέρθηκε με αύξηση του σωματικού βάρους .

Συμπερασματικά ,με αφορμή τις μελέτες καταλήγει κανείς στο συμπέρασμα ότι χαμηλές δόσεις ρισπεριδόνης έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν τα ψυχωτικά συμπτώματα που εμφανίζει η ασθένεια της σχιζοφρένειας με τις ελάχιστες εξωπυραμιδικές επιπτώσεις (EPS) . Όσον αφορά την ολανζαπίνη , το ζήτημα φαίνεται να είναι πιο πολύπλοκο ώστε να εξαχθεί κάποια ασφαλή λύση και αυτό κυρίως επειδή δε δημοσιεύτηκαν τα κλινικά δεδομένα για δόσεις υψηλότερες των 15+ - 2.5 mg/day .

Προχωρώντας προς το τέλος της δεκαετίας του 1990 , ο Carpenter και οι συνεργάτες του (1999) πραγματοποίησαν έρευνα που μελετούσε τη δράση της διαζεπάμης σε πρώιμες ενδείξεις σχιζοφρένειας . Στην πειραματική διαδικασία συμμετείχαν 53 υποκείμενα , τα οποία χωρίστηκαν σε 3 ομάδες . Στο γκρουπ της διαζεπάμης βρέθηκαν 15 άτομα (δόση :15 mg/day) , στην ομάδα με το ψευδοφάρμακο ορίστηκαν

20 άτομα ενώ τα υπόλοιπα 18 άτομα έλαβαν φλουπεναζίνη (τυπικό αντιψυχωτικό , δόση : 5 mg/day ) .

Επεξεργάζοντας τα αποτελέσματα προκύπτει πως η αρχική υπόθεση που πραγματευόταν την ανωτερότητα της διαζεπάμης φαίνεται να επιβεβαιώνεται . Στο τέλος της θεραπείας , το 30 % των ασθενών που τους χορηγήθηκε placebo και το 53% των ατόμων που έλαβαν διαζεπάμη δεν προχώρησαν στο επόμενο στάδιο επιδείνωσης ( Carpenter et al. ,1999 ) . Αντίθετα στη σύγκριση μεταξύ διαζεπάμης και φλουπεναζίνης δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ( Carpenter et al. ,1999) . Να σημειωθεί ότι η σύγκριση ανάμεσα στο παράγωγο των βενζοδιαζεπινών και το τυπικό αντιψυχωτικό έγινε με την προϋπόθεση να αποδειχθεί πρώτα η ανωτερότητα της διαζεπάμης έναντι του placebo ,όπως και προέκυψε τελικά.

## **10. 2000 μέχρι σήμερα**

Έχοντας συμβάλει τα μέγιστα οι 2 προηγούμενες δεκαετίες στην ανάπτυξη της έρευνας γενικότερα και στην ανάδειξη των βενζοδιαζεπινών ως κατάλληλη θεραπεία της σχιζοφρένειας ειδικότερα , με την είσοδο στα 2000 επιτυγχάνεται μια μαζική 'έκρηξη' των τεχνολογικών ανακαλύψεων σε όλα τα επίπεδα . Έτσι και στον χώρο της επιστήμης , η ποιότητα των μελετών φθάνει στο ζενίθ της ενώ οι πειραματικοί σχεδιασμοί γίνονται όλο και πιο ορθοί και αντικειμενικοί με την ανάδειξη νέων ,αξιόπιστων εργαλείων αλλά και με τη βοήθεια της εμπειρίας πλέον των προηγούμενων ετών.

Η αρχή έγινε με την έρευνα των Gaszner & Makkos (2004) όπου μελέτησαν εκτενώς τη δράση της κλοζαπίνης . Ορθό θα ήταν να καταγραφούν ορισμένα στοιχεία αναφορικά με την συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία . Η κλοζαπίνη είναι ένα άτυπο αντιψυχωτικό παράγωγο της οικογένειας των διβενζοδιαζεπινών , χωρίς όμως να έχει καθοριστεί με ακριβή τρόπο ο μηχανισμός δράσης του . Γνωρίζοντας ότι αποτελεί ανταγωνιστή του σεροτονινεργικού και ντοπαμινεργικού συστήματος , προκύπτει το

η πληροφορία ότι παρουσιάζει ένα από τα πιο πολύπλοκα προφίλ φαρμάκων . Αν δει κανείς τις θεραπευτικές ιδιότητες και παρενέργειες της κλοζαπίνης θα διαπιστώσει ότι πρόκειται για το πρώτο φάρμακο με λίγες εξωπυραμιδικές επιπτώσεις και επίσης δε σχετίζεται με πιθανότητα εμφάνισης δυσκινησίας και υπερπρολακτιναιμίας (Meltzer et al. ,1994) . Μάλιστα αποκαθιστά ολοκληρωτικά τις γνωστικές λειτουργίες και βελτιώνει τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά συμπτώματα της ψύχωσης .

Σχετικά με τους συμμετέχοντες στην πειραματική διαδικασία , ο αριθμός των ατόμων που διαγνώστηκαν με σχιζοφρένεια ήταν 782 και από αυτούς οι 181, οι οποίοι δημιούργησαν την μία ομάδα, έπαιρναν κλοζαπίνη για τουλάχιστον 1 χρόνο με τη ημερήσια δόση να υπολογίζεται από 50-200 mg/day . Η ομάδα ελέγχου είχε 152 ασθενείς σε μακροπρόθεσμη θεραπεία με αλοπεριδόλη . Η χορήγηση της κλοζαπίνης ήταν δραστική σε όλους τους υπότυπους της σχιζοφρένειας αλλά τα καλύτερα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στου παρανοϊκού και κατατονικού τύπου σχιζοφρένεια (Gaszner & Makkos ,2004) . Από την πλευρά της αλοπεριδόλης ,η θεραπεία παρουσίασε ορισμένα ενθαρρυντικά στοιχεία στους αντίστοιχους τύπους σχιζοφρένειας . Αναλογιζόμενοι τις θεραπείες των 2 ομάδων διαπιστώνει κανείς ότι μόλις 15 άτομα στην κλοζαπίνη και 14 άτομα στην αλοπεριδόλη παρουσίασαν σημάδια υποτροπής . Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες , οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η κλοζαπίνη είναι πιο ασφαλής συγκριτικά με την αλοπεριδόλη . Ίδια ήταν και η διαπίστωση γύρω από τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα με την ομάδα της κλοζαπίνης να εμφανίζει το εντυπωσιακό 0% ( Gaszner & Makkos ,2004) .

Συνοψίζοντας οι 2 συγγραφείς αναφέρουν επίσης ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ουσιών που χορηγήθηκαν για την θεραπεία της σχιζοφρένειας ( Gaszner & Makkos ,2004) . Ωστόσο σημειώνουν ότι υπήρξε μια ειδοποιός διαφορά ανάμεσα στις 2 φαρμακευτικές ουσίες και δεν ήταν άλλη από την χρονική διάρκεια χρήσης της εκάστοτε ουσίας από τους ασθενείς , όπου στην ομάδα της κλοζαπίνης ήταν περίπου 12 έτη και στην ομάδα της αλοπεριδόλης ήταν μόλις 3 έτη . Με γνώμονα τα παραπάνω και την εμπειρία των ερευνητών καθίσταται σαφές ότι η θεραπευτική αξία της κλοζαπίνης ως μακροχρόνια λύση διατήρησης ίσως να αποτελεί την ιδανική επιλογή ( Gaszner & Makkos , 2004) .

Δύο χρόνια αργότερα έλαβε χώρα ακόμη μια μελέτη που διερευνούσε τις θεραπευτικές ιδιότητες και την χρησιμότητα της κλοζαπίνης ( Hung et al. , 2006) . Η όλη διαδικασία πραγματοποιήθηκε πάνω σε δύο περιπτώσεις ασθενών που εμφάνιζαν κατατονικό σύνδρομο . Πληροφοριακά , να αναφερθεί πως η κατατονία έχει τη

δυνατότητα να προκληθεί μέσα από μια πληθώρα μεταβολικών , νευρολογικών , ψυχιατρικών και τοξικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένου και του 'έξωπυραμιδικού συνδρόμου' .

Εξετάζοντας με πιο διεξοδικό τρόπο την παραπάνω έρευνα , σειρά παίρνουν οι 2 περιπτώσεις ασθενών . Στην πρώτη περίπτωση επρόκειτο για μια γυναίκα από την Κίνα , ηλικίας 39 ετών . Η ίδια έπασχε από σχιζοφρένεια για 6 χρόνια με ιστορικό 6 κατατονικών επεισοδίων . Κάθε επεισόδιο λυνόταν μέσα σε μια ημέρα με την χρήση της λοραζεπάμης ( 2- 4 mg/day , μέσω στόματος ) ή με την χορήγηση λοραζεπάμης ( 4 mg/day , μέσω στόματος ) που συνδυαζόταν με μια δόση διαζεπάμης (10 -20 mg/day , ενδοφλέβια ) . Ωστόσο τα αποτελέσματα δεν ήταν τα αναμενόμενα , καθώς οι ψευδαισθήσεις και οι παραισθήσεις ανταποκρίθηκαν με πολύ φειδωλό τρόπο (Hung et al. , 2006) . Για αυτό τον λόγο τα τελευταία 2 χρόνια της θεραπείας λάμβανε 200 mg/day κλοζαπίνη και κατάφερε να επανέλθει σε φυσιολογική κατάσταση με αποκορύφωμα την επιστροφή στον χώρο εργασίας της .

Η δεύτερη περίπτωση αφορούσε ξανά μια γυναίκα , η οποία ήταν 42 ετών και για 15 χρόνια έπασχε από σχιζοφρένεια . Εισήχθη σε νοσοκομείο για πρώτη φορά όταν ήταν 33 χρονών . Σε αυτό το διάστημα της χορηγούταν λοραζεπάμη ( 2 mg/day μέσω στόματος ) και η ανακούφιση από την κατατονία επιτεύχθηκε άμεσα . Παρά την θετική συμβολή της λοραζεπάμης στο επίπεδο της κατατονίας , στο σκέλος των παραισθήσεων και των ψευδαισθήσεων φαίνεται να απέτυχε να δώσει κάποιο ικανοποιητικό αποτέλεσμα ( Hung et al. , 2006) . Επομένως χορηγήθηκε και πάλι μια δόση κλοζαπίνης των 200 mg/day για ένα διάστημα περίπου 18 μηνών ,μέχρι δηλαδή να εξαφανιστούν τα όποια ψυχωσικά συμπτώματα . Ωστόσο παρουσίασε μετά από ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα . Επιχειρήθηκε εκ νέου να δοθεί ξανά λοραζεπάμη 6 mg/day σε συνδυασμό με 70 mg/day διαζεπάμη αυτή την φορά ( ο τρόπος χορήγησης και στις 2 ουσίες παρέμεινε ο ίδιος με πριν ) , αλλά τα αποτελέσματα δεν χαρακτηρίστηκαν το ίδιο αισιόδοξα και επίσης έπασχαν σταθερότητας . Για αυτό τον λόγο κρίθηκε απαραίτητη η χορήγηση 500 mg/day κλοζαπίνης και η κατάσταση σταθεροποιήθηκε όσον αφορά την πλειονότητα των συμπτωμάτων εκτός από τις ακουστικές ψευδαισθήσεις που επέμεναν για 6 μήνες . Η απόπειρα των επιστημόνων να αντιμετωπίσουν την συνολική εικόνα της ασθένειας αντικαθιστώντας την κλοζαπίνη με 400 mg/day ζοτεπίνης οδήγησε τον ασθενή να εμφανίσει και τρίτο κατατονικό επεισόδιο . Επαναλήφθηκε για ακόμη μια φορά η συνδυαστική χορήγηση των 2 ουσιών των βενζοδιαζεπινών ( λοραζεπάμη : 12 mg /



day - i.m , διαζεπάμη : 100 mg / day- i.v ) , χωρίς κάποιο αποτέλεσμα όμως .Τα κατατονικά συμπτώματα παρέμεναν για 2 μήνες , μέχρι να λάβει 150 mg/day κλοζαπίνης( Hung et al. , 2006) . Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα η ασθενής να μην εμφανίσει κάποια μορφή υποτροπής για τα επόμενα 2 χρόνια .

Τα συμπεράσματα που βγήκαν από την πλευρά του Hung και των συνεργατών του (2006) με αφορμή την εξέταση των παραπάνω περιπτώσεων ασθενών ήταν ιδιαίτερος ενδιαφέροντα και χρήσιμα για την προώθηση της γνώσης αλλά και για τυχόν διευκρινήσεις . Αρχικά στο πρώτο case study ο ασθενής είχε καλή και γρήγορη απόκριση στη λοραζεπάμη , γεγονός που επιβεβαιώνεται μέσα και από άλλα reports . Ενδεικτικά ο Bush και οι συνεργάτες του (1996) παρουσίασαν πως το 76% των υποκειμένων , που συμμετείχαν στην έρευνα τους , με οξεία κατατονία αποκρίθηκαν με επαρκή τρόπο στις βενζοδιαζεπίνες . Σχολιάζοντας , την αναφορά του δεύτερου ασθενή σε πρώτο επίπεδο κρίθηκε ανεπαρκής η απόκριση των βενζοδιαζεπινών στην αντιμετώπιση της κατατονίας . Εν τέλει οι ασθενείς και στις δύο περιπτώσεις θεραπεύτηκαν με κλοζαπίνη και δεν υπήρξε έξαρση του φαινομένου για 2 χρόνια . Κλείνοντας , παρά το γεγονός ότι η λοραζεπάμη έχει δείξει ότι έχει τη δυνατότητα να προωθήσει μια καλή λύση στην αντιμετώπιση κατατονικού τύπου σχιζοφρένεια , ορισμένοι ερευνητές έχουν διαφορετική οπτική και εξακολουθούν να ψάχνουν για καταλληλότερες φαρμακευτικές ουσίες που να προσεγγίζουν την δομή και θεραπευτική αξία της κλοζαπίνης (Yeh et al. ,2004) . Ο Hung και οι συνεργάτες τους ( 2006 ) , τονίζουν την ανάγκη να εξεταστεί περαιτέρω η δραστηριότητα της λοραζεπάμης αλλά και της κλοζαπίνης για την θεραπεία των σχιζοφρενών που εμφανίζουν κατατονικά συμπτώματα .

Καθώς η έρευνα συνεχίζεται και σταδιακά οι κατάλληλες φαρμακευτικές ουσίες προς θεραπεία ξεχωρίζουν από την πλειονότητα , οι διάφοροι πειραματικοί σχεδιασμοί των ερευνών στήνονται με τέτοιο τρόπο πλέον ώστε να αποσαφηνιστούν τα όποια μελανά σημεία εκκρεμούν στα συγκεκριμένα φαρμακευτικά παράγωγα και να εξειδικευτεί ακόμα περισσότερο ο ρόλος τους . Κάτι τέτοιο επιχειρήθηκε και σε μια έρευνα 2 χρόνια αργότερα από τον Thomas και τους συνεργάτες του (2008) , όπου το φάρμακο το οποίο μελετήθηκε ήταν για μια ακόμη φορά η ολανζαπίνη . Είναι γνωστό πια ότι η ολανζαπίνη χρησιμοποιείται ευρέως για την θεραπεία της σχιζοφρένειας και μάλιστα προτείνεται ως πρώτη γραμμής θεραπεία στην Ινδία . Η διαφοροποίηση στην απόκριση και οι παρενέργειες που εμφανίζει το συγκεκριμένο φάρμακο ενδεχομένως να οφείλεται στις γενετικές διαφορές των ασθενών . Η παραπάνω μελέτη εξέτασε τις

επιδράσεις της ολανζαπίνης που χορηγήθηκε σε υποκείμενα από την Ινδία που είχαν διαγνωσθεί με σχιζοφρένεια ή σχιζοειδή διαταραχή . Λήφθηκαν υπόψη και ελέγχθηκαν όσες μεταβλητές ενδεχομένως αλλοίωναν τα αποτελέσματα . Μερικές από αυτές τις μεταβλητές είναι η διάρκεια της θεραπείας και μέσος όρος της χορηγούμενης δόσης . Γενικότερα λίγες είναι οι ασιατικές έρευνες που έχουν μελετήσει την δραστικότητα και την ανεκτικότητα της ολανζαπίνης , ειδικά μεταξύ Ινδών .

Σχετικά με το μεθοδολογικό κομμάτι της έρευνας να σημειωθεί πως το χρονικό διάστημα που κράτησε ήταν 6 εβδομάδες και το σύνολο των υποκειμένων ήταν 154 άτομα εκ των οποίων 24 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ( τελικός αριθμός υποκειμένων : 130 ) , ενώ η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 18 έως 65 ετών . Μάλιστα δεν υπήρξε καμία αναφορά κατάχρησης ουσιών για του προηγούμενους 6 μήνες από την πλευρά των συμμετεχόντων . Σε πρώτη φάση οι ασθενείς έλαβαν μια ψυχοτρόπο ουσία και έπειτα απείχαν από οποιαδήποτε μορφή φαρμακευτικού σκευάσματος για 3 ημέρες . Την ομάδα ελέγχου την απάρτιζαν 100 υγιή άτομα χωρίς κάποιο οικογενειακό ιστορικό με ψυχική διαταραχή . Η αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης ορίστηκε ως η διαφορά μεταξύ αρχικής και τελικής μέτρησης στην κλίμακα PANSS . Η μέση δόση που χρησιμοποιήθηκε κατά την διάρκεια του πειράματος ήταν τα 16.5 mg/day .

Ουσιαστικά οι ερευνητές επιδίωξαν να μελετήσουν τις θεραπευτικές ιδιότητες της ολανζαπίνης στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας και τις μεταβολικές παρενέργειες της (Thomas et al. , 2008) . Αναφορικά με το πρώτο σκέλος της υπόθεσης , σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στην κλίμακα του PANSS ( για θετικά και αρνητικά συμπτώματα ) και στη γενικότερη ψυχοπαθολογία . Όσον αφορά τις ενδεχόμενες παρενέργειες του φαρμάκου εντοπίστηκε η αύξηση του σωματικού βάρους όπως έχει επισημανθεί και σε προηγούμενες έρευνες . Επιπλέον τα επίπεδα ινσουλίνης αυξήθηκαν ενώ τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα μειώθηκαν αισθητά . Ακόμα η υπόταση που αποτελεί γνωστή παρενέργεια των άτυπων αντιψυχωτικών , συμπεριλαμβανομένου και της ολανζαπίνης στη συγκεκριμένη μελέτη δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις του αίματος στο τέλος των 6 εβδομάδων .

Στο σύνολο του πειράματος λίγοι ήταν οι περιορισμοί που είναι αναγκαίο να ληφθούν κατά νου . Εξαιτίας του γεγονότος ότι επρόκειτο για ανοιχτή μελέτη , η πιθανότητα προκατάληψης δε μπορεί να μην αναφερθεί . Επιπρόσθετα η τριήμερη αποχή ήταν πολύ μικρή για να αποτρέψει τυχόν προηγούμενες φαρμακευτικές θεραπείες .

Συνοπτικά οι ερευνητές ((Thomas et al. , 2008) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση ολανζαπίνης μπορεί να κριθεί ασφαλής και αποτελεσματική στον πληθυσμό της Ινδίας .

Τελευταία μελέτη που συμπεριλαμβάνεται σε αυτόν τον μαραθώνιο έρευνας και στην αδιάκοπη προσπάθεια ανάδειξης και προώθησης της γνώσης αποτελεί η ερευνητική προσπάθεια των Sim και των συνεργατών του (2015) .Γνωρίζοντας τις ιδιότητες των νέων αντιψυχωτικών -ως θεραπευτική λύση για την σχιζοφρένεια – και τις γερές βάσεις που έχουν δημιουργήσει οι βενζοδιαζεπίνες για την αντιμετώπιση της ασθένειας , η ομάδα του Sim (2015) σχεδίασε ένα τέτοιο πείραμα με σκοπό να προσφέρει στην επιστημονική κοινότητα με -όσο το δυνατόν- πιο γλαφυρό και κατανοητό τρόπο συμπεράσματα που να αναδεικνύουν την αποτελεσματικότητα ή μη των αντιψυχωτικών ,των βενζοδιαζεπινών αλλά και πιθανού συνδυασμού των 2 κατηγοριών .

Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα αντιψυχωτικά αποτελούν την πρώτη λύση για την θεραπεία της σχιζοφρένειας , ενώ οι βενζοδιαζεπίνες παρόλο που πλέον ακολουθούν από κοντά , με βασικούς εκπροσώπους τη διαζεπάμη και την λοραζεπάμη , δεν παύει να υπάρχουν ακόμα ενστάσεις από μερίδα επιστημόνων που αμφισβητούν την θεραπευτική τους αξία αναφορικά με την σχιζοφρένεια ( Haw & Stubbs , 2007) . Κάτι τέτοιο δικαιολογεί και το γεγονός ότι το ποσοστό συνταγογράφησης τους διαφέρει από ήπειρο σε ήπειρο σε σημαντικό βαθμό ( Procyshyn et al. ,2010) . Από την άλλη , η αλληλεπίδραση που μπορεί να επιφέρει ένας συνδυασμός χορήγησης βενζοδιαζεπινών και αντιψυχωτικών δεν είναι ξεκάθαρο πόσο ευεργετικός , εν τέλει , θα μπορούσε να είναι .

Οι 3 συνθήκες που φρόντισε να δημιουργήσουν ο Sim και οι συνεργάτες του ( 2015) προκειμένου να μελετήσουν όσο πιο αμερόληπτα την υπόθεση τους ,ήταν οι εξής : α) βενζοδιαζεπίνες VS placebo , β) βενζοδιαζεπίνες VS αντιψυχωτικά και γ) βενζοδιαζεπίνες ως συμπληρωματική θεραπεία με αντιψυχωτικά VS αντιψυχωτικά ως αποκλειστική θεραπεία .

Σχετικά με την πρώτη συνθήκη , ως φάρμακο εκλογής δόθηκε η διαζεπάμη σε μερικές έρευνες ( ημερήσια δόση : κυμάνθηκε από 8 μέχρι 400 mg/day ) ενώ σε κάποιες άλλες δόθηκε η χλωροδιαζεποξείδη ( ημερήσια δόση από 30 mg/day μέχρι 100 mg/day ) . Οι 4 από τις 5 μελέτες έδειξαν ότι οι βενζοδιαζεπίνες είναι ανώτερες σχετικά με τα ψυχιατρικά και συμπεριφορικά κριτήρια (Carpenter et al. ,1999) , αλλά μια έρευνα εστίασε στην αδυναμία των βενζοδιαζεπινών να αποτρέψουν τα

συμπτώματα παράνοιας και όχι μόνο αυτό αλλά ακολούθησε κι επιδείνωση τους μετά την χορήγηση τους ( Gundlach et al. ,1966).

Συνεχίζοντας στη δεύτερη συνθήκη ,να σημειωθεί ότι αυτή την φορά στις επιμέρους έρευνες δόθηκαν περισσότερα είδη φαρμακευτικών παραγώγων της οικογένειας των βενζοδιαζεπινών ως φάρμακο επιλογή στην θεραπεία της σχιζοφρένειας . Ενδεικτικά χορηγήθηκαν η διαζεπάμη ( εμφανίστηκε στις περισσότερες μελέτες ) , η χλωροδιαζεποξείδη ,η κλοναζεπίμη και η μιδαζολάμη . Από την πλευρά των αντιψυχωτικών συχνότερη προς έρευνα φάνηκε να είναι η αλοπεριδόλη και έπειτα η χλωροπρομαζίνη ενώ υπήρξαν και ορισμένες μελέτες που χρησιμοποίησαν πολλαπλά αντιψυχωτικά . Το σύνολο των ερευνών της συγκεκριμένης συνθήκης χωρίστηκαν περαιτέρω σε βραχείας , μικρής και μεγάλης διάρκειας . Στης βραχείας διάρκειας ,η πλειονότητα των ερευνών δεν έδειξαν καμία διαφορά σχετικά με τα ψυχιατρικά και συμπεριφορικά κριτήρια , ενώ 2 μελέτες δύο ωρών εμφάνισαν μια ανωτερότητα των αντιψυχωτικών έναντι των βενζοδιαζεπινών (Chouinard et al. ,1993) . Στην συνέχεια στις έρευνες μικρής διάρκειας τα συμπεράσματα ήταν καθολικά υπέρ της δράσης των αντιψυχωτικών ( Lerner et al. ,1979) . Τέλος ,ίσως το πιο αναμενόμενο από τα αποτελέσματα , στα πειράματα μακράς διάρκειας η θεραπευτική αξία των αντιψυχωτικών επικράτησε έναντι των βενζοδιαζεπινών (Nishikawa et al. ,1982) .

Επίλογος της παραπάνω έρευνας αποτέλεσε η σύγκριση των αντιψυχωτικών ως αποκλειστική θεραπεία και των βενζοδιαζεπινών ως συμπληρωματικής θεραπείας σε μια βασική θεραπεία με αντιψυχωτικά . Οι συχνότερες ουσίες που φαίνεται να χρησιμοποιήθηκαν από την πλευρά των βενζοδιαζεπινών ήταν η λοραζεπάμη , η διαζεπάμη και η χλωροδιαζεποξείδη . Στην άλλη ομάδα τα πράγματα είναι πιο συγκεκριμένα αφού η αλοπεριδόλη και η χλωροπρομαζίνη έχουν τον κυρίαρχο λόγο και ρόλο .Στις μελέτες μικρής διάρκειας μελέτες τα αποτελέσματα των περισσότερων ερευνών που προέκυψαν ανάμεσα στις 2 ομάδες δε παρουσίασαν καμία από τις δύο να υπερτερεί ( 5 μελέτες ) . Παρόλα ταύτα 3 μελέτες μικρής διάρκειας έδωσαν πλεονεκτήματα στη συνδυαστική θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες (Morphy et al. ,1986) , γεγονός όμως που μετριάζεται από την συνέχεια 3 άλλων ερευνών που αυτή την φορά έδωσαν προβάδισμα στις θεραπευτικές ιδιότητες των αντιψυχωτικών ως αποκλειστική θεραπεία (Michaux et al. ,1966 ) . Αναφορικά με τις έρευνες βραχείας διάρκειας 2 μελέτες ανέδειξαν την υπεροχή των αντιψυχωτικών αλλά οι διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ήταν μη στατιστικά σημαντικές ( Fang et al. ,2012) .

## **11. Συζήτηση**

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα τελευταία 35 χρόνια έχει υπάρξει μια συντονισμένη προσπάθεια από την μεριά των επιστημόνων να βρουν μια κατάλληλη θεραπεία που να αντιμετωπίζει με ικανοποιητικό τρόπο την ασθένεια της σχιζοφρένειας . Γνωρίζοντας εξ αρχής την ποικιλομορφία που παρουσιάζει η σχιζοφρένεια τόσο σε νευροβιολογικό όσο και σε παθοφυσιολογικό επίπεδο , ρεαλιστικός στόχος της ερευνητικής κοινότητας αποτέλεσε ότι ο εκάστοτε ασθενής να μπορεί να γίνει λειτουργικός στην καθημερινότητα του με τις λιγότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες από την χρήση των φαρμακευτικών ουσιών που θα λαμβάνει .

Το άνοιγμα που πραγματοποίησαν οι ερευνητές προς την μεριά των βενζοδιαζεπινών υπήρξε καίριο σημείο στην μετέπειτα εξέλιξη της φαρμακοθεραπείας έναντι της σχιζοφρένειας .Βέβαια σε αυτή την καινοτομία απόπειρα συνέβαλε και η σύγχυση που επικρατούσε γύρω από την θεραπευτική αξία των αντιψυχωτικών . Το γεγονός όμως ότι πλέον οι ειδικοί δεν έχουν την υποχρέωση να βαδίσουν τον αναγκαστικό δρόμο των αντιψυχωτικών αλλά να εξετάσουν και την εναλλακτική οπτική των βενζοδιαζεπινών , από μόνο του μπορεί να χαρακτηριστεί ως πρόοδος για περαιτέρω διεύρυνση οριζόντων .

Ωστόσο μελανά σημεία υπάρχουν και στην οικογένεια των βενζοδιαζεπινών . Οι αντιψυχωτικές ιδιότητες έχουν καταγραφεί σε συγκεκριμένα φαρμακευτικά παράγωγα παραπάνω κατηγορίας ,όπως στη διαζεπάμη και την λοραζεπάμη κατά κύριο λόγο . Η καθολική παραδοχή ,όμως, αυτή την φορά υπέρ της αποτελεσματικότητας των βενζοδιαζεπινών οδηγεί εκ νέου σε αντιλήψεις μονοδιάστατες και συντηρητικές .

Έχοντας προταθεί και η ιδέα της συνδυαστικής φαρμακοθεραπείας ανάμεσα στις βενζοδιαζεπίνες και τα αντιψυχωτικά για ενδεχόμενη αναβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών με σχιζοφρένεια, πάλι φαίνεται πως τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι ανάμεικτα . Το γεγονός ότι εν έτει 2015 δεν έχει βρεθεί μια φαρμακευτική θεραπεία που να αντιπροσωπεύει την πλειονότητα των ασθενών που πάσχουν από σχιζοφρένεια μπορεί να οδηγήσει σε κάποιους συλλογισμούς : α) η σχιζοφρένεια να εκδηλώνεται με ποικίλους διαφορετικούς τρόπους , μερικών εκ των οποίων να μην έχουν ανακαλύψει οι επιστήμονες ακόμα καθώς και τον αντίστοιχο μηχανισμό δράσης τους , β) να απαιτείται περαιτέρω προσήλωση και συνεχή έρευνα ώστε να προκύψει το κατάλληλο φαρμακευτικό παράγωγο και γ) η προσφορά της

φαρμακοθεραπείας και η αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας να έχουν φτάσει στο υψηλότερο επίπεδο αποτελεσματικότητας και κατανόησης αντίστοιχα που να καταλήγει κανείς στο εύλογο συμπέρασμα ότι η ψυχοθεραπεία ίσως να αποτελεί το συστατικό εκείνο που απουσιάζει προκειμένου να υπάρξει μια σταθερότητα και διάρκεια στον χρόνο όσον αφορά την επιτυχή αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας .

Πιο συγκεκριμένα αναλογιζόμενοι την πολυπλοκότητα που εμφανίζει η σχιζοφρένεια και την περιορισμένη δραστηριότητα που παρουσιάζουν όσες θεραπείες έχουν εδραιωθεί για την αντιμετώπιση της , θα διαπιστώσει κανείς το πόσο σημαντική συνιστώσα μπορεί να υπάρξει η διαδικασία της ψυχοθεραπείας -και δη της συνθετικής - . Ενδεχομένως η ψυχοθεραπεία να είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ της ασθένειας και της φαρμακοθεραπείας .

## **12. Συμβολή της συνθετικής ψυχοθεραπείας**

Αναντίλεκτα η συνθετική ψυχοθεραπεία αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στα χέρια των ειδικών για να αντιμετωπίσουν με ακόμα πιο αποτελεσματικό τρόπο την ασθένεια της σχιζοφρένειας και των υπόλοιπων διαταραχών προσωπικότητας και συναισθήματος . Αυτό που καθιστά την συνθετική ψυχοθεραπεία ανώτερη από τις άλλες ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις είναι ο συνδυασμός αυτών των διαφορετικών προσεγγίσεων και η κατάλληλη εφαρμογή τους . Κάτι τέτοιο δίνει το πλεονέκτημα στον συνθετικό ψυχοθεραπευτή να χρησιμοποιεί διαφορετικές στρατηγικές κατά τη διάρκεια των διαφορετικών φάσεων που καλείται να αντιμετωπίσει μαζί με τον θεραπευόμενο του ( Nestoros ,2001 ) . Σημαντικό ρόλο στην επιτυχή κατάληξη της εκάστοτε ψυχοθεραπείας διαδραματίζει σε μεγάλο ποσοστό και η προσωπικότητα του ψυχοθεραπευτή .

Η ισχυρή αλληλεπίδραση που υπάρχει ανάμεσα στην συνθετική ψυχοθεραπεία και την φαρμακοθεραπεία σχετικά με την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας ( Nestoros ,2001 ) , είναι η απάντηση στους αντιρρησίες εκατέρωθεν που υποστηρίζουν αποκλειστικά την μία ή την άλλη εκδοχή. Επιτυγχάνεται η μείωση του άγχους - κύριο

χαρακτηριστικό της αιτιολογίας για τη σχιζοφρένειας - που καταβάλλει τους ασθενείς μέσω διάφορων μεθόδων και τεχνικών (απόκτηση εμπιστοσύνης ,δημιουργία δυνατής θεραπευτικής σχέσης , ικανότητα ενσυναίσθησης ) . Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η συνθετική προσέγγιση έχει επηρεαστεί από το νευροφυσιολογικό μοντέλο του άγχους ( Nestoros ,2001 ) . Βέβαια γίνεται ξεκάθαρο στον θεραπευόμενο , εξ αρχής , ότι η αλλαγή μέσω της ψυχοθεραπείας είναι κάτι το μακροπρόθεσμο και απαιτεί αφοσίωση , πίστη στο αποτέλεσμα και υπομονή .

## Βιβλιογραφία

American Psychiatric Association (2000) DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical of Mental Disorders. 4th ed. , Text Revision. Washington, DC: The American Psychiatric Association .

Andreasen ,N.C. (1999) I don't believe in late onset schizophrenia. In: Late-Onset schizophrenia. Howard R, Rabins P.V, Castle D.J, eds. Philadelphia: Wrightson Biomedical Publishing .

Andreasen ,N.C. (1985) Positive vs. Negative Schizophrenia: A Critical Evaluation, *Schizophrenia Bulletin*, 11, 380-389.

Andreasen ,N.C . (1984) Scale for the Assessment of Positive Symptoms(SAPS). Iowa City, University of Iowa .

Αρεταίος . (1997) *Άπαντα*. Αθήνα , Εκδ. Κάκτος .

Beasley, Jr., C.M., Sanger, T., Satterlee, W., Tollefson, G., et al. (1996) Olanzapine versus placebo: Results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial *Psychopharmacology*, 124 (1-2), pp. 159-167.

Beasley, Jr., C.M., Tollefson, G., Tran, P., Satterlee, W., Sanger, T., Hamilton, S. (1996) Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the North American Double-Blind Olanzapine Trial *Neuropsychopharmacology*, 14 (2), pp. 111-123.

Beckmann ,H., Haas, S. (1980) High-dose diazepam in schizophrenia. *Psychopharmacology* 71 : 79 – 92 .

Bleuler ,E. (1911) Dementia Praecox, oder die Gruppe der Schizophrenien [Dementia Praecox, or the Group of the Schizophrenias ] . Leipzig, Germany, Franz Deuticke .



Bleuler , M. (1943) Die spatschizophrenen Krankheitsbilder. Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie ,15:259-290 .

Brody, H., Sachdev, P., Rose, N., Rylands ,K., Prenter, L . (1999) Schizophrenia with onset after age 50 years. I: Phenomenology and risk factors . *Br J Psychiatry* ,175:410-415 .

Buchanan, R.W., Carpenter ,W.T. (2005) Concept of Schizophrenia. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th ed. Sadock BJ, Sadock VA, eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia .

Bunney ,B.S. (1987) Midbrain dopamine system heterogeneity : Implications for schizophrenia . In H Helmechen , F.A Henn (Eds) , *Biological Perspectives of Schizophrenia* (pp 273- 282) , New York : John Wiley and Sons .

Bush, G., Fink, M., Petrides, G., Dowling, F., Francis, A. (1996) Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy . *Acta Psychiatrica Scandinavica* , 93 (2), pp. 137-143.

Butler ,R.W. & Braff ,D.L. (1991) Delusions: A review and integration .*Schizophrenia Bulletin*, 17, 633-647.

Bymaster, F.P., Calligaro, D.O., Falcone, J.F., Marsh, R.D., Moore, N.A., Tye, N.C., Seeman, P., Wong, D.T. (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine *Neuropsychopharmacology* , 14 (2), pp. 87-96 .

Camisa ,K.M , Bockbrader, M.A. , Lysaker P. , Rae ,L.L , Brenner, C.A. , O' Donnell ,B.F. (2005) Personality traits in schizophrenia and related personality disorders. *Psychiatry Res* ; 133:23-33 .

Cannon, T.D , Kaprio, J., Lönnqvist, J. , Huttunen, M. , Koskenvuo, M . (1998) The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort . A population-based modelingstudy . *Arch Gen Psychiatry* , 55(1) :67-74.

Caplan ,H.I , Sadock, B.J. (2005) Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *In Comprehensive Textbook of Psychiatry* . Vol 1 8th edition pp1329-1558 Lippincott Williams and Wilkins .

Carpenter ,W. (2003) Foreword. In: The Epidemiology of schizophrenia. Murray RM, Jones P.B, Susser E., Van Os J., Canon M., eds. Cambridge University Press.

Carpenter Jr., W.T., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Breier, A.F. (1999) Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156 (2), pp. 299-303.

Chouinard, G., Annable, L., Turnier, L., Holobow, N., Szkrumelak, N. (1993) A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with I.M. clonazepam and I.M. haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms. *Canadian Journal of Psychiatry* , 38 (SUPPL. 4) , pp. S114-S121.

Crow, T.J. (2007) How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* ;164(1):13-21

David, H.N. , Ansseau ,M. , Abirini, J.H . (2005) Dopamine-Glutamate reciprocal modulation of release and motor responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of 'intact' animals . *Brain Res Rev* ; 50(2):336-360 .

Davis ,K.L. , Kahn R.S. , Ko ,G. , Davidson, M . (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization . *Am J Psychiatry* ; 148:1474-1486 .

Dellva, M.A., Tran, P., Tollefson, G.D., Wentley, A.L., Beasley Jr., C.M. (1997) Standard olanzapine versus placebo and ineffective-dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia . *Psychiatric Services*, 48 (12), pp. 1571-1577.

Dodds, E.R. (1996) Οι Έλληνες και το παράλογο . Εκδ. Ινστιτούτο του Βιβλίου-Α. Καρδαμίτσα .

Ellison, Z. , Van Os, J. , Murray ,R. (1998) Special feature : Childhood personality characteristics of schizophrenia: Manifestations of, or risk factors for, the disorder? *J Personal Dis* , 12(3):247-261 .

Fang, M., Chen, H., Li, L.-H., Wu, R., Li, Y., Liu, L., Ye, M., Huang, J., Zhu, S., Wang, G., Zhang, Q., Zheng, H., Zhang, L., Wang, B., Zhou, J., Zhao, J.-P. (2012) Comparison of risperidone oral solution and intramuscular haloperidol with the latter shifting to oral therapy for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia . *International Clinical Psychopharmacology*, 27 (2), pp. 107-113.

Fauci, A. , Braunwald ,E. , Kasper ,D. , Hauser ,S. , Longo ,D. , Jameson ,L. , Loscalzo ,J . (2008) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition McGraw Hill Medical New York .

Fish, F. (1984) Schizophrenia, 3rd ed. Hamilton M, ed. Williams & Wilkins, Baltimore .

Gaszner, P., Makkos, Z. (2004) Clozapine maintenance therapy in schizophrenia . *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28 (3), pp. 465-469.

Gelder ,M.G ., Lopez Ibor Jr , Andreasen, N. (2003) Schizophrenia in New Oxford Textbook of Psychiatry. Vol 1 pp 567-636 Oxford University Press .

Goldstein, M.J., Rodnick, E.H., Evans, J.R., May, P.R., Steinberg, M.R. (1978) Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 35 (10), pp. 1169-1177.

Greenhouse, J.B., Meyer, M.M. (1991) A note on randomization and selection bias in maintenance therapy clinical trials . *Psychopharmacology Bulletin*, 27 (3), pp. 225-229 .

Gundlach, R., Engelhardt, D.M., Hankoff, L., Paley, H., Rudorfer, L., Bird, E. (1966) A double-blind outpatient study of diazepam (Valium) and placebo . *Psychopharmacologia*, 9 (2), pp. 81-92.

Häfner, H. , Maurer, K. , Löffler ,W. , Riecher-Rössler, A. (1993) The Influence of Age and Sex on the Onset and Early Course of Schizophrenia . *Br J Psychiatry* , 162:80-86 .

Häfner , H. , Maurer ,K. , Löffler ,W. , et al. (1994) The Epidemiology of Early Schizophrenia . Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry* ,164 (suppl 23): 29-38 .

Haslam ,J. (1810) Illustrations of Madness . London, J Callow.

Hatzipetros ,T. , Yamamoto, B.K. (2006) Dopaminergic and GABAergic modulation of glutamate release from rat subthalamic nucleus efferents to the substantia nigra . *Brain Res* ,1076 (1) : 60-67 .

Häfner , H. (2000) Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia . *Acta Psychiatr Scand* , 102(Suppl. 407):44-48 .

Haw, C., Stubbs, J. (2007) Benzodiazepines - A necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital . *Journal of Psychopharmacology*, 21 (6), pp. 645-649.

Hoffman, R.E. , Hawkins, K.A. , Gueorguieva, R. , et al. (2003) Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations . *Arch Gen Psychiatry* , 60:49-56 .

Hogarty , G.E. , Anderson , C.M. , Reiss ,D.J. , et al .(1986) Family psychoeducation ,social skills training ,and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia : I . One –year effects of a controlled study on relapse and expressed emotion . *Arch Gen Psychiatry* 43 : 633-642 .

Hogarty, G.E., McEvoy, J.P., Munetz, M., DiBarry, A.L., Bartone, P., Cather, R., Cooley, S.J., Ulrich, R.F., Carter, M., Madonia, M.J. (1988) Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia. Results of a two-year controlled study . *Archives of General Psychiatry*, 45 (9), pp. 797-805 .

Holden, J.M.C., Itil, T.M., Keskiner, A., Fixk, M. (1968) Thioridazine and chlordiazepoxide, alone and combined, in the treatment of chronic schizophrenia . *Comprehensive Psychiatry*, 9 (6), pp. 633-643 .

Howard, R . , Rabins ,P.V., Seeman, M.V., Jeste ,D.V., and the International Late-Onset Schizophrenia Group (2000) Late-Onset Schizophrenia and Very-Late-Onset Schizophrenia- Like Psychosis: An International Consensus. *Am J Psychiatry* , 157:172- 178 .

Howes, O.D., Kapur ,S. (2009) The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III-The Final Common Pathway. *Schizophr Bull* , 35(3):549-562 .

Hung, Y.-Y., Yang, P.-S., Huang, T.-L. (2006) Clozapine in schizophrenia patients with recurrent catatonia: Report of two cases . *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60 (2), pp. 256-258.

Ζερβής, Χ. (2001). Ψυχοπαθολογία του ενήλικα. (εκδ.2<sup>η</sup>), Αθήνα: Ηλεκτρονικές τέχνες .

Ιπποκράτης, *Άπαντα: Παθήσεις-Επιληψία*. Αθήνα, Εκδ. Κάκτος , 1993 .

Javitt ,D.C., Laruelle ,M. (2006) Neurochemical theories. In: Textbook of schizophrenia. Lieberman J.A, Stroup T.S, Perkins D.O , eds. American Psychiatric Publishing , Washington DC.

Joyce ,J.N., Meador-Woodruff ,J.H. (1997) Linking the family of D2 receptors to neuronal circuits in human brain: insights into schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* ,16: 375-384 .

Jimerson ,D.C. , Van Kammen, D.P. , Post ,R.M ., Docherty ,J.P., Bunney Jr, W.E.  
(1982) Diazepam in schizophrenia: A preliminary double-blind trial. *Am J Psychiatry*  
,139: 489-491 .

Johnson, D.A.W., Ludlow, J.M., Street, K., Taylor, R.D.W. (1987) Double-blind comparison of half-dose and standard-dose flupenthixol decanoate in the maintenance treatment of stabilised out-patients with schizophrenia . *British Journal of Psychiatry*, 151 (NOV.), pp. 634-638.

Julien , R. (2003) Βασικές Αρχές Ψυχοφαρμακολογίας . Αθήνα : Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης .

Kahlbaum , K.L . (1984) Die Katatonie. Eine neue klinische krankheitsform.  
Berlin, Hirshwald .

Kane , J.M. , Lieberman , J.A. (1987) Maintenance pharmacology in schizophrenia ,  
in *Psychopharmacology : The Third Generation of Progress* . Edited by Meltzer HY.  
New York , Raven Press .

Kasper, S. (1998) Risperidone and olanzapine: Optimal dosing for efficacy and tolerability in patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 13 (6), pp. 253-262.

Kay ,S.R. (1991) *Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia. Assessment and Research* (Clinical & Experimental Psychiatry Monograph No 5), New York, Brunner/Mazel Publishers.

Keith ,S.J. , Matthews, S.M . (1991) The diagnosis of schizophrenia: a review of onset and duration issues. *Schizophr Bull* , 17:51-67 .

Kendler ,K.S. , Diehl ,S.R. (1993) The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull* ,19(2):261-85.

Keshavan ,M.S., Gilbert, A.R., Diwadkar ,V.A. (2006) Neurodevelopmental Theories. In: Textbook of schizophrenia. Lieberman J.A, Stroup T.S, Perkins D.O, eds. American Psychiatric Publishing, Washington DC .

Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., Waltrip, R. W., Jauch, D., & Carpenter, W. T. (1989). Diazepam treatment of early symptoms of schizophrenic relapse. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 177(1), 52-53 .

Kirkpatrick ,B., Cenk ,T. (2005) Schizophrenia: Clinical features and psychopathology concepts. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th ed. Sadock BJ, Sadock VA, eds. Lippinkott Williams & Wilkins, Philadelphia .

Klosterkötter ,J. , Ruhrmann, S. , Schultze-Lutter ,F. , et al. (2005) The European Prediction of Psychosis Study( EPOS): integrating early recognition and intervention in Europe. *World Psychiatry* ,4:161-167 .

Klosterkötter ,J. , Schultze-Lutter ,F. , Ruhrmann S. (2008) Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* , 258(Suppl 2):74-84 .

Koenigsberg, H.W. , Handley, R. (1986) Expressed emotion :From predictive index to clinical construct . *Am J Psychiatry* 143: 1361-1373 .

Kraepelin ,E . (1893) Psychiatrie. 4th ed. Ein Lehbruch fur Studirende und Arzte. Leipzig, Germany, Abel .

Lerner , Y., Lwow, E., Levitin, A., Belmaker, R.H. (1979) Acute high dose parenteral haloperidol treatment of psychosis . *American Journal of Psychiatry* , 136 (8), pp. 1061-1064.

Lindenmayer ,J.P. , Khan, A. (2006) Psychopathology. In: Textbook of schizophrenia. Lieberman J.A. , Stroup T.S. , Perkins D.O. , eds. American Psychiatric Publishing, Washington DC.

Lingjaerde, O. (1982): Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia .

Lingjaerde, O. (1982) Effect of the benzodiazepine derivative estazolam in patients with auditory hallucinations. A multicentre double-blind, cross-over study . *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 65 (5), pp. 339-354.

Malla , A. , Payne ,J. (2005) First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophr Bull* , 31:650- 671 .

McCabe, J., o Raly ,O., Murray ,R. ,McGuffin, P., Wright ,P. (2006) Beyond nature and nurture in Psychiatry .

Meltzer, H.Y., Lee, M.A., Ranjan, R. (1994) Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* , Supplement, 384, pp. 95-101.

Meltzer, H.Y., Stahl, S.M. (1976) The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bull.* 2: 19-76.

Michaux, M.H., Kurland, A.A., Agallianos, D.D. (1966) Chlorpromazine-chlordiazepoxide and chlorpromazine-imipramine treatment of newly hospitalized, acutely ill psychiatric patients. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* , 8 (3), pp. Suppl:117-152.

Møller ,P. , Husby, R. (2000) The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophr Bull* 26:217-232 .

Morel, B.A . (1860) *Traité des maladies mentales* , pp516-566 . Masson , Paris .

Morphy, M.A. (1986) A double- blind comparison of alprazolam and placebo in the treatment of anxious schizophrenic outpatients .*Curr Ther Res* , 40 : 551-560 .

Nakaya ,M. , Suwa, H. , Ohmori, K. (1999) Latent structures underlying schizophrenic symptoms: a five-dimensional model. *Schizophr Res* , 39:39-50 .

Nelson ,B. , Yung ,A.R., Bechdolf ,A. , McGorry ,P.D . (2008) The Phenomenological Critique and Self-disturbance: Implications for Ultra-High Risk (“Prodrome”) Research . *Scizophr Bull* , 34(2):381-392 .



Nestoros, J.N. (2001) Synthetiki psychotherapy: An integrative psychotherapy for individuals with schizophrenic symptoms . *Journal of Contemporary Psychotherapy*, 31 (1), pp. 51-59 .

Nestoros ,J.N. (1980) Anti-anxiety Agents and Synaptic Transmission in the Brain: Electrophysiological Studies, Ph.D. Thesis, McGill University, Montreal, Canada.

Nestoros , J.N. (1980) Benzodiazepines in schizophrenia: A need for reassessment. *Int Pharmacopsychiatry* 15:171 – 179

Νέστορος, Ι. Ν. & Βαλλιανάτου, Ν. Γ. (1993α) *Κλίμακα για την αξιολόγηση των αρνητικών συμπτωμάτων*, Μετάφραση και προσαρμογή στα Ελληνικά της The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) της Andreasen, 1983, Τμήμα Ψυχολογίας και Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Κρήτης .

Νέστορος, Ι.Ν.& Βαλλιανάτου ,Ν. Γ. (1993β) *Κλίμακα για την αξιολόγηση των θετικών συμπτωμάτων*, Μετάφραση και προσαρμογή στα Ελληνικά της The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) της Andreasen, 1984, Τμήμα Ψυχολογίας και Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Κρήτης .

Νέστορος, Ι.Ν. & Ζγαντζούρη ,Κ.Α. (2002). Περὶ Ψυχωσικῶν Εκδηλώσεων. Στο Μ. Καΐλα (επιμέλεια), *Εκπαιδευτική, Οικογενειακή και Πολιτική Ψυχοπαθολογία*. Αθήνα: Εκδόσεις Ατραπός .

Nestoros, J.N., Nair, N.P.V., Pulman, J.R., Schwartz, G., Bloom, D. (1983) High doses of diazepam improve neuroleptic-resistant chronic schizophrenic patients . *Psychopharmacology*, 81 (1), pp. 42-47.

Nestoros ,J.N., & Nistri ,A. (1979) Effects of microiontophoretically applied flurazepam on responses of cerebral cortical neurones to putative neurotransmitters, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 57, 1324-1329 .

Nestoros ,J.N., & Nistri, A. (1978) A presynaptic component of the action of iontophoretically-applied flurazepam on feline cortical neurons, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 56, 889-892 .

Nestoros, J.N., Suranyl-Cadotte, B.E., Spees, R.C., Schwartz, G., Vasavan Nair, N.P. (1982) Diazepam in high doses is effective in schizophrenia . *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 6 (4-6), pp. 513-516.

Nishikawa, T., Tsuda, A., Tanaka, M., Koga, I., Uchida, Y. (1982) Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics . *Psychopharmacology*, 77 (4), pp. 301-304 .

Olney ,J.W. , Newcomer ,J.W. , Farber ,N.B. (1999) NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatry Res* , 33(6):523-533 .

Peralta ,V. , Cuesta, M.J. (2001) How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment . *Schizophr Res* , 49:269 -285 .

Pietzcker, A., Gaebel, W., Köpcke, W., Linden, M., Müller, P., Müller-Spahn, F., Tegeler, J. (1993) Intermittent versus maintenance neuroleptic long-term treatment in Schizophrenia-2-year results of a German multicenter study . *Journal of Psychiatric Research* , 27 (4), pp. 321-339.

Procyshyn, R.M., Honer, W.G., Wu, T.K.Y., Ko, R.W.Y., McIsaac, S.A., Young, A.H., Johnson, J.L., Barr, A.M. (2010) Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: A review of medication profiles in 435 Canadian outpatients . *Journal of Clinical Psychiatry*, 71 (5), pp. 566-573.

Pycock ,C.J ., Kervin ,R.W. , Carter ,C.J. (1980) Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats . *Nature* , 286(5768):74-76 .

Remington , G. (2008) Alterations of dopamine and serotonin transmission in schizophrenia. *Prog Brain Res* , 172:117-140 .

Roberts, E. (1972) Prospects of research on schizophrenia: An hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia, *Neuroscience Research Program Bulletin*, 10, 468-482.

Roberts ,E. (1976) Disinhibition as an organizing principle in the nervous system: The role of the GABA system. Application to neurologic and psychiatric disorders. In E. Roberts, T.N. Chase & D.B. Tower (Eds), *GABA in Nervous System Function*, New York, Raven (pp. 515-539).

Sato, T. , Bottlender ,R. , Schröter, A. , Möller ,H.J. (2004) Psychopathology of early-onset versus lateonset schizophrenia revisited: an observation of 473 neuroleptic-naïve patients before and after first admission treatments. *Schizophr Res* ,67:175-183.

Schneider ,K. (1959) *Clinical Psychopathology*, translated by Hamilton MW. Grune & Stratton, New York .

Sedler, M.J . (1985) The legacy of Ewald Hecker: a new translation of “ Die Hebephrenie” , translated by Schoelly ML. *Am J Psychiatry* , 145 1265-1271 .

Silverstein ,M.L, Mavrolefteros, G. , Close ,D. (2002) Premorbid Adjustment and Neuropsychological Performance in Schizophrenia. *Schizophr Bull* , 28(1):157 165 .

Sim, F., Sweetman, I., Kapur, S., Patel, M.X. (2015) Re-examining the role of benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: A systematic review . *Journal of Psychopharmacology*, 29 (2), pp. 212-223.

Siris, S.G., Bermanzohn, P.C., Mason, S.E., Shuwall, M.A. (1991) Antidepressant for substance-abusing schizophrenic patients: A mini review. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 15 (1), pp. 1-13 .

Siris, S.G., Mason, S.E., Bermanzohn, P.C., Alvir, J.M.J., McCorry, T.A. (1990) Adjunctive imipramine maintenance in post-psychotic depression/negative symptoms . *Psychopharmacology Bulletin* , 26 (1), pp. 91-94.

Siris, S.G., Van Kammen, D.P., Docherty, J.P. (1978) Use of antidepressant drugs in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 35 (11), pp. 1368-1377.

Snyder, S.H. (1976) The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry*, 133:197-202.

Stone, J.M., Morrison, P.D., Pilowsky, L.S. (2007) Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia: a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol*, 21(4):440-452.

Stone, J.M. (2009) Imaging the glutamate system in humans: Relevance to drug discovery for schizophrenia. *Curr Pharm Des*, 15:2594-1602.

Stone, M.H. (2006) History of schizophrenia and its antecedents. In: Textbook of Schizophrenia. Lieberman J.A, Stroup T.S, Perkins D.O, eds. American Psychiatric Publishing, Washington DC.

Sun, J., Kuo, P.H., Riley, B.P., Kendler, K.S., Zhao, Z. (2008) Candidate genes for schizophrenia: a survey of association studies and gene ranking. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(7):1173-81.

Tandon, R., DeQuardo, J.R., Taylor, S.F., et al. (2000) Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. *Schizophr Res*, 45(3):191-201.

Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A. (2008) Schizophrenia, "Just the Facts": What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, 102:1-18.

Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S. (2009) Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*, 110:1-23.

Yung, A.R., McGorry, P.D., McFarlane, C.A., et al. (1996) Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull*, 22:283-303.

Thomas, P., Srivastava, V., Singh, A., Mathur, P., Nimgaonkar, V.L., et al. (2008) Correlates of response to Olanzapine in a North Indian Schizophrenia sample . *Psychiatry Research* , 161 (3), pp. 275-283.

Tienari , P. , Wynne ,L.C., Moring, J. , Läksy ,K. , Nieminen, P. , Sorri ,A. , Lahti, I. , et al. (2000) Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses. *Acta Psychiatr Scand* , 101(6):433-43 .

Tollefson, G.D., Beasley, C.M., Tran, P.V., Street, J.S., Krueger, J.A., et al. (1997) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an International Collaborative Trial . *American Journal of Psychiatry*, 154 (4), pp. 457-465.

Van Kammen, D.P. , (1977) Gamma – aminobutyric acid (GABA) and the dopamine hypothesis . *Am J Psychiatry* 134 : 138-143 .

Wolkowitz, O.M., Pickar, D. (1991) Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: A review and reappraisal . *American Journal of Psychiatry*, 148 (6), pp. 714-726.

World Health Organization (1992) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization .

Yeh , A.W.-C., Lee , J.W.Y., Cheng, T.-C., Wen, J.-K., Chen, W.-H. (2004) Clozapine withdrawal catatonia associated with cholinergic and serotonergic rebound hyperactivity: A case report . *Clinical Neuropharmacology*, 27 (5), pp. 216-218.