

ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Αίτια– Θεραπεία

Νίκος Κ. Στεφανής
Επικ. καθ. Ψυχιατρικής
Παν/μειο Αθηνών
ΕΠΙΨΥ
Institute of Psychiatry
London , UK

ΕΙΕ – Ιανουάριος 2010



ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

A) Χαρακτηριστικά συμπτώματα

(τουλάχιστον δύο ή περισσότερα, για το μεγαλύτερο διάστημα ενός μηνός)

- Παραληρητικές ιδέες
- Ψευδαισθήσεις
- Αποδιοργάνωση Ομιλίας
- Αποδιοργανωμένη ή Κατατονική Συμπεριφορά
- Αρνητικά Συμπτώματα

B) Κοινωνική και Επαγγελματική Επιβάρυνση

(Επιβάρυνση σε μια τουλάχιστον από τις παρατειθέμενες περιοχές λειτουργικότητας)

- Εργασία
- Διαπροσωπικές σχέσεις
- Αυτοφροντίδα

Γ) Διάρκεια

6 συνεχιζόμενοι μήνες με 1 μήνα τουλάχιστο παρουσίας ενεργής συμπτωματολογίας (κριτήριο A)



Self-portrait 11–16 April 1991



April 20: 'Very paranoid...The person upstairs is reading my mind and speaking back to me in a sort of ego crucifixion...The large rabbit ear is because I am confused and extremely sensitive to human voices, like a wild animal.'



May 6: has turned himself into a dartboard. 'I feel like a target for people's cruel remarks. What is going on? I have sweet talked a girl to suicide because I had no tongue, no real tongue and could only flatter.'



April 29: Bryan has turmoil in his mind. The features in his portrait have become fragmented. He feels lonely and exposed, as on a stage. 'A strange spiritual force is making me feel I should not smoke or I will incur a disaster.'



May 18: acutely disturbed. 'My mind seems to be thought-broadcasting very severely and it is beyond my will to do anything about it...I have summed this up by painting my brain as an enormous mouth.'



May 23: 'The blue is there because I feel depressed, through cutting back on the antidepressants...the wavy lines are because just as I feel I am safe, a voice from the street guts me emotionally by its ESP of my conditions...I am so pleased that I have been able to express such a purely mental concept as thought-broadcasting by the simple device of turning the brain into a mouth.'

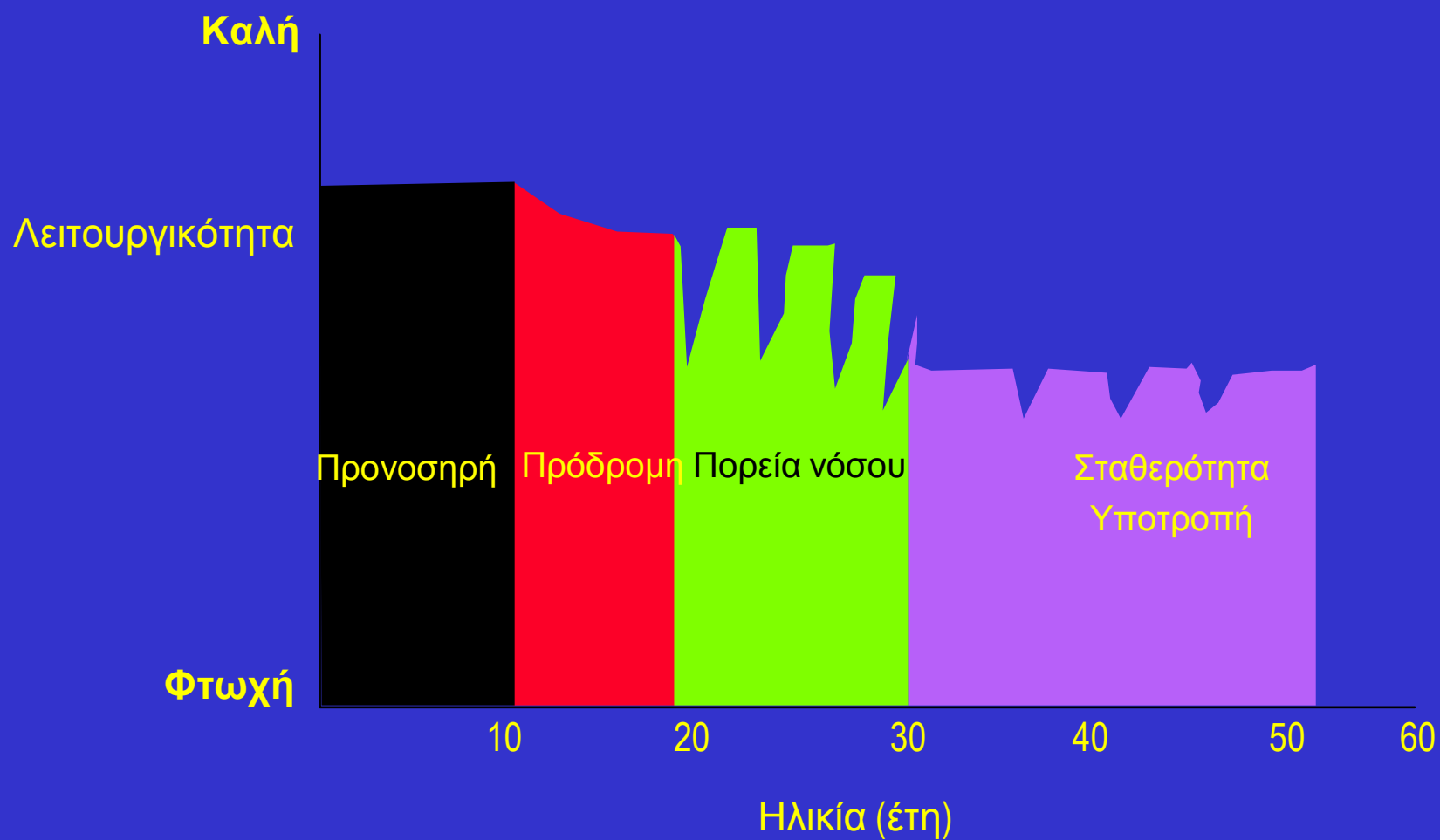
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

- ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ: 0.7% - 1%
- ΕΤΗΣΙΑ ΕΠΙΠΤΩΣΗ: 0.2 / 1000

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

- ◆ Άνδρες και γυναίκες προσβάλλονται στο ίδιο ποσοστό
- ◆ Ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων
 - Άνδρες: 15-25*
 - Γυναίκες: 25-35*

Φυσική Εξέλιξη της Σχιζοφρένειας

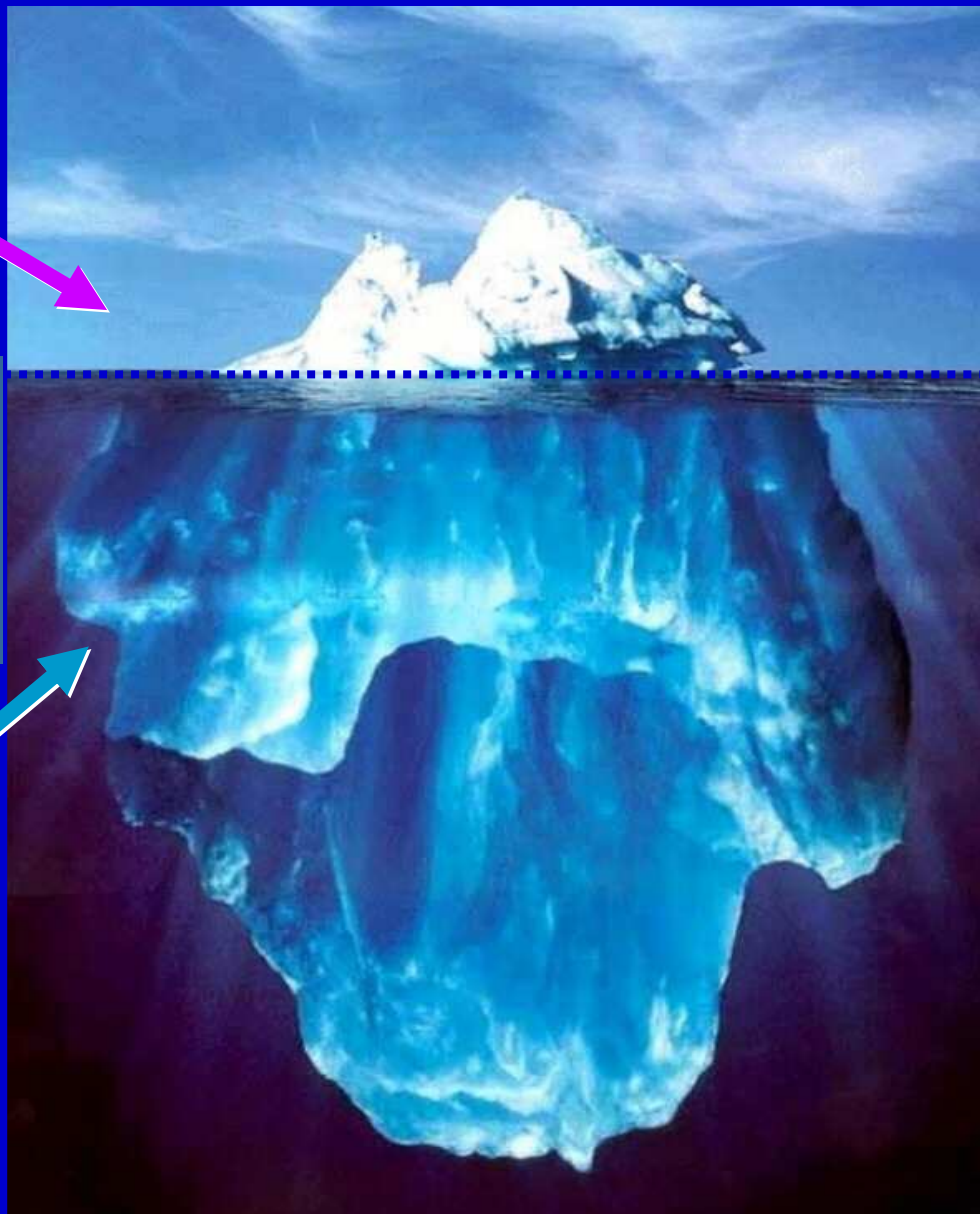


ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Επιπολασμός Σχιζοφρένειας
(DSM-IV) = 0.87 %

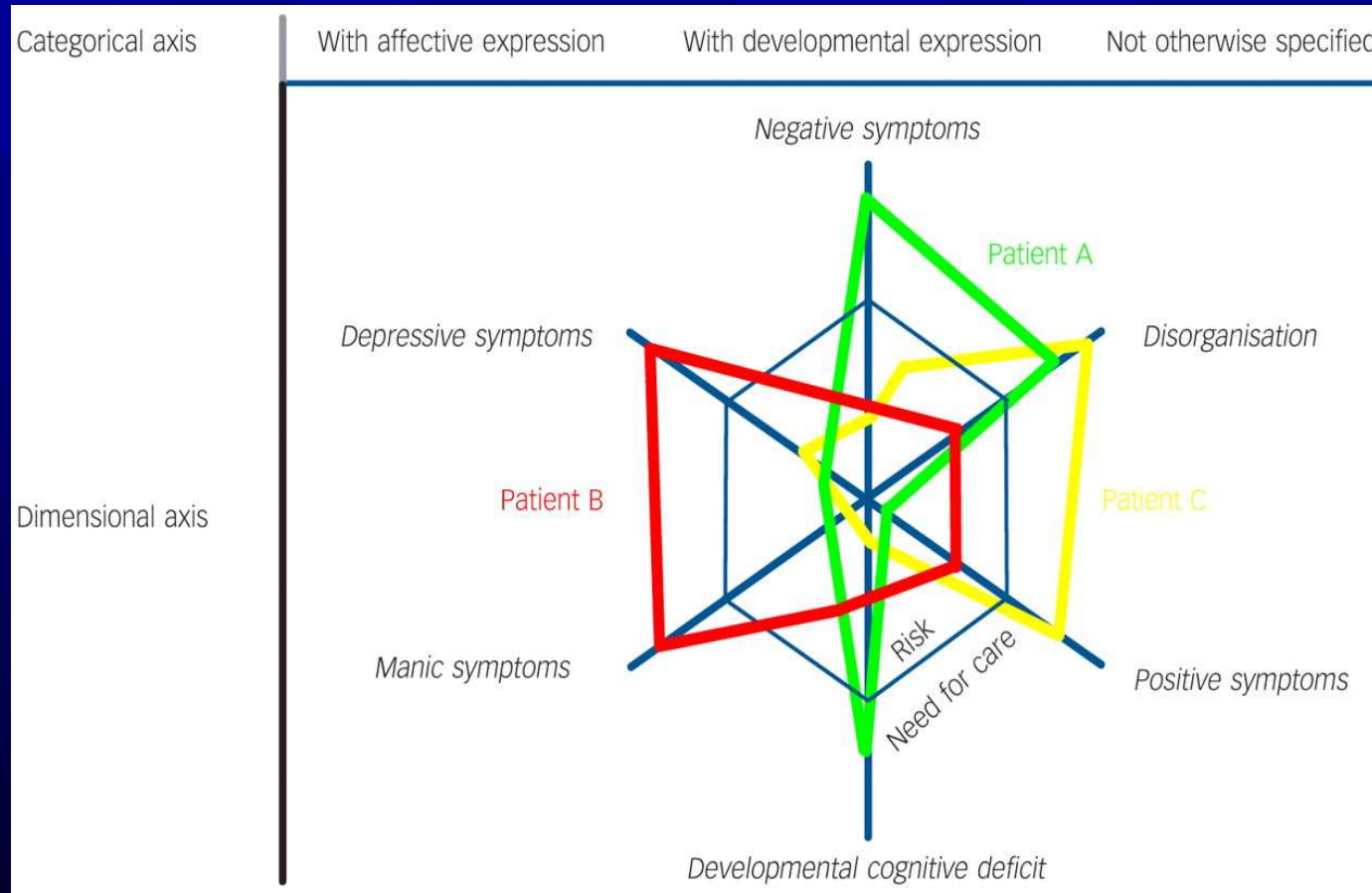
Επιπολασμός όλων των
Ψυχώσεων (DSM IV) = 3.5 %

ΨΥΧΩΣΕΙΣ



Perala et al. 2007 AGP

«ΔΙΑΣΤΑΤΙΚΕΣ» ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΨΥΧΩΣΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ DSM V – ICD11



van Os, J. *The British Journal of Psychiatry* 2009;194:101-103

THE BRITISH JOURNAL
OF PSYCHIATRY

ΤΙ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΤΗΝ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΙΑ ;

Η Σχιζοφρένεια είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων κινδύνου. Πολλαπλά γονίδια περιορισμένης διεισδυτικότητας

α) ρυθμιστές νευροαναπτυξιακών μηχανισμών του ΚΝΣ

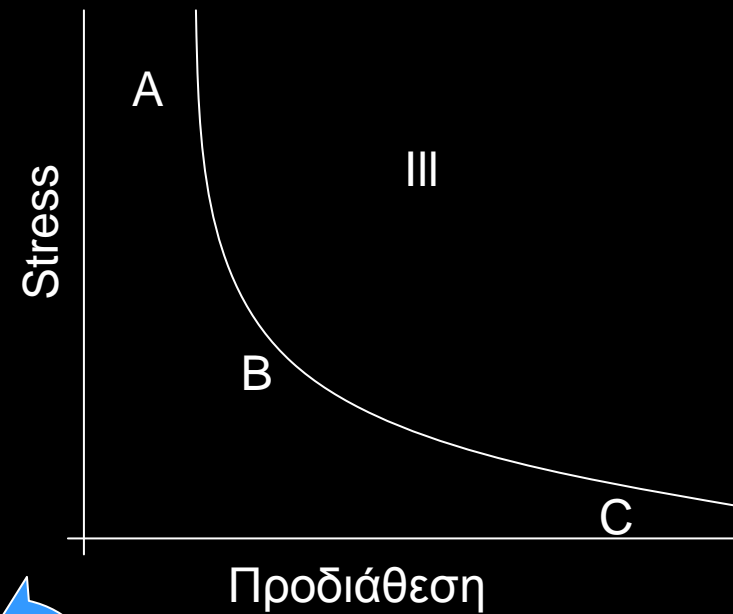
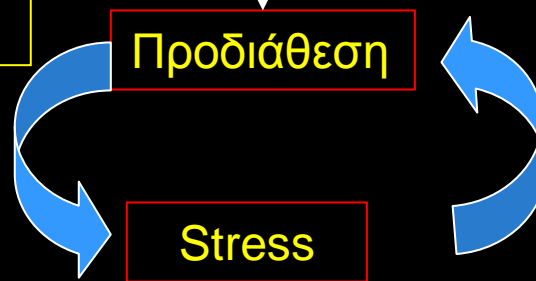
β) ρυθμιστές της δράσης των κατεχολαμινών

αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με περιβαλλοντολογικούς παράγοντες κινδύνου (stress, συνθήκες κοινων. αποκλεισμού, ινδ. κάναβη), έτσι ώστε να εκτινάξουν το άτομο πέρα από τον ουδό ευαλωτότητας, στην εκδήλωση της νόσου.

Μοντέλο προδιάθεσης - Stress

Γενετική προικοδότηση
'παθογόνων γονιδίων'
Έλλειμμα στην
επεξεργασία
πληροφοριών
Έλλειμμα κοινωνικών
δεξιοτήτων

Κοινωνικός
αποκλεισμός
Αρνητικά γεγονότα
ζωής
Χρήση
ψυχοδραστικών
ουσιών

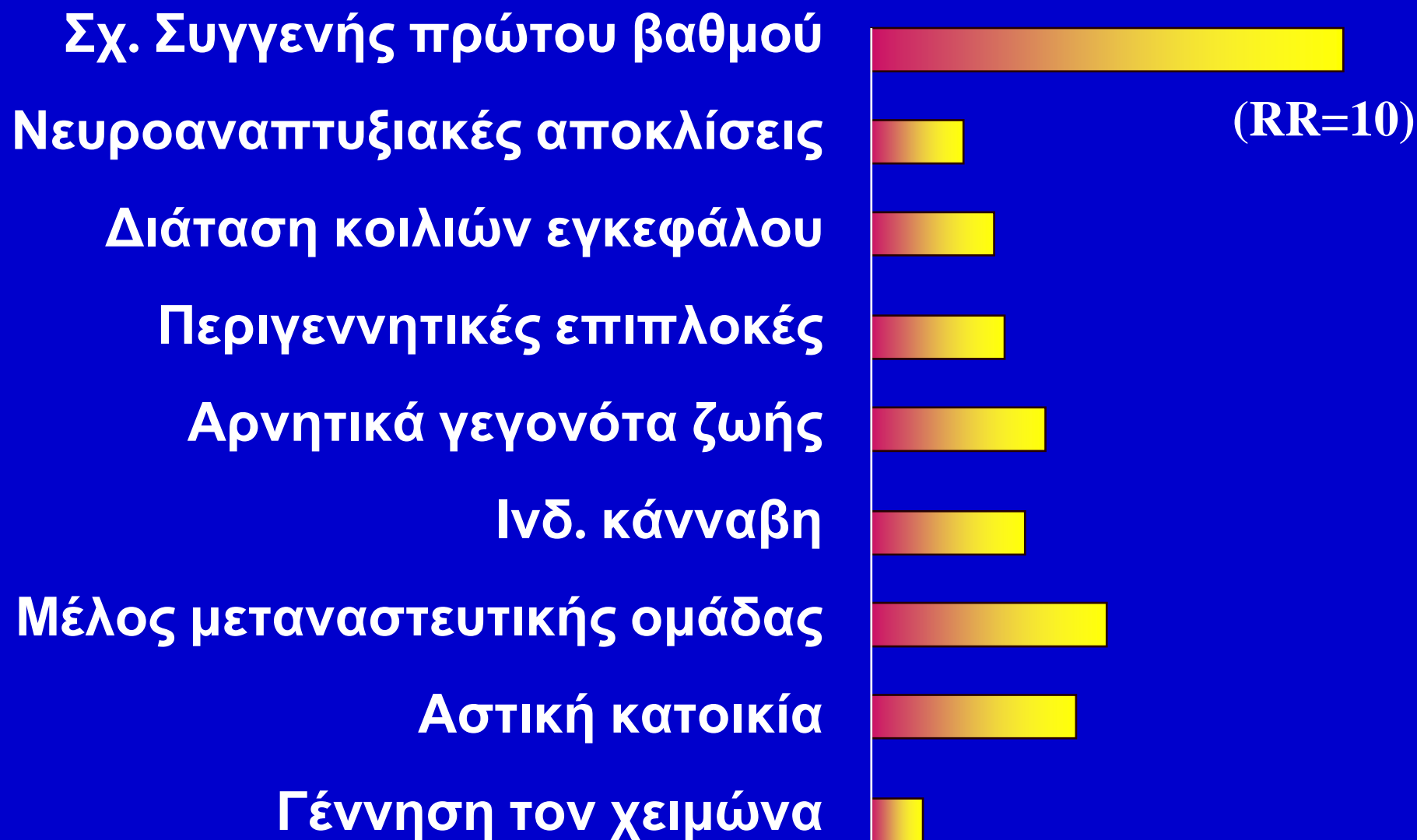


Σχιζοφρένεια

Κληρονομησιμότητα Πολυπαραγοντικών Ασθενειών

● Παχυσαρκία	0.80
● Διαβήτης 2	0.75
● Σχιζοφρένεια	0.65
● Υπέρταση	0.55
● Αλκοολισμός	0.55
● Κίρρωση	0.50
● Αθηροσκλήρωση	0.40
● Καρκίνος μαστού	0.35
● Διαβήτης 1	0.25

Παράγοντες κινδύνου για Σχιζοφρένεια



Σχιζοφρένεια - Αίτια

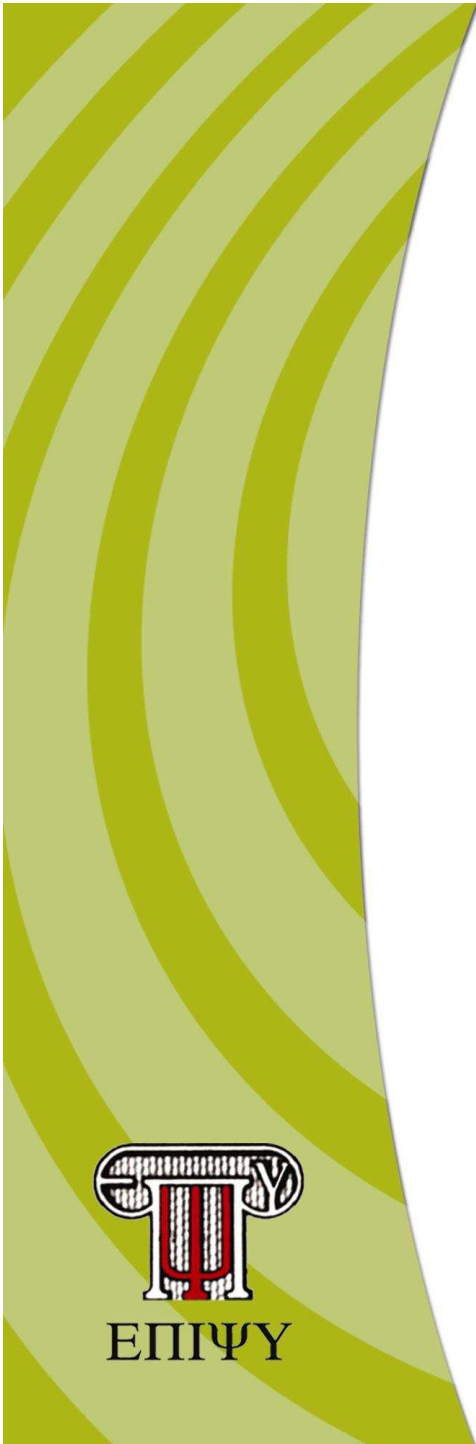
Κληρονομικότητα

<u>Πληθυσμός</u>	<u>Συχνότητα</u>
Γενικός Πληθυσμός	1%
Αδέλφια σχιζοφρενών	8%
Παιδιά με ένα σχιζοφρενή γονέα	12%
Ετεροζυγώτες δίδυμοι σχιζοφρενούς	12%
Παιδιά με δύο σχιζοφρενεείς γονείς	40%
Ομοζυγώτες δίδυμοι σχιζοφρενούς	48%

Η Γενετική της Σχιζοφρένειας

Μελέτες Διδύμων: Αυξημένη συν-νοσηρότητα (~50%)
σε MZ, σε σχέση με ΔZ (~15%)

Μελέτες Υιοθεσίας: Αυξημένη επίπτωση διαταραχών
του Σχιζοφρενικού φάσματος σε νέους που αφενός
είχαν βιολογικό γονέα με σχιζοφρένεια, αφετέρου,
μεγαλώνουν σε υιοθετημένη οικογένεια.



Επιβεβαιωμένη γενετική συσχέτιση

RGS4

DISC1

DTNBP1

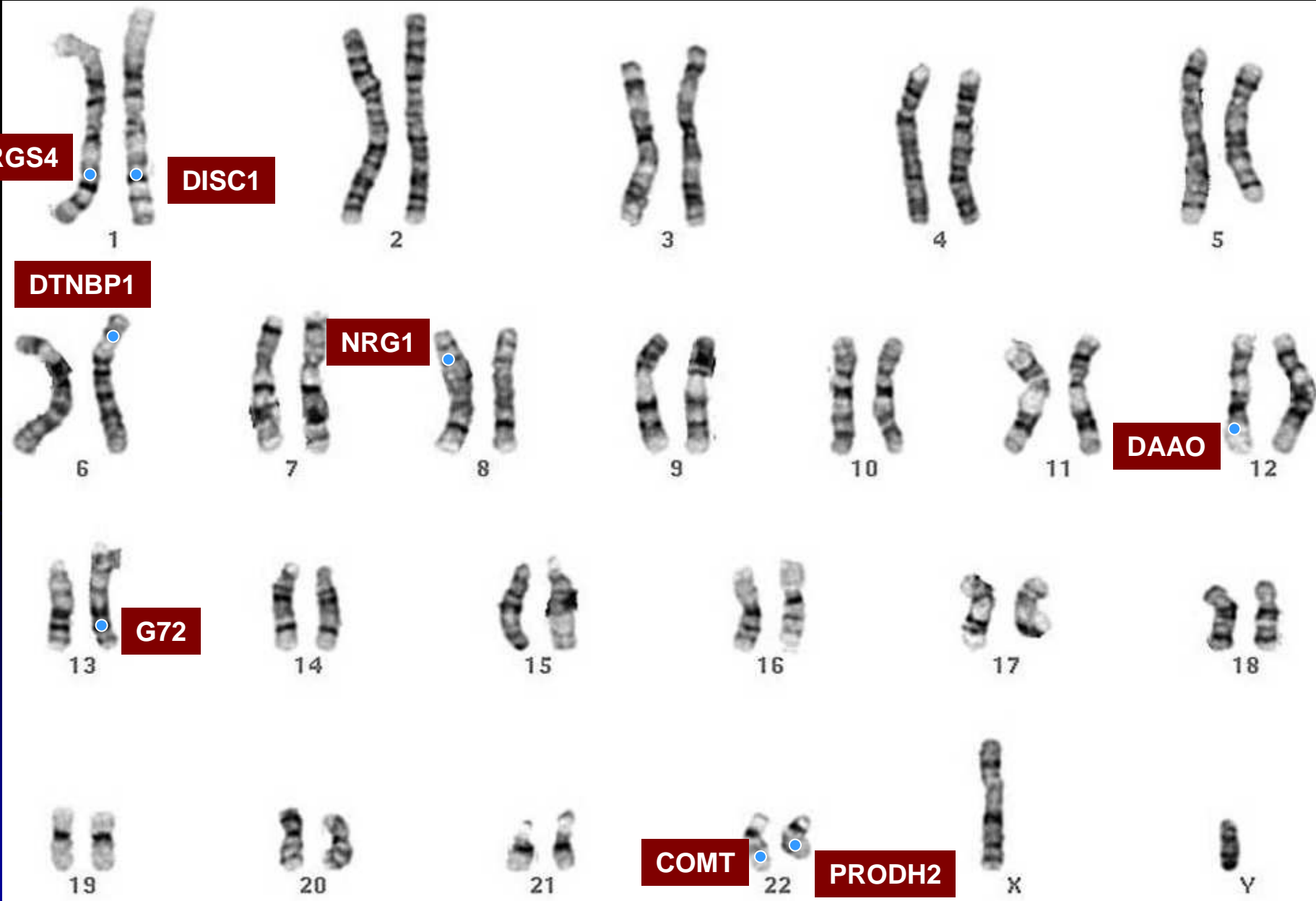
NRG1

DAAO

G72

COMT

PRODH2

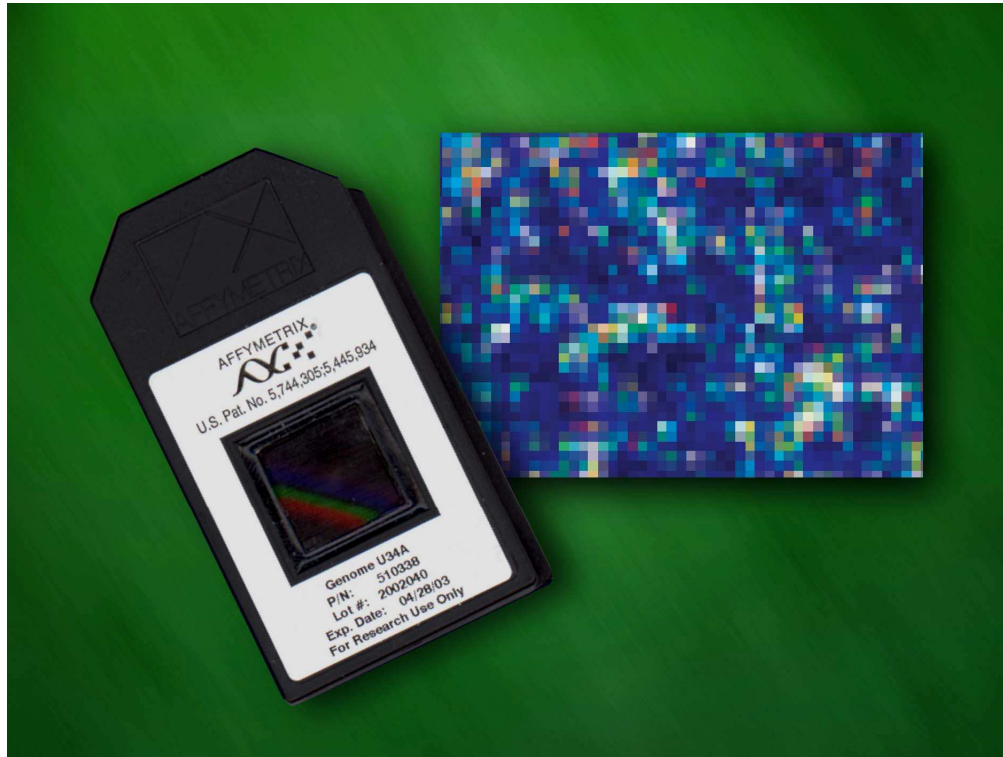




Infinium iSelect Custom
Genotyping BeadChip



Human Genotyping: Major Technology Advances

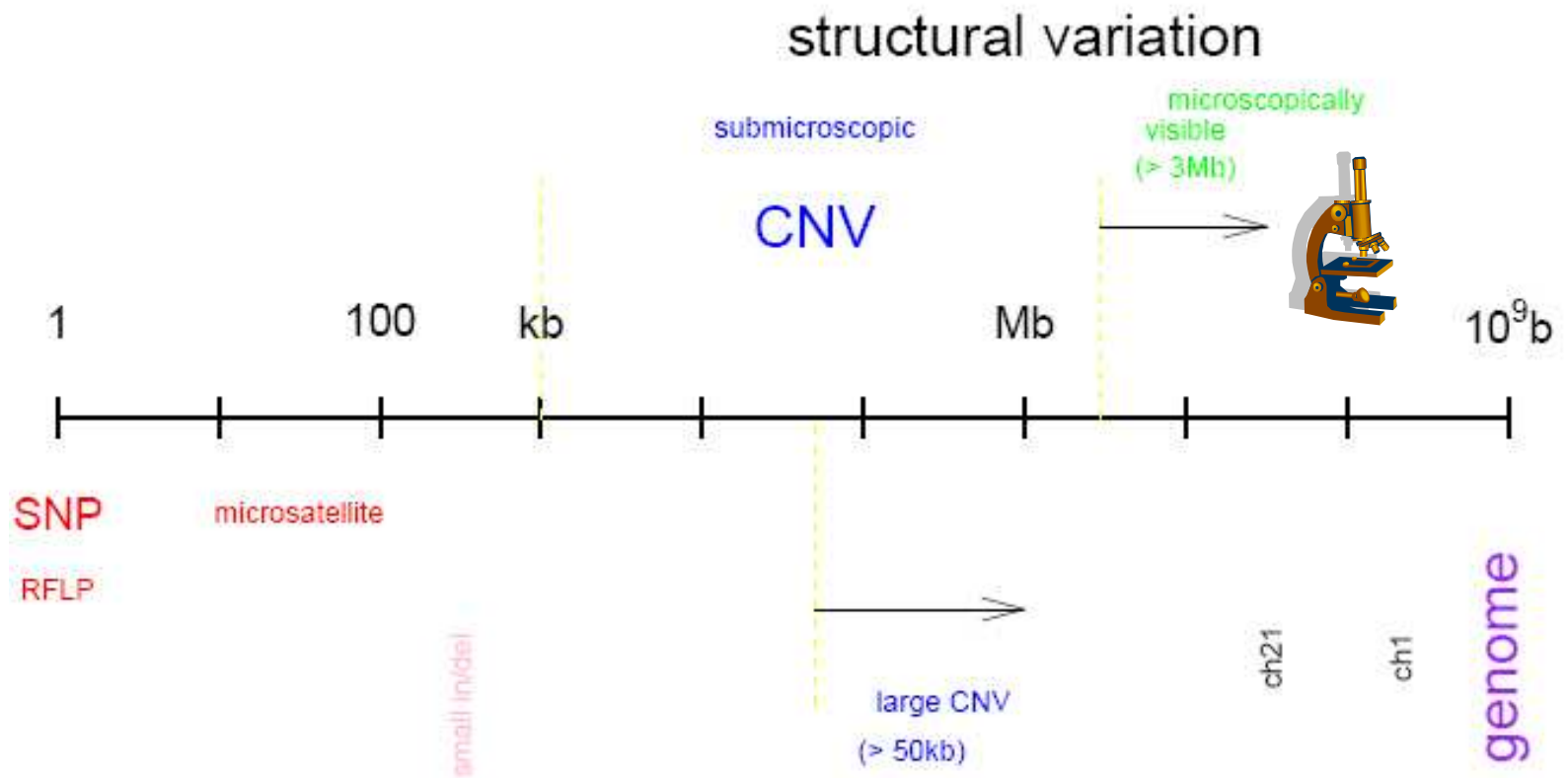


SNPs per assay

1997	1	
		1998: POC 500-plex
2001	10	
2002	1,000	
2004	50,000	
2006	500,000	
2007	1,000,000	

Slide from Eric Lander

length scales of aberrations/variations/polymorphisms



Sebat et al. *Science* (April 20, 2007)

Strong Association of De Novo Copy Number Mutations with Autism

Jonathan Sebat,^{1*} B. Lakshmi,¹ Dheeraj Malhotra,^{1*} Jennifer Troge,^{1*} Christa Lese-Martin,² Tom Walsh,³ Boris Yamrom,¹ Seungtai Yoon,¹ Alex Krasnitz,¹ Jude Kendall,¹ Anthony Leotta,¹ Deepa Pai,¹ Ray Zhang,¹ Yoon-Ha Lee,¹ James Hicks,¹ Sarah J. Spence,⁴ Annette T. Lee,⁵ Kaija Puura,⁶ Terho Lehtimäki,⁷ David Ledbetter,² Peter K. Gregersen,⁵ Joel Bregman,⁸ James S. Sutcliffe,⁹ Vaidehi Jobanputra,¹⁰ Wendy Chung,¹⁰ Dorothy Warburton,¹⁰ Mary-Claire King,³ David Skuse,¹¹ Daniel H. Geschwind,¹² T. Conrad Gilliam,¹³ Kenny Ye,¹⁴ Michael Wigler^{1†}

We tested the hypothesis that de novo copy number variation (CNV) is associated with autism spectrum disorders (ASDs). We performed comparative genomic hybridization (CGH) on the genomic DNA of patients and unaffected subjects to detect copy number variants not present in their respective parents. Candidate genomic regions were validated by higher-resolution CGH, paternity testing, cytogenetics, fluorescence in situ hybridization, and microsatellite genotyping. Confirmed de novo CNVs were significantly associated with autism ($P = 0.0005$). Such CNVs were identified in 12 out of 118 (10%) of patients with sporadic autism, in 2 out of 77 (3%) of patients with an affected first-degree relative, and in 2 out of 196 (1%) of controls. Most de novo CNVs were smaller than microscopic resolution. Affected genomic regions were highly heterogeneous and included mutations of single genes. These findings establish de novo germline mutation as a more significant risk factor for ASD than previously recognized.

LETTERS

Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia

Hreinn Stefansson^{1*}, Dan Rujescu^{2*}, Sven Cichon^{3,4*}, Olli P. H. Pietiläinen⁵, Andres Ingason¹, Stacy Steinberg¹, Ragnheidur Fossdal¹, Engilbert Sigurdsson⁶, Thordur Sigmundsson⁶, Jacobine E. Buizer-Voskamp⁷, Thomas Hansen^{8,9}, Klaus D. Jakobsen^{8,9}, Pierandrea Muglia¹⁰, Clyde Francks¹⁰, Paul M. Matthews¹¹, Arnaldur Gylfason¹, Bjarni V. Halldorsson¹, Daniel Gudbjartsson¹, Thorgeir E. Thorgeirsson¹, Asgeir Sigurdsson¹, Adalbjorg Jonasdottir¹, Aslaug Jonasdottir¹, Asgeir Bjornsson¹, Sigurborg Mattiasdottir¹, Thorarinn Blondal¹, Magnus Haraldsson⁶, Brynja B. Magnusdottir⁶, Ina Giegling², Hans-Jürgen Möller², Annette Hartmann², Kevin V. Shianna¹², Dongliang Ge¹², Anna C. Need¹², Caroline Crombie¹³, Gillian Fraser¹³, Nicholas Walker¹⁴, Jouko Lonqvist¹⁵, Jaana Suvisaari¹⁵, Annamari Tuulio-Henriksson¹⁵, Tiina Paunio^{5,15}, Timi Touloupoulou¹⁶, Elvira Bramon¹⁶, Marta Di Forti¹⁶, Robin Murray¹⁶, Mirella Ruggeri¹⁷, Evangelos Vassos¹⁶, Sarah Tosato¹⁷, Muriel Walshe¹⁶, Tao Li^{16,18}, Catalina Vasilescu³, Thomas W. Mühleisen³, August G. Wang¹⁹, Henrik Ullum²⁰, Srdjan Djurovic^{21,22}, Ingrid Melle²², Jes Olesen²³, Lambertus A. Kiemeny²⁴, Barbara Franke²⁵, GROUP†, Chiara Sabatti²⁶, Nelson B. Freimer²⁷, Jeffrey R. Gulcher¹, Unnur Thorsteinsdottir¹, Augustine Kong¹, Ole A. Andreassen^{21,22}, Roel A. Ophoff^{7,27}, Alexander Georgi²⁸, Marcella Rietschel²⁸, Thomas Werge⁸, Hannes Petursson⁶, David B. Goldstein¹², Markus M. Nöthen^{3,4}, Leena Peltonen^{5,29,30}, David A. Collier^{16,18}, David St Clair¹³ & Kari Stefansson^{1,31}

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

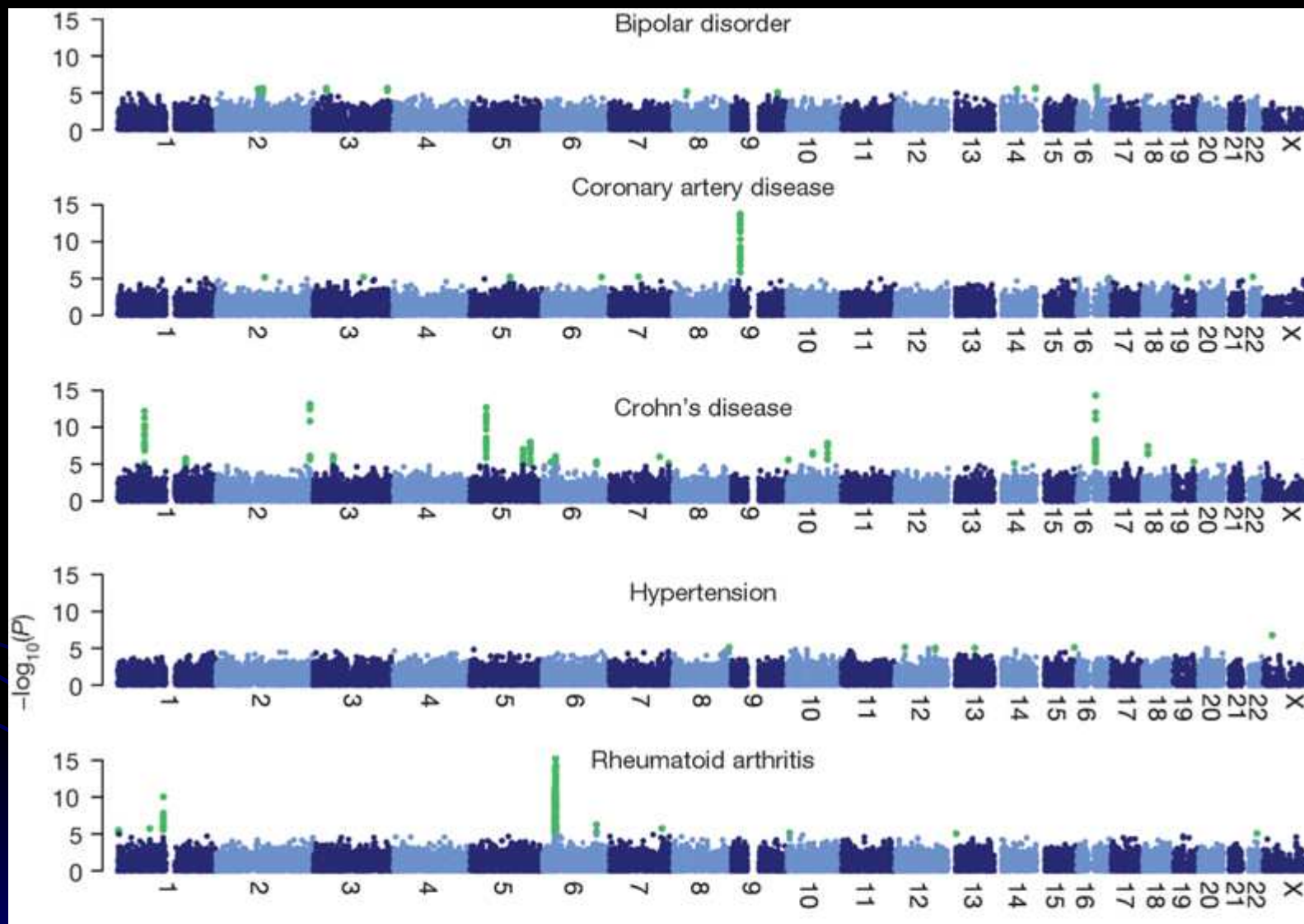
nature

Nature (Sep 11, 2008)

LETTERS

Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia

The International Schizophrenia Consortium*

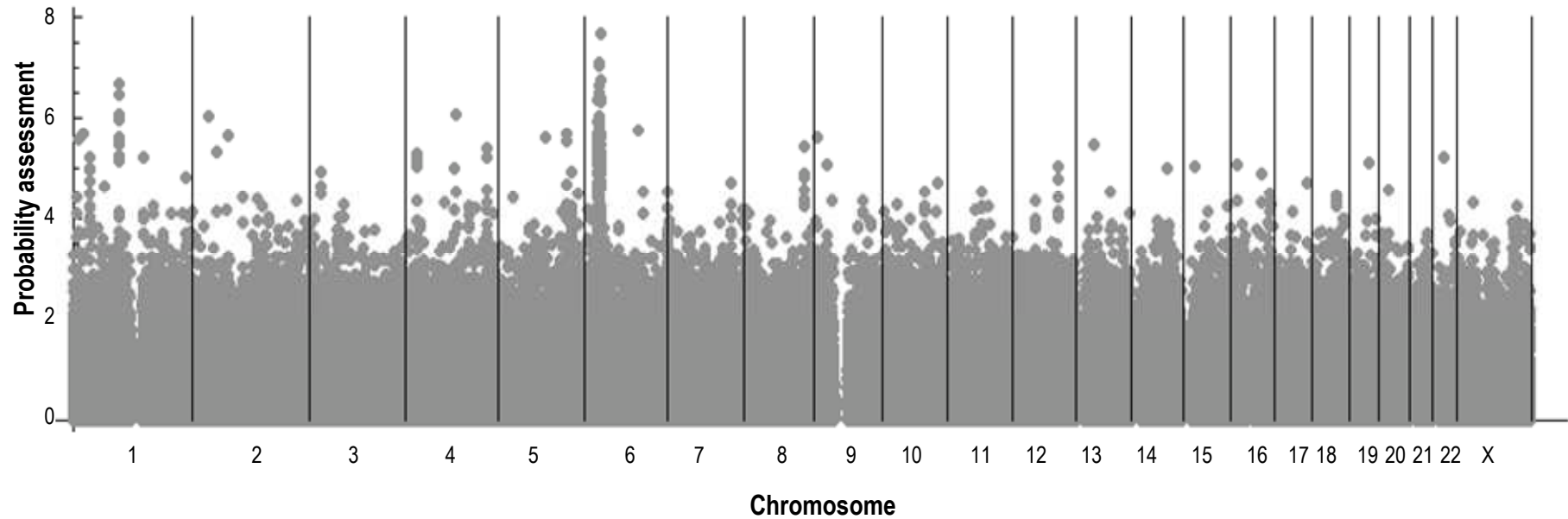


WTCCC, Nature 2007;447:661-678. Figure 4 (part)

Whole-genome study of 3400 schizophrenia cases

Statistical assessment of gene findings

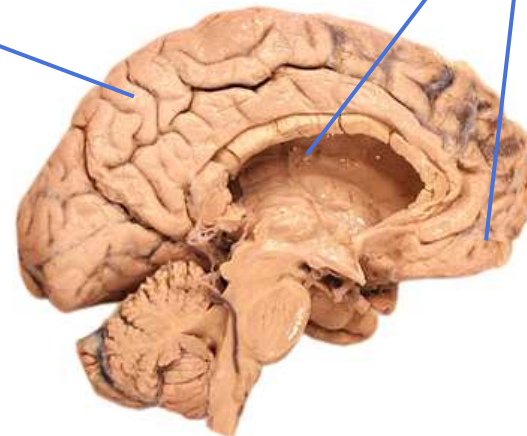
Cases	3414
Controls	3625



Jennifer Stone

Συνέπειες για τους ασθενείς μας

- Πολύ καλύτερα Διαγνωστικά εργαλεία
- « Προσωπική » φαρμακευτική αντιμετώπιση
- Νέοι θεραπευτικοί στόχοι βασισμένοι στο γονιδίωμα



Large, collaborative whole-genome studies

~70% of data or ~6 billion genotypes produced at the Stanley Center/Broad Institute

Bipolar disorder

3 studies combined

~4,400 cases, ~6,200 controls

Schizophrenia

7 sites combined

~3,500 cases, ~3,500 controls

**Wellcome Trust
Case Control
Consortium**



Massachusetts
General Hospital

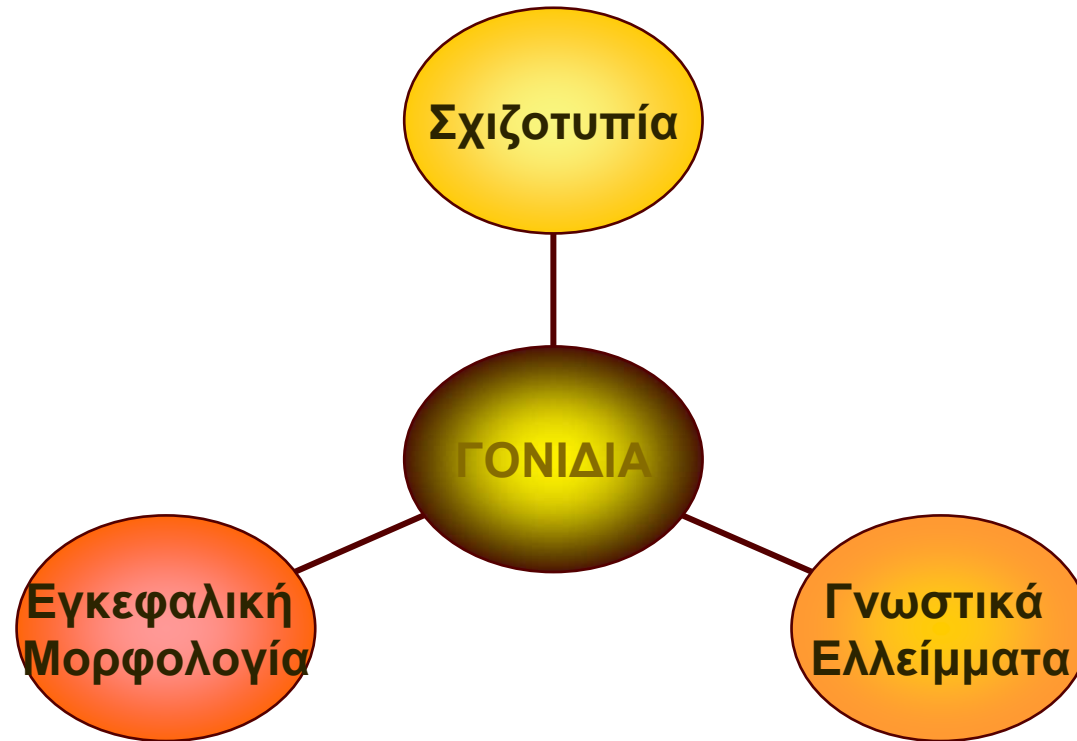
**BROAD
INSTITUTE**



GWAS στις Ψυχωσικές Διαταραχές (2009)

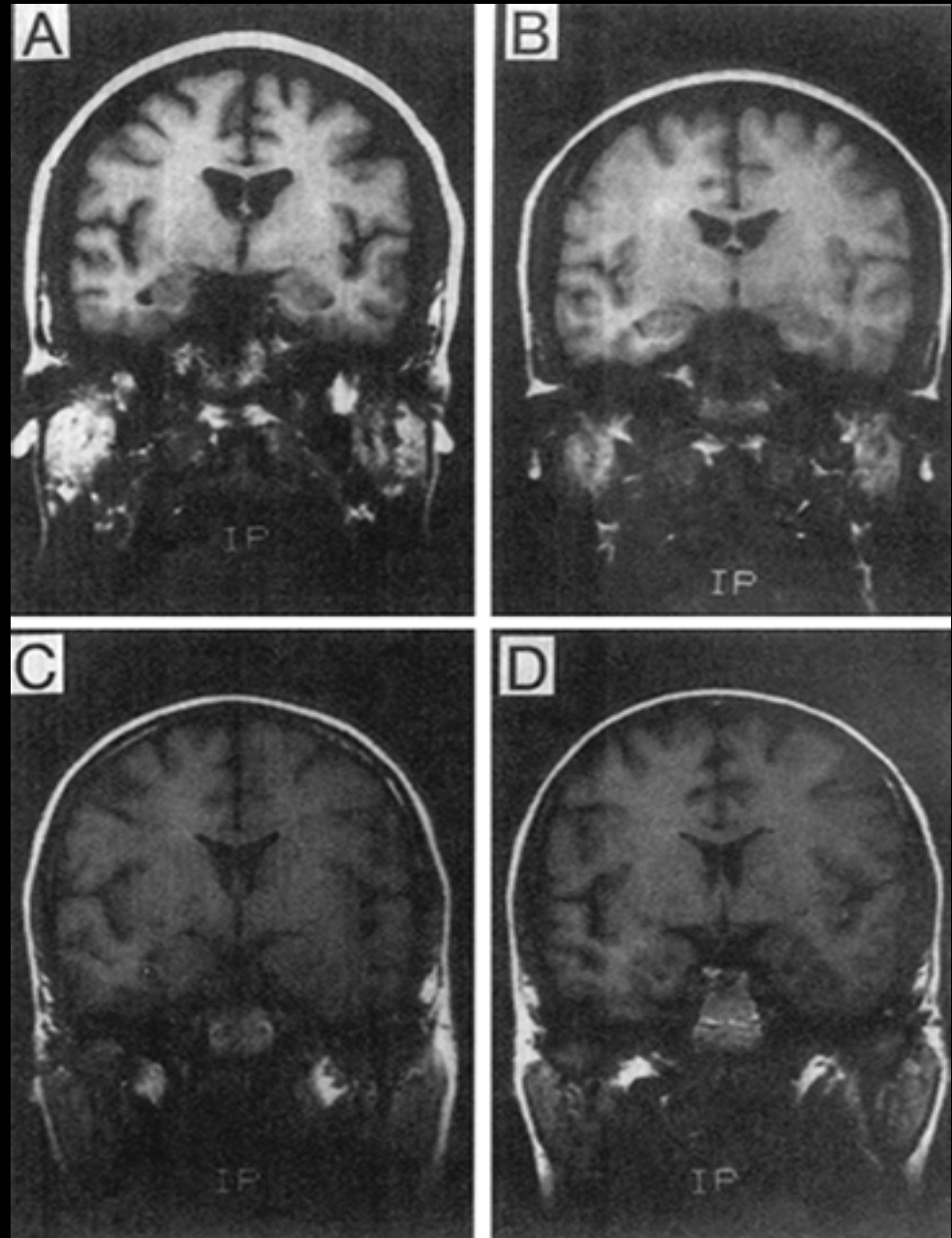
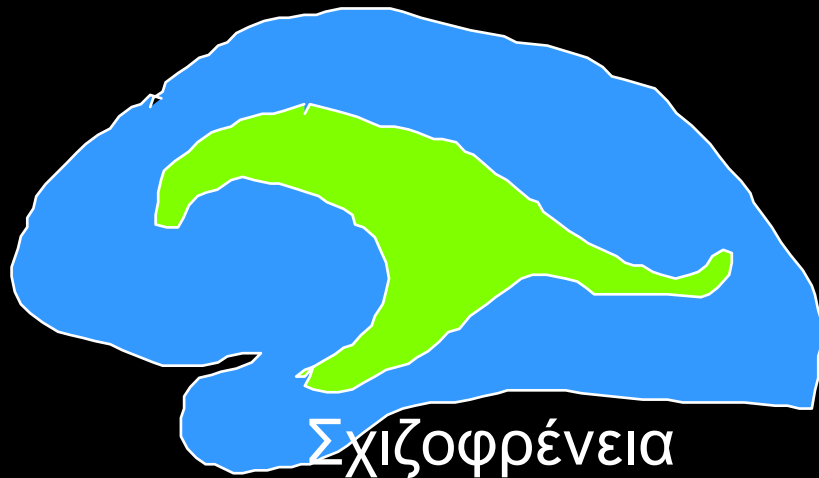
Study	Disorder	Locus	No. cases	No. controls	P-value	Odds ratio
O'Donovan 2008 (Nat Genet 40:1053-5)	Sz	<i>ZNF804A</i> (Chr 2q)	7,308	12,834	1.61×10^{-7}	1.12
	Sz+BP	<i>ZNF804A</i> (Chr 2q)	9,173	12,834	9.96×10^{-9}	1.12
Ferreira 2008 (Nat Genet 40:1056-8)	BP	<i>ANK3</i> (Chr 10q)	4,387	6,209	9.1×10^{-9}	1.45
	BP	<i>CACNA1C</i> (Chr 12p)	4,387	6,209	7.0×10^{-8}	1.18

Ενδοφαινότυποι Σχιζοφρένειας



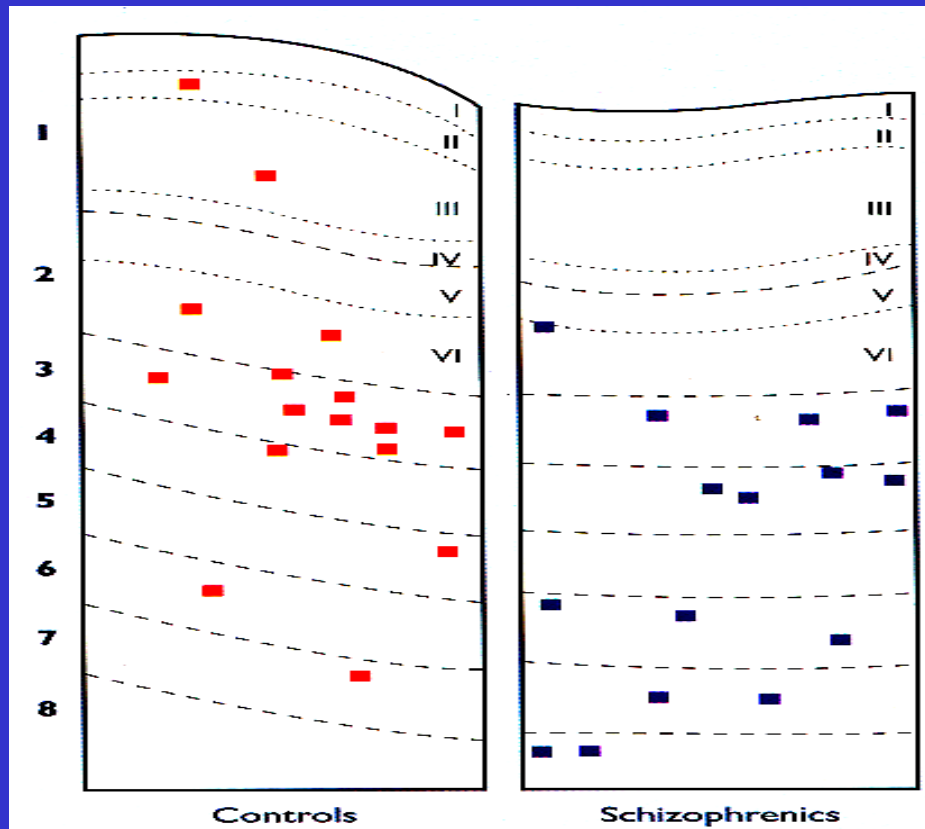
ΕΠΙΨΥ

Διάταση Πλαγίων Κοιλιών στην Σχιζοφρένεια

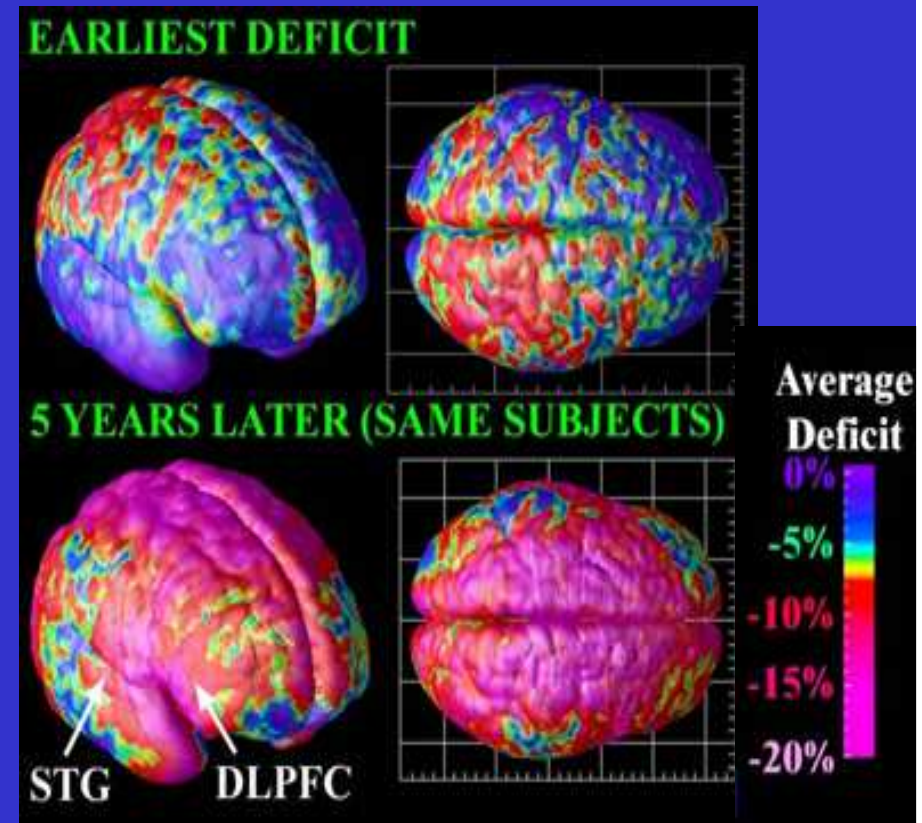


Weinberger & Torrey

Κυτταροαρχιτεκτονικές ανωμαλίες στην Σχιζοφρένεια



- Ανώμαλη μετανάστευση προς τις επιπολής φλοιώδεις στιβάδες Akbarian et al, 1993



- Ελλείμματα της φαιάς ουσίας σε πρώιμη και ύστερη φάση

Thompson et al, 2001

Υπόθεση

Υποψήφια Γονίδια για Σχιζοφρένεια

Αποσταθεροποίηση
γνωστικών
λειτουργιών

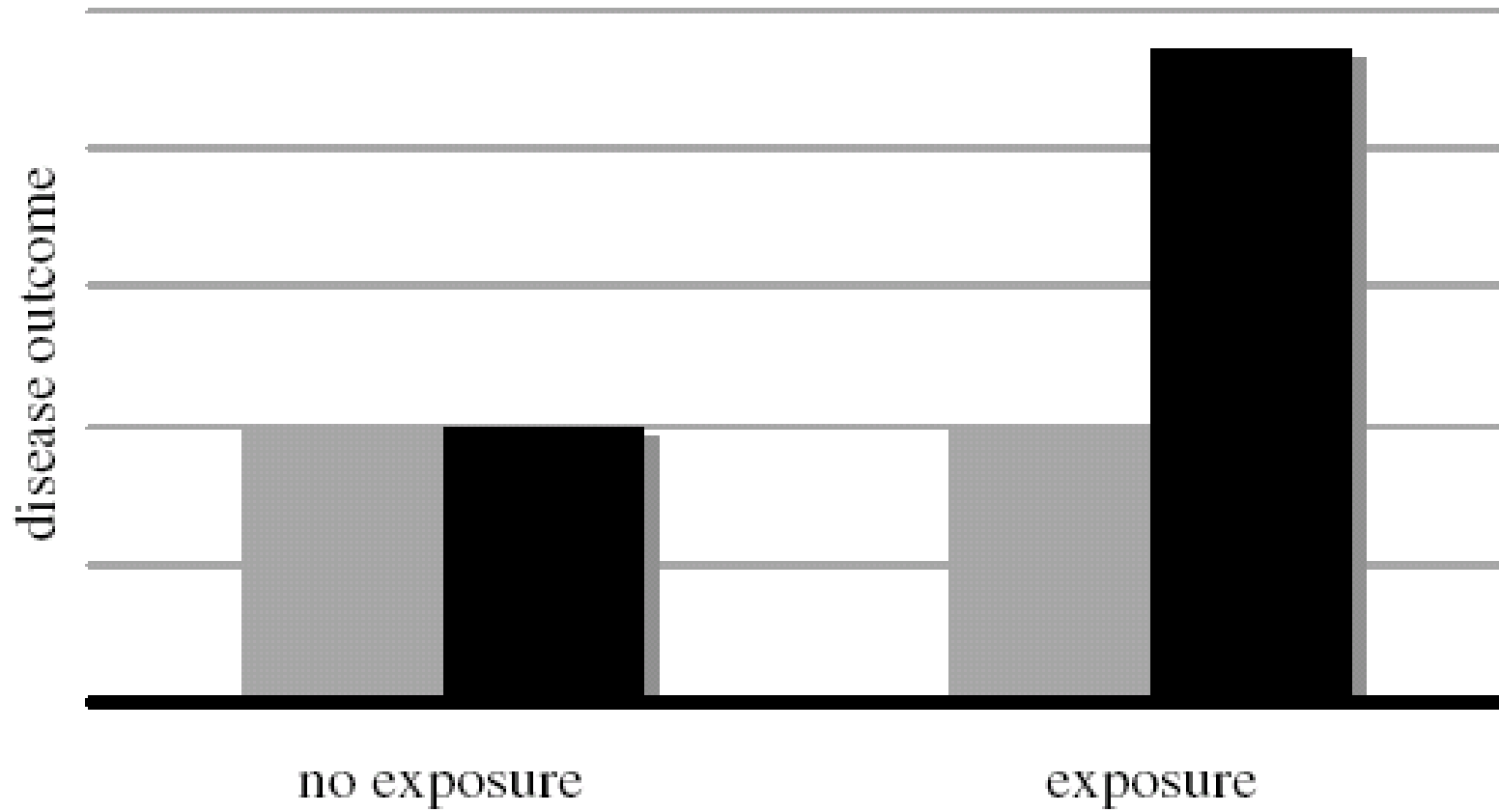
Αύξηση
ευαισθησίας
στο περιβάλλον

Συμβολή στην έκφραση
ψυχωσικών
συμπτωμάτων



ΕΠΙΨΥ

G x E



Απ' τα συχνά στα σπάνια

30% - Αστικοποίηση

+

20% - Κάνναβη

+

15% - Ψυχολογικό
τραύμα

+

50% - αρνητικά
γεγονότα ζωής

+

Γ
Ο
Ν
Ι
Δ
Ι
Α

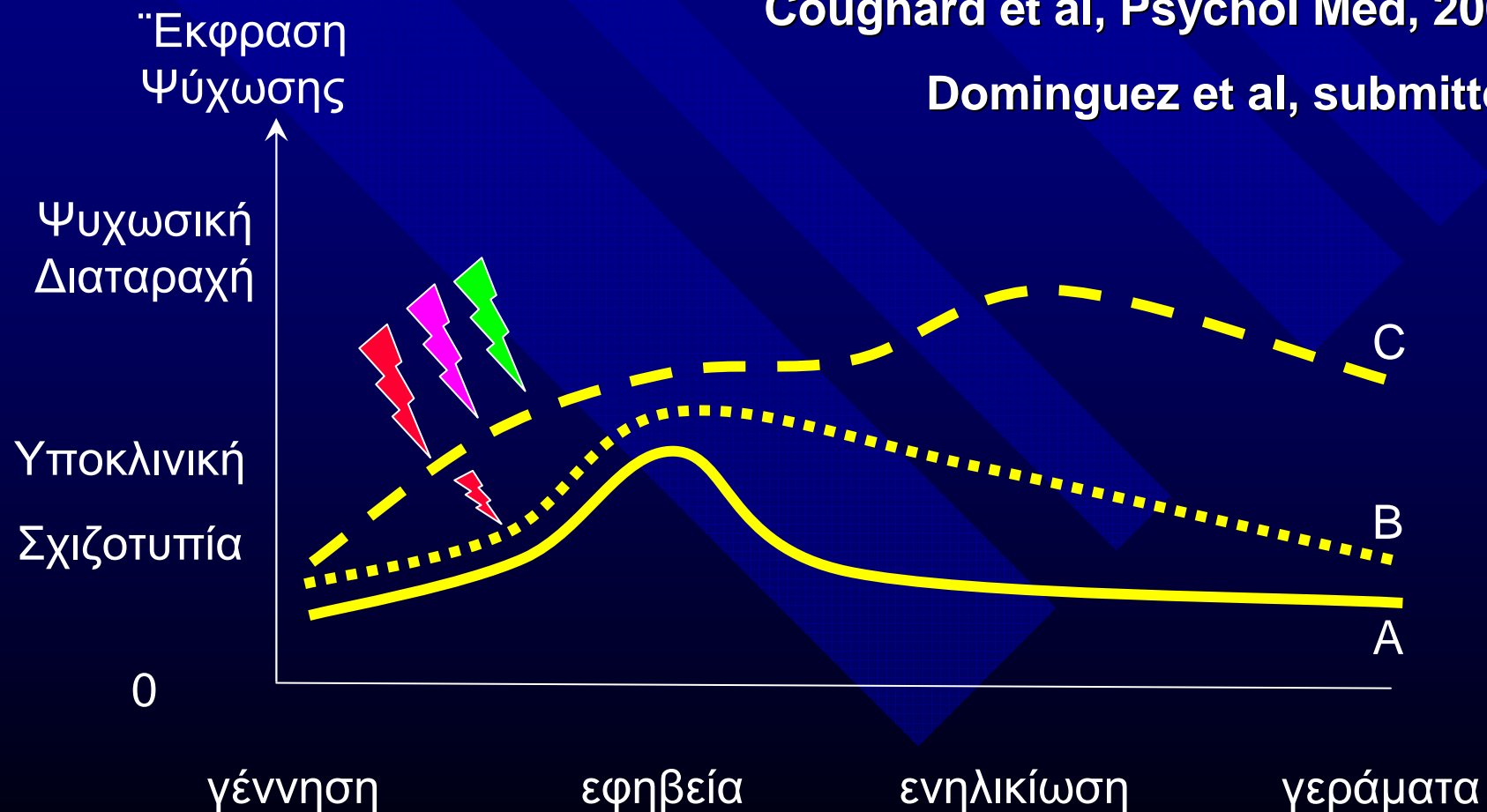
1%

Επιδημιολογική Έκφραση Υπερευαίσθητοποίησης

Collip et al, Schiz Bull. 2008

Cougnard et al, Psychol Med, 2007

Dominguez et al, submitted



Περιγεννητικές επιπλοκές

- Σχετικός κίνδυνος νόσησης είναι **4 φορές** υψηλότερος για παιδιά που υπέστησαν υποξία κατά την διάρκεια της γέννησης (Dalman BJP 2001)

Λοιμώξεις στην κύηση

- Παιδιά που υπέστησαν λοιμώξεις κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο νόσησης από Σχιζοφρένεια (**7 φορές**) σε σχέση με παιδιά που δεν εκτέθηκαν σε λοιμώξεις κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησής τους (Brown et al 2004)

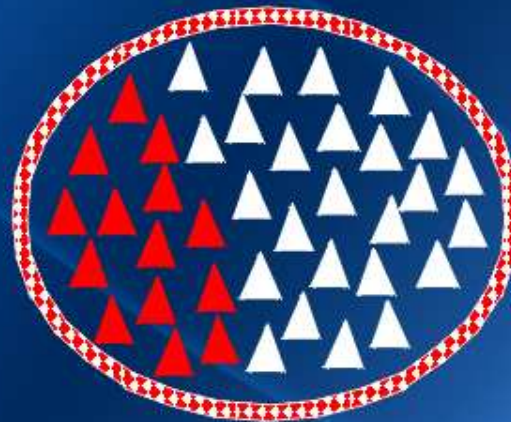
Risk of schizophrenia in minorities according to the nature of the area

RR = 2.4
($p < 0.001$)



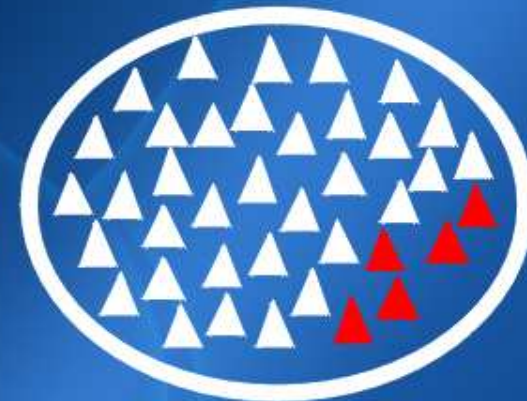
**High %
minority
population**

RR = 3.6
($p < 0.001$)



**Medium %
minority
population**

RR = 4.4
($p < 0.001$)



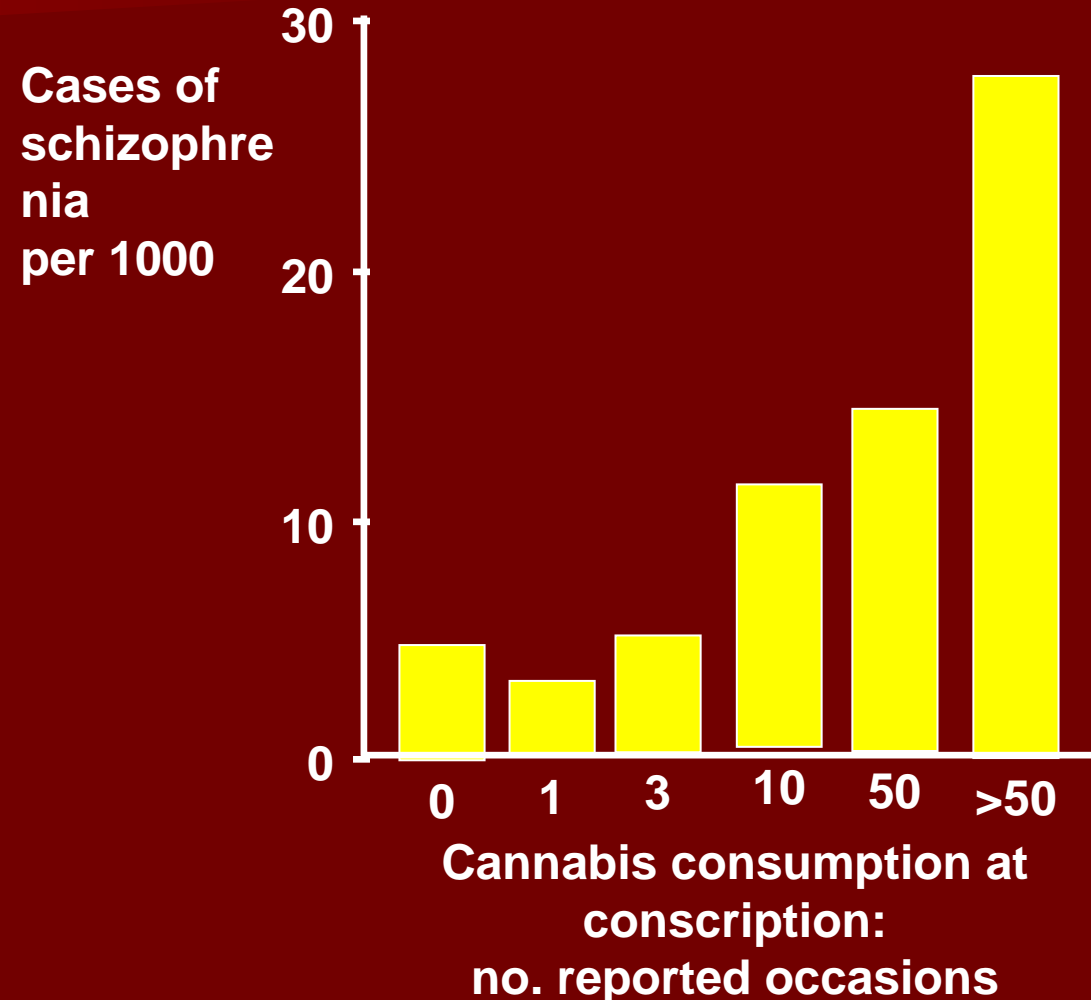
**Low %
minority
population**

Ψυχοδραστικές ουσίες που
απελευθερώνουν **ΝΤΟΠΑΜΙΝΗ** στον
εγκέφαλο, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης
Ψύχωσης Συμπτωματολογίας

- Κάνναβη
- Κοκαΐνη
- Αμφεταμίνη

Βαρεία χρήση κάνναβης συσχετίζεται με την μετέπειτα στη ζωή εκδήλωση Ψυχωσικής Συνδρομής

- Προοπτική παρακολούθηση 45,570 οπλιτών στον Σουηδικό στρατό για 15 έτη
- Αυξανόμενη χρήση κάνναβης συσχετίσθηκε με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από Σχιζοφρένεια



Andréasson et al 1987

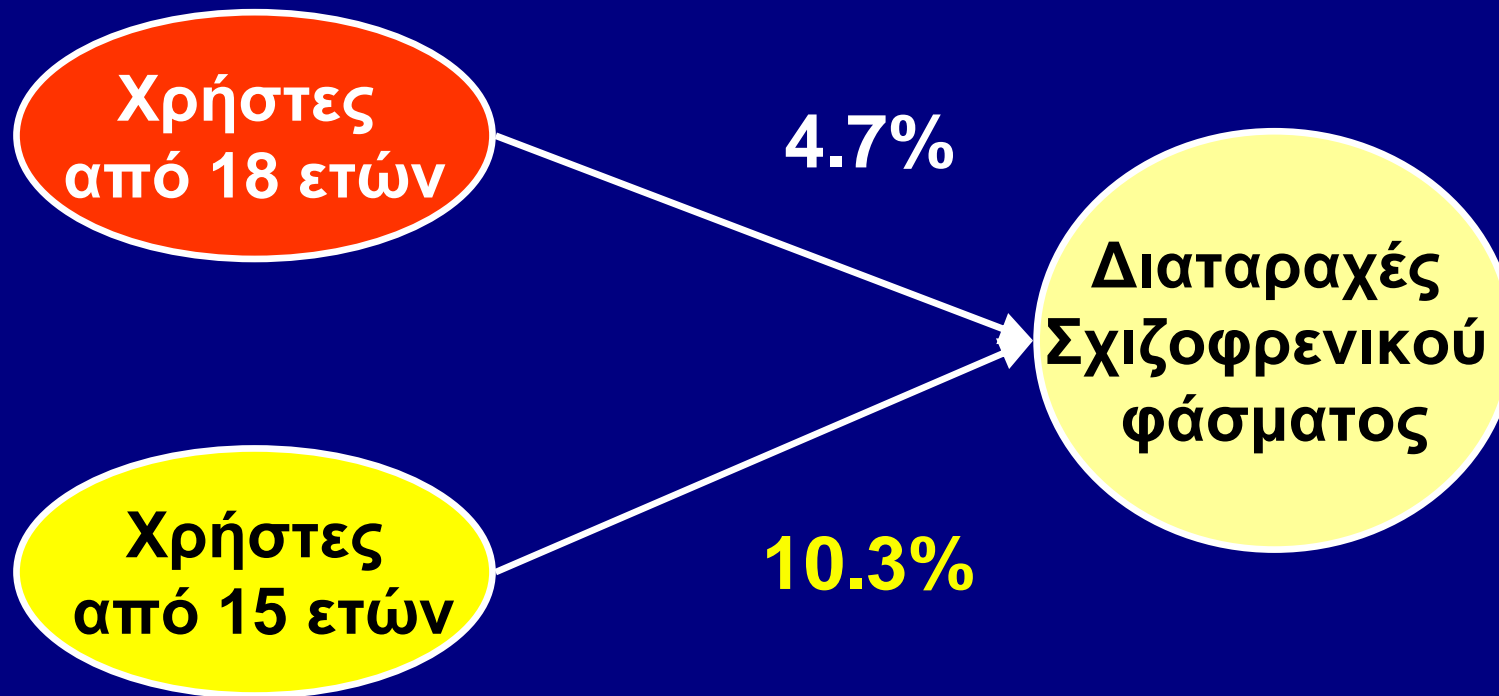
Προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισης της χρήσης I. κάνναβης με εκδήλωση Σχιζοφρένειας

Country	n	Follow up (years)	Odds ratio
Sweden	45,570	15	2.1
Holland	4,045	3	2.8
Israel	9,724	4–15	2.0
NZ (Christchurch)	1,265	3	1.8
NZ (Dunedin)	1,253	15	3.1
Germany	2,436	4	1.7

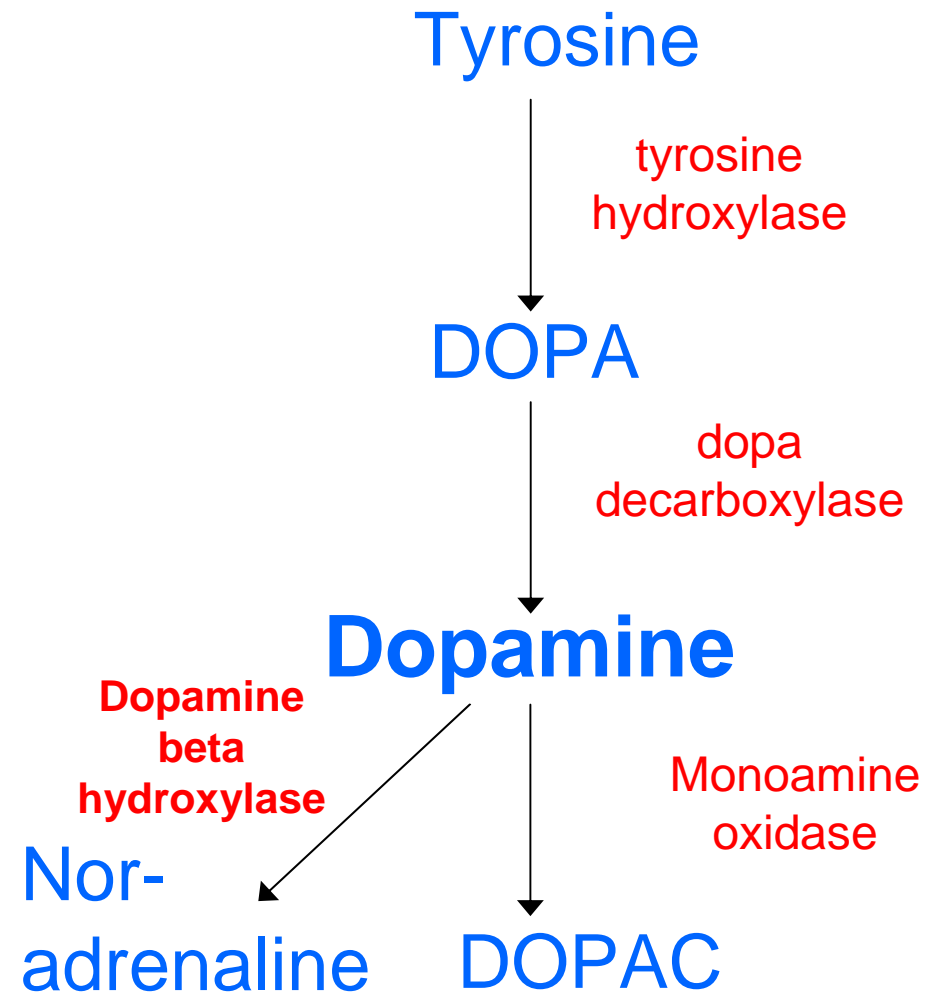
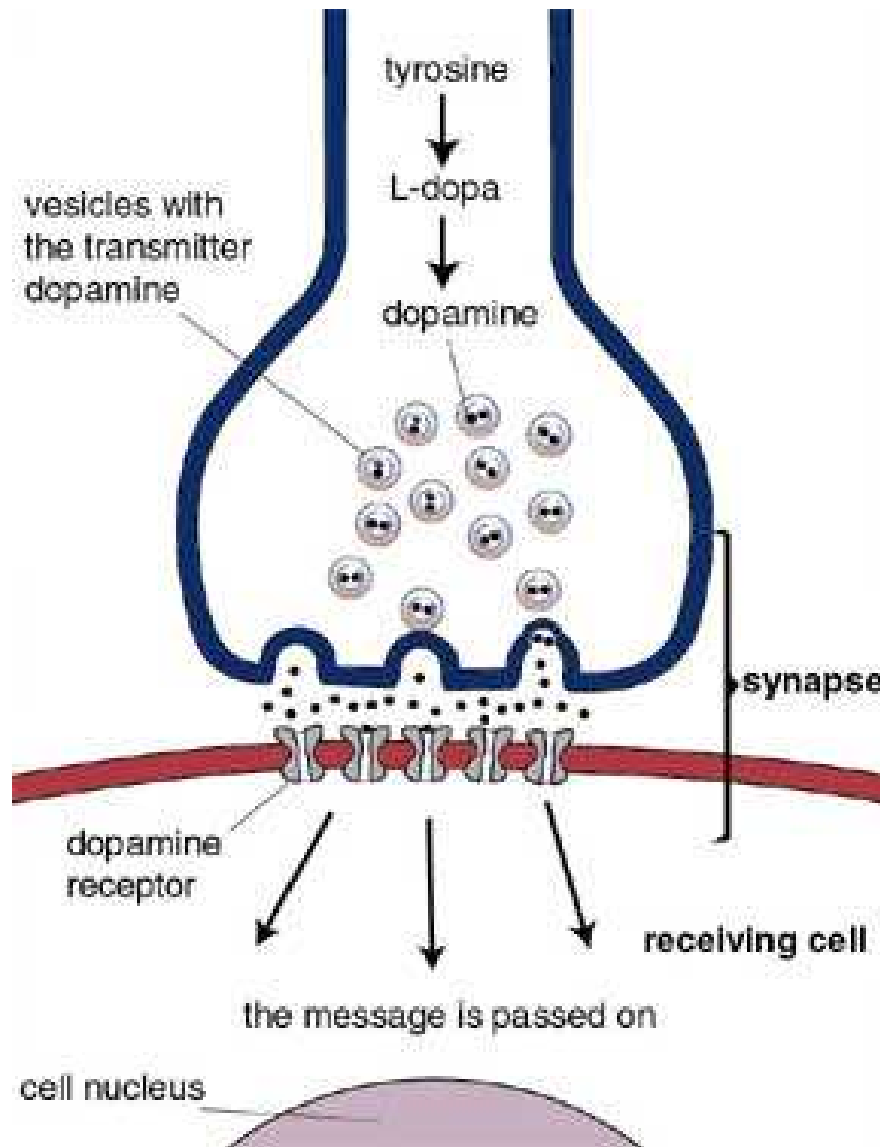
Random effects meta-analysis: 1.9

Andréasson et al 1988; Arsénault et al 2002; van Os et al 2002;
Weiser et al 2002; Zammit et al 2002; Fergusson et al 2003; Henquet et al 2005

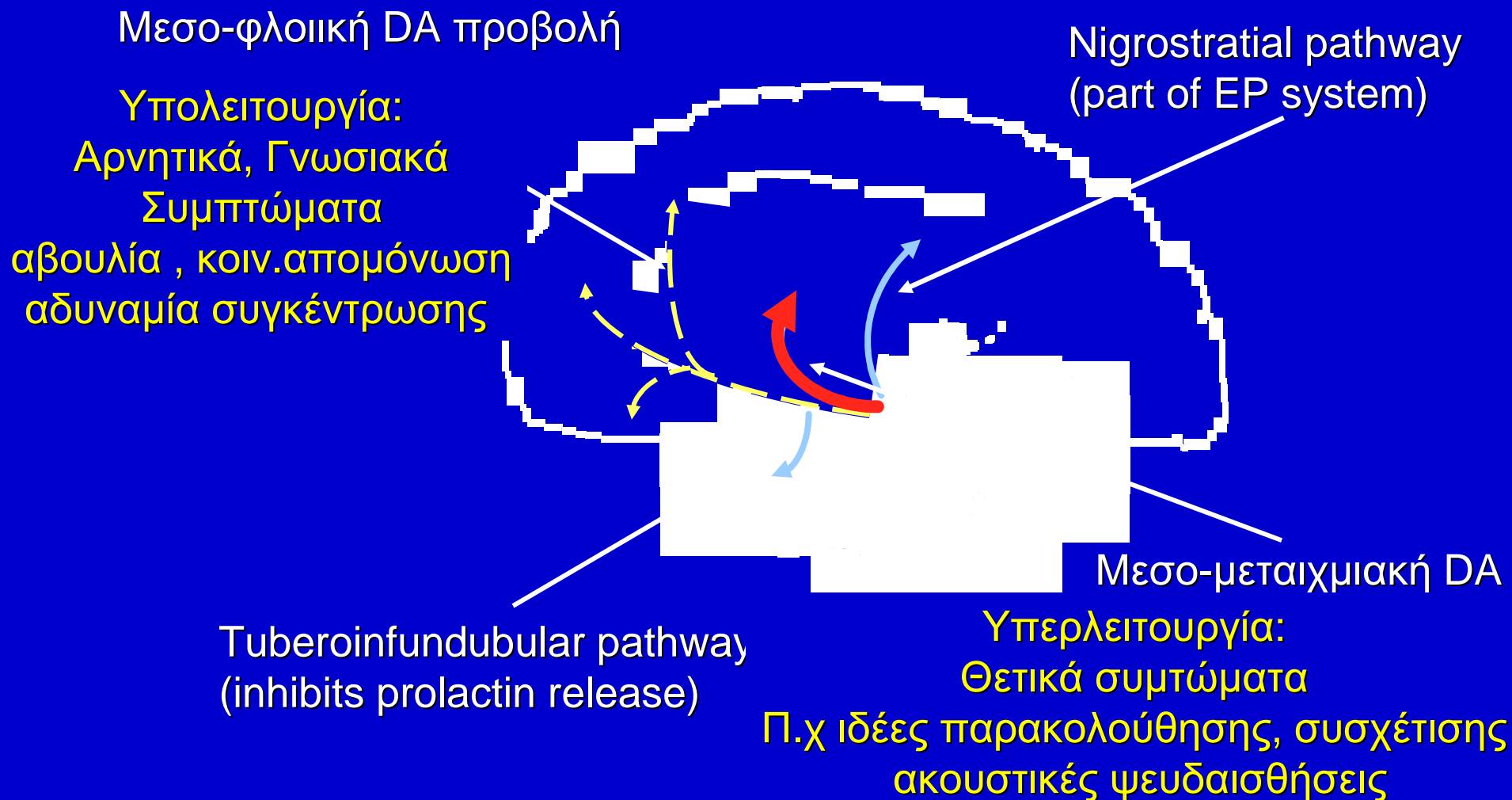
Η μειονότητα συστηματικών χρηστών εκδηλώνει Ψύχωση



Dopamine Synthesis



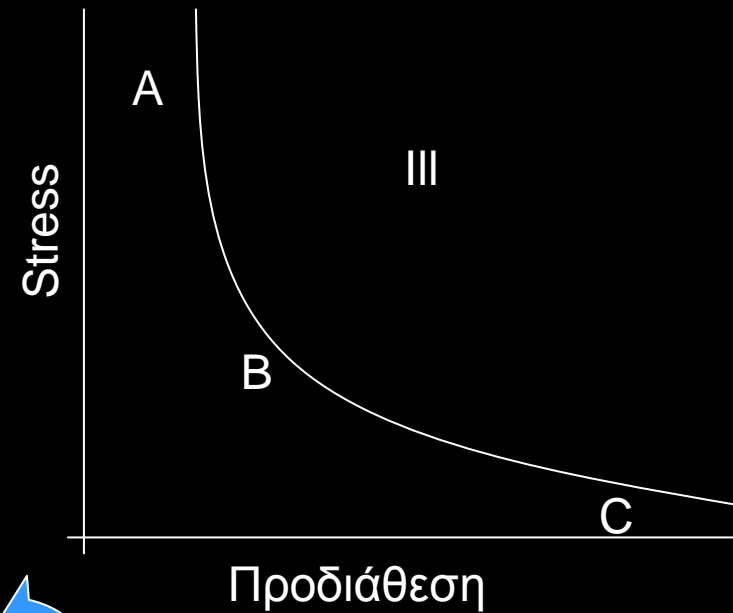
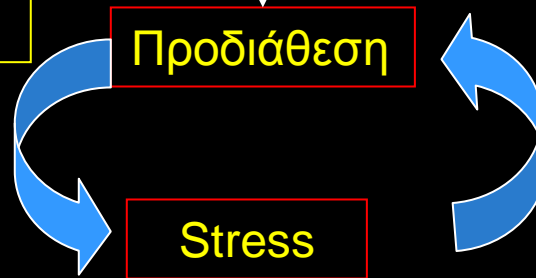
Η αναθεωρημένη Ντοπαμινεργική υπόθεση της Σχιζοφρένειας



Μοντέλο προδιάθεσης - Stress

Γενετική προικοδότηση
'παθογόνων γονιδίων'
Έλλειμμα στην
επεξεργασία
πληροφοριών
Έλλειμμα κοινωνικών
δεξιοτήτων

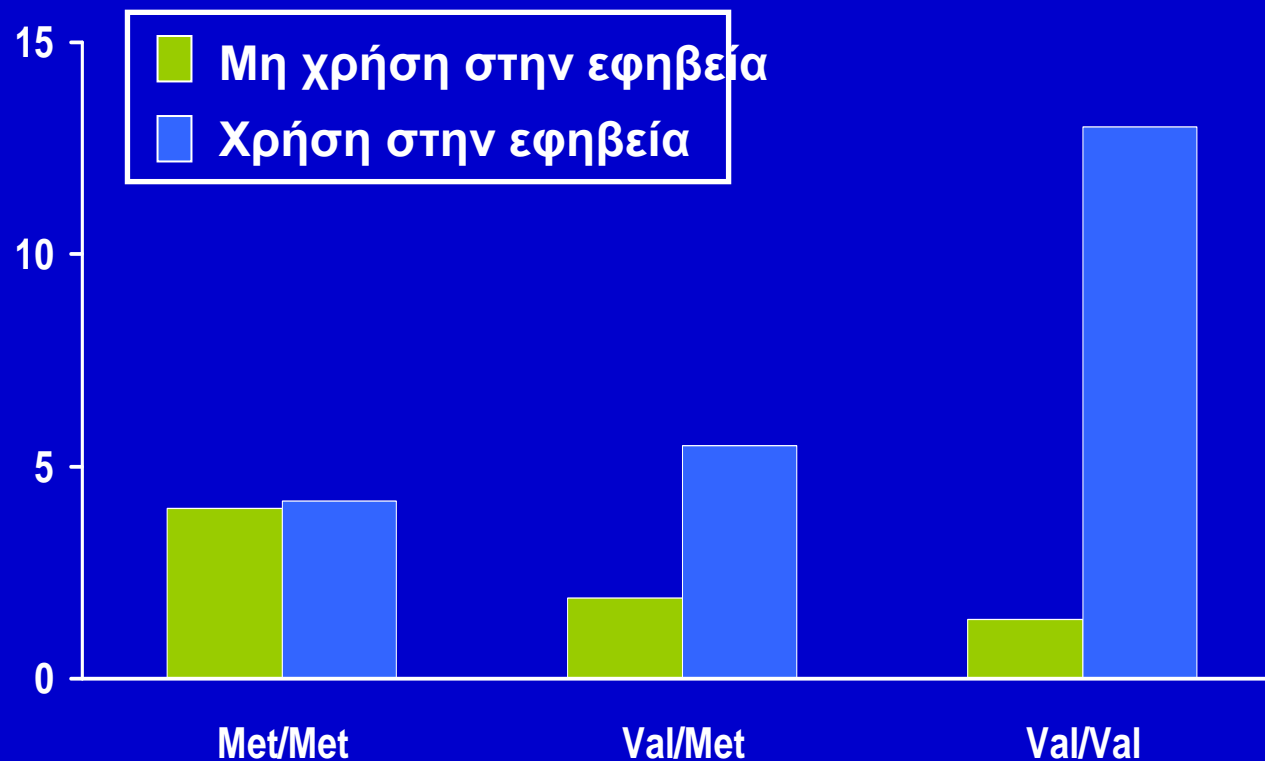
Κοινωνικός
αποκλεισμός
Αρνητικά γεγονότα
ζωής
Χρήση
ψυχοδραστικών
ουσιών



Σχιζοφρένεια

Η επίδραση πρώιμης χρήσης κάνναβης στην μετέπειτα εκδήλωση Ψυχωσης, ρυθμίζεται από τον γονότυπο COMT

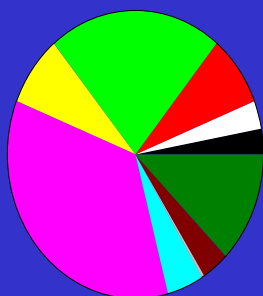
Ατομα με Σχιζοφρενικό μορφη Ψύχωση στην ηλικία 26 ετών (%)



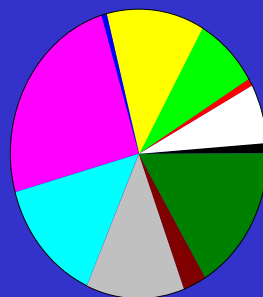
Caspi et al 2005

Προφίλ σύνδεσης με τους υποδοχείς κλασικών και ατύπων ΑΨΦ

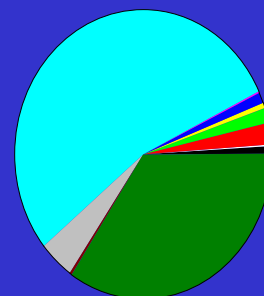
Olanzapine



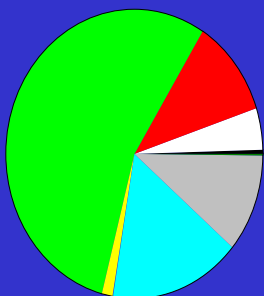
Clozapine



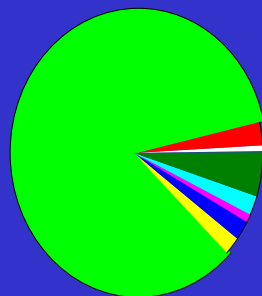
Quetiapine



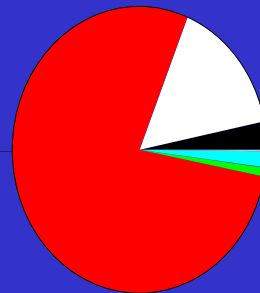
Risperidone



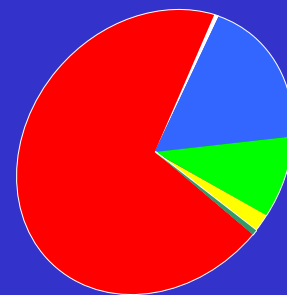
Ziprasidone



Haloperidol



Aripiprazole



Bymaster FP, et al. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(2):87-96.
Schotte A, et al. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124(1-2):57-73.
Lawler, C, et al. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(6):612-27.
Corbett, R, et al. *CNS Drug Reviews*. 1997;3(2):120-47.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΤΗΝ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ

- 👉 Γρήγορος έλεγχος της βίαιης-επιθετικής συμπεριφοράς
- 👉 Γρήγορη βελτίωση & σταθεροποίηση των συμπτωμάτων
- 👉 Αποφυγή ετερο & αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς

ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ

- 👉 Σταθερότητα της βελτίωσης των συμπτωμάτων
- 👉 Μείωση κινδύνου υποτροπής
- 👉 Ενίσχυση της διάθεσης συμμόρφωσης στην θεραπεία

Αντιψυχωσικά-Συμπτώματα Στόχοι

1. Παραληρητικές ιδέες
2. Ψευδαισθήσεις
3. Διαταραγμένη, ασυνάρτητη σκέψη
4. Ψυχοκινητική διέγερση και εχθρικότητα



Αντιψυχωσικά-Διάρκεια Θεραπείας

- ➡ Πρώτο επεισόδιο, θεραπεία για 1-2 έτη
- ➡ Πολλαπλά επεισόδια, θεραπεία για τουλάχιστον 5 έτη
- ➡ Κύριος λόγος μακροχρόνιας αγωγής, η πολύ συχνή επανεμφάνιση των συμπτωμάτων



Σχιζοφρένεια - Θεραπεία

- *Κλασσικά αντιψυχωσικά*
- *Άτυπα αντιψυχωσικά*





Οι παρενέργειες των “τυπικών” αντιψυχωσικών φαρμάκων

Αντιντοπαμινεργική δράση

- Δυστονία
- Ακαθησία
- Παρκινσονισμός
- Όψιμη δυσκινησία

Αντιχολινεργική δράση

- Ξηροστομία
- Δυσχέρεια ενάρξεως της ουρήσεως και επίσχεση ούρων
- Δυσκοιλιότητα
- Μείωση της εφιδρώσεως
- Γλαύκωμα
- Θόλωση οράσεως

Αντιαδρενεργική δράση

- Ορθοστατική υπόταση
- Αναστολή της εκσπερμάτωσης

Άλλα

- Καρδιακές αρρυθμίες
- Αμηνόρροια
- Αύξηση σωματικού βάρους
- Υποθερμία
- Γαλακτόρροια
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας



Φάρμακα Δεύτερης Γενεάς (ΑΔΓ)

- Το ίδιο δραστικά με τα ΑΠΓ για την αντιμετώπιση των θετικών συμπτωμάτων
- Δραστικά στην αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων
- Πολύ καλύτερα ανεκτά από τα ΑΠΓ (λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα ...ΑΛΛΑ...)

Το πρόβλημα της συμμόρφωσης

Μη συμμόρφωση των ασθενών

40-50% δεν συμμορφώνονται προς την αγωγή

Υπάρχει άγνοια γύρω από τη σχιζοφρένεια

Οι γιατροί επιλέγουν εσφαλμένη δοσολογία:

Πολύ υψηλή: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπαρκής: Υποτροπή

Μη συμμόρφωση των γιατρών εξαιτίας:

μη συμμόρφωσης προς τις υπάρχουσες οδηγίες

μη συμμόρφωσης προς τις βιβλιογραφικές οδηγίες

φοβίας για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες



Αίτια

1) Μη συμμόρφωση των ασθενών στην προτεινόμενη αγωγή

⇒ Παρενέργειες των χρησιμοποιούμενων σήμερα φαρμάκων

⇒ Άγνοια του ασθενή και των συγγενών του όσον αφορά στην πορεία της νόσου και στη συνεχή θεραπεία

⇒ Προκαταλήψεις του κοινωνικού συνόλου που οδηγούν στο στιγματισμό της νόσου και του ασθενή



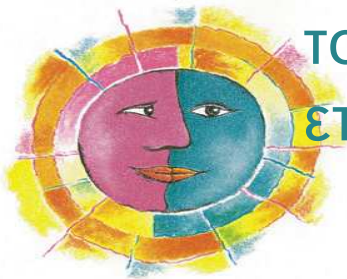
Ψυχοθεραπείες

- Ψυχανάλυση
- Αναλυτικού τύπου ψυχοθεραπεία
- Γνωσιακή / Συμπεριφορική
- Διαπροσωπική
- Ομαδική
- Οικογενειακή



Ψυχιατρική αποκατάσταση

Ψυχιατρική αποκατάσταση είναι σύνολο παρεχόμενων υπηρεσιών που στοχεύουν στο να βοηθηθούν άτομα που πάσχουν από σοβαρές και επίμονες ψυχικές διαταραχές να κατοικήσουν, να εκπαιδευθούν, να εργασθούν και να δημιουργήσουν κοινωνικές σχέσεις με επιτυχία, στο περιβάλλον της προτίμησής τους, με την ελάχιστη δυνατή υποστήριξη από επαγγελματίες ψυχικής υγείας.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ !



Κλινικές υπηρεσίες ψυχικής υγείας

B Υπηρεσίες Ψυχιατρικής Αποκατάστασης

1 *Στέγαση*

- ⇒ ξενώνες
- ⇒ προγράμματα ανάδοχων οικογενειών

2 *Εκπαίδευση*

- ⇒ προστατευμένα εκπαιδευτικά εργαστήρια

3 *Εργασία*

- ⇒ υποστηριζόμενα παραγωγικά εργαστήρια
- ⇒ συνεργατικές

4 *Κοινωνική ζωή*

- ⇒ νοσοκομεία ημέρας
- ⇒ μονάδες ημερήσιας περίθαλψης
- ⇒ λέσχες ψυχικών ασθενών



Γενετική Μεταβίβαση: γνωστικά ελλείμματα ;

Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες

Συγγενείς vs. Υγιείς

Ασθενείς vs. Υγιείς

OR

OR

Συγκέντρωση

3.32

4.52

Επεισοδιακή Μνήμη

2.06

*

3.27

**

Ενεργός Μνήμη

2.56

**

4.38

**

IQ

1.06

*

1.02

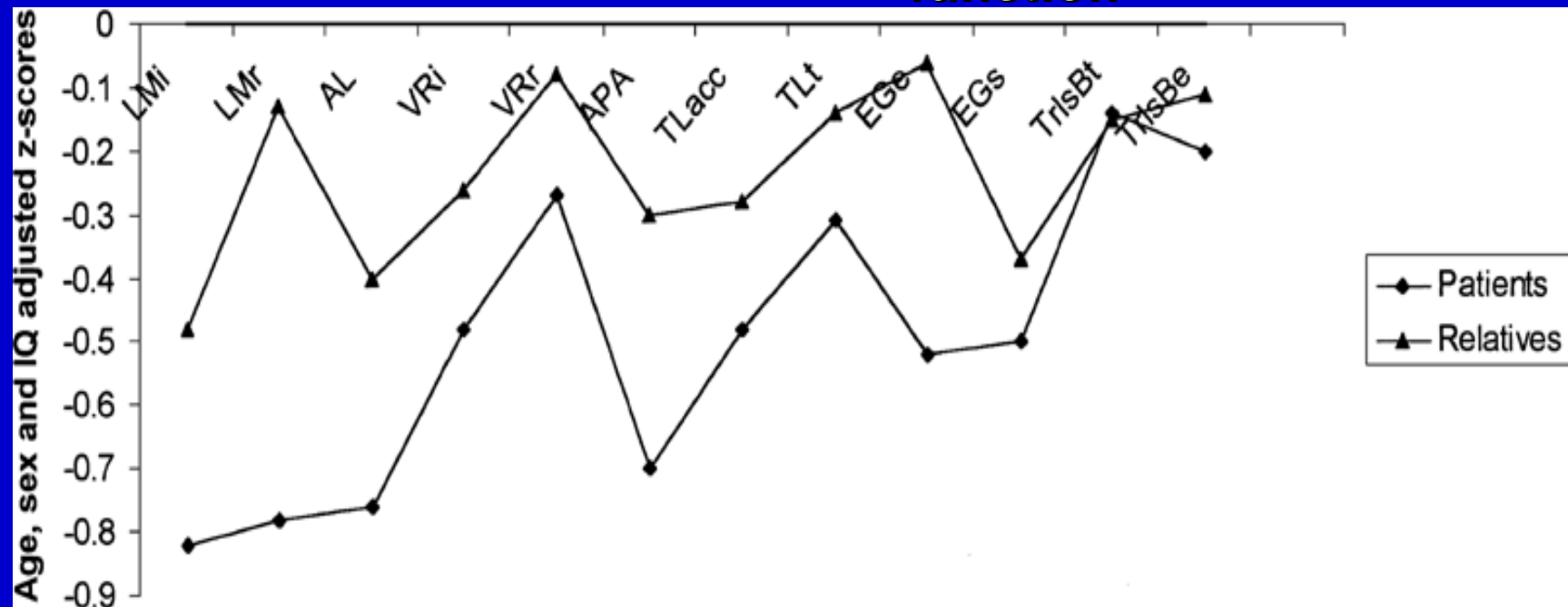


ΕΠΙΨΥ

Krabbendam et al 2001.

Γενετική μεταβίβαση: Γνωστικά Ελλείμματα ;

- Impaired cognitive function



Γενετική μεταβίβαση: Κίνδυνος νόσησης
υιοθετημένων παιδιών προερχομένων από
οικογένειες με Σχιζοφρένεια

Σχιζοφρένεια	5.34	—
Μη Συναισθηματικές Ψυχώσεις	3.40	*
Διαταραχές Προσωπικότητας τύπου Α	8.15	*
Σχιζοτυπική Διαταραχή Προσωπ.	2.96	*

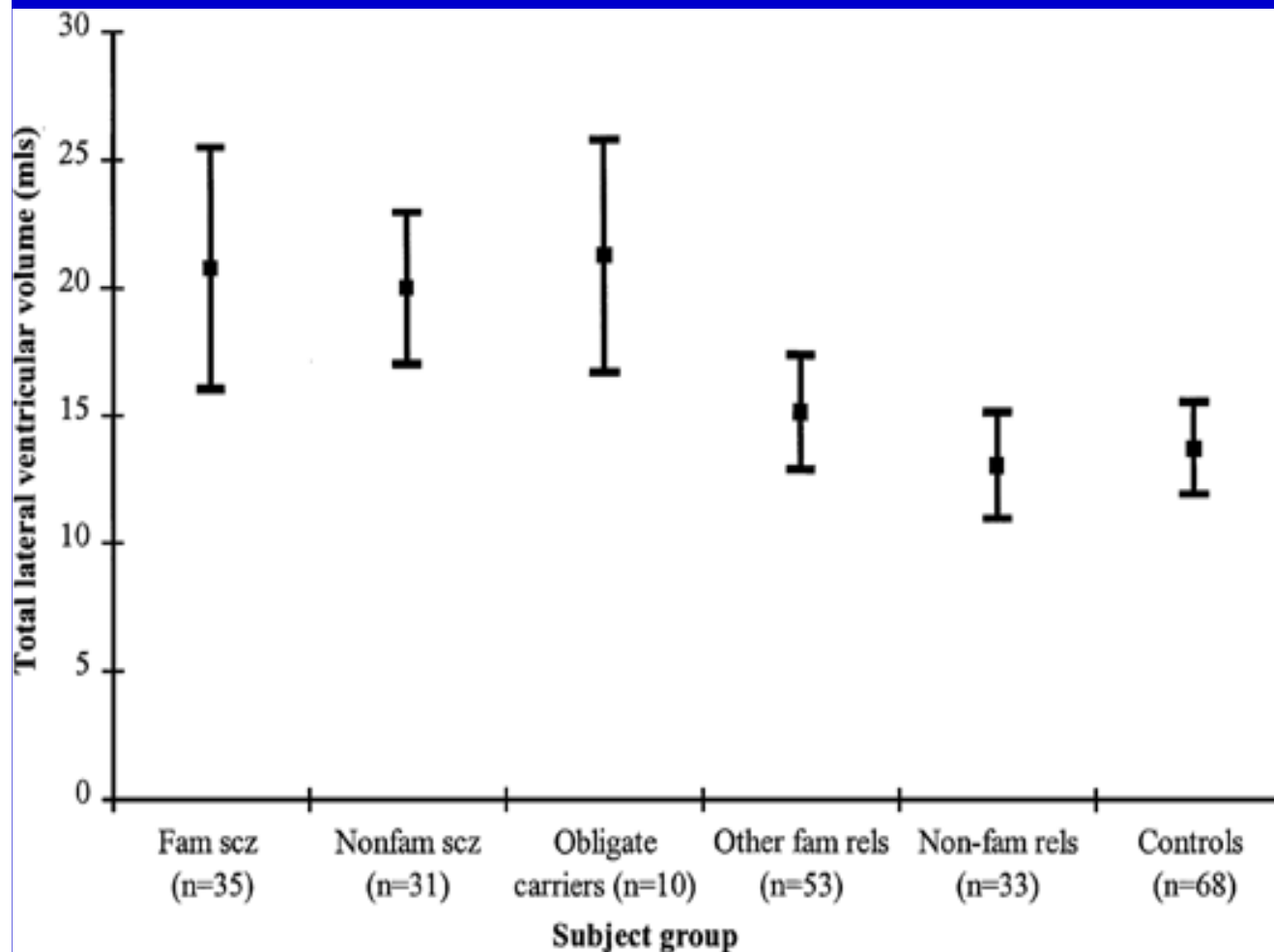


ΕΠΙΨΥ

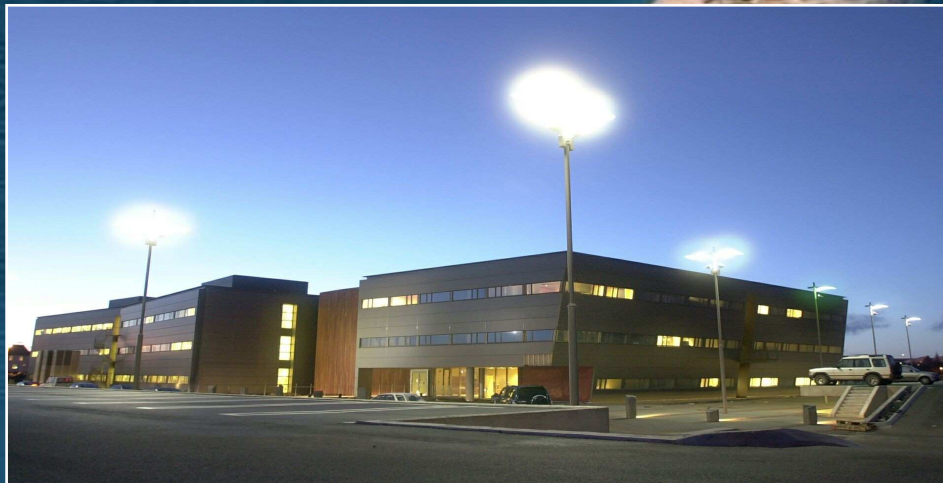
Tienari et al. AJP 2003

Γενετική μεταβίβαση: Ανώμαλη εγκεφαλική μορφολογία ;

Brain structure abnormalities



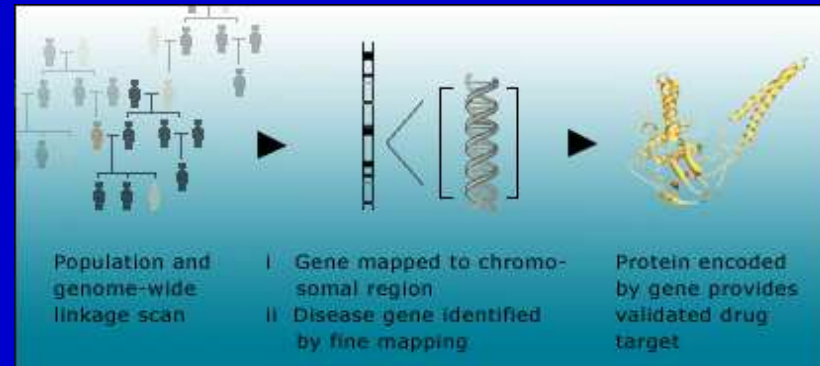
**Stefansson H et al. 2002
Neuregulin 1 & susceptibility to
schizophrenia.
Am J Human Genetics, 71:877-92**



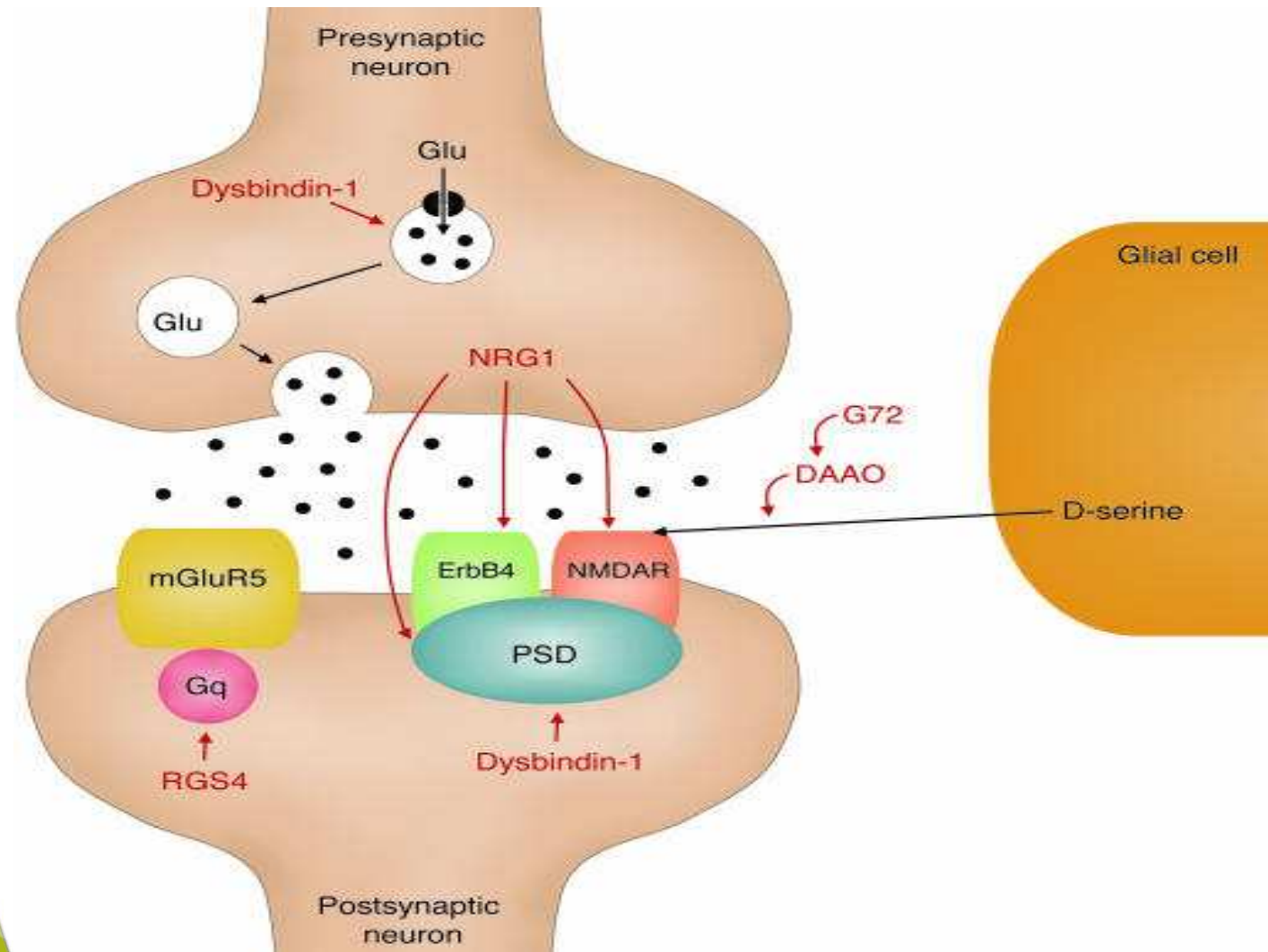
**Stefansson H et al. 2003
Association of neuregulin 1
with schizophrenia
confirmed in a
Scottish population.
Am J Human Genetics,
72:83-87**

DeCODE

- Μοναδική βάση δεδομένων που περιλαμβάνει την πλειονότητα των κατοίκων της Ισλανδίας
- DNA και οικογενειακό ιστορικό από 100,000 εθελοντές. Αναζητώντας υποψήφια γονίδια για 50 ασθένειες.
- Η μεγαλύτερη υπηρεσία γονοτύπησης στον κόσμο, ικανή για 30 εκατομμύρια γονοτυπίσεις τον μήνα, υποστηριζόμενη από την πυκνότερη και ακριβέστερη χαρτογράφηση γενετικών πολυμορφισμών.



Υποψήφια Γονίδια για Σχιζοφρένεια



ΕΠΙΨΥ

Περιγεννητικές επιπλοκές

- Γενετικοί παράγοντες δεν επαρκούν πλήρως στην αιτιολόγηση
- Μεγαλύτερη επίπτωση ΠΕ στο ιστορικό σχιζοφρενών
- Μεγαλύτερος κίνδυνος νόσησης όταν υπάρχει ιστορικό ΠΑ
- Θετική συσχέτιση μεταξύ δομικών ανωμαλιών στον εγκέφαλο σχιζοφρενών και ΠΕ

Μηχανισμός Δράσης : Εγκεφαλική υποξία κατά την περιγεννητική περίοδο?

**Best-estimate effect sizes of various genetic and environmental risk factors for schizophrenia
(expressed as odds ratios or relative risks)**

Category of Risk Factor	Specific Risk Factors	“Best-Estimate” of Effect Size
Genetic	MZ twin of schizophrenic patient	46
	DZ twin of schizophrenic patient	14
	Child or sibling of schizophrenic patient	10
Childhood developmental	Childhood CNS infection	5
	Delayed milestones	3
	Speech problems	3
Prenatal and perinatal environment	Preeclampsia	9
	Perinatal brain damage	7
	Maternal bleeding during pregnancy	4
	Rhesus incompatibility	3
	Unwanted pregnancy	2
	Severe undernutrition (first trimester)	2
	Maternal influenza (second trimester)	2

Περιγεννητικές επιπλοκές

- Σχετικός κίνδυνος νόσησης είναι **4 φορές** υψηλότερος για παιδιά που υπέστησαν υποξία κατά την διάρκεια της γέννησης (Dalman BJP 2001)

Λοιμώξεις στην κύηση

- Τα παιδιά μητέρων που υπέστησαν λοιμώξεις κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο νόσησης από Σχιζοφρένεια (**7 φορές**) σε σχέση με τα παιδιά που δεν εκτέθηκαν σε λοιμώξεις κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησής τους (Brown et al 2004)

Κυτταροαρχιτεκτονικές ανωμαλίες

- Αποτυχία επέκτασης και μετανάστευσης νευρώνων σε επιπολής φλοιώδεις κυτταρικές στοιβάδες, γεγονός που στον φυσιολογικό εγκέφαλο επιτελείται μέχρι το δεύτερο τρίμηνο της κύησης.
- Απουσία γλοίωσης στον εγκέφαλο σχιζοφρενών

Jacob and Beckman 1986, Arnold et al. 1991, Akbarian et al.1993

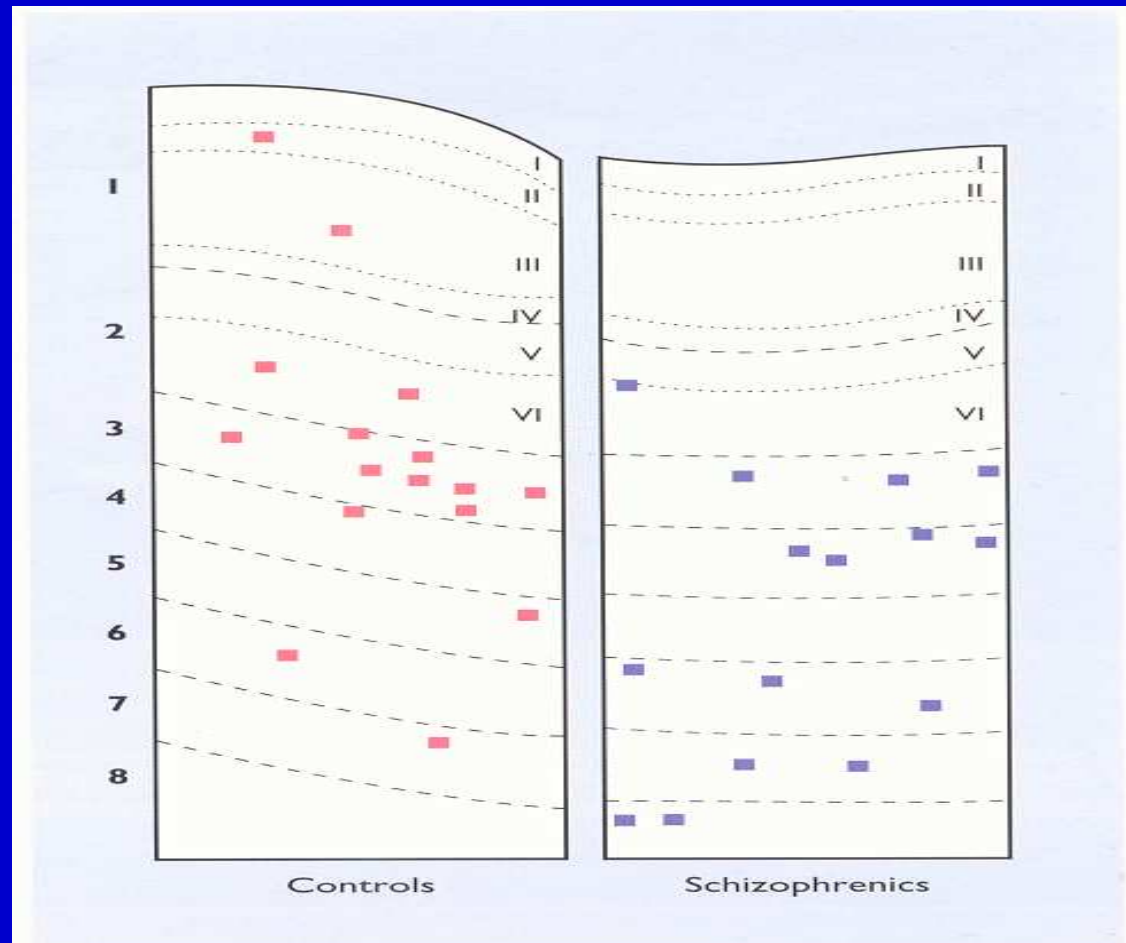
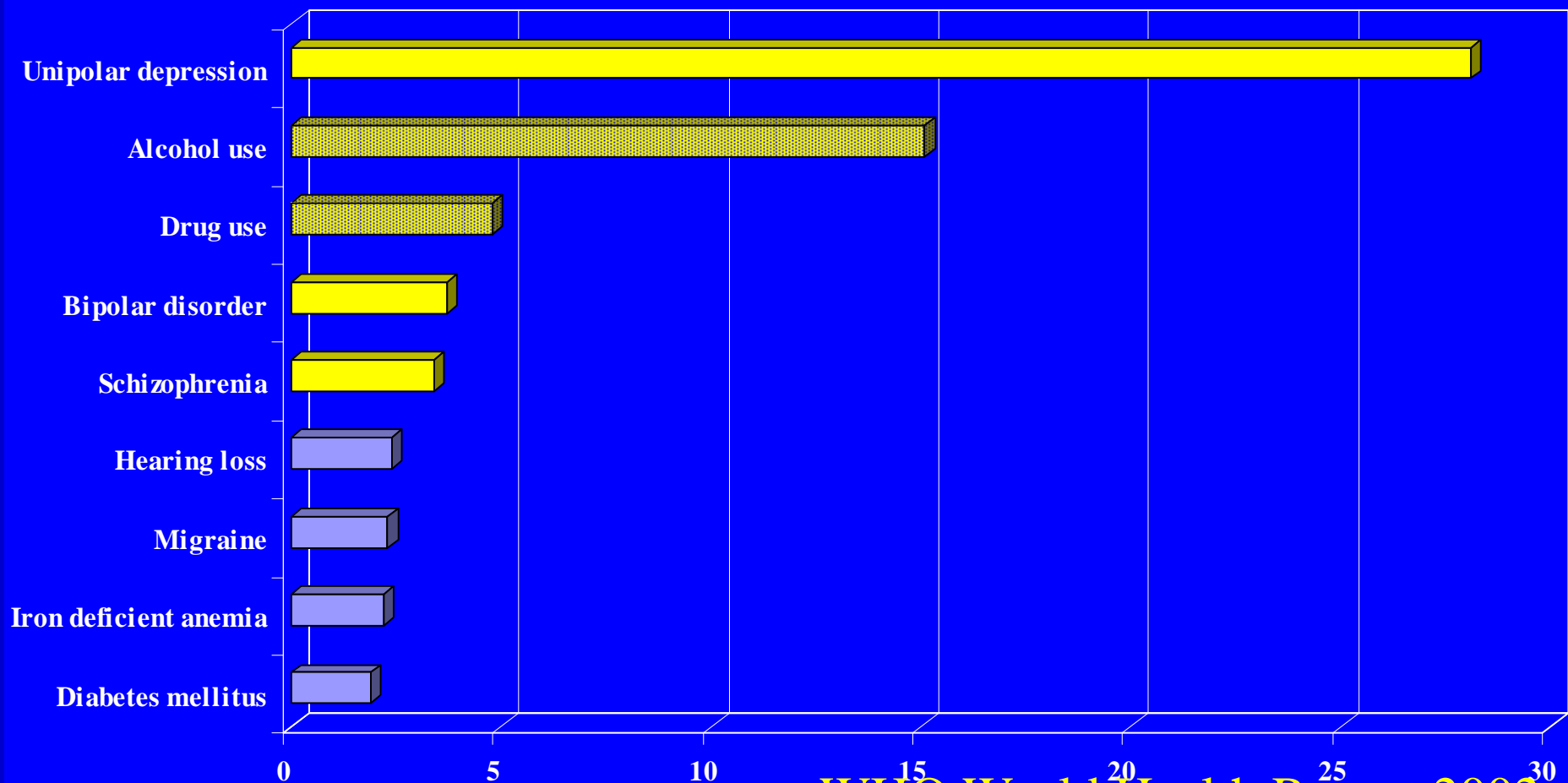


Figure 3.7 These camera lucida drawings compare the distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase-stained neurons (squares) in sections through the superior frontal gyrus of a control and schizophrenic brain. There is a significant shift in the direction of the white matter in the schizophrenic brain. Numbers 1 through 8 indicate compartments of the brain; Roman numerals indicate cortical layers. Figure reproduced with permission from Akbarian S, Bunney WE, Jr, Potkin SG, et al. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:169-77

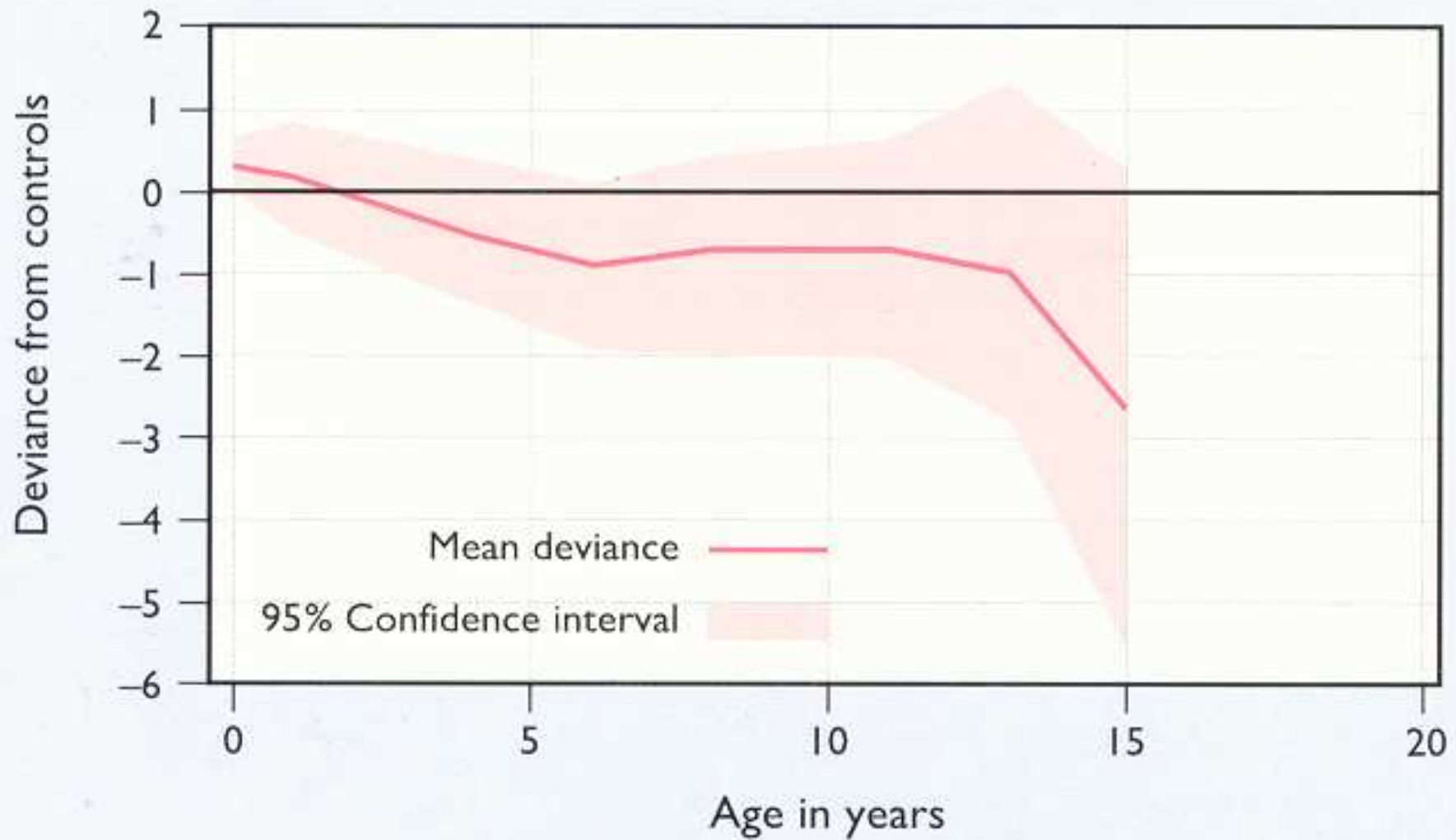
Επιβάρυνση - Ανικανότητα προς εργασία εξαιτίας ασθένειας

United States and Canada
15-44 years old



WHO World Health Report 2002

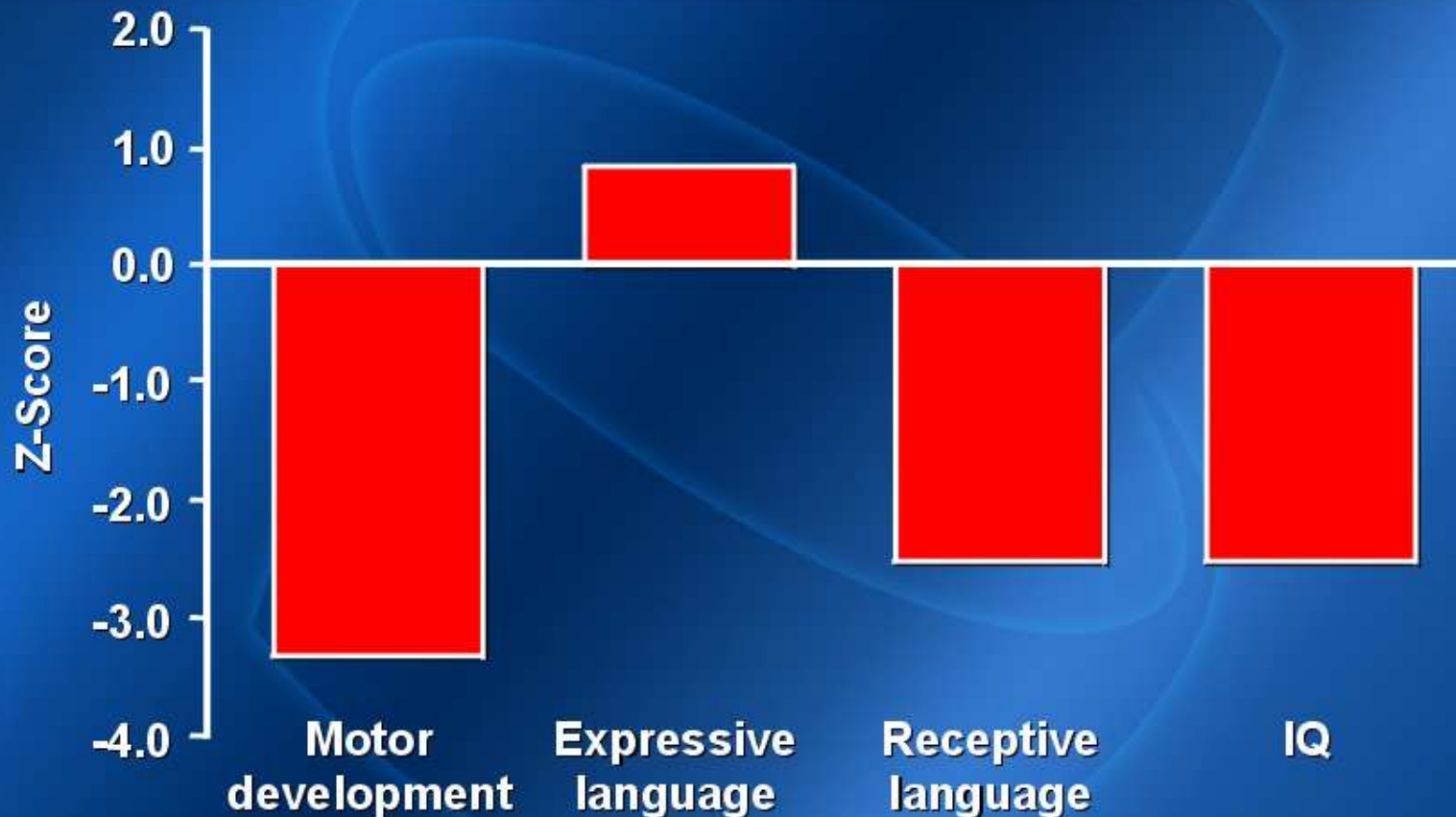
TRAJECTORY OF PREMORBID IMPAIRMENT



Childhood function of preschizophrenic individuals



Motor and language development in subjects who develop schizophreniform psychosis



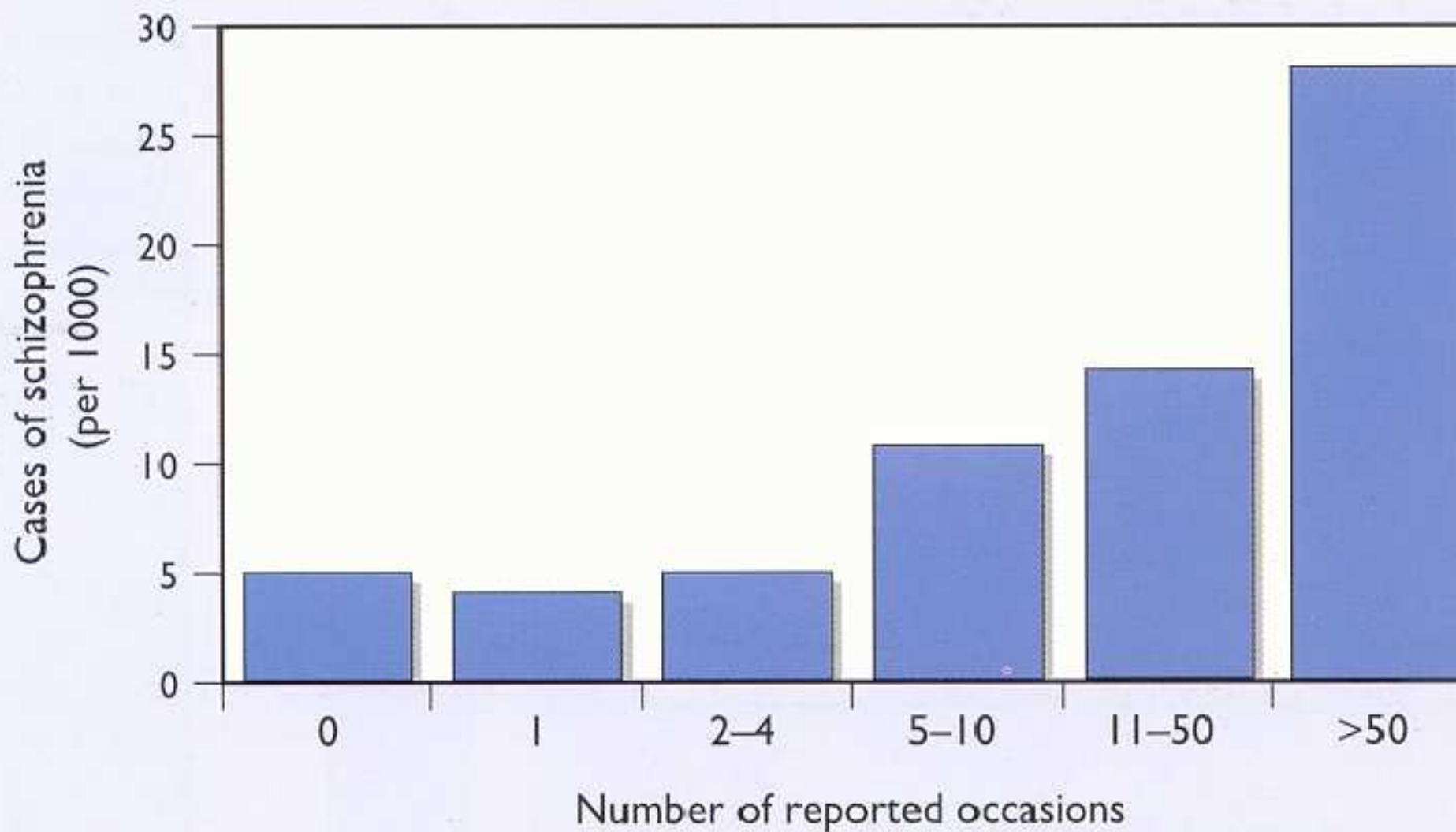
Mary Cannon et al., *Arch Gen Psychiatry*.

**Παράγοντες στους οποίους
διαφοροποιήθηκαν τα παιδιά που αργότερα
ανέπτυξαν Σχ. σε σχέση με συμμαθητές τους
που ποτέ δεν εκδήλωσαν Σχ.**

- Καθυστέρηση στην έναρξη ομιλίας - περισσότερες δυσκολίες στην λεκτική εκφραστικότητα
- Χαμηλτερη σχολική επίδοση στην παιδική και εφηβική ηλικία
- Προτίμηση για μοναχικές δραστηριότητες
- Ελαττωματική κοινωνική προσαρμογή
- Ελαττωματική κινητική δεξιότητα
- Χαμηλότερο IQ

Jones et al. 1994; Done et al. 1994; Walker et al.
1994

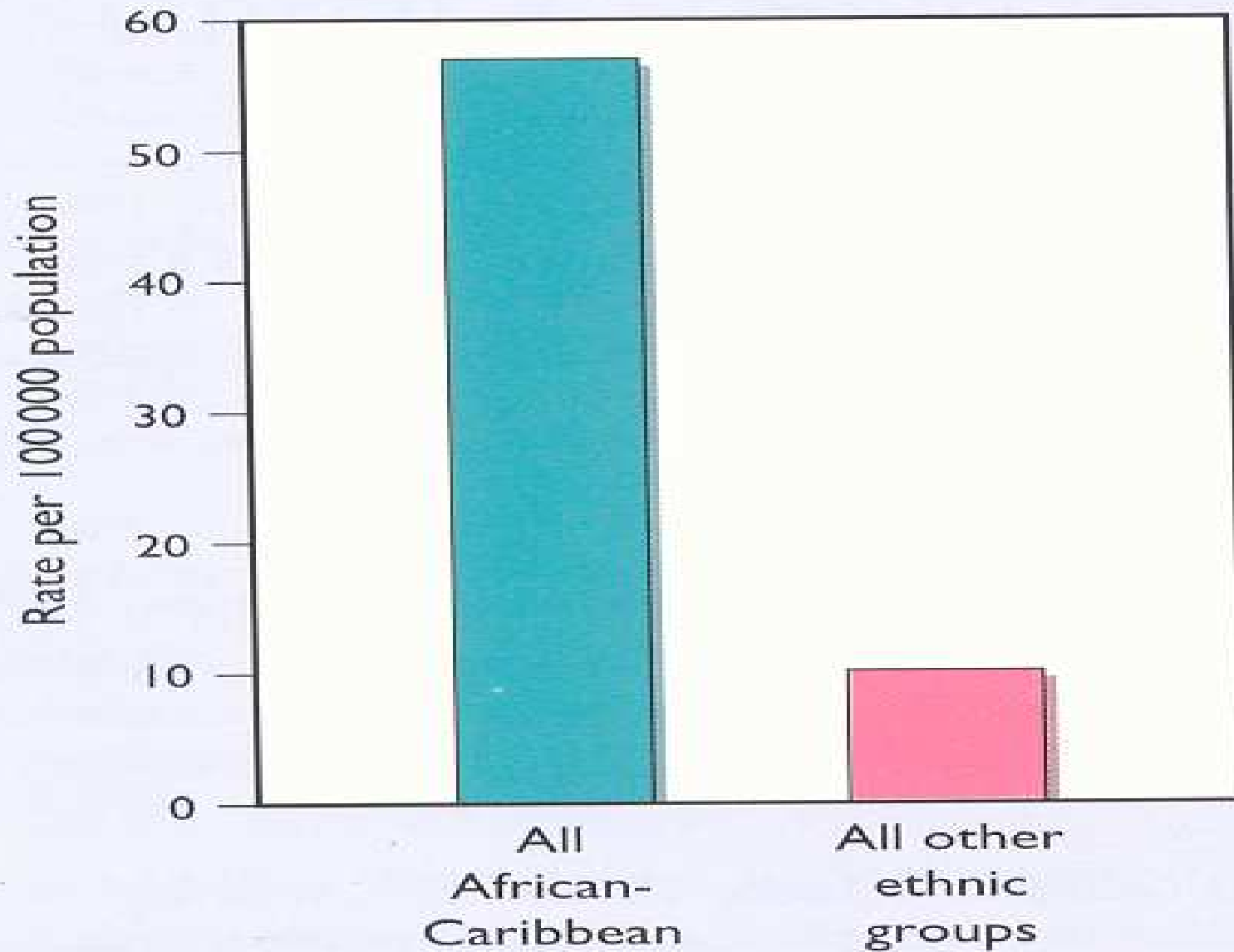
CANNABIS CONSUMPTION AT AGE 18 AND LATER RISK OF SCHIZOPHRENIA



Drugs which release dopamine increase the risk of psychosis and exacerbate psychosis in those already ill

- **Amphetamines**
- **Cocaine**
- **Cannabis**

MIGRATION AND RISK OF SCHIZOPHRENIA



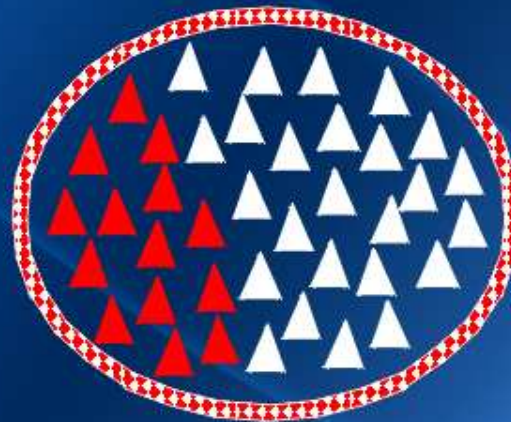
Risk of schizophrenia in minorities according to the nature of the area

RR = 2.4
($p < 0.001$)



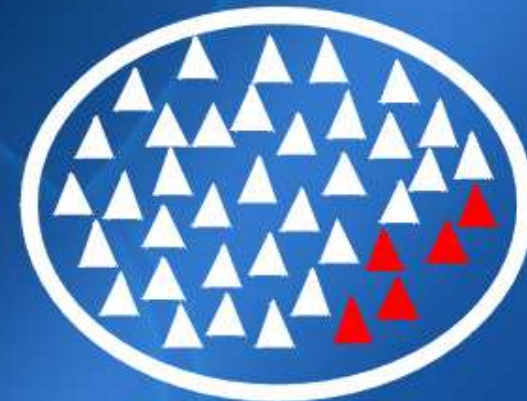
**High %
minority
population**

RR = 3.6
($p < 0.001$)



**Medium %
minority
population**

RR = 4.4
($p < 0.001$)



**Low %
minority
population**

Does the incidence of schizophrenia vary in the UK?





Does the incidence of schizophrenia vary in the UK?





Variations in the incidence of schizophrenia in the UK

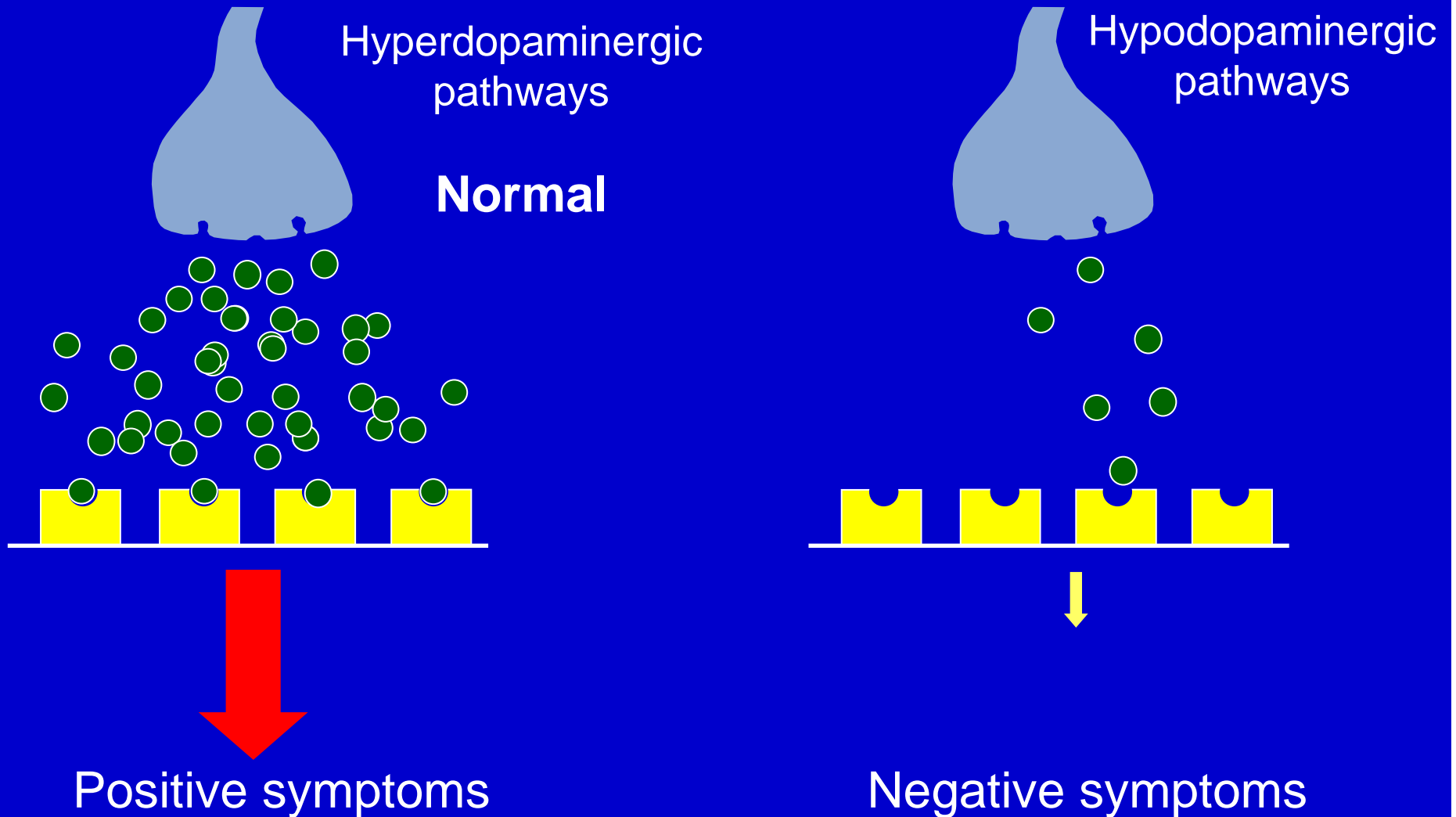
- The incidence of RDC schizophrenia (1979 – 1997) in urban South London is significantly higher than that in rural Dumfries
- Standardised incidence ratio 1.6 (CI 1.4 – 1.8)



ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

- ✦ Η ντοπαμινεργική υπόθεση:
Η Σχιζοφρένεια οφείλεται σε ντοπαμινεργική υπερβολική δραστηριότητα.
- ✦ Τα 3 ντοπαμινεργικά συστήματα στον εγκέφαλο:
 - υποθάλαμος-υπόφυση*
 - μέλαινα ουσία-Βασικά γάγγλια*
 - μεσεγκεφαλικό-μεταιχμιακό- φλοιώδες σύστημα*

Dopamine Theory of Schizophrenia



Dopaminergic imbalance in schizophrenia

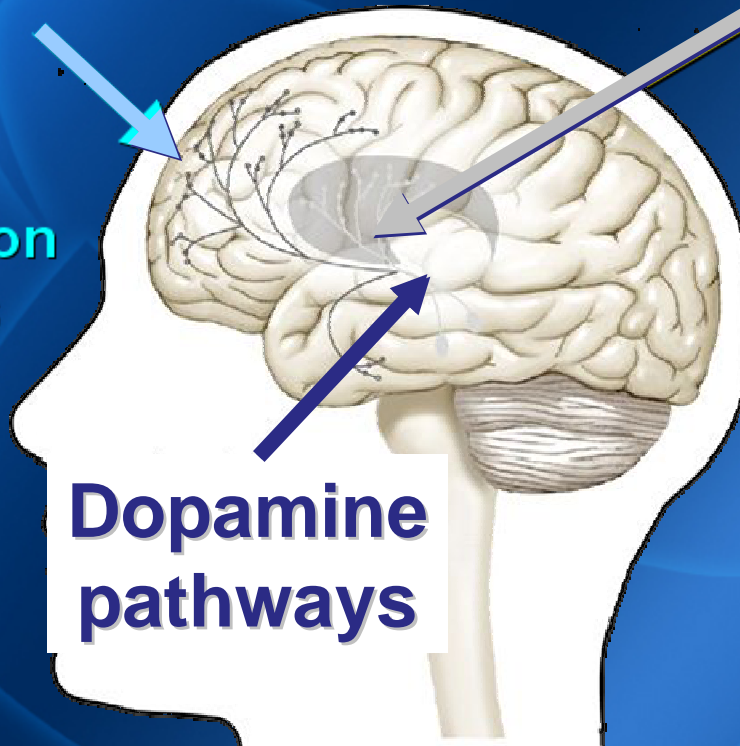
Deficit prefrontal
DA



Hypostimulation
D₁ receptors



Negative
symptoms
& cognitive
impairment



Excess subcortical
DA



Hyperstimulation
D₂ receptors



Positive
symptoms

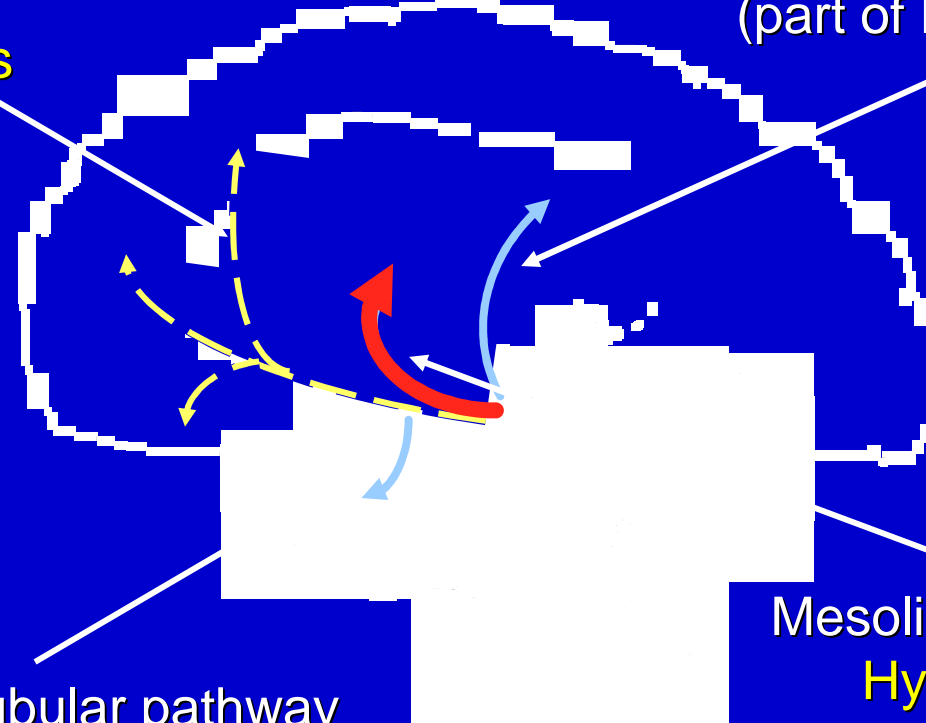
Dopamine Hypothesis of Schizophrenia

Mesocortical pathway
Hypoactivity:
negative symptoms

Nigrostriatal pathway
(part of EP system)

Tuberoinfundubular pathway
(inhibits prolactin release)

Mesolimbic pathway
Hyperactivity:
positive symptoms



ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΙΚΑ

- Γιατί εκδηλώνονται τα συμπτώματα της Σχ. μετά την εφηβεία?
- Πως εξηγείται η όψιμη στην έναρξή της, μορφή της νόσου?
- Ποιό είναι το νευροχημικό, μοριακό και γενετικό υπόβαθρο που ρυθμίζει την νευρωνική ανάπτυξης και ωρίμανση κατά την εμβρυϊκή ζωή?

Συνθετική Υπόθεση

Η Σχιζοφρένεια είναι το αποτέλεσμα της αθροιστικής δράσης γενετικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων κινδύνου. Πολλαπλά γονίδια περιορισμένης διεισδυτικότητας, είτε

α) ρυθμιστές νευροαναπτυξιακών μηχανισμών του ΚΝΣ, είτε

β) ρυθμιστές της δράσης των κατεχολαμινών

αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με περιβαλλοντολογικούς παράγοντες κινδύνου, έτσι ώστε να εκτινάξουν το άτομο πέρα από τον ουδό ευαλωτότητας, στην εκδήλωση της νόσου.

Γενετική Ευαλωσιμότητα (π.χ. Neuregulin, Dysbindin, DISC1)

Περιβάλλον Γέννησης

- Περιγεννητικές επιπλοκές
- Ιογενής έκθεση
- Στρές και κακή διατροφή μητέρας

Περιβάλλον Ανάπτυξης

- Ανατροφή
- Κακοποίηση
- Τραύμα

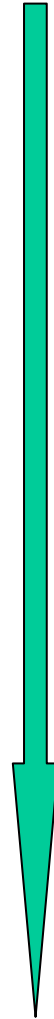
Περιβάλλον Ενηλικίωσης

- Κατάχρηση ουσιών
- Μετανάστευση
- Αστικοποίηση

• Κοινωνικός αποκλεισμός
Ψυχοπαισιτικά γεγονότα



ΕΠΙΨΥ



• Η ευαλωσιμότητα προς ψύχωση υποδηλώνεται από δείκτες που απηχούν ανωμαλία ή καθυστέρηση στην νευροανάπτυξη

• Η ευαλωσιμότητα προς ψύχωση υποδηλώνεται από δείκτες που απηχούν ήπια ελλείμματα στις διαπροσωπικές σχέσεις, χαμηλή επίδοση στο σχολείο, και ήπια γνωσιακά ελλείμματα.

• Αλληλεπίδραση των εκλυτικών αυτών παραγόντων με προϋπάρχουσα γενετική προδιάθεση εξυψώνει την ευαλωτότητα προς νοσηση

Έναρξη Σχιζοφρένειας

Προσαρμογή από τους Dean και Murray 2005

Η Γενετική της Σχιζοφρένειας

Μελέτες Διδύμων: Αυξημένη συν-νοσηρότητα (~50%)
σε MZ, σε σχέση με ΔZ (~15%)

Μελέτες Υιοθεσίας: Αυξημένη επίπτωση διαταραχών
του Σχιζοφρενικού φάσματος σε νέους που αφενός
είχαν βιολογικό γονέα με σχιζοφρένεια, αφετέρου,
μεγαλώνουν σε υιοθετημένη οικογένεια.

Τι κληρονομείται; ΣΚ νόσησης υιοθετημένων παιδιών προερχομένων από οικογένειες ΥΚ

Σχιζοφρένεια	5.34	—
Μη Συναισθηματικές Ψυχώσεις	3.40	*
Διαταραχές Προσωπικότητας τύπου Α	8.15	*
Σχιζοτυπική Διαταραχή Προσωπ.	2.96	*



ΕΠΙΨΥ

Tienari et al. AJP 2003

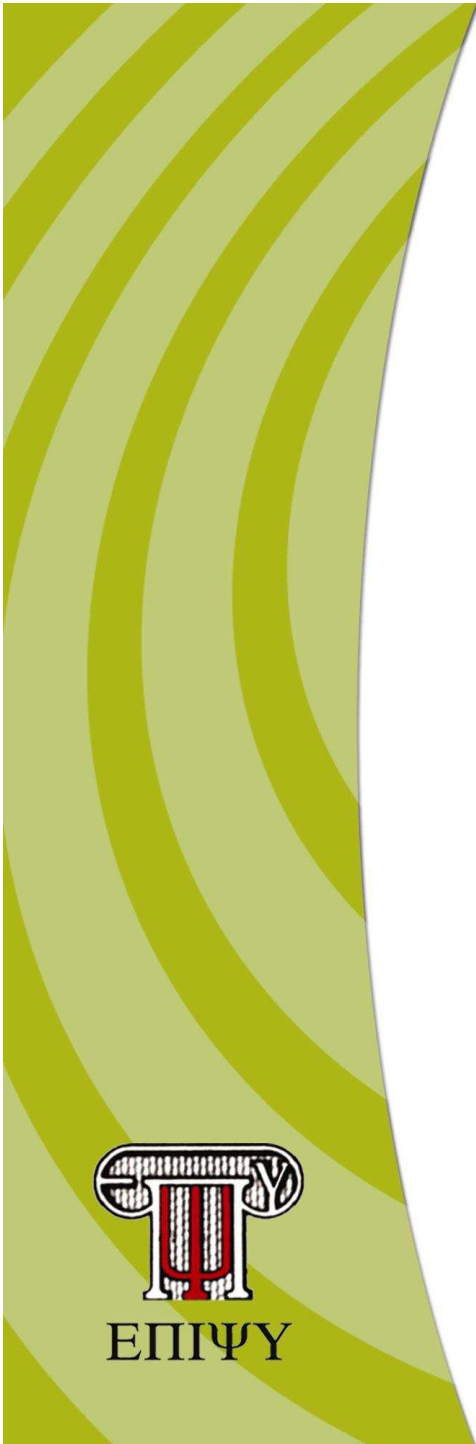
(h²)

<u>Ψ. Διαταραχές</u>	<u>Σ.Κ.</u>	<u>h²</u>
• Διπολική Σ. Δ.	7-10	60-70%
• Μονοπολική Κ.	2-3	28-40%
• Σχιζοφρένεια	8-10	80- 84%
• Διαταραχή Πανικού	3-8	50-60%



ΕΠΙΨΥ

Merikangas and Risch, Am J Psychiatry, 2003



HERITABILITY (h^2)

<u>Ψ. Διαταραχές</u>	<u>Σ.Κ.</u>	<u>h^2</u>
• Διπολική Σ. Δ.	7-10	60-70%
• Μονοπολική Κ.	2-3	28-40%
• Σχιζοφρένεια	8-10	80- 84%
• Διαταραχή Πανικού	3-8	50-60%



ΕΠΙΨΥ

Merikangas and Risch, Am J Psychiatry, 2003

Τι κληρονομείται; ΣΚ νόσησης υιοθετημένων
παιδιών προερχομένων από οικογένειες ΥΚ

Σχιζοφρένεια	5.34	—
Μη Συναισθηματικές Ψυχώσεις	3.40	*
Διαταραχές Προσωπικότητας τύπου Α	8.15	*
Σχιζοτυπική Διαταραχή Προσωπ.	2.96	*



ΕΠΙΨΥ

Tienari et al. AJP 2003

Τι κληρονομείται; γνωστικά ελλείμματα

Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες

Συγγενείς vs. Υγιείς

Ασθενείς vs. Υγιείς

OR

OR

Συγκέντρωση

3.32

4.52

Επεισοδιακή Μνήμη

2.06

*

3.27

**

Ενεργός Μνήμη

2.56

**

4.38

**

IQ

1.06

*

1.02

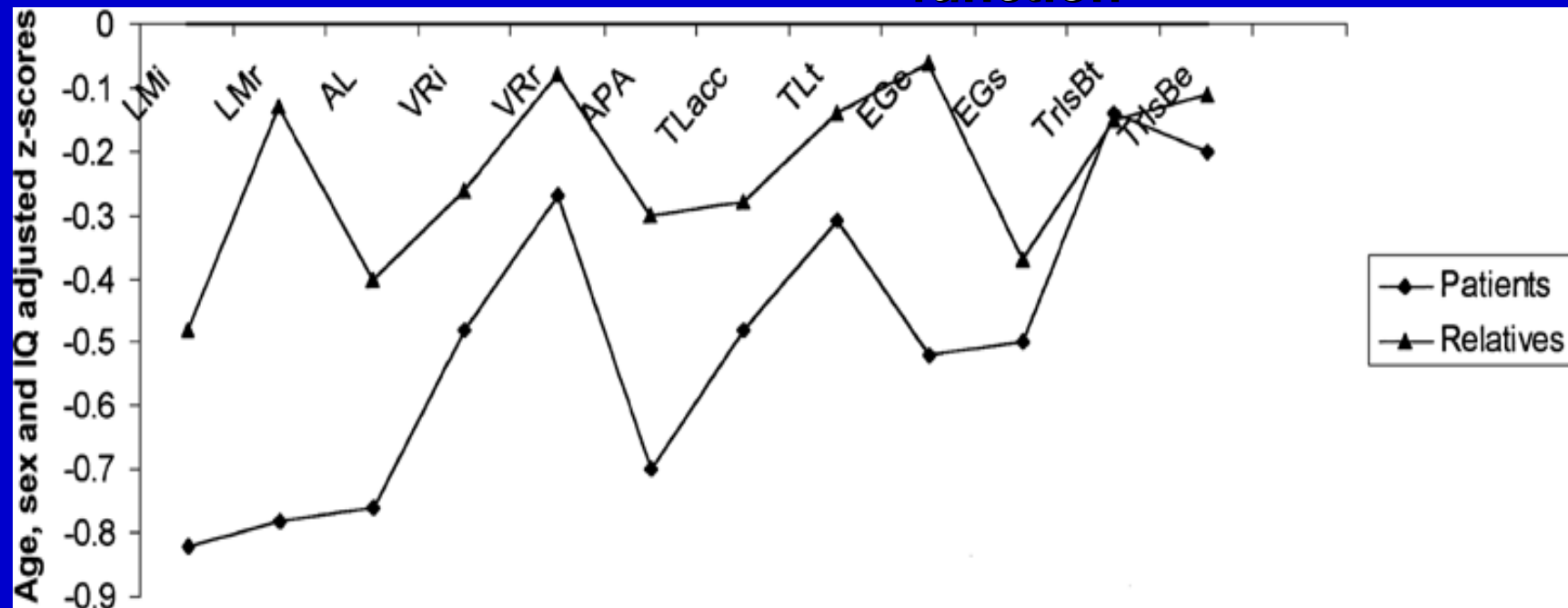


ΕΠΙΨΥ

Krabbendam et al 2001.

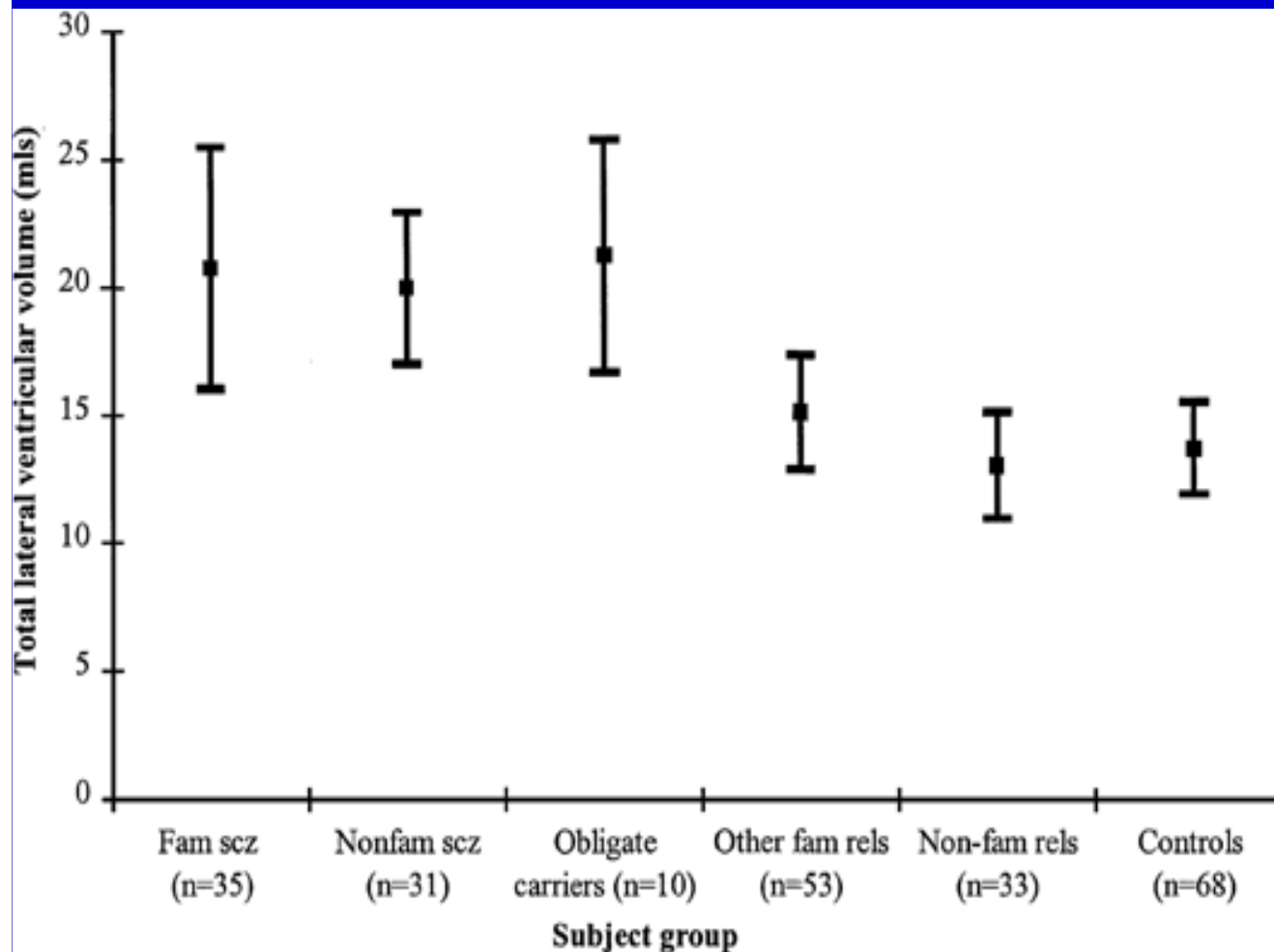
Τι κληρονομείται? Γνωστικά Ελλείμματα

- Impaired cognitive function

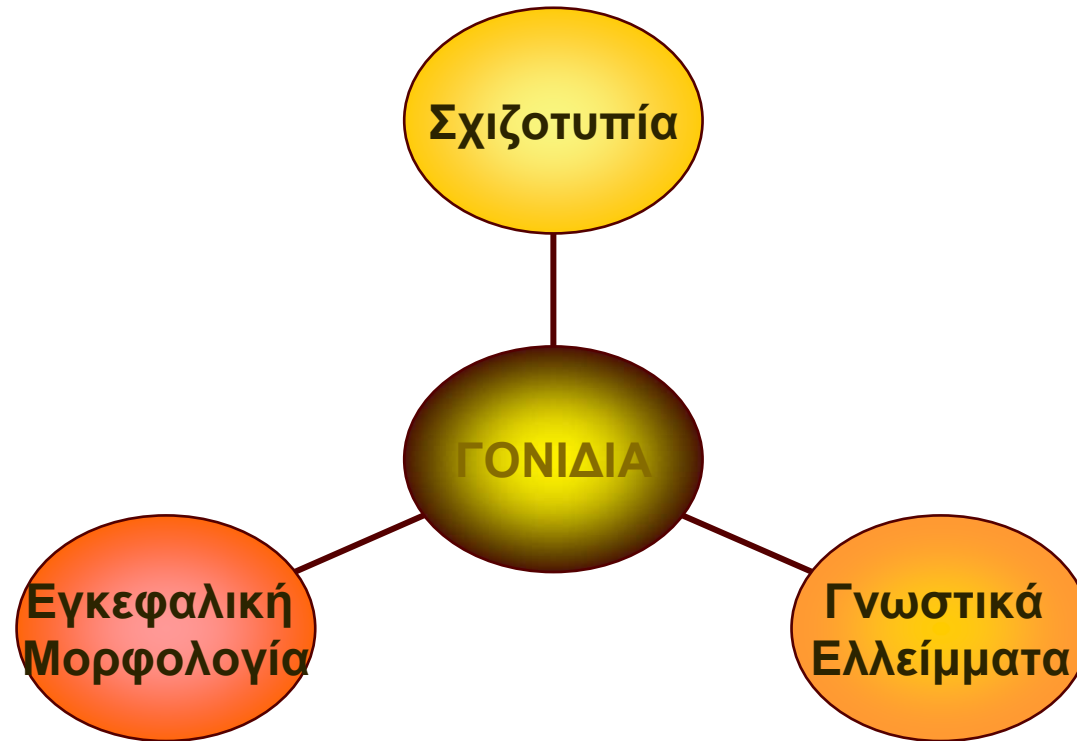


Γενετική μεταβίβαση: Ανώμαλη εγκεφαλική μορφολογία ;

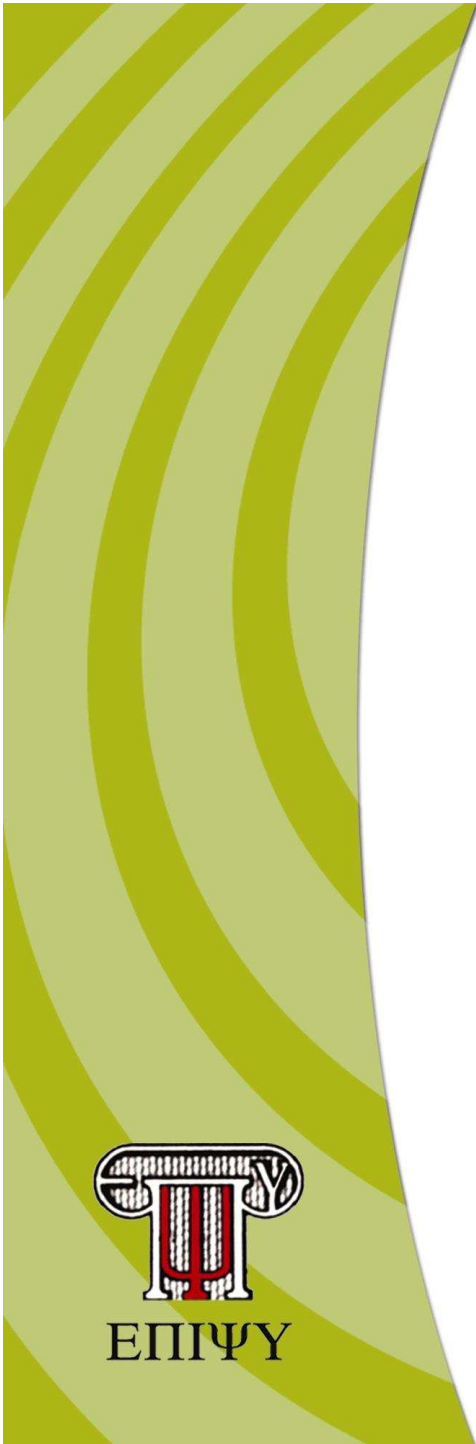
Brain structure abnormalities



Ενδοφαινότυποι Σχιζοφρένειας



ΕΠΙΨΥ





Infinium iSelect Custom
Genotyping BeadChip



ΕΠΙΨΥ

Επιβεβαιωμένη γενετική συσχέτιση

RGS4

DISC1

DTNBP1

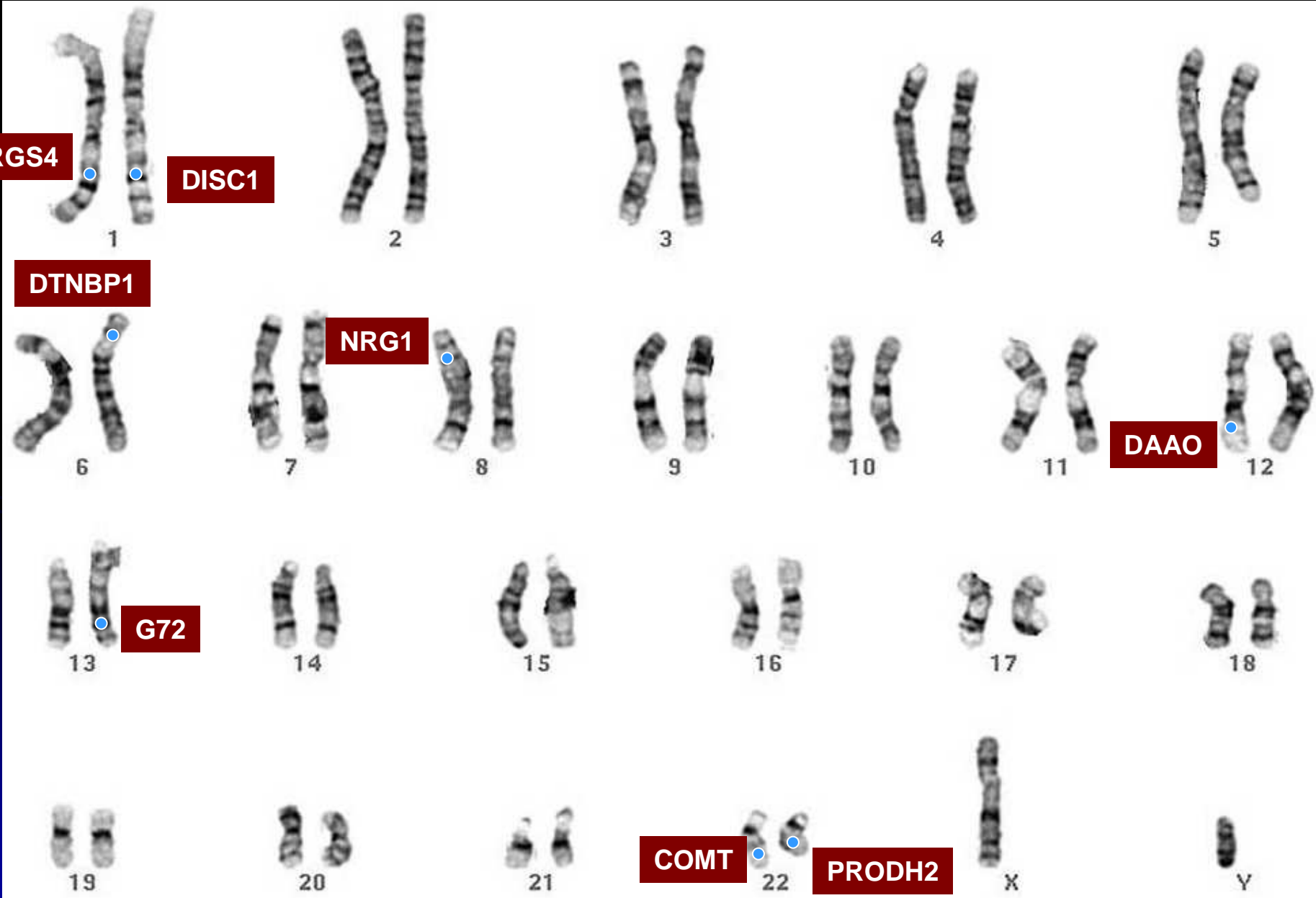
NRG1

DAAO

G72

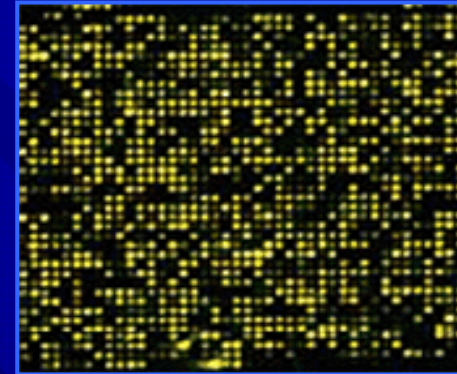
COMT

PRODH2

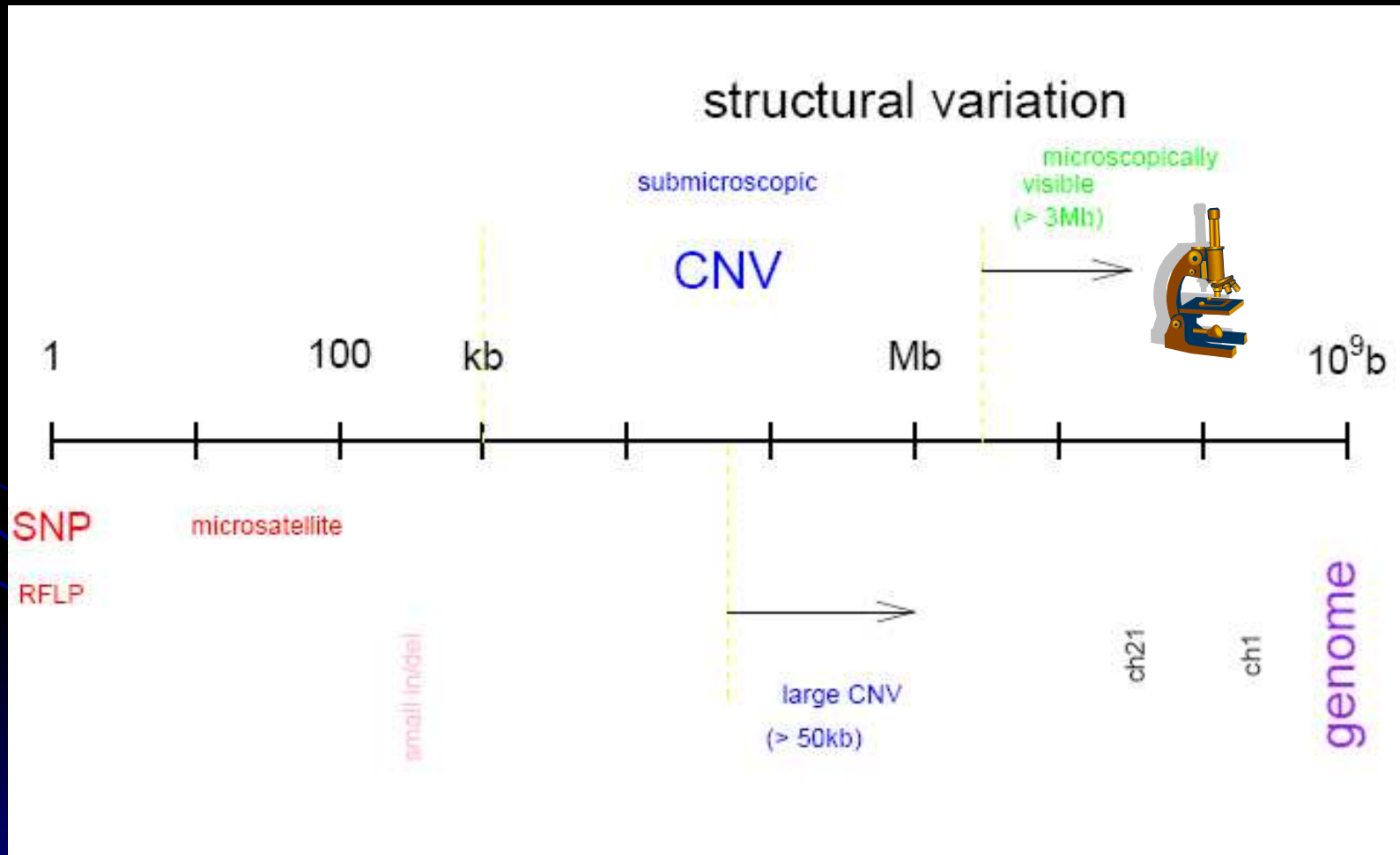


Robust Genomic Analysis

- At the heart of the concept of “personalized medicine”
- Massively parallel genotyping now is widely available
 - Delineation of the individual’s genome at ~1 million sites
 - for << \$500
- Affordable* complete sequencing of all 3 billion bases of the individual’s genome will likely be a reality within the next 1-3 years
 - For ~\$1,000



length scales of aberrations/variations/polymorphisms



Sebat et al. *Science* (Apr 20, 2007)

Strong Association of De Novo Copy Number Mutations with Autism

Jonathan Sebat,^{1*} B. Lakshmi,¹ Dheeraj Malhotra,^{1*} Jennifer Troge,^{1*} Christa Lese-Martin,² Tom Walsh,³ Boris Yamrom,¹ Seungtai Yoon,¹ Alex Krasnitz,¹ Jude Kendall,¹ Anthony Leotta,¹ Deepa Pai,¹ Ray Zhang,¹ Yoon-Ha Lee,¹ James Hicks,¹ Sarah J. Spence,⁴ Annette T. Lee,⁵ Kaija Puura,⁶ Terho Lehtimäki,⁷ David Ledbetter,² Peter K. Gregersen,⁵ Joel Bregman,⁸ James S. Sutcliffe,⁹ Vaidehi Jobanputra,¹⁰ Wendy Chung,¹⁰ Dorothy Warburton,¹⁰ Mary-Claire King,³ David Skuse,¹¹ Daniel H. Geschwind,¹² T. Conrad Gilliam,¹³ Kenny Ye,¹⁴ Michael Wigler^{1†}

We tested the hypothesis that de novo copy number variation (CNV) is associated with autism spectrum disorders (ASDs). We performed comparative genomic hybridization (CGH) on the genomic DNA of patients and unaffected subjects to detect copy number variants not present in their respective parents. Candidate genomic regions were validated by higher-resolution CGH, paternity testing, cytogenetics, fluorescence in situ hybridization, and microsatellite genotyping. Confirmed de novo CNVs were significantly associated with autism ($P = 0.0005$). Such CNVs were identified in 12 out of 118 (10%) of patients with sporadic autism, in 2 out of 77 (3%) of patients with an affected first-degree relative, and in 2 out of 196 (1%) of controls. Most de novo CNVs were smaller than microscopic resolution. Affected genomic regions were highly heterogeneous and included mutations of single genes. These findings establish de novo germline mutation as a more significant risk factor for ASD than previously recognized.

LETTERS

Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia

Hreinn Stefansson^{1*}, Dan Rujescu^{2*}, Sven Cichon^{3,4*}, Olli P. H. Pietiläinen⁵, Andres Ingason¹, Stacy Steinberg¹, Ragnheidur Fossdal¹, Engilbert Sigurdsson⁶, Thordur Sigmundsson⁶, Jacobine E. Buizer-Voskamp⁷, Thomas Hansen^{8,9}, Klaus D. Jakobsen^{8,9}, Pierandrea Muglia¹⁰, Clyde Francks¹⁰, Paul M. Matthews¹¹, Arnaldur Gylfason¹, Bjarni V. Halldorsson¹, Daniel Gudbjartsson¹, Thorgeir E. Thorgeirsson¹, Asgeir Sigurdsson¹, Adalbjorg Jonasdottir¹, Aslaug Jonasdottir¹, Asgeir Bjornsson¹, Sigurborg Mattiasdottir¹, Thorarinn Blondal¹, Magnus Haraldsson⁶, Brynja B. Magnusdottir⁶, Ina Giegling², Hans-Jürgen Möller², Annette Hartmann², Kevin V. Shianna¹², Dongliang Ge¹², Anna C. Need¹², Caroline Crombie¹³, Gillian Fraser¹³, Nicholas Walker¹⁴, Jouko Lonqvist¹⁵, Jaana Suvisaari¹⁵, Annamari Tuulio-Henriksson¹⁵, Tiina Paunio^{5,15}, Timi Touloupoulou¹⁶, Elvira Bramon¹⁶, Marta Di Forti¹⁶, Robin Murray¹⁶, Mirella Ruggeri¹⁷, Evangelos Vassos¹⁶, Sarah Tosato¹⁷, Muriel Walshe¹⁶, Tao Li^{16,18}, Catalina Vasilescu³, Thomas W. Mühleisen³, August G. Wang¹⁹, Henrik Ullum²⁰, Srdjan Djurovic^{21,22}, Ingrid Melle²², Jes Olesen²³, Lambertus A. Kiemeny²⁴, Barbara Franke²⁵, GROUP†, Chiara Sabatti²⁶, Nelson B. Freimer²⁷, Jeffrey R. Gulcher¹, Unnur Thorsteinsdottir¹, Augustine Kong¹, Ole A. Andreassen^{21,22}, Roel A. Ophoff^{7,27}, Alexander Georgi²⁸, Marcella Rietschel²⁸, Thomas Werge⁸, Hannes Petursson⁶, David B. Goldstein¹², Markus M. Nöthen^{3,4}, Leena Peltonen^{5,29,30}, David A. Collier^{16,18}, David St Clair¹³ & Kari Stefansson^{1,31}

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

nature

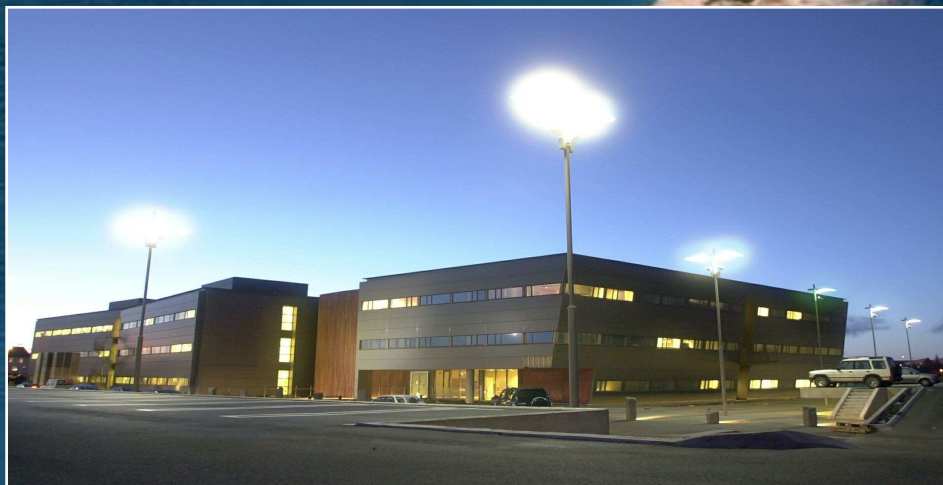
Nature (Sep 11, 2008)

LETTERS

Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia

The International Schizophrenia Consortium*

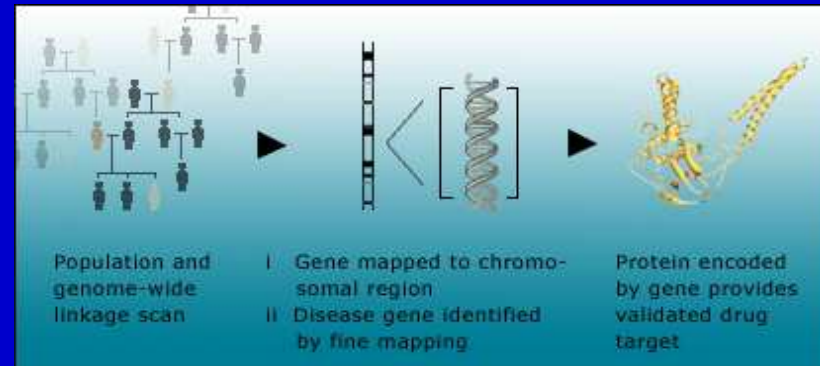
**Stefansson H et al. 2002
Neuregulin 1 & susceptibility to
schizophrenia.
Am J Human Genetics, 71:877-92**



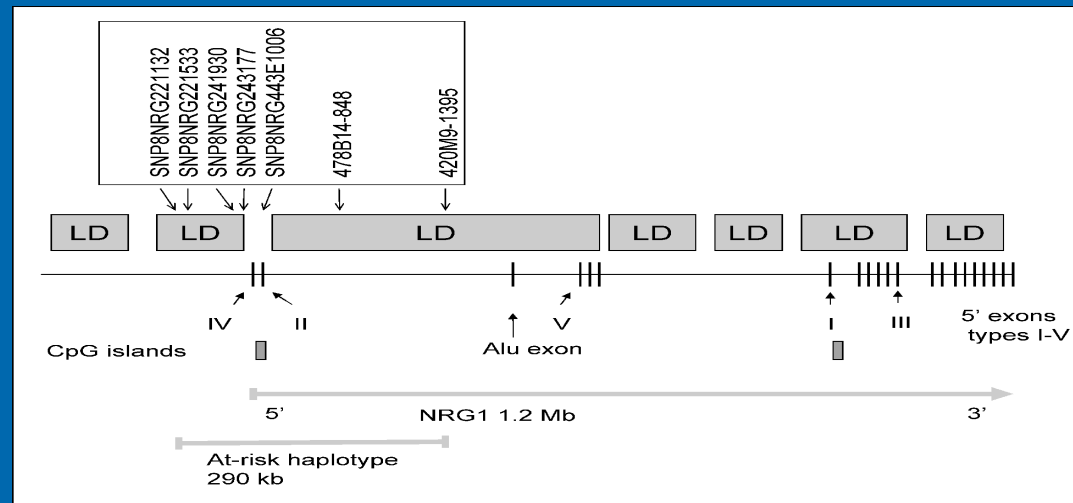
**Stefansson H et al. 2003
Association of neuregulin 1
with schizophrenia
confirmed in a
Scottish population.
Am J Human Genetics,
72:83-87**

DeCODE

- Μοναδική βάση δεδομένων που περιλαμβάνει την πλειονότητα των κατοίκων της Ισλανδίας
- DNA και οικογενειακό ιστορικό από 100,000 εθελοντές. Αναζητώντας υποψήφια γονίδια για 50 ασθένειες.
- Η μεγαλύτερη υπηρεσία γονοτύπησης στον κόσμο, ικανή για 30 εκατομμύρια γονοτυπίσεις τον μήνα, υποστηριζόμενη από την πυκνότερη και ακριβέστερη χαρτογράφηση γενετικών πολυμορφισμών.

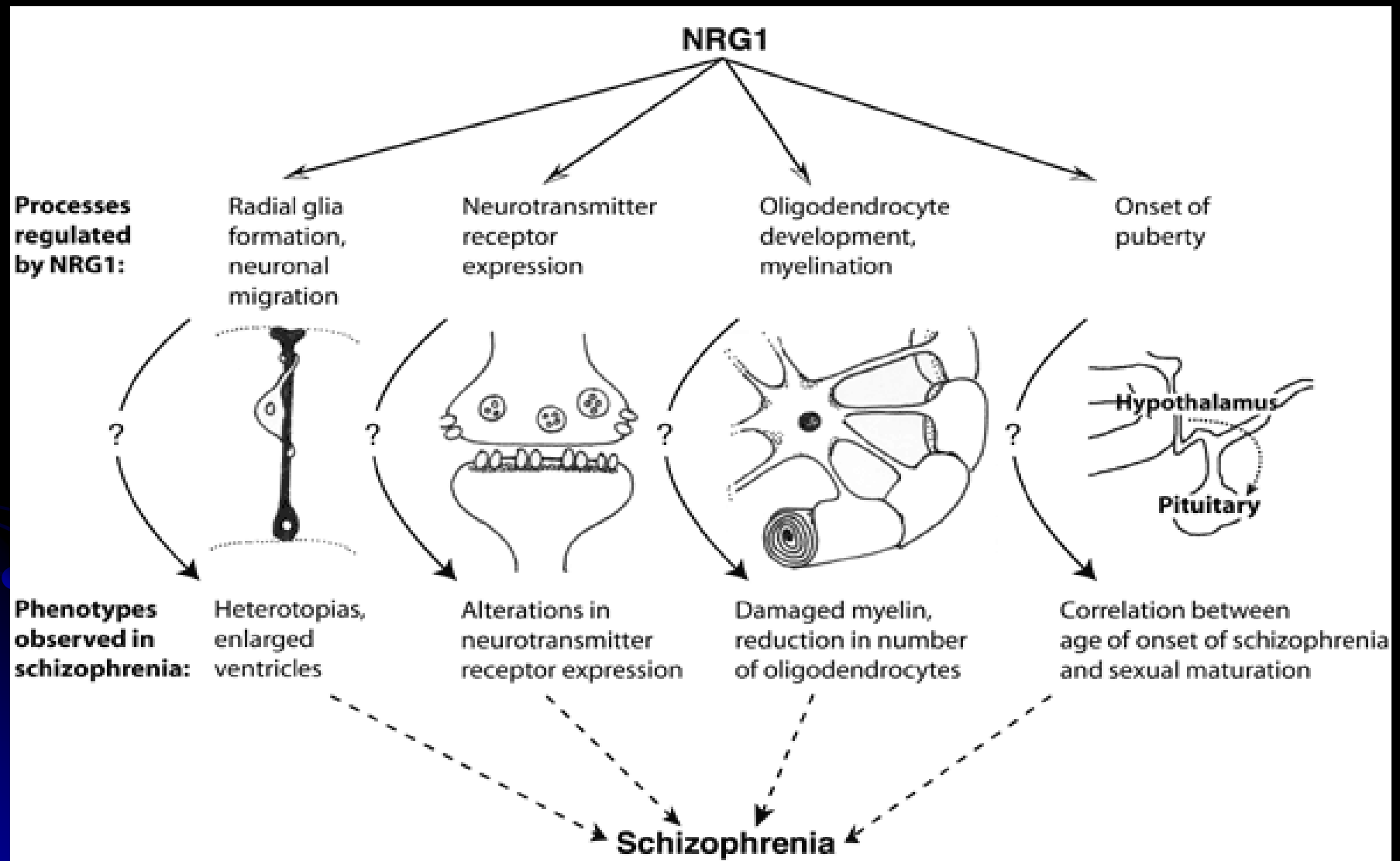


Neuregulin1 και Σχιζοφρένεια



- Πρώτη ανακοίνωση: Stefansson et al. 2002.
- Απλότυπος συχνότερος σε ασθενείς από την Ισλανδία, Σκωτία, Αγγλία και Κίνα (14.4% vs 7.6%)
- Παρεμβαίνει στην γλοιογένεση, με επίπτωση στη τοποθέτηση, μετανάστευση και σύνδεση νευρωνικών κυττάρων κατά την διάρκεια της πρώιμης ανάπτυξης του εγκεφάλου.
- Παρεμβαίνει στην έκφραση και λειτουργία των NMDA υποδοχέων

Επιπτώσεις από δυσλειτουργία Neuregulin-1



(Corfas et al 2004 *Nature Neuroscience* 7: 575)

Example(1): Autism

- Brain development disorder
- Age of diagnosis: 3
- Impairment in social interaction, in communication, restricted interests, repetitive behavior
- “autism spectrum disorder”: Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified
- Concordance rate in MZ twin: 70%/90%, in DZ twin: 5%/10%

Dysbindin και Σχιζοφρένεια

- Πρώτη στα Ψυχιατρικά χρονικά επιβεβαίωση με τεχνική γενετικής συσχέτισης (Straub et al 2002), μίας προηγούμενης μελέτης γενετικής σύνδεσης της Σχιζοφρένειας στην περιοχή 6p22.3
- Επιβεβαίωση από μελέτη γενετικής συσχέτισης στη Σουηδία 17.8 % vs 3.1% (OR = 6.75)
- Παρεμβαίνει στην νευρωνική επικοινωνία
- Αλληλοεπίδραση με μετασυναπτικές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την λειτουργία του NMDA υποδοχέα.

Dopaminergic imbalance in schizophrenia

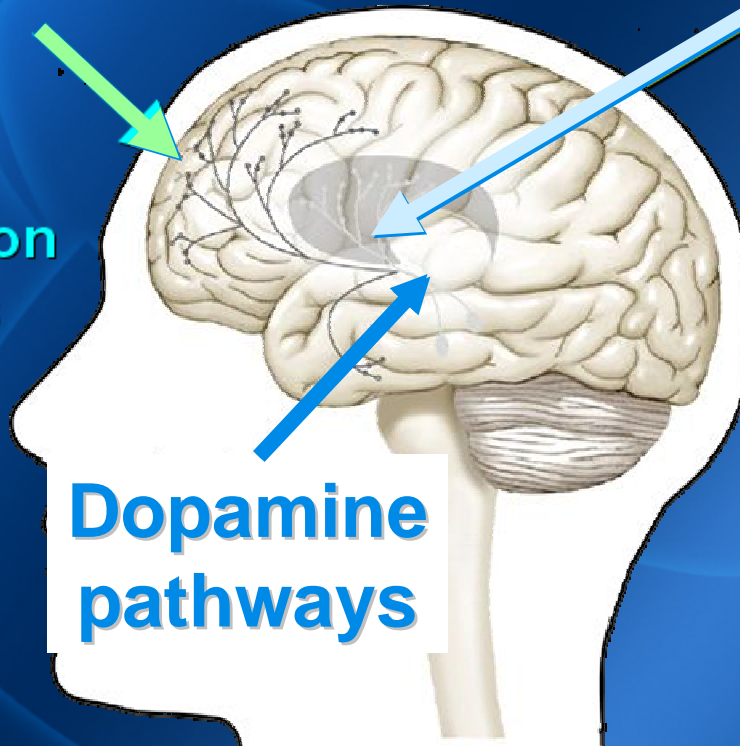
Deficit prefrontal
DA



Hypostimulation
D₁ receptors



Negative
symptoms
& cognitive
impairment



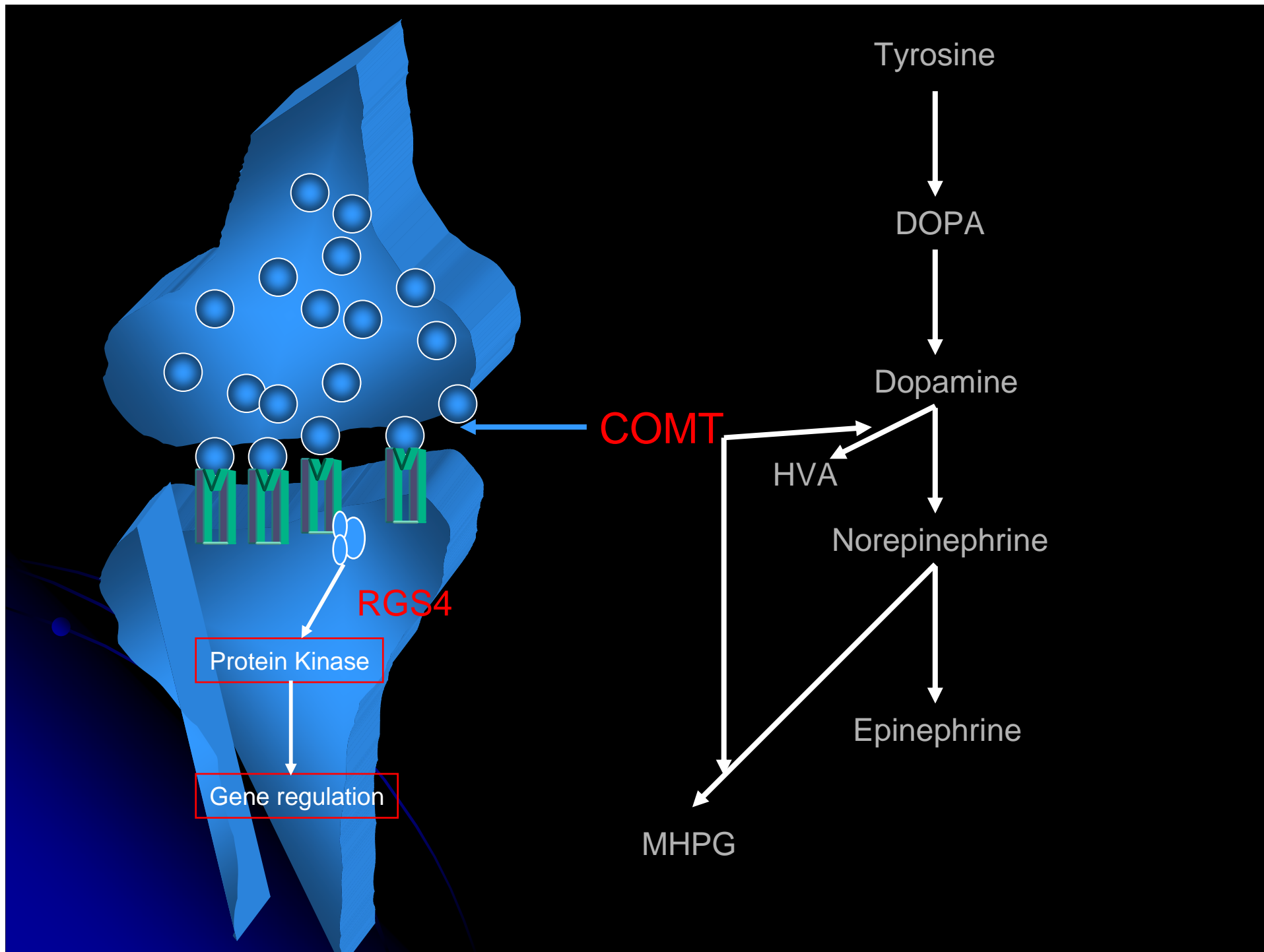
Excess subcortical
DA



Hyperstimulation
D₂ receptors

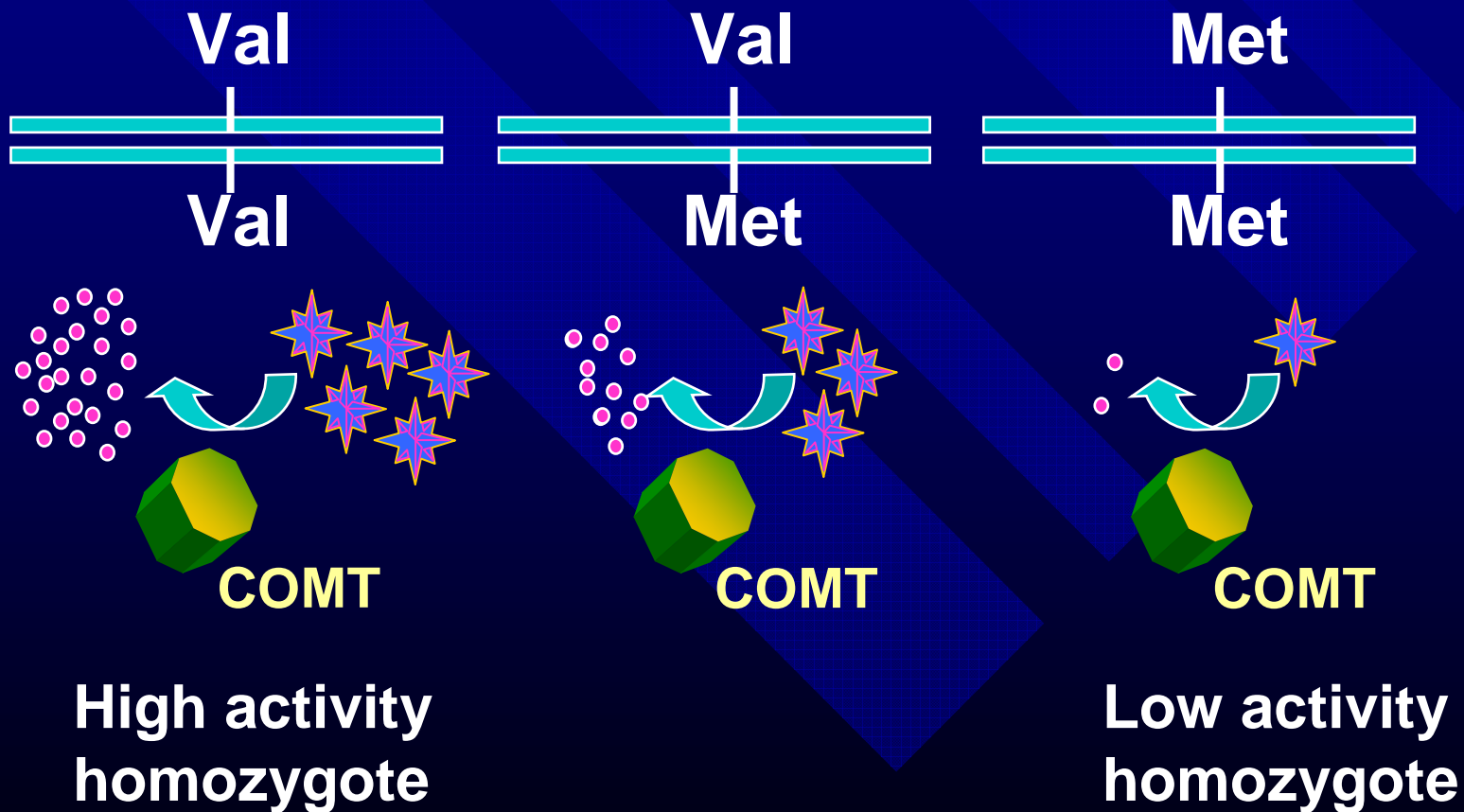


Positive
symptoms

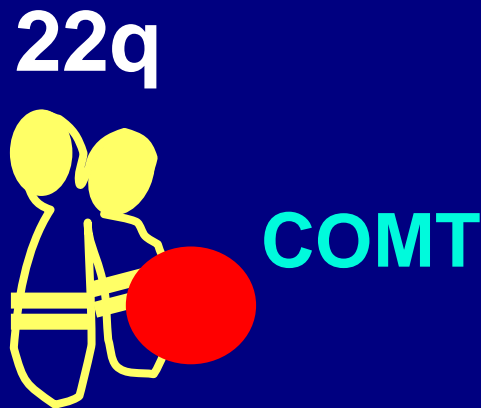




Functional polymorphism: COMT^{Val158Met}



Catechol-O-methyltransferase (COMT)

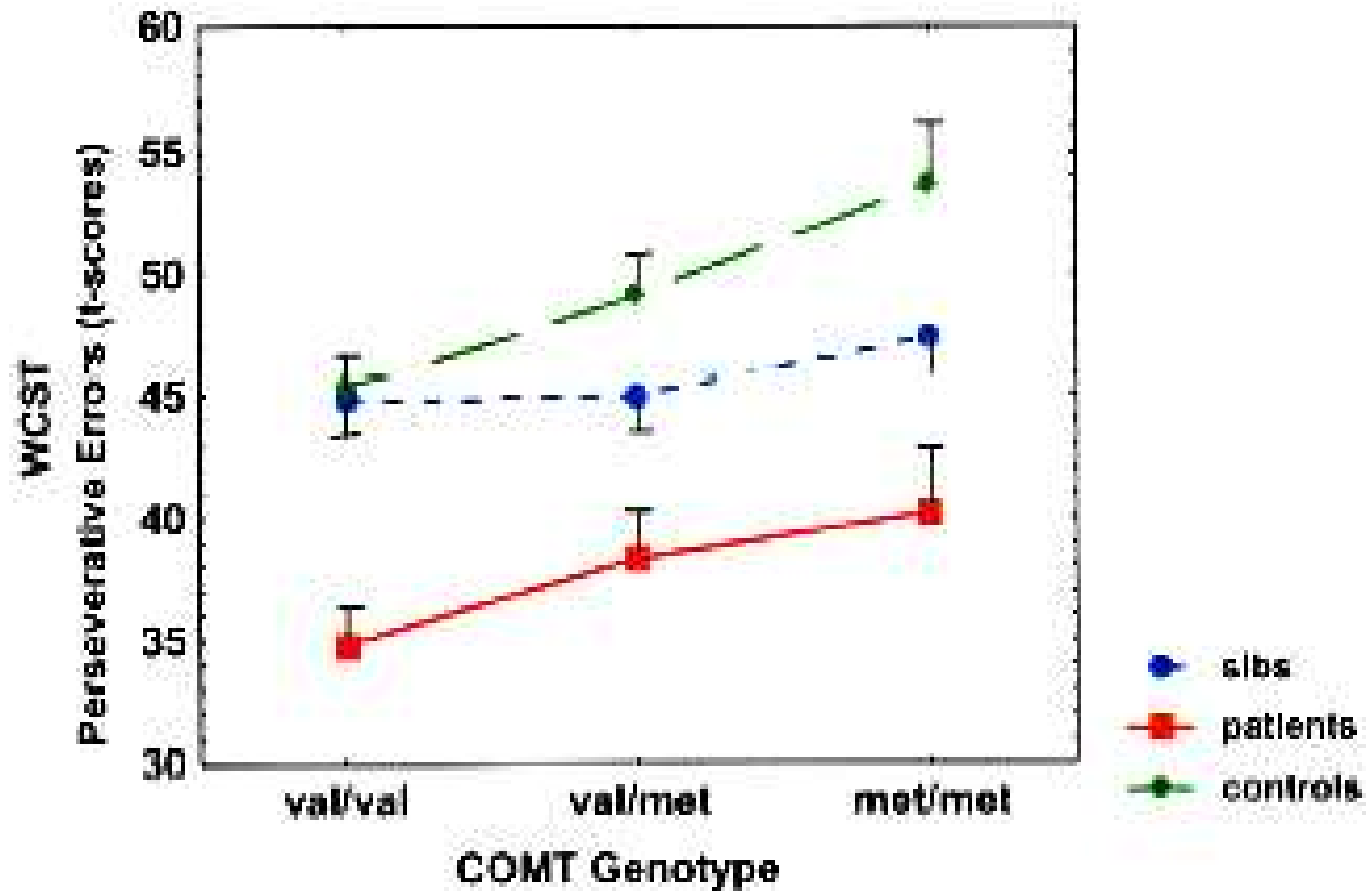


- Encodes a key enzyme that metabolises dopamine in frontal cortex
- Two alleles – val and met
- Val allele associated with poorer frontal function
- Some but not all studies show the val allele confers risk for schizophrenia

val = valine; met = methionine

Li et al 1996; Egan et al 2001

Επίπτωση του γονότυπου COMT val 158 met στην επίδοση γνωσιακών ικανοτήτων



Egan et al 2001

SPECIAL REPORT

TIME



Genetics THE FUTURE IS NOW

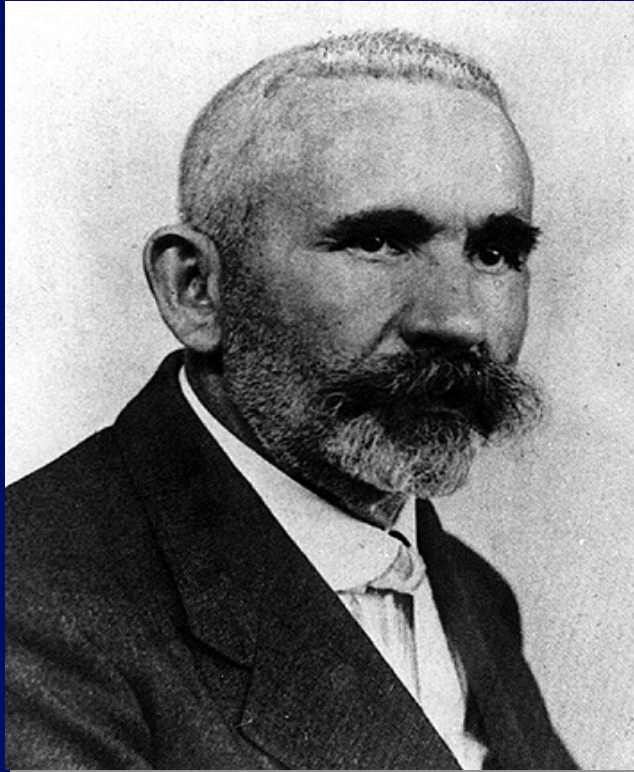
New breakthroughs can cure diseases and save lives,
but how much should nature be engineered?

Estimates of Heritability From Twin Studies

- Obesity
0.80
- Type 2 Diabetes
0.75
- Schizophrenia
0.65
- Hypertension
0.55
- Alcoholism
0.55
- Cirrhosis
0.50

We now have the ability to analyze the genome and define individual variation

Emil Kraepelin, 1896, splits psychosis.



- “crystallized dementia praecox and manic-depressive illness from an amorphous mass of madness” (Brockington & Leff, 1979).
- Organic
- Functional
 - Dementia Praecox
 - Manic-depressive insanity

Estimates of Heritability From Twin Studies

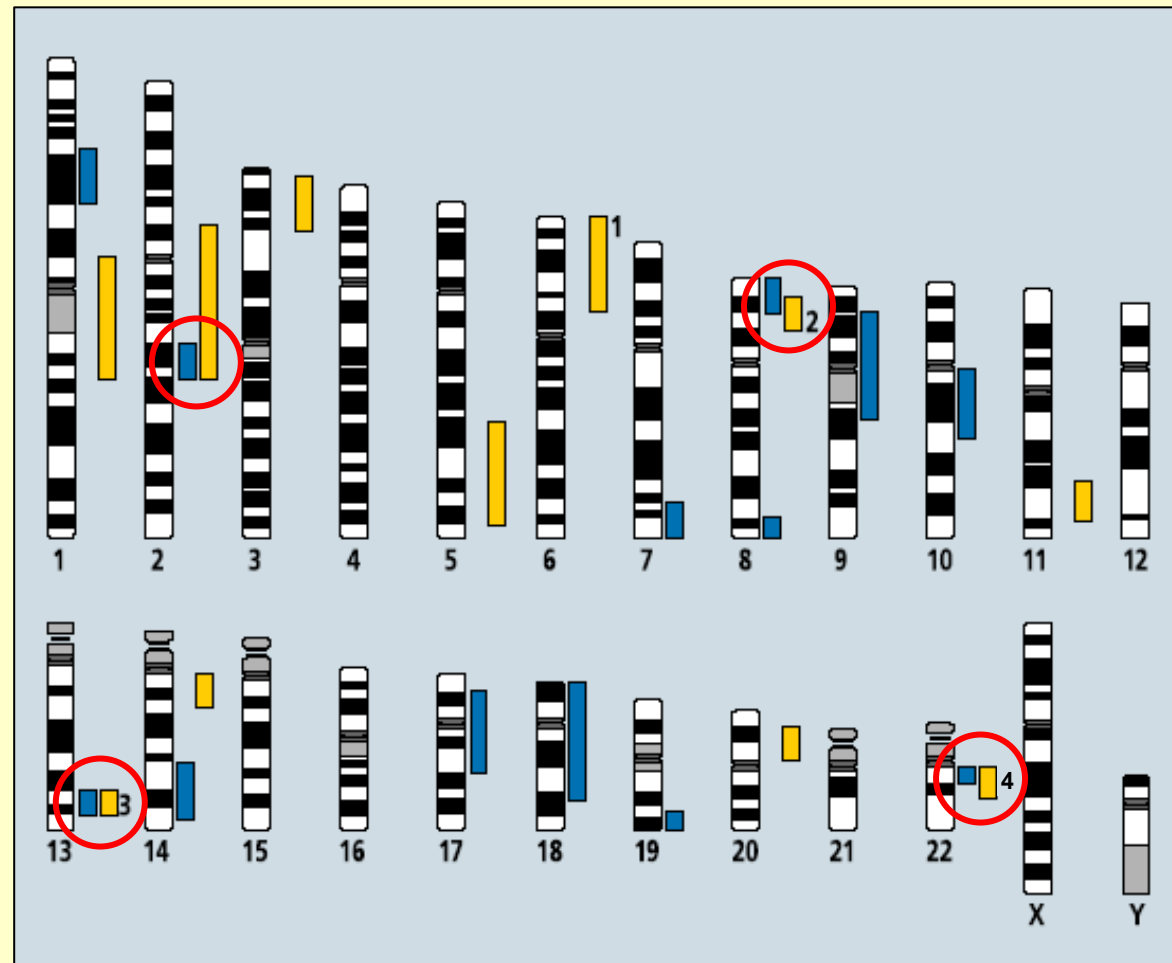
• Obesity		0.80
• Type 2 Diabetes	0.75	
• Schizophrenia		0.65
• Hypertension		0.55
• Alcoholism	0.55	
• Cirrhosis		0.50
• Atherosclerosis	0.40	
• Breast Cancer		0.35
• Type 1 Diabetes	0.25	

We now have the ability to analyze the genome and define individual variation

Illustration of the chromosomal regions with positive indications of linkage in schizophrenic and bipolar-affective disorders

- Schizophrenia
- Bipolar disorder

- 1 = Dysbindin gene
- 2 = Neuregulin1 gene
- 3 = G72/G30 locus
- 4 = COMT gene



Human Genotyping: Major Technology Advances



SNPs per assay

1997	1	
		1998: POC 500-plex
2001	10	
2002	1,000	
2004	50,000	
2006	500,000	
2007	1,000,000	

Slide from Eric Lander

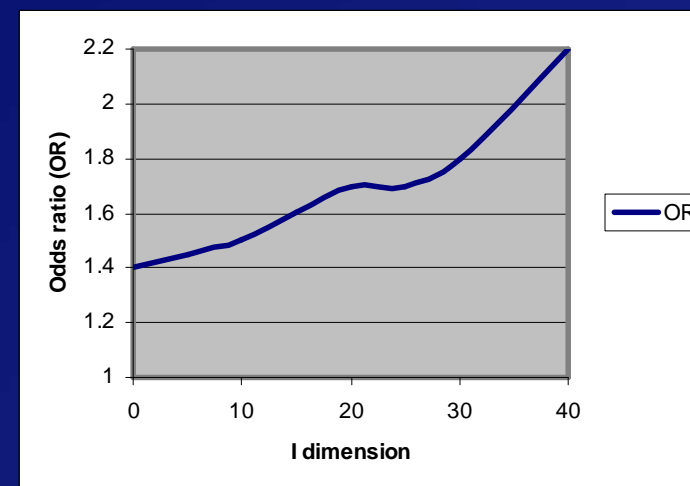
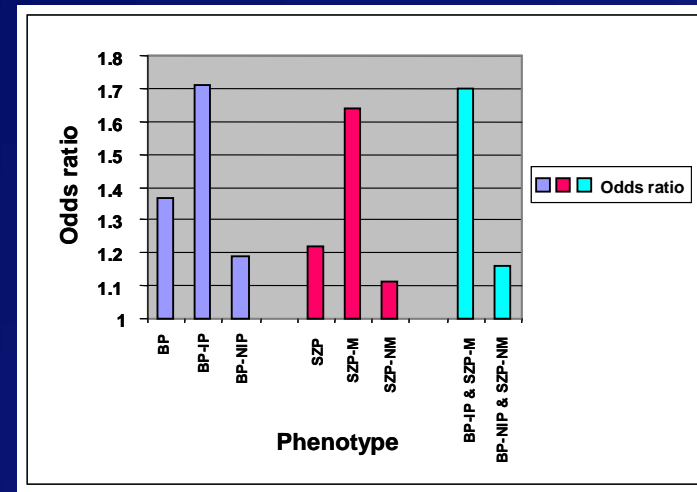
Robust Genomic Analysis

- At the heart of the concept of “personalized medicine”
- Massively parallel genotyping now is widely available
 - Delineation of the individual’s genome at ~1 million sites
 - for << \$500
- Affordable* complete sequencing of all 3 billion bases of the individual’s genome will likely be a reality within the next 1-3 years
 - For ~\$1,000



Studying candidate genes across the Kraepelinian divide: Neuregulin.

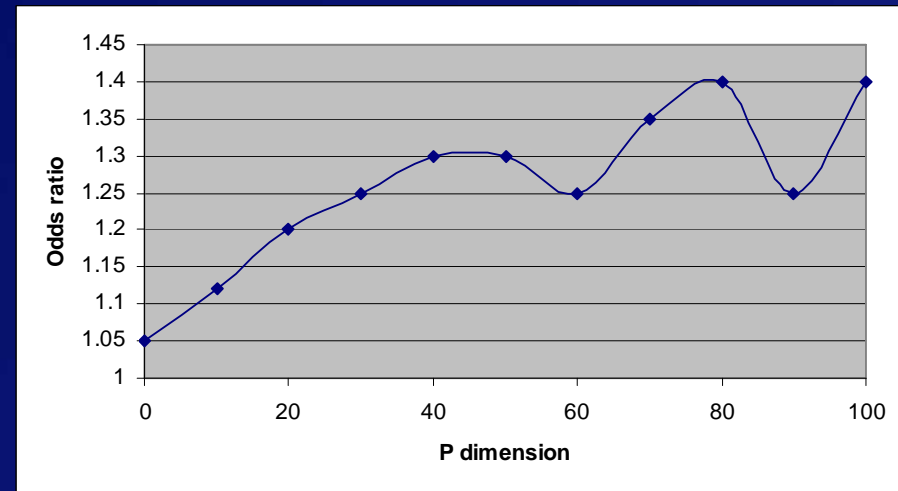
- NRG1 HAP_{ICE} confers risk to illness with both schizophrenia and mood features.
- Effect size of NRG1 HAP_{ICE} increases with preponderance of mood-incongruent psychotic symptoms (sign test $p=0.002$).



Green et al, Archives of General Psychiatry, 2005.

Studying candidate genes across the Kraepelinian divide: Dysbindin.

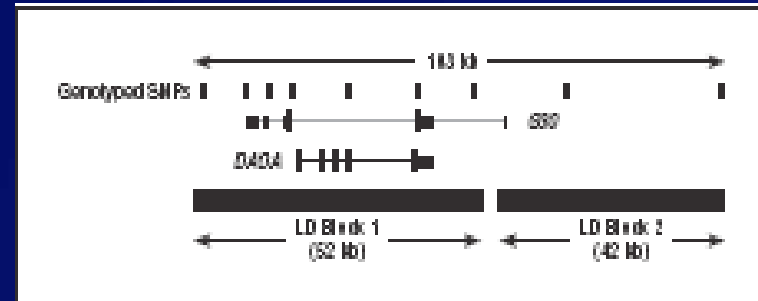
- No association between BP and the Cardiff haplotype in *DTNBP1*.
- Suggestive evidence for association with BP with predominant psychosis.



Upward trend: $p = 0.014$

Raybould et al, Biological Psychiatry, 57: 696-701, 2005.

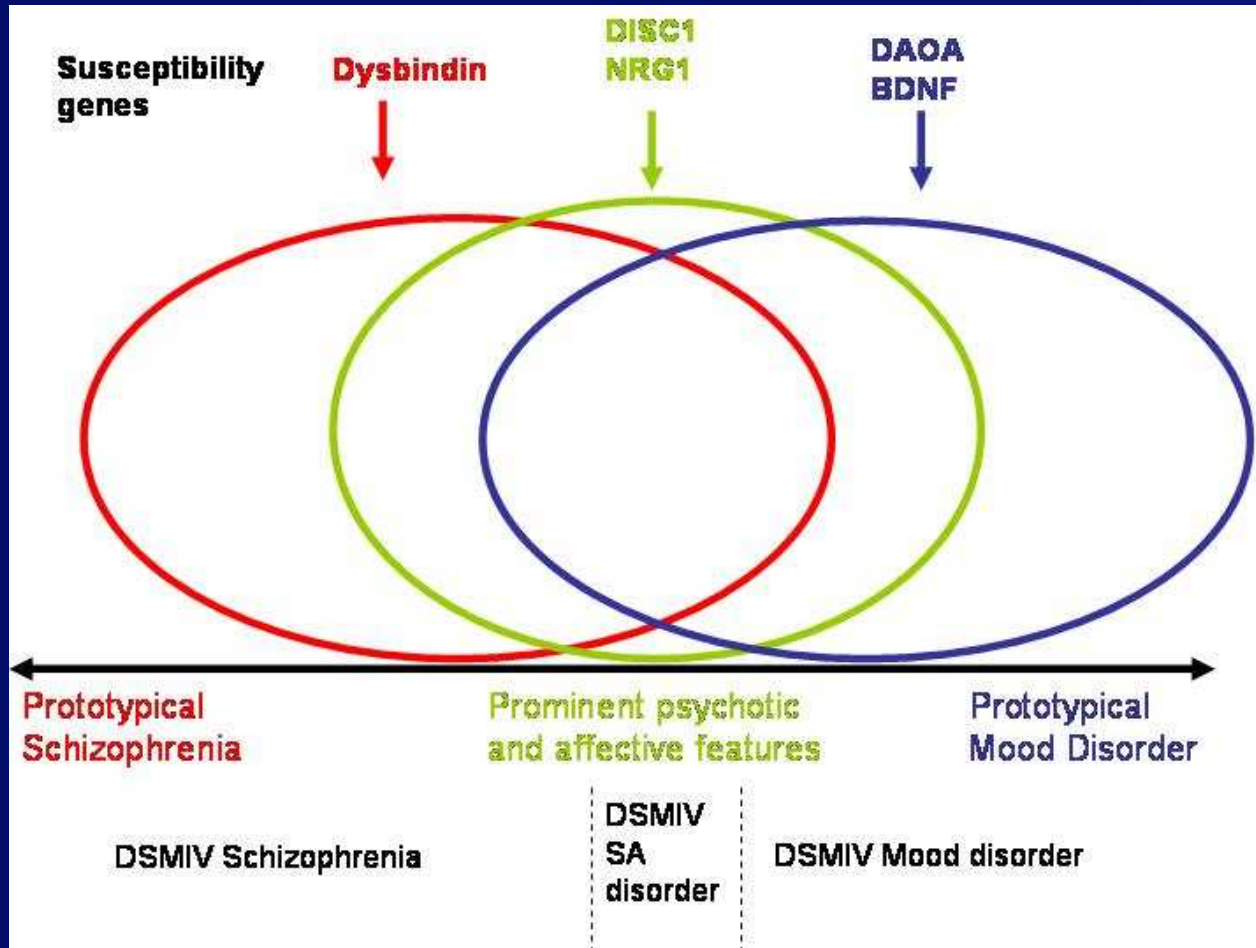
DAOA (G72) in schizophrenia and bipolar disorder



- Significant whole gene association in BP (n=706, p=0.045) but not SZ (n=709) vs controls (n=1416).
- Significant whole gene association in “Mood” (n= 1153, p=0.0086) and in schizophrenia-mood (n=112, p=0.02) but not psychosis (n=818).
- *DAOA* is probably a susceptibility locus for mood disorder rather than schizophrenia *per se*.
- Extent to which association seen in schizophrenia depends upon clinical characteristics of sample.

(Williams et al Archives of General Psychiatry, 2006).

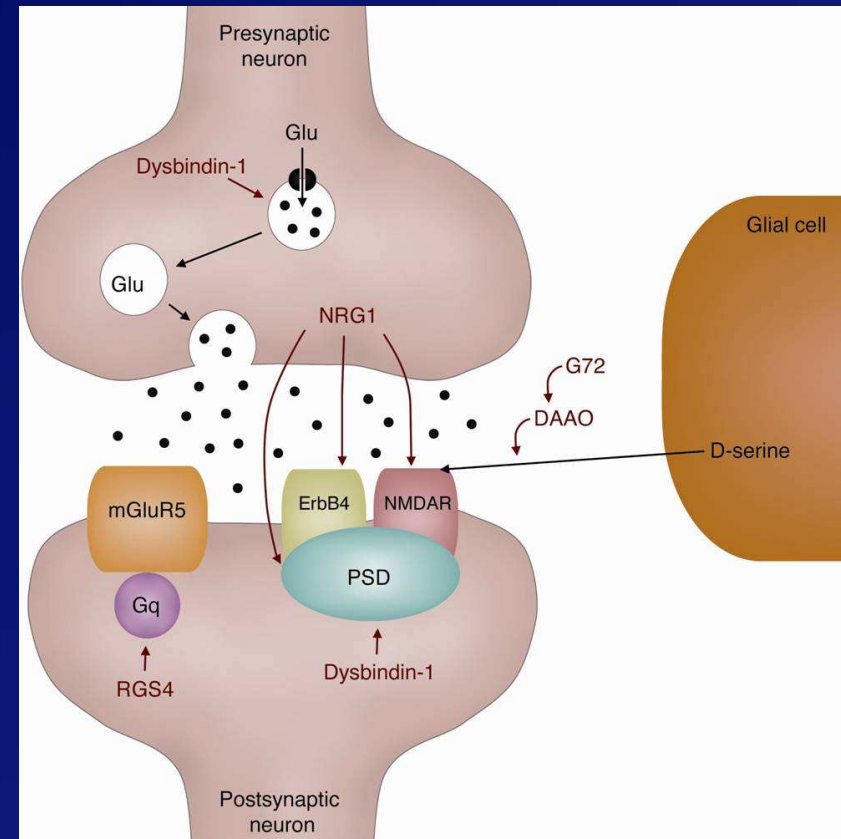
Using genetics to dissect psychosis

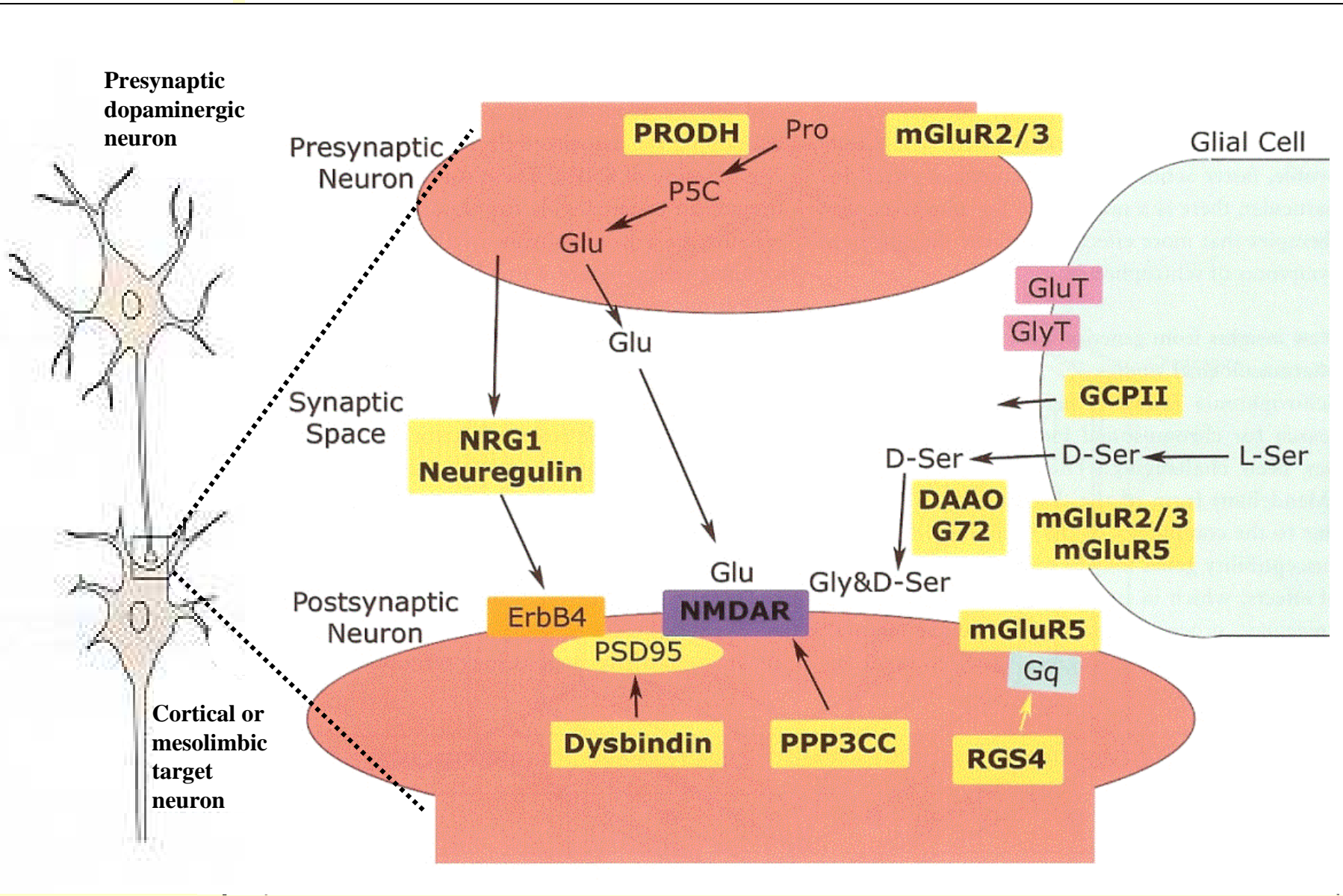


Craddock, O'Donovan and Owen, Schizophrenia Bulletin, 2006.

Do genetic findings in psychosis point to a common mechanism?

- The genes most clearly implicated (*NRG1*, *DTNBP1*, *G72*) all code for proteins that potentially impact, directly or indirectly, on the function of glutamate synapses.
Harrison and Owen, Lancet, 2003.
- But caution required!
 - proteins implicated poorly understood
 - multiple processes implicated for *NRG1* and *DTNBP1*





1.000.000 snps per person !



AFFYMETRIX
GeneChip[®]
Genome-Wide Human
SNP Array 6.0

Introducing the Genome-Wide
SNP ARRAY 6.0

PN 01010
US # 00010
For Research Use Only

The image shows a vertical GeneChip SNP Array 6.0 chip on the left, with the Affymetrix logo and product name. To the right, a blue banner contains the text 'Introducing the Genome-Wide SNP ARRAY 6.0'. The background of the banner is white, and the overall slide background is blue.

(Ireland, €1) 70p

Thursday 7 June 2007
www.independent.co.uk
• 15,800 • A4

THE INDEPENDENT

Tracey Emin

Exclusive: How I created the show of my life

PLUS YOUR CHANCE TO OWN A LIMITED-EDITION ARTWORK IN EXTRA



Bipolar disorder

Also known as manic depression, it affects 100 million people around the world

Coronary heart disease

The most frequent cause of death in Britain, with 100,000 victims every year. By 2020, it will be the biggest killer in the world

Hypertension

High blood pressure affects 16 million people in Britain. Can lead to stroke, heart disease and kidney failure

Rheumatoid arthritis

Nearly 400,000 people in Britain are afflicted with this auto-immune disease of the joints

Type 1 diabetes

Diabetic condition in which sufferers have to inject insulin. Affects 350,000 people in UK

Crohn's disease

Up to 60,000 people are affected by this debilitating bowel condition which can cause distress and pain for a lifetime

Type 2 diabetes

Almost 2 million Britons are affected by this late-onset disease, which is linked with the growing obesity epidemic



THE GENETIC REVOLUTION

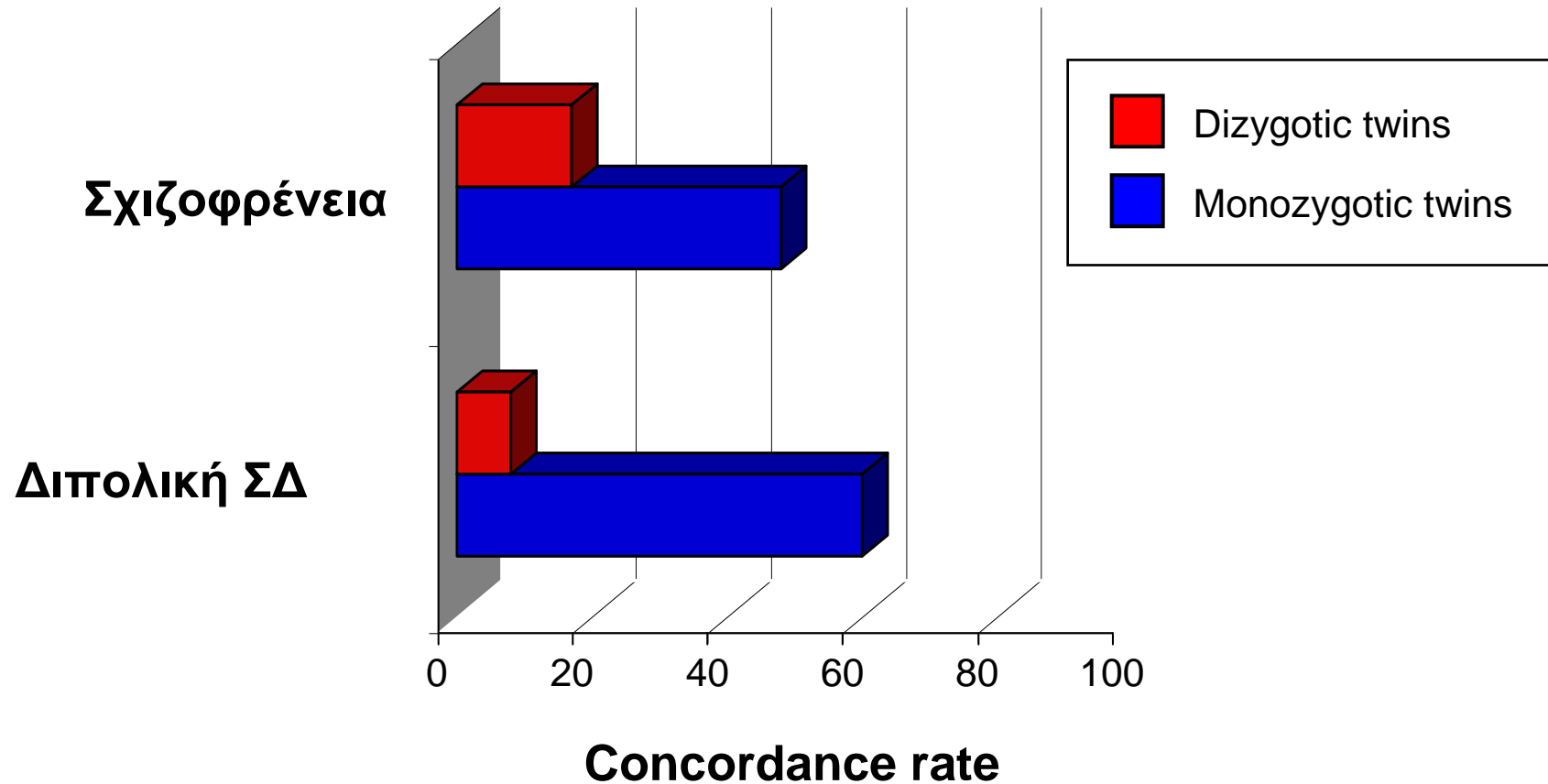
DISCOVERY OF GENES RESPONSIBLE FOR SEVEN OF THE MOST COMMON ILLNESSES OFFERS HOPE TO MILLIONS OF SUFFERERS

FULL STORY, PAGE 2

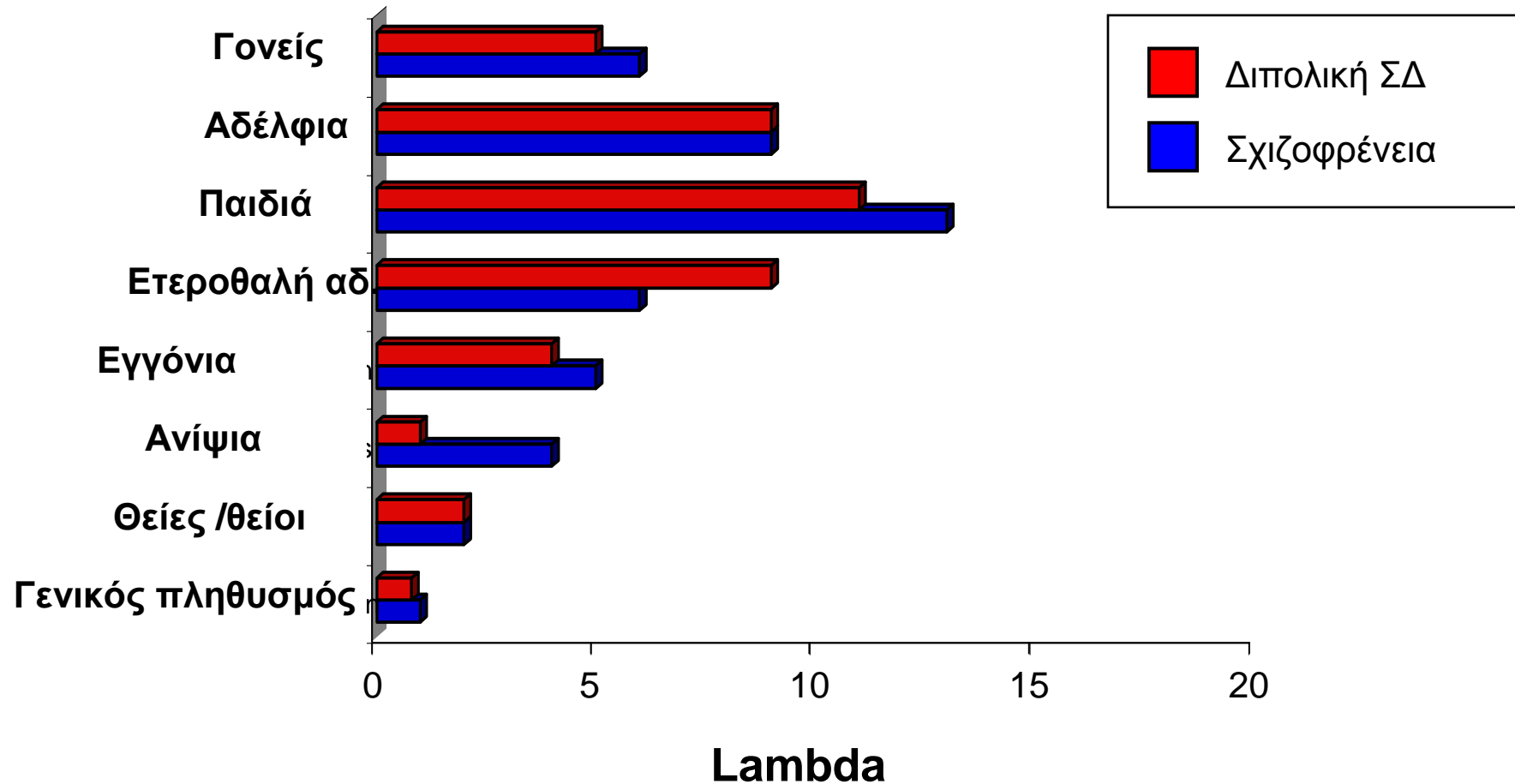


ΕΠΙΨΥ

Μελέτες διδύμων συνηγορούν για ισχυρή γενετική προδιάθεση

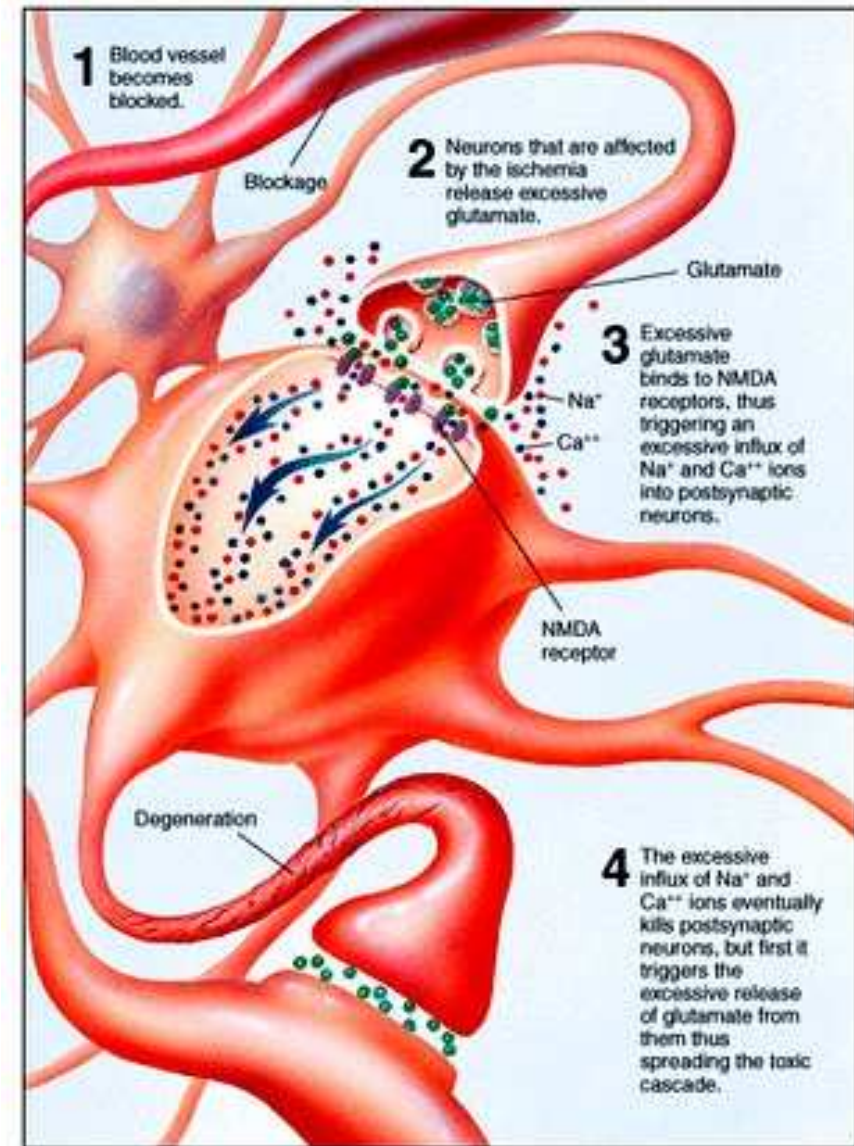


Οι οικογένειες ασθενών έχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης

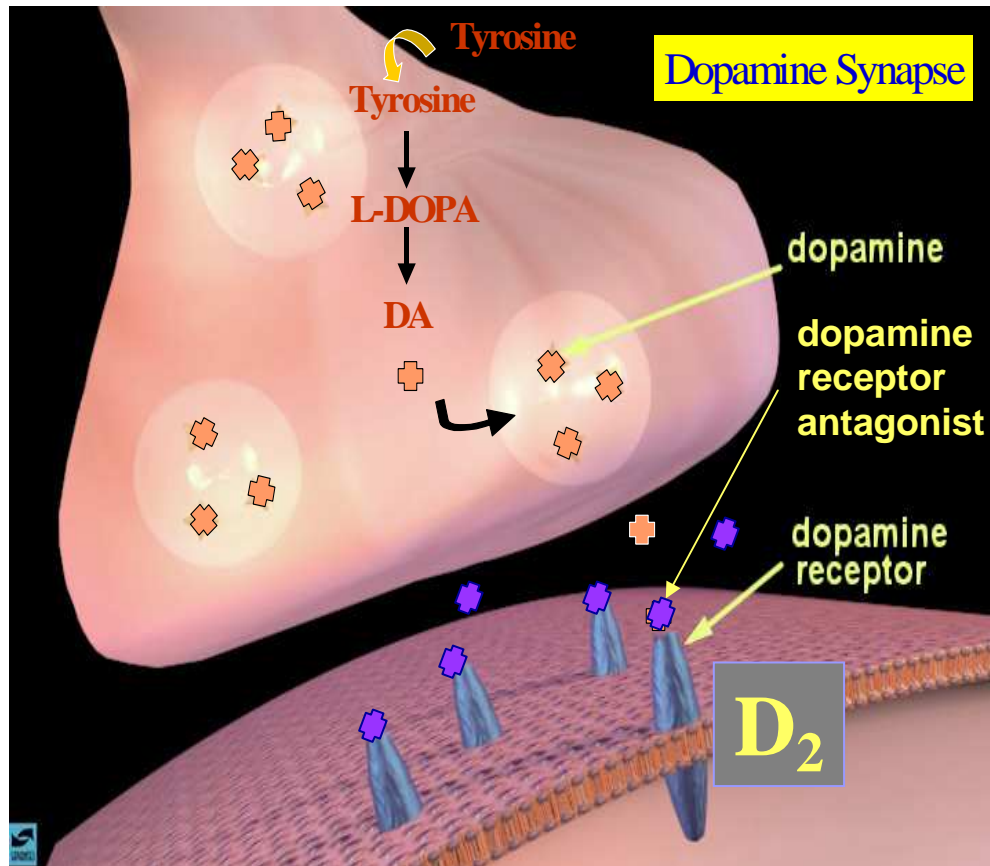


Glutamate as an excitotoxin

- High levels of glutamate, NMDA or AMPA kill neurons
- Glutamate levels rise following stroke
- Glutamate receptor antagonists reduce brain damage following experimental stroke



Ντοπαμίνη(DA) – Σχιζοφρένεια (ΣΧ)



- Είναι προϋπόθεση ο αποκλεισμός DA₂ υποδοχέων ?
- Ποιοί παράγοντες καθορίζουν την “ατυπία” αντιψυχωσικού ?

PAST INVESTMENTS IN BASIC RESEARCH

Basic neuroscience

- Mental illness is a biological brain disease
- Medicines in development based on basic neuroscience research



Human genetics

- A new era has dawned for understanding complex human genetic diseases
- Fostering new approaches to treatment and diagnosis
 - Example from autism spectrum disorder

How can we come to understand the underlying molecular causes of schizophrenia and bipolar illness?

The single largest risk is the sequence of a patient's genes



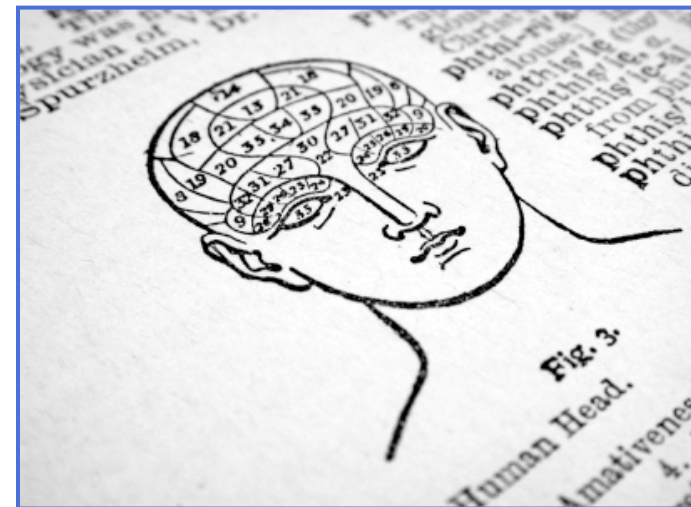
NEW TECHNOLOGIES FOR GENETICS

- High-throughput DNA sequencing: ability to sequence all genes in 1000 patient samples and 1000 controls
- More detailed map of the human genome
- Next 2–5 years **WILL** see this technology



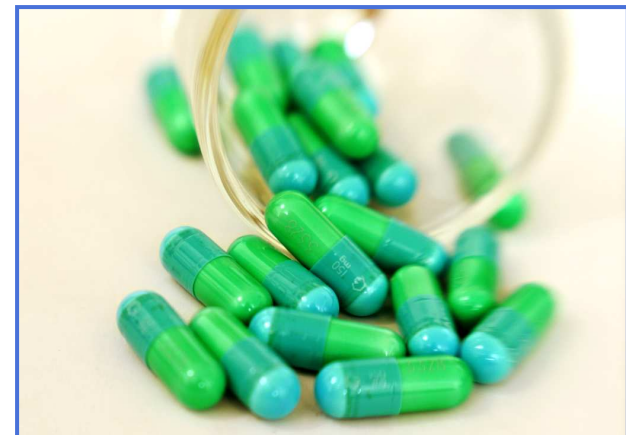
IMPORTANT REALIZATION

- Science's ability to unravel the underlying causes of severe mental illness is upon us
- Technologies are rapidly progressing
- What is limiting? **Not the intellectual approach**
- For the first time in the history of the field there is a way forward that can lead to **significant improvements** in diagnosis and therapy



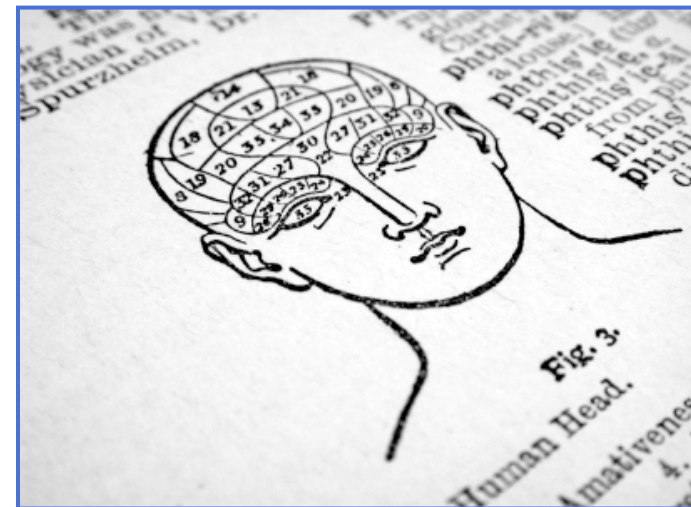
GENETIC DISCOVERY TO TREATMENT

- Many examples of discovering genetic predispositions to disease and translating the discoveries into important, new treatments
- As technology for discovering genes for disease have evolved, technologies for translating the discoveries into treatments have also evolved



IMPORTANT REALIZATION

- Science's ability to unravel the underlying causes of severe mental illness is upon us
- Technologies are rapidly progressing
- What is limiting? **Not the intellectual approach**
- For the first time in the history of the field there is a way forward that can lead to **significant improvements** in diagnosis and therapy



Possible new drugs in development

- Glu 2,3 agonist
- D-cycloserine
- Desmethyl clozaril
- M1 allosteric agonists
- Gaba alpha 2,3 agonists
- PDE-10 inhibitors
- Alpha-7 nicotinic agonists



New approaches to therapy

Drug mechanism

mGlu2,3 agonist

Desmethyl clozaril

Alpha-7 nicotinic
receptor agonist

Gaba alpha 2,3 agonist

Stage of research

Expanded human trials

Human trials

Human trials

Early human trials

New approaches to therapy

Drug mechanism

D-cycloserine: novel regimen,
use with psychotherapy

Phosphodiesterase 10
inhibitors

Stage of research

Proven in acrophobia,
anxiety

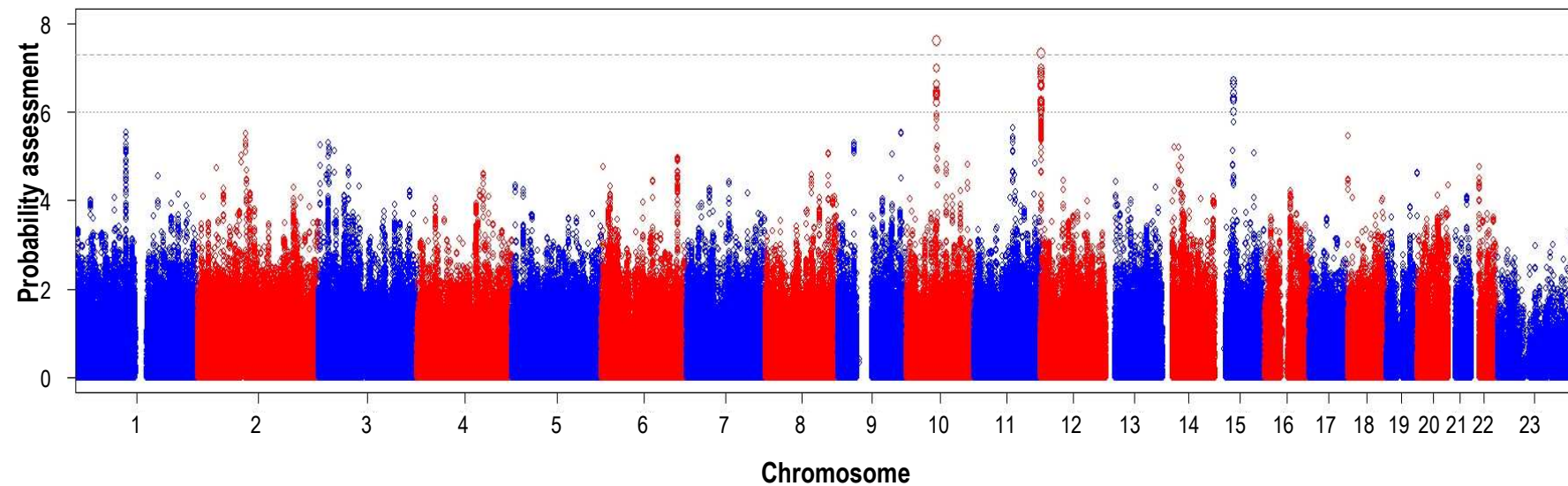
Animal research,
excellent results

Whole-genome study of 4400 bipolar cases

Statistical assessment of gene findings

Cases 4434

Controls 6214



Manuel Ferreira, Yan Meng

Ten Leading Causes of Years Lost to Disability (YLD) – Worldwide, Year 2000 Estimate – Persons Aged 15-44 Years

Rank	Disease or Injury
1.	Unipolar Depression
2.	Alcohol use disorders
3.	Schizophrenia
4.	Iron-deficiency anemia
5.	Bipolar disorder
6.	Hearing loss, adult onset
7.	HIV/AIDS
8.	Chronic obstructive pulmonary disease
9.	Osteoarthritis
10.	Road traffic accidents

Neuropsychiatric conditions are highlighted
World Health Organization, 2001

Σχιζοφρένεια - Αίτια

Κληρονομικότητα

<u>Πληθυσμός</u>	<u>Συχνότητα</u>
Γενικός Πληθυσμός	1%
Αδέλφια σχιζοφρενών	8%
Παιδιά με ένα σχιζοφρενή γονέα	12%
Ετεροζυγώτες δίδυμοι σχιζοφρενούς	12%
Παιδιά με δύο σχιζοφρενεείς γονείς	40%
Ομοζυγώτες δίδυμοι σχιζοφρενούς	48%

ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΉ ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

**‘Η αιτιπαθογένεια της Σχιζοφρένειας
οφείλεται σε ελλειμματική ανάπτυξη και
νευρωνική δικτύωση του υπό
ωρίμανση εγκεφάλου.’**

Murray et al. 1985, Weinberger et al. 1987

Γενετική Ευαλωσιμότητα (π.χ. Neuregulin, Dysbindin, DISC1)

Περιβάλλον Γέννησης

- Περιγεννητικές επιπλοκές
- Ιογενής έκθεση
- Στρές και κακή διατροφή μητέρας

Περιβάλλον Ανάπτυξης

- Ανατροφή
- Κακοποίηση
- Τραύμα

Περιβάλλον Ενηλικίωσης

- Κατάχρηση ουσιών
- Μετανάστευση
- Αστικοποίηση

• Κοινωνικός αποκλεισμός
Ψυχοπαισιτικά γεγονότα



ΕΠΙΨΥ



• Η ευαλωσιμότητα προς ψύχωση υποδηλώνεται από δείκτες που απηχούν ανωμαλία ή καθυστέρηση στην νευροανάπτυξη

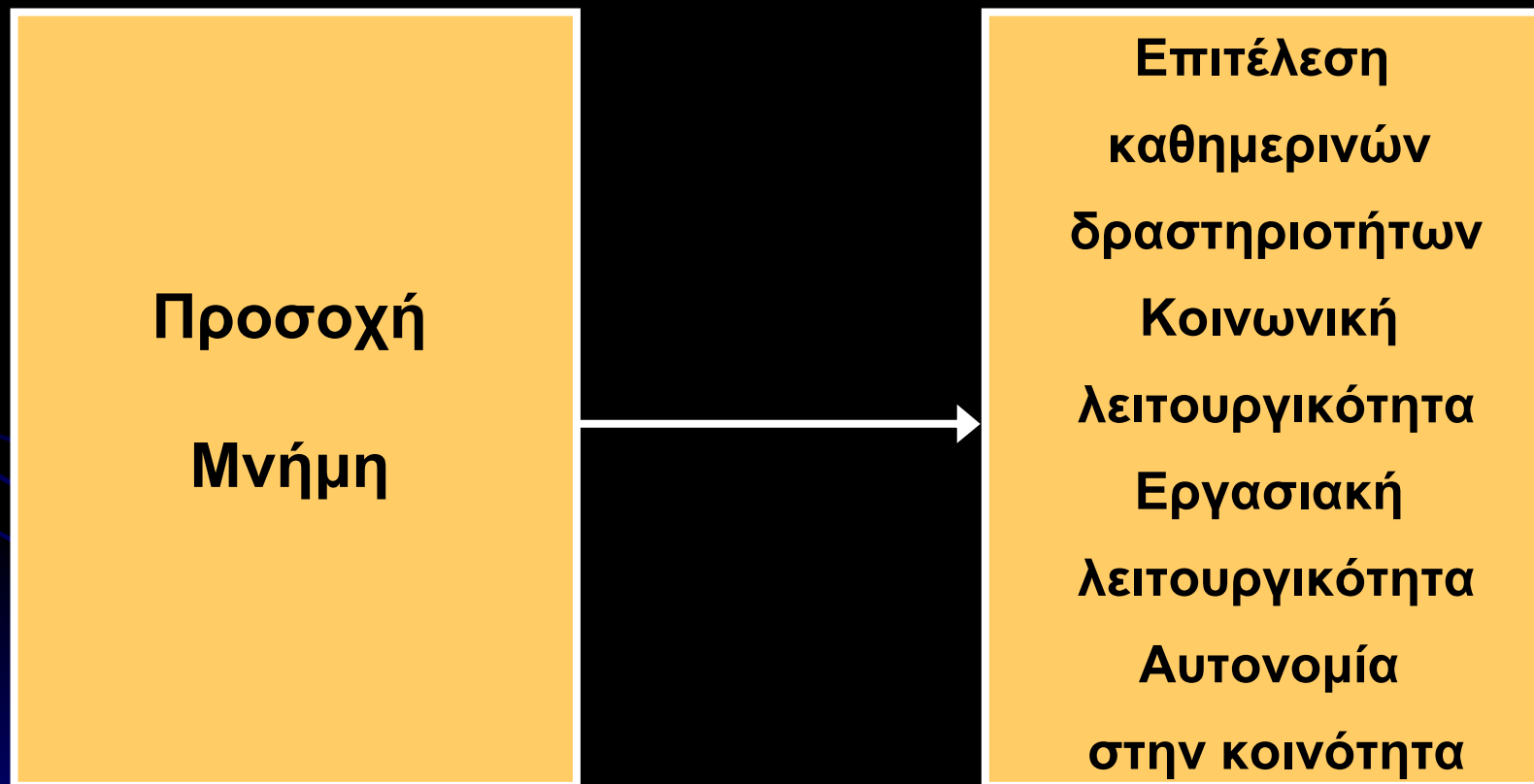
• Η ευαλωσιμότητα προς ψύχωση υποδηλώνεται από δείκτες που απηχούν ήπια ελλείμματα στις διαπροσωπικές σχέσεις, χαμηλή επίδοση στο σχολείο, και ήπια γνωσιακά ελλείμματα.

• Αλληλεπίδραση των εκλυτικών αυτών παραγόντων με προϋπάρχουσα γενετική προδιάθεση εξυψώνει την ευαλωτότητα προς νοσηση

Έναρξη Σχιζοφρένειας

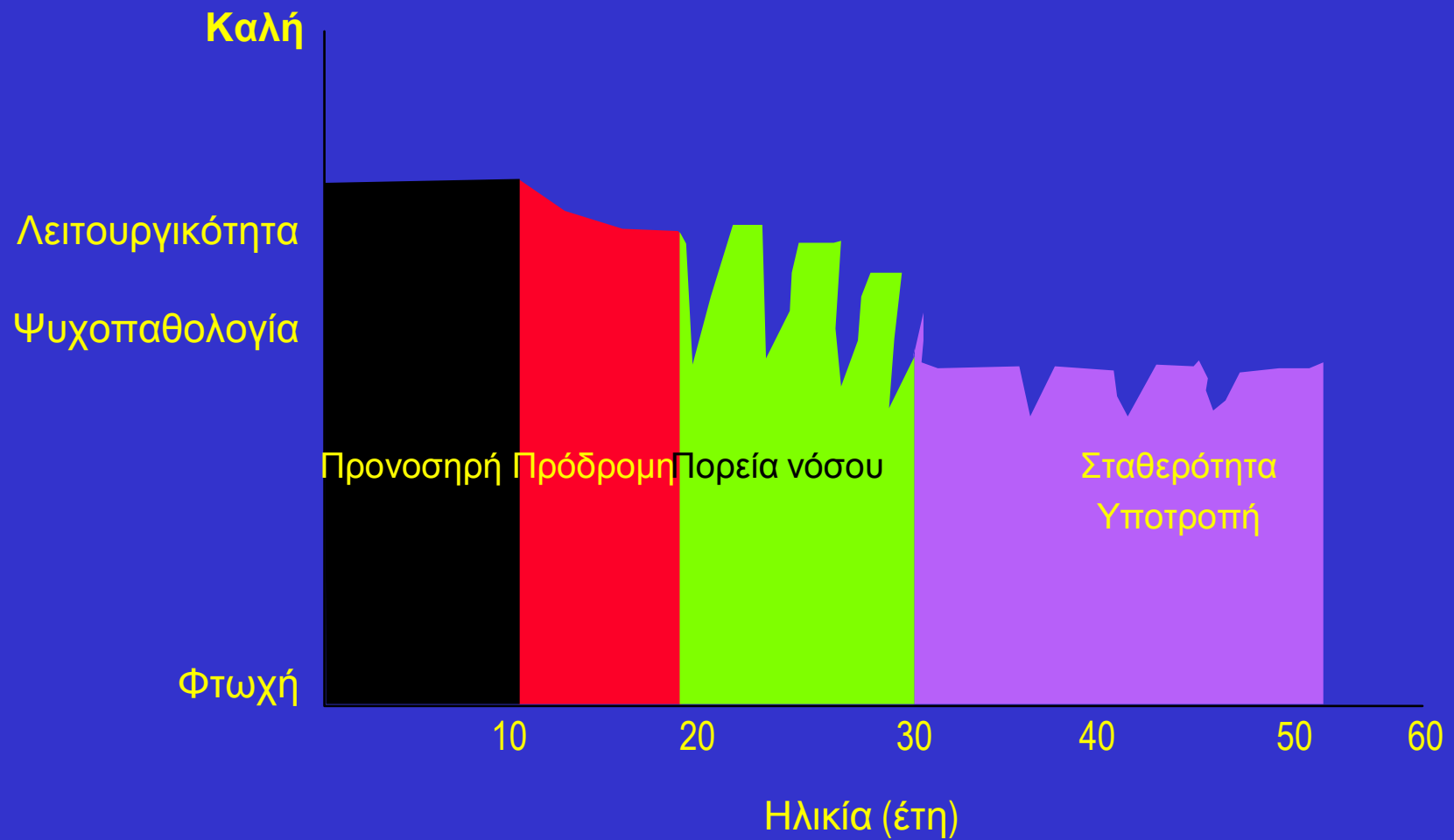
Προσαρμογή από τους Dean και Murray 2005

Τα γνωσιακά ελλείμματα προδιαθέτουν σε λειτουργική έκπτωση στη Σχιζοφρένεια



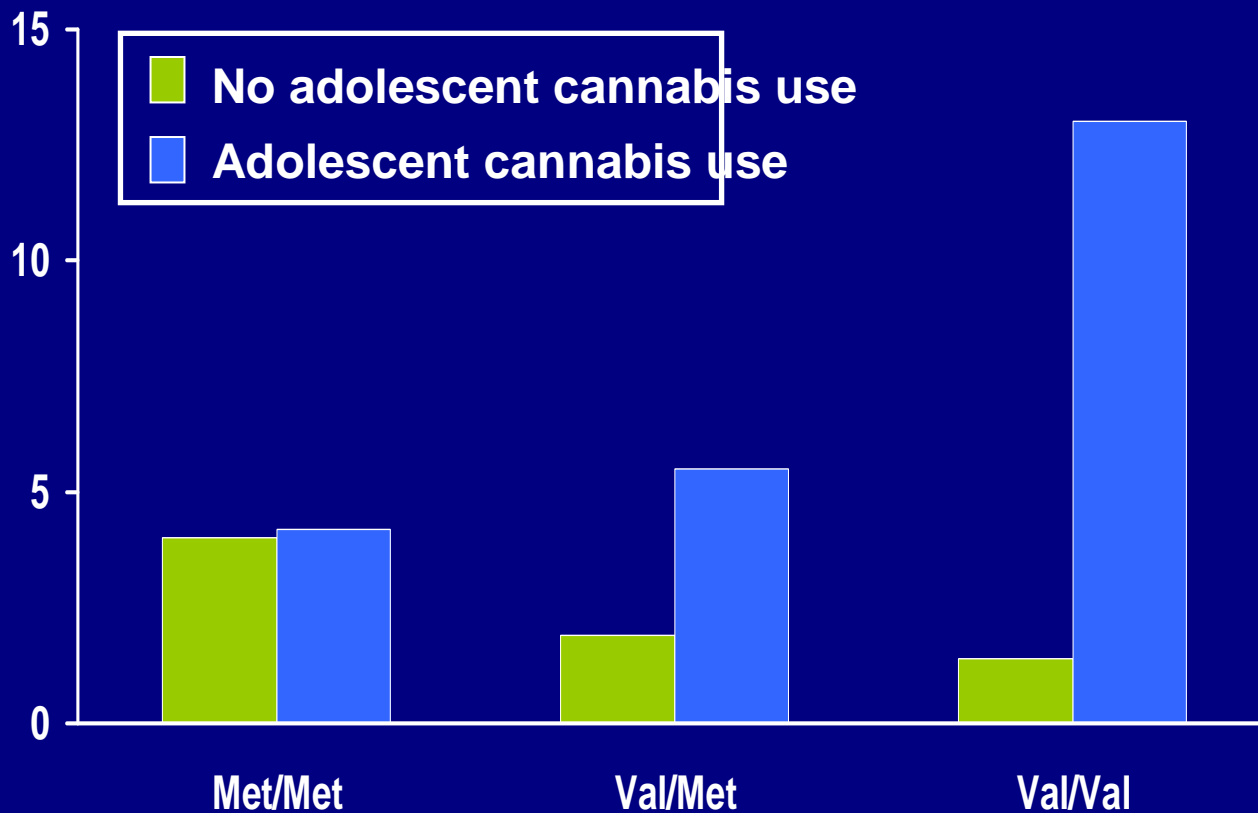
Green 1996; Velligan et al 1997

Φυσική Εξέλιξη της Σχιζοφρένειας



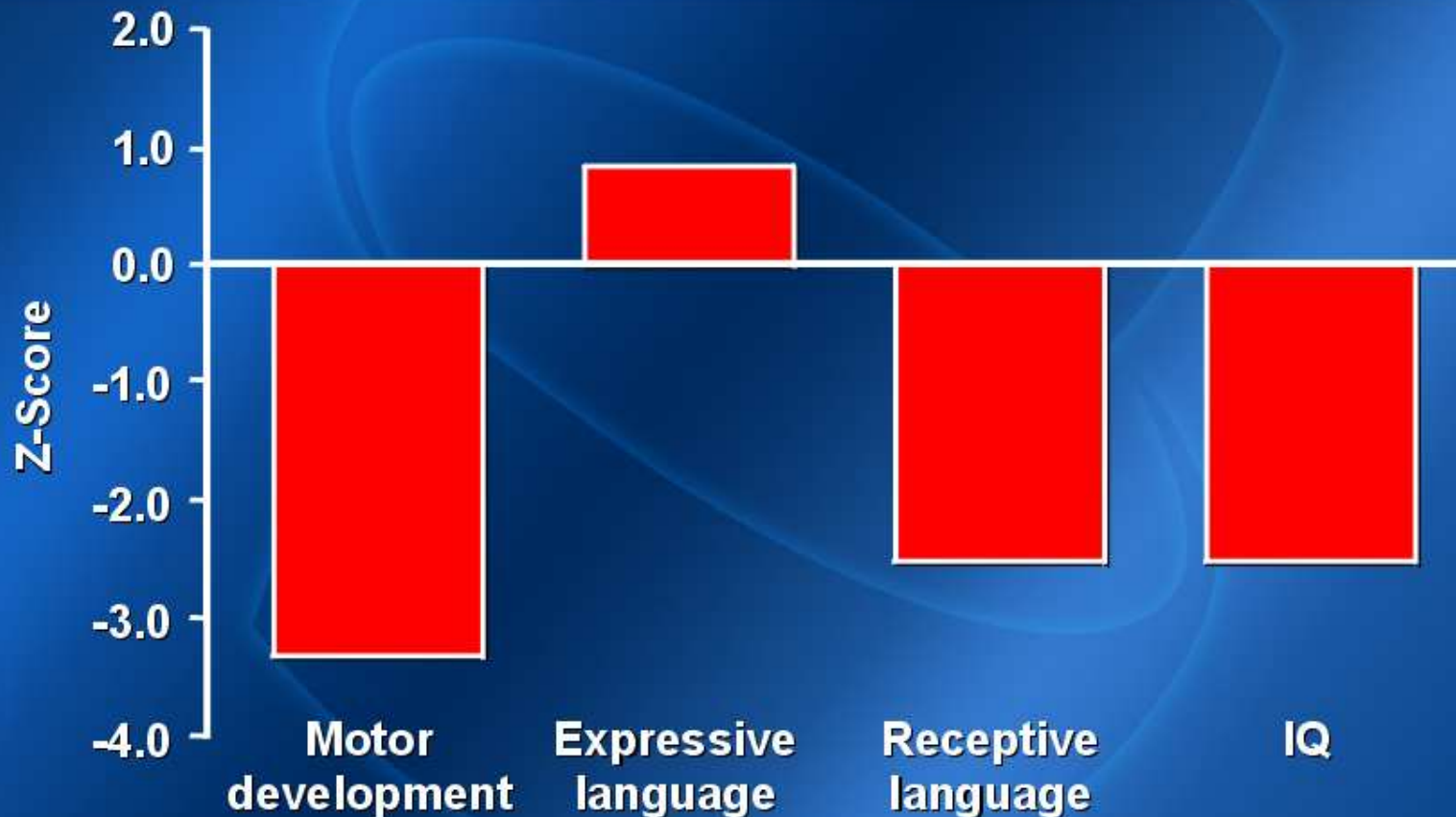
Η επίδραση Κάνναβης στην μετέπειτα ανάπτυξη Ψυχωσικής Συνδρομής , εξαρτάται από τον γονότυπο COMT

Individuals
with
schizophrenif
orm
psychosis at
age 26 (%)



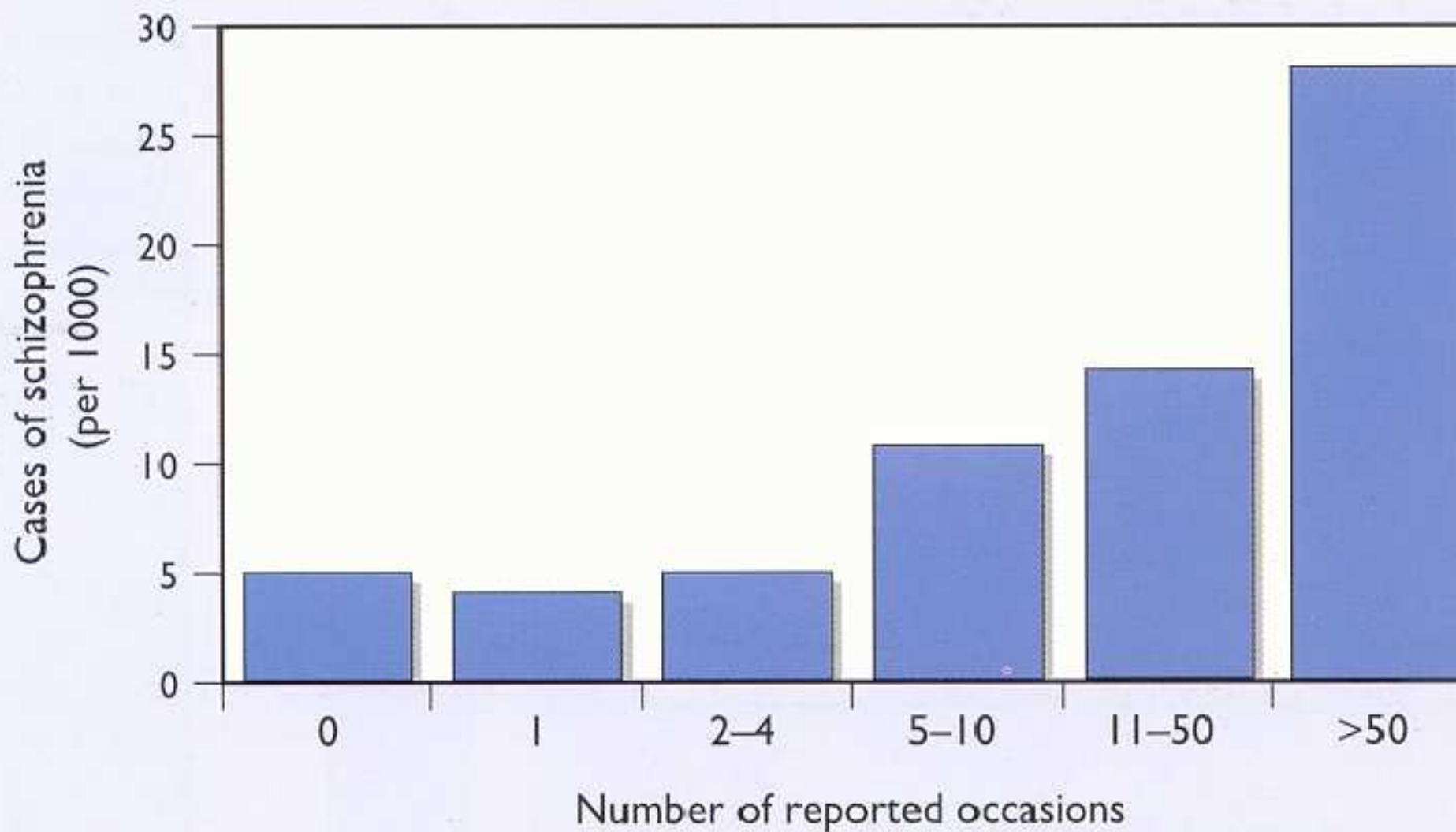
Caspi et al 2005

Motor and language development in subjects who develop schizophreniform psychosis



Mary Cannon et al., *Arch Gen Psychiatry*.

CANNABIS CONSUMPTION AT AGE 18 AND LATER RISK OF SCHIZOPHRENIA

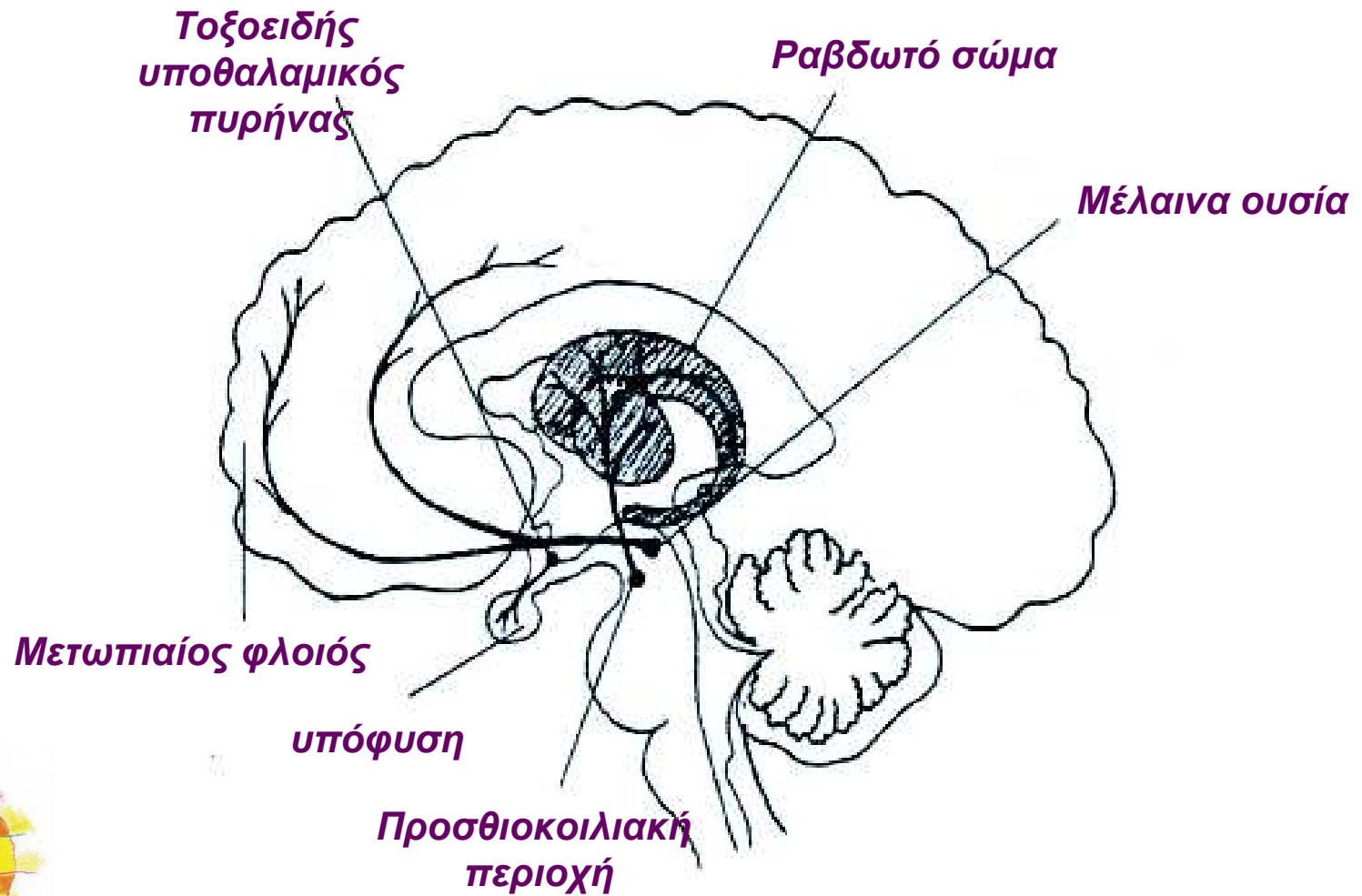


ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΉ ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

**‘Η αιτιπαθογένεια της Σχιζοφρένειας
οφείλεται σε ελλειμματική ανάπτυξη και
νευρωνική δικτύωση του υπό
ωρίμανση εγκεφάλου.’**

Murray et al. 1985, Weinberger et al. 1987

Οι ντοπαμινεργικές οδοί του εγκεφάλου



Dopaminergic imbalance in schizophrenia

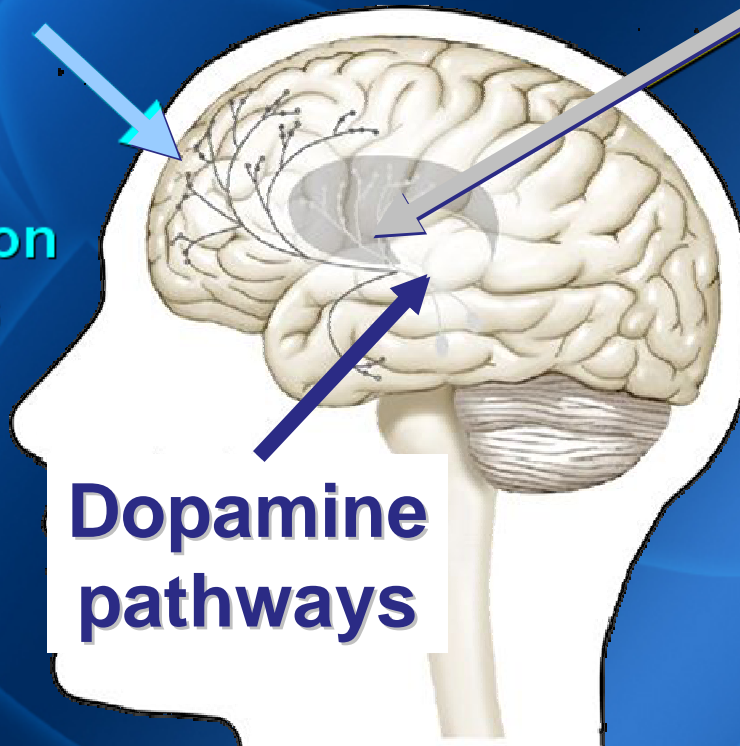
Deficit prefrontal
DA



Hypostimulation
D₁ receptors



Negative
symptoms
& cognitive
impairment



Excess subcortical
DA



Hyperstimulation
D₂ receptors



Positive
symptoms

Κλασσικά αντιψυχωσικά στην Ελληνική αγορά

⊕ ALOPERIDIN	↗ Janssen
⊕ CLOPIXOL	↗ Lundbeck
⊕ DOGMATYL	↗ Synthelabo
⊕ FLUANXOL	↗ Lundbeck
⊕ LARGACTIL	↗ Rhone-Poulenc
⊕ MAJEPTIL	↗ Rhone-Poulenc
⊕ MELLERIL	↗ Sandoz
⊕ NOZINAN	↗ Rhone-Poulenc
⊕ PIRIUM	↗ Janssen
⊕ STELAZINE	↗ Vianex
⊕ TIAPRIDAL	↗ Synthelabo
⊕ TRUXAL	↗ Lundbeck

Φάρμακα Πρώτης Γενεάς (ΑΠΓ)

- Υψηλής Δραστικότητας (Αλοπεριδόλη)
Αποκλεισμός D2 υποδοχέων με χαμηλότερες δόσεις. Πιο έντονα εξωπυραμιδικά συμπτώματα
- Χαμηλής Δραστηκότητας (Χλωροπρομαζίνη) Πιο Μεγάλες δόσεις για ίδιο αποτέλεσμα. Πιο έντονη υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία. Πιο έντονη αντιχολινεργική ανταδρενεργική δράση

Χαρακτηριστικά κλασικών νευροληπτικών

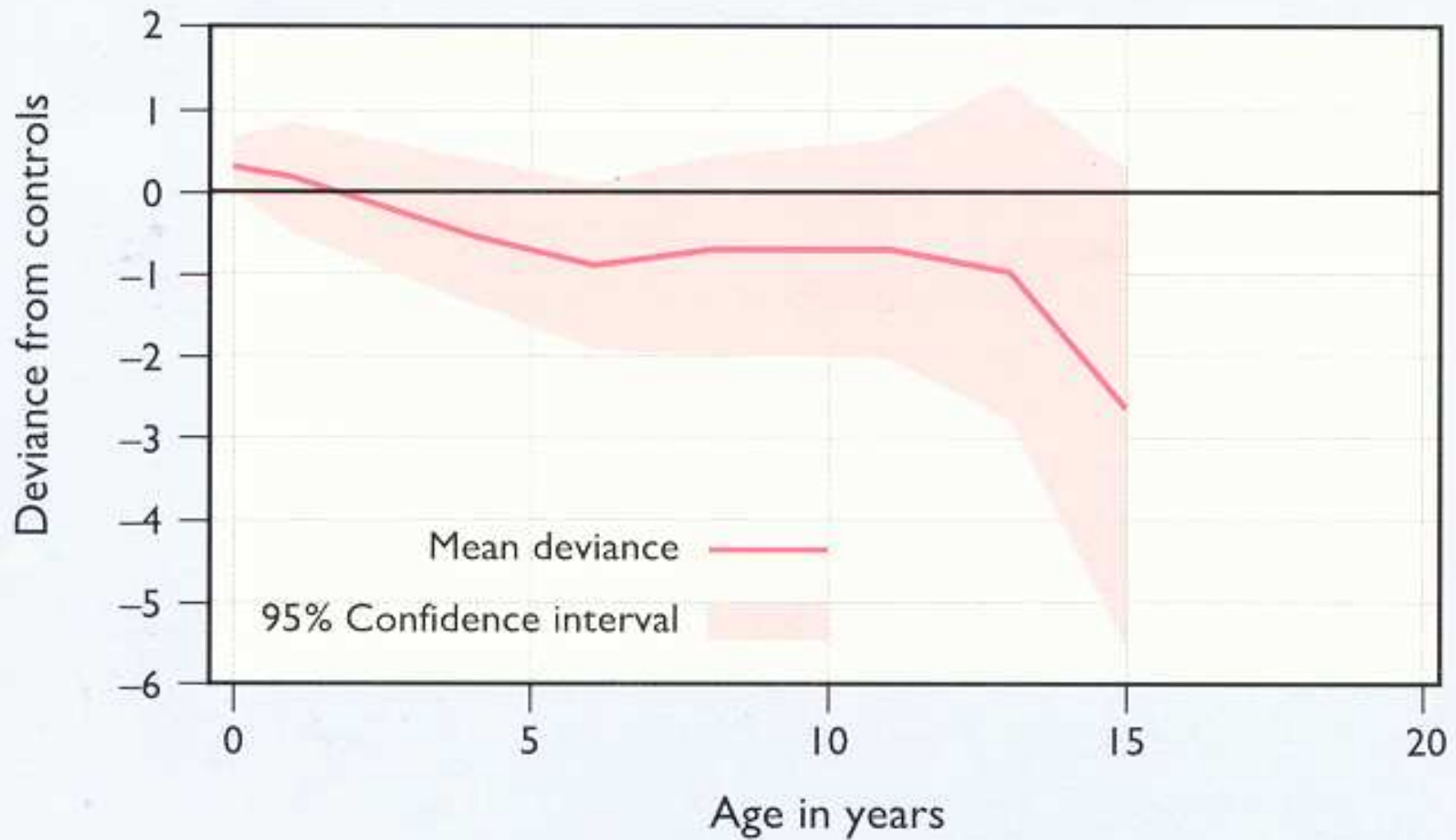
- ↗ Ανταγωνιστές των D_2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων
- ↗ Αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των θετικών συμπτωμάτων
- ↗ Ασήμαντη δράση στα αρνητικά συμπτώματα
- ↗ Πρόκληση εξωπυραμιδικών παρενεργειών



Αντιψυχωσικά Φάρμακα

- Πρώτης Γενεάς Αντιψυχωσικά (Χλωροπρομαζίνη, Φλουφенаζίνη, Φλουπενθιξόλη, Αλοπεριδόλη, Περαζίνη, Περφαιναζίνη, Πιμοζίδα, Ζουκλοπενθιξόλη)
- Δεύτερης Γενεάς Αντιψυχωσικά (Κλοζαπίνη, Ρισπεριδόνη, Ολανζαπίνη, Κουετιαπίδη, Ζιπραζιδόνη, Αριπιπραζόλη, Αμισουλπιρίδη)

TRAJECTORY OF PREMORBID IMPAIRMENT



Μελέτες σε παιδιά ΠΡΙΝ την έναρξη Σχιζοφρένειας

- Κοινωνική απόσυρση σε ηλικία 4 και 6 χρόνων
- Ελαττωμένες κοινωνικές δεξιότητες σε ηλικία 7 χρόνων
- Καθυστέρηση στην έναρξη βάδισης και εκμάθησης γλώσσας
- Χαμηλότερη επίδοση στο σχολείο
- Ελαττωματική ικανότητα κινητικής δεξιότητας
- Χαμηλότερος δείκτης εφύιας (IQ)

Jones et al. 1994, Done et al. 1994, Walker et al. 1990