

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΓΟΥΡΖΗΣ

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΚΑΠΝΟ ΤΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ,
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ/ΘΕΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

Διδακτορική Διατριβή

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Ν. ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΥ
ΠΑΙΔΟΨΥΧΙΑΤΡΟΣ

ΠΑΤΡΑ 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σταυρούλα Μπεράτη	Ομότιμη Καθηγήτρια Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Επιβλέπουσα Καθηγήτρια Μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
Νικόλαος Μπεράτης	Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
Φίλιππος Γουρζής	Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σταυρούλα Μπεράτη:	Ομότιμη Καθηγήτρια Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Επιβλέπουσα Καθηγήτρια Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Νικόλαος Μπεράτης:	Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Φίλιππος Γουρζής:	Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
Κωσταντίνος Ασημακόπουλος:	Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
Παναγιώτης Πολυχρονόπουλος:	Αν. Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
Αγγελική Κατριβάνου :	Επίκουρη καθηγήτρια Παιδοψυχιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
Αναστασία Βαρβαρήγου:	Καθηγήτρια Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	Σελίδα
Πρόλογος	4
Γενικό μέρος	11
<u>1. Εισαγωγή</u>	<u>13</u>
1.1 Σχιζοφρένεια: Ορισμός - Ιστορικά δεδομένα	13
1.2 Επιδημιολογία	16
1.3 Κλινική διάγνωση-Υπότυποι	22
<u>2. Αιτιολογία – Παράγοντες Κινδύνου για την εκδήλωση σχιζοφρένειας</u>	<u>27</u>
2.1 Βιολογικοί παράγοντες	28
<i>A. Γενετικοί,</i>	29
<i>B. Περιβαλλοντικοί</i>	35
1. <i>Περιγεννητικοί παράγοντες – μαιευτικές επιπλοκές</i>	36
2. <i>Αναπτυξιακοί παράγοντες στην παιδική κι εφηβική ηλικία</i>	36
2.2 Ψυχοδυναμικοί - Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες	38
2.3 Μοντέλα και θεωρίες αιτιοπαθογένειας και παθοφυσιολογίας	39
<u>3. Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου και σχιζοφρένεια</u>	<u>47</u>
3.1 Μελέτες κι ευρήματα υποστήριξης συσχέτισης περιγεννητικών παραγόντων με την σχιζοφρένεια	47
3.2 Ταξινόμηση περιγεννητικών παραγόντων	55
3.3 Μηχανισμοί δράσης περιγεννητικών παραγόντων	55
<u>4. Νευροαναπτυξιακό μοντέλο (NAM)</u>	<u>62</u>
4.1 Ευρήματα για την υποστήριξη της νευροαναπτυξιακής υπόθεσης	63
4.1.1 <i>Δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες: απεικονιστικά ευρήματα</i>	65
4.1.2 <i>Νευροπαθολογικές, ιστολογικές μεταβολές</i>	68

4.1.3	Νευροχημικές αλλαγές - Ανοσολογικές μεταβολές	71
4.2	Μηχανισμοί νευροαναπτυξιακής παθολογίας – Αιτιολογικό Μοντέλο για τη χρονική στιγμή (καθυστέρηση) έναρξης συμπτωμάτων σχιζοφρένειας δεκαετίες μετά	74
5.	<u>Προγεννητική έκθεση σε νικοτίνη, κάπνισμα μητέρας κατά την εγκυμοσύνη και σχιζοφρένεια</u>	85
5.1	Επιπτώσεις προγεννητικής έκθεσης στη νικοτίνη στο έμβryo	87
5.2	Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη νευρολογική ανάπτυξη	88
5.3	Πιθανοί μηχανισμοί δράσης του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη	93
	<u>Ειδικό μέρος</u>	101
1.	Γενικά στοιχεία-Σκοπός	103
2.	Υλικό και Μέθοδος	107
3.	Αποτελέσματα	117
4.	Συζήτηση-συμπεράσματα	124
5.	Περίληψη	129
6.	Abstract	130
7.	Βιβλιογραφία	131

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η επιδίωξη της σύγχρονης έρευνας σε διάφορους τομείς για την κατανόηση της νευροβιολογίας που βρίσκεται πίσω από τα ψυχικά νοσήματα είναι μια δεινή πρόκληση. Η ψυχιατρική έχει εντυπωσιακή προϊστορία νευροεπιστημονικών προσπαθειών ωστόσο το χάσμα μεταξύ των βιολογικών διεργασιών και των κλινικών φαινομένων παραμένει μεγάλο ιδιαίτερα σε σχέση με άλλα πεδία ιατρικής. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων λειτουργούν οι θεραπείες είναι μη ειδικοί και ανεπαρκώς κατανοητοί και συνδέονται με ανεπαρκείς θεραπείες.

Η σχιζοφρένεια αποτελεί χρόνια και σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή με ισχυρή νευροβιολογική βάση και ετερογένεια. Οποιαδήποτε ερευνητική εργασία γύρω από μια πολύπλοκη, πολυπαραγοντική διαταραχή όπως η σχιζοφρένεια αποτελεί όχι μόνο πρόκληση για τους ερευνητές αλλά και μοντέλο για την ανίχνευση αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών και διεργασιών που λαμβάνουν χώρα στην εμφάνιση κι άλλων νευροψυχιατρικών διαταραχών και συμπτωμάτων. Με βάση συγκλίνουσες ενδείξεις από μια σειρά ερευνητικών κλάδων, έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας. Μια ποικιλία περιγεννητικών επιπλοκών ωρίς στην έναρξη ζωής του ατόμου, έχουν εκτεταμένα μελετηθεί ως περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου κι έχουν συνδεθεί με αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση σχιζοφρένειας. Ωστόσο, η ακριβής φύση αυτών των δύο κύριων αιτιολογικών παραγόντων, το πρότυπο της αλληλεπίδρασής τους, και οι παθογενετικοί μηχανισμοί τους είναι ελάχιστα κατανοητοί, παρά τις εκτεταμένες νευροβιολογικές, κλινικές, γενετικές και επιδημιολογικές έρευνες.

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των ερευνητών και των κλινικών, εστιάζει στις προσπάθειες πρόληψης και αντιμετώπισης της ψύχωσης σε πρώιμα στάδια. Το θεωρητικό πλαίσιο της προσπάθειας στηρίζεται στις υποθέσεις αιτιοπαθογένειας της ψύχωσης με κυρίαρχα το μοντέλο «προδιάθεσης-στρες» και το «νευροαναπτυξιακό μοντέλο». Ένα ευρύ ιατρικό μοντέλο, το οποίο ενσωματώνει παράγοντες που κυμαίνονται από το μοριακό μέχρι το ψυχοκοινωνικό επίπεδο οργάνωσης, είναι απαραίτητο για να περιγράψει την σχιζοφρένεια, να υπολογίσει τη σειρά των παθογόνων επιρροών, και να παράσχει θεραπεία και αποκατάσταση. Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος έχει αποκτήσει κρίσιμη σημασία για την κατανόηση της νευροβιολογίας της σχιζοφρένειας (Fatemi & Folsom, 2009· Lewis & Levitt, 2002· Murray & Lewis, 1988· Weinberger, 1987). Η νευροαναπτυξιακή υπόθεση της σχιζοφρένειας ισχυρίζεται ότι η υποκείμενη παθολογία της σχιζοφρένειας έχει τις ρίζες της στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και ότι αυτές οι ανωμαλίες του εγκεφάλου δεν εκδηλώνονται μέχρι την εφηβεία ή την

ώριμη ενηλικίωση (Fatemi & Folsom, 2009· Rapoport και συν., 2005). Στην απλούστερη μορφή του, το νευροαναπτυξιακό μοντέλο υποστηρίζει ότι η σχιζοφρένεια είναι η συμπεριφορική έκβαση μιας εκτροπής σε νευροαναπτυξιακές διεργασίες που ξεκινούν πολύ πριν από την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων που προκαλείται από έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου. Υποστηρίζεται ότι η υπάρχουσα «ευαλωτότητα» του ατόμου μπορεί να ανιχνευθεί με την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου και βιολογικών δεικτών που χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ακρίβεια και εξειδίκευση και ότι η τροποποίηση εκλυτικών περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να αλλάξει την πορεία και την πρόγνωση της νόσου.

Η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη επιλέχθηκε ως πρότυπο περιβαλλοντικού παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της σχιζοφρένειας, παίζοντας σημαντικό ρόλο στη νευρολογική ανάπτυξη του εμβρύου. Η έκθεση στη νικοτίνη κατά τη διάρκεια της προγεννητικής ανάπτυξης μελετάται ως συχνός, σοβαρός και τροποποιήσιμος παράγοντας στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας. Οι λίγες υπάρχουσες μελέτες δείχνουν αντιφατικά αποτελέσματα, αλλά παρέχουν προκαταρκτικά στοιχεία που δείχνουν ότι η έκθεση στη νικοτίνη, μαζί με τα γονίδια του ντοπαμινεργικού συστήματος συντελούν στην αύξηση του κινδύνου για εκδήλωση της νόσου. Προστατευτικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αντοχή κατά τη διάρκεια της προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης παραμένουν σχεδόν ανεξερευνήτοι και αποτελούν πεδίο για μελλοντική έρευνα.

Πρόσφατα η μεταφραστική έρευνα έχει επωμιστεί το δύσκολο αλλά και γεμάτο πρόκληση ρόλο να κατανοήσει πως γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου μεταφράζονται σε κλινικά συμπτώματα, με συγκεκριμένη πορεία και απάντηση στη θεραπεία. Η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στο να εκδηλωθεί η σχιζοφρένεια είναι κρίσιμη για την κατανόηση των παθογενετικών οδών που διέπουν την ψυχωτική νόσο και για την ανάπτυξη στρατηγικών πρωτογενούς πρόληψης. Η αναζήτηση ενοποιητικών συνεκτικών μοντέλων αιτιοπαθογένειας της νόσου είναι πεδίο έρευνας γύρω από τη νευροβιολογία της νόσου.

Για την εκπόνηση της παρούσας αυτής διατριβής με ιδιαίτερο ερευνητικό αντικείμενο στο πεδίο της πρόληψης της σχιζοφρένειας, θέλω να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια μου, κ. Σταυρούλα Μπεράτη, Ομότιμη Καθηγήτρια Ψυχιατρικής, Παιδοψυχιατρικής και Ψυχανάλυσης, η οποία με την πολύτιμη εποπτεία και συνεχή εμπύχωση και υποστήριξή της, συνέβαλε καθοριστικά στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, που αποτέλεσε δικό της ερευνητικό ενδιαφέρον για την

πρόοδο της έρευνας στην ψυχιατρική. Θα ήθελα επίσης να την ευχαριστήσω για τις πολύτιμες επισημάνσεις και συμβουλές της.

Ευχαριστώ θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Νικόλαο Μπεράτη για την αμέριστη και ουσιαστική βοήθεια και υποστήριξη που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια για την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, η οποία αποτελεί άλλωστε υλοποίηση δικής του ερευνητικής ιδέας.

Ευχαριστώ ιδιαιτέρως τον κ. Ίωνα Μπεράτη, Λέκτορα Ψυχολογίας του American College of Greece, ο οποίος ήταν ο δεύτερος εξεταστής κατά τη διάρκεια της μελέτης, για την εξαιρετική εργασία του, την πολύτιμη συνεργασία που είχαμε και για την εξάαιρετη στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Στην υλοποίηση της διατριβής συνέβαλαν ο Αναπληρωτής Καθηγητής Φίλιππος Γουρζής, η Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδοψυχιατρικής, κ. Αγγελική Κατριβάνου, οι οποίοι ήταν δεύτεροι εξεταστές σε ένα τμήμα της μελέτης και συνετέλεσαν με τις συμβουλές τους στην μεθοδολογία συλλογής των δεδομένων για τον κάθε υπό μελέτη ασθενή.

Οφείλω να ευχαριστήσω κι όλους τους ανθρώπους που κατά την πορεία της έρευνας αλλά και της συγγραφής της διατριβής μου με υποστήριξαν σε όλους τους τομείς, με κύριους εκπροσώπους το σύζυγο μου, Παπαηλιόπουλο Σπύρο, ο οποίος ήταν δίπλα μου σε όλη τη φάση ολοκλήρωσης της διδακτορικής μου διατριβής. Αλλά πρωτίστως ευχαριστώ τους μοναδικούς μου γονείς, Σταθόπουλο Νικήτα και Δήμητρα οι οποίοι με δίδαξαν σε όλη την ανάπτυξη μου ως άνθρωπο κι επιστήμονα να εργάζομαι για το όφελος του συνανθρώπου μου με αγάπη και να συντελώ με τη δράση μου στην έρευνα για ότι καλύτερο για τον άνθρωπο, τη ψυχική και σωματική του υγεία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Εισαγωγή

1.1 Σχιζοφρένεια: Ορισμός - Ιστορικά δεδομένα

Η σχιζοφρένεια αποτελεί πολυπαραγοντική διαταραχή που παρουσιάζεται με ελλείμματα στη σκέψη, το συναίσθημα και τη λειτουργικότητα και συνδέεται με χρόνια πορεία γνωστικής και λειτουργικής έκπτωσης. Συνήθως εμφανίζεται και διαγιγνώσκεται στην εφηβεία ή την πρώτη ενήλικη ζωή και συνδέεται με μακροχρόνια αναπηρία και συγκλονιστικό κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Η ακριβής διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση απαιτεί εξοικείωση με την κλινική παρουσίαση, την ποικίλη φαινομενολογία και την πορεία της διαταραχής που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ετερογένεια (Sadock, 2003).

Επιπρόσθετα, η πλήρης διαγνωστική εκτίμηση ενσωματώνει την κατανόηση των αναπτυξιακών, κοινωνικών, εκπαιδευτικών και συναισθηματικών αναγκών των ασθενών, οι οποίες συνδέονται με το Ατομικό Ιστορικό του κάθε ασθενή και την Προνοσηρή Λειτουργικότητα, που περιλαμβάνουν τους παράγοντες που αυξάνουν την προδιάθεση για την εκδήλωση της σχιζοφρένειας. Παρά την εκτεταμένη έρευνα το τελευταίο αιώνα η αιτιολογία και παθοφυσιολογία της νόσου παραμένει ασαφής. Μέχρι την ανάπτυξη σύγχρονων ερευνητικών μεθόδων για την αιτιοπαθογένεια νευροψυχιατρικών διαταραχών, με πρότυπο τη σχιζοφρένεια, η συμβολή των γονιδίων για την έκφραση φαινοτυπικών χαρακτηριστικών της νόσου παρουσιαζόταν ως επιστημονικό στερεότυπο. Ο φαινότυπος της σχιζοφρενικής διαταραχής έχει αποδειχθεί ότι υπόκειται σε πολυάριθμους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Σημαντικό προβάδισμα στην επιστημονική έρευνα έχει η νευροαναπτυξιακή υπόθεση, δηλαδή μια ευαλωτότητα για την ασθένεια πιστεύεται ότι προκαλείται από αναπτυξιακές ανωμαλίες του ΚΝΣ κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής ή την παιδική ηλικία. Αιτιοπαθογενετικά έχει ενοχοποιηθεί η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου.

Η συνειδητοποίηση ότι στην αιτιολογία των σύνθετων χαρακτηριστικών της κλινικής εικόνας συμβάλλουν τόσο τα γονίδια όσο και ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες επιτρέπει την κατανόηση των αιτιοπαθογενετικών οδών που οδηγούν στην εκδήλωση ψυχιατρικών διαταραχών που με τη σειρά τους οδηγούν στη δυνατότητα για πρόληψη.

Ιστορικά δεδομένα για τη μελέτη της σχιζοφρένειας, δίνουν έμφαση στον αξιοπρόσεκτο βαθμό ρευστότητας που έχει χαρακτηρίσει όχι μόνο τον ορισμό και τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου, αλλά

πολύ περισσότερο την έρευνα γύρω από αιτιολογικούς παράγοντες και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Από την αρχαιότητα μέχρι τον 18ο αιώνα υπάρχουν πολλές αναφορές συμπτωμάτων στην ιατρική βιβλιογραφία που ομοιάζουν με συμπτώματα σχιζοφρένειας. Ωστόσο η πρώτη προσπάθεια διαγνωστικής κατηγοριοποίησης έγινε στην αυγή του 19ου αιώνα. Το 1850 ο Morel χρησιμοποιεί τον όρο *démence précoce* προκειμένου να περιγράψει γνωσιακά ελλείμματα της εφηβείας. Η σχιζοφρένεια περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Philippe Pinel (1745-1826). Ο Emil Kraepelin, ο πατέρας της σύγχρονης ψυχιατρικής νοσολογίας, το 1896 χρησιμοποίησε τον όρο «*Dementia Praecox*» (πρώιμη άνοια) σε μια ευρεία ομάδα νόσων η οποία αρχίζει στην εφηβεία (πρώιμη) και καταλήγει σε άνοια. Ο Emil Kraepelin διαχώρισε τις μη συφιλιδικής αιτιολογίας ψυχώσεις σε πρώιμη άνοια (*dementia praecox*) και σε μανιοκαταθλιπτική ψύχωση. Ως διαφορά περιέγραψε την αποδιοργάνωση στην πρώιμη άνοια και την καλύτερη λειτουργικότητα στην μανιοκαταθλιπτική ψύχωση, ως προς την έκβαση της νόσου.

Το 1911 ο Eugene Bleuler εισήγαγε τον όρο σχιζοφρένεια για να περιγράψει την διαταραχή, θεωρώντας ότι ο όρος πρώιμη άνοια περιορίζει την διάγνωση και δεν εκφράζει όλο το προγνωστικό της φάσμα. Αναφέρθηκε μάλιστα σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή συμπτώματα, ορίζοντας ως πρωτοπαθή α) τη χάλαση του συνειρμού β) τη διαταραχή του συναισθήματος γ) την αυτιστική σκέψη και συμπεριφορά και δ) την αμφιθυμία. Την δεκαετία του 1930 ο Kurt Schneider όρισε τα πρώτης και δευτέρας τάξης συμπτώματα, θεωρώντας τα πρώτης τάξεως απαραίτητα (όχι όμως και παθογνωμονικά) για τη διαταραχή. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο Kraepelin δίνει έμφαση στην πορεία της νόσου, ο Bleuler στις ψυχικές λειτουργίες και ο Schneider στα συμπτώματα (Andreasen & Akiskal, 1983).

Το κυρίαρχο μοντέλο της σχιζοφρένειας κατά τη διάρκεια του προηγούμενου αιώνα ήταν η κρεπελινική έννοια μιας εκφυλιστικής ασθένειας, που αποτυπώνεται στον όρο πρώιμη άνοια. Ωστόσο, η άποψη ότι η μη φυσιολογική νευρολογική ανάπτυξη κατά τη προγεννητική περίοδο παίζει ρόλο στην εκδήλωση σχιζοφρένειας έχει κερδίσει την αποδοχή τα τελευταία χρόνια. Αυτή η ιδέα δεν είναι καινούργια και χρονολογείται από τις πρώτες σύγχρονες αντιλήψεις της ασθένειας, όπως φαίνεται για παράδειγμα από μελέτες που έχουν επιβεβαιώσει ελλείμματα στην κοινωνική αλληλεπίδραση και ποικίλα παθολογικά προνοσηρά χαρακτηριστικά που εμφανίζουν ασθενείς με σχιζοφρένεια κατά την παιδική τους ηλικία (Marengo, 1998· Weinberger, 2001). Κατά τα τέλη του 19ου αιώνα, ο Thomas Clouston (1891) παρατήρησε δυσμορφικές αναπτυξιακές ανωμαλίες, όπως υπερώα με υψηλή καμάρα, σε ασθενείς που θεωρείτο ότι είχαν "εφηβική τρέλα". Αρχές του 20ου αιώνα, ο νευροπαθολόγος

Southard παρατήρησε αλλαγές του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια που αποδόθηκαν σε αναπτυξιακές αποκλίσεις (Casanova, 1995). Ο Bender (1953) και στη συνέχεια οι Fish και Hagin (1972) υποστήριζαν ότι η σχιζοφρένεια μπορεί να αντανάκλα μια αναπτυξιακή εγκεφαλοπάθεια.

Πολλοί προσπάθησαν να βρουν στοιχεία της παθολογίας του εγκεφάλου, αλλά η προσπάθεια ήταν ανεπιτυχής, και οδήγησε στη δήλωση ότι η σχιζοφρένεια ήταν το «νεκροταφείο των νευροπαθολόγων» (Plum, 1972). Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980, νευροαπεικονιστικές τεχνικές πρότειναν δομικές αλλαγές, όπως αυξημένο όγκο κοιλιών στους εγκεφάλους των ασθενών (Kelsoe και συν., 1988) και μακροπρόθεσμες μελέτες γενεών βρήκαν διαφορές στη ψυχοκινητική και νευροαναπτυξιακή συμπεριφορά κατά την παιδική ηλικία μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν σχιζοφρένεια και του γενικού πληθυσμού. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι η προέλευση της σχιζοφρένειας έχει την αρχή της κατά την πρόωρη ανάπτυξη του εγκεφάλου δηλαδή στην εμβρυική ζωή ή την πρώτη παιδική ηλικία και εκδηλώνεται κλινικά δεκαετίες μετά τη βλάβη αυτή. Η πρώτη αναφορά της σύνδεσης μεταξύ επιπλοκών κατά τον τοκετό και της σχιζοφρένειας αναφέρεται στο *American Journal of Psychiatry* το 1934. Ο Rosanoff και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ότι «η μελέτη της αιτιολογίας της λεγόμενης σχιζοφρενικής ψύχωσης, βασίζεται σε λεπτομερείς εκθέσεις σε περιπτώσεις 142 ζευγαριών διδύμων συγκλίνουσες και ασύμφωνες για τη σχιζοφρένεια. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σχιζοφρένεια μπορεί να θεωρηθεί (τουλάχιστον εν μέρει) ως «σύνδρομο αναπτυξιακών ελλειμμάτων του εγκεφάλου η οποία μπορεί να προκύψει από τραύμα κατά τη γέννηση» (Rosanoff, 1934).

Η άποψη ότι περιγεννητικά γεγονότα και η ποιότητα της υγείας της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην ανάπτυξη του παιδιού έχει τις ρίζες της στην αρχαιότητα (Ferreira, 1965). Μελέτες που δημοσιεύτηκαν τη δεκαετία του 1950 τονίζουν τις μακροπρόθεσμες δυσμενείς συνέπειες που μπορεί να έχουν οι επιπλοκές εγκυμοσύνης και τοκετού στην ψυχική υγεία, και τη συμπεριφορά. Η επίδραση του καπνού ως παράγοντα κινδύνου για νόσηση και οι επιπτώσεις της νικοτίνης στην υγεία έχουν επίσης αναγνωριστεί σε όλη την ιστορία, που χρονολογείται ήδη από τον 17ο αιώνα (Perkins και συν., 1996). Ο Simpson (1957) και ο Lowe (1959) ανέφεραν για πρώτη φορά τις βλαπτικές συνέπειες του καπνού του τσιγάρου στο ανθρώπινο έμβρυο. Ειδικότερα, ο Lowe μελέτησε τα νεογνά 2042 γυναικών που γέννησαν το 1958. Τα νεογνά των μητέρων που κάπνιζαν σε όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν κατά μέσο όρο 170 γραμμάρια (gr) ελαφρύτερα συγκριτικά με τις μη καπνίστριες μητέρες. Ο Simpson ανακοίνωσε ότι η συχνότητα γέννησης πρόωρου νεογνού με βάρος γέννησης μικρότερο των 2,5 κιλών (kg) στις γυναίκες που

κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη ήταν διπλάσια σε σχέση με την συχνότητα στις μη καπνίστριες. Η συχνότητα αυξανόταν αναλογικά με τον αριθμό των καταναλωθέντων τσιγάρων. Από την εποχή των παραπάνω πρωτοπόρων ερευνητών έχει πραγματοποιηθεί μεγάλος αριθμός μελετών για τις επιπλοκές και τις συνέπειες του καπνίσματος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

1.2 Επιδημιολογία Σχιζοφρένειας

Η επιδημιολογική έρευνα για μια πολυπαραγοντική διαταραχή όπως είναι η σχιζοφρένεια περιλαμβάνει αρχικά την περιγραφική επιδημιολογία που περιλαμβάνει τον καθορισμό του επιπολασμού, της επίπτωσης της νόσου, τις διαφορές νόσησης μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών, το ρόλο της γειτονιάς, της μετανάστευσης, και της εποχής γέννησης των ασθενών.

Σημαντική επίσης είναι η επιδημιολογική έρευνα στη μελέτη της συμβολής των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου που επιδρούν κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής και περιγεννητικής ζωής. Ζωικά μοντέλα έρευνας, συμπεριλαμβανομένης μητρικής ανοσολογικής ενεργοποίησης, έδωσαν ενδείξεις ότι αυτά τα ευρήματα που υποκρύπτουν αναπτυξιακές βλάβες του εγκεφάλου προκαλούν συμπεριφερσιολογικούς φαινότυπους ανάλογους με τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Διάφορες καταστάσεις έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ψύχωσης. Μερικοί από αυτούς είναι: η κληρονομική επιβάρυνση, οι περιγεννητικές επιπλοκές, η εποχή, ο τόπος και η σειρά γέννησης, οι αναπτυξιακές ανωμαλίες, η μετανάστευση, η κοινωνική τάξη, η χρήση ουσιών, οι σωματικές νόσοι, η οικογενειακή κατάσταση. Πρέπει να σημειωθεί ότι κανένας από τους παραπάνω παράγοντες επικινδυνότητας δεν μπορεί από μόνος του να οδηγήσει σε κάποιο επιδημιολογικό συμπέρασμα και θα πρέπει μάλλον να υιοθετηθεί η αλληλεπιδραστική θεώρηση της σημασίας τους.

Οι επιδημιολογικές μελέτες για τη διερεύνηση παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση σχιζοφρένειας έχουν στηριχτεί σε σχεδιασμούς που περιλαμβάνουν αναδρομικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μελέτες γενεών, προδρομικές πολυπαραγοντικές μελέτες σε ομάδες υψηλού κινδύνου και σε προοπτικές μελέτες. Αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα έχουν διαπιστωθεί σε μεταανάλυσεις και ανασκοπήσεις μελετών που διερευνούν τις μαιευτικές επιπλοκές σε σχέση με την εκδήλωση της σχιζοφρένειας. Εξειδίκευση και ακρίβεια των παραγόντων κινδύνου κατά την έρευνα είναι απαραίτητη για τον καθορισμό αιτιοπαθογενετικών οδών για νόσηση. Οι μελέτες είχαν είτε μικρά δείγματα, είτε δεν χρησιμοποιούσαν κλίμακες μαιευτικών επιπλοκών, ή υπήρχε απουσία αρχείων περιγεννητικής περιόδου ή και η λήψη ιστορικού κύησης και τοκετού από τη μητέρα αναδρομικά με ανάκληση ήταν αμφισβητήσιμη. Οι ερευνητές κατόρθωσαν να ενοποιήσουν τις αρχές μεθοδολογίας

και να αυξήσουν την αξιοπιστία των ερευνητικών μεθόδων και εργαλείων. Έτσι διαμορφώθηκαν κλίμακες περιγεννητικών επιπλοκών, όπως είναι η κλίμακα του Lewis & Murray (με 15 επιπλοκές), η κλίμακα Parnas και συν. (με 25 επιπλοκές εγκυμοσύνης- τοκετού), και η κλίμακα Buka και συν. (οι επιπλοκές ταξινομούνται με βάση τους αιτιολογικούς μηχανισμούς) (Buka και συν., 2001· Jones και συν., 1998· Kaplan & Sadock., 2000)

Σχιζοφρένεια κατά την διάρκεια της ζωής του αναπτύσσει περίπου το 1% του πληθυσμού. Η διαταραχή εμφανίζεται περίπου το ίδιο συχνά σε γυναίκες και άντρες. Μια διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών αφορά την ηλικία εμφάνισης των ψυχωτικών εκδηλώσεων καθώς οι άντρες νοσούν πιο συχνά μεταξύ 15 και 25 ετών ενώ οι γυναίκες ανάμεσα στα 25 και τα 35 τους χρόνια. Η εμφάνιση της νόσου πριν την ηλικία των 10 ετών και μετά τα 50 είναι εξαιρετικά σπάνια. Παρόλα αυτά όμως έχουν περιγραφεί περιπτώσεις σε παιδιά γύρω στην ηλικία των 5 ετών. Ως επίπτωση ορίζεται ως ο αριθμός των νέων κρουσμάτων σε έναν πληθυσμό κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρατήρησης (Rothman & Greenland, 1998). Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση των πάνω από 150 μελέτες που προέρχονται από 33 χώρες (McGrath και συν., 2004) ανέφεραν σχετικά στοιχεία για την επίπτωση της σχιζοφρένειας τα έτη 1965-2001. Η συχνότητα εμφάνισης κατά μέσο όρο ήταν 15,2 ανά 100.000 και το φάσμα ήταν ανάμεσα σε 7,7 έως 43,0 ανά 100.000. Η διαπίστωση για την συνολική επίπτωση είναι εντυπωσιακά παρόμοια με εκείνη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) σε μελέτη από 10 Έθνη, η οποία υλοποιήθηκε με ενιαία μεθοδολογία στα κράτη μελέτης (Jablensky και συν., 1992). Χρησιμοποιώντας διαφορετικά διαγνωστικά συστήματα, οι μελέτες ανέφεραν ένα φάσμα συχνότητας από τόσο χαμηλά όσο 14 ανά 100.000 έως τόσο υψηλό όπως 42 ανά 100.000. Συνολικά, η συχνότητα εμφάνισης της σχιζοφρένειας βρέθηκε να είναι υψηλότερη στους άνδρες από τις γυναίκες (McGrath και συν., 2004). Η αναλογία των ποσοστών επίπτωσης μεταξύ ανδρών και γυναικών ήταν 1,4 (Aleman και συν., 2003).

Οι μελέτες των νευροαναπτυξιακών προδρομών καταστάσεων της σχιζοφρένειας αναζητούν ενδείξεις ανώμαλης εγκεφαλικής λειτουργικότητας στην έναρξη της ζωής ατόμων που αναπτύσσουν σχιζοφρένεια πολλά χρόνια αργότερα (Athawes, 1994· Rapoport, 2012). Ενδείξεις από μία ανασκόπηση των ευρημάτων από μελέτες υποστηρίζουν ότι τα παιδιά, στα οποία αργότερα διαγνώσθηκε σχιζοφρένεια παρουσιάζουν υποκλινικές διαταραχές της ανάπτυξης και της λειτουργικότητας, που μπορεί να αντανakλούν μία ήδη υπάρχουσα εγκεφαλική δυσλειτουργία (Rapoport, 2005). Οι μελέτες είναι τριών τύπων (1) αναδρομικές μελέτες, σε ενήλικες ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίες αποδεικνύουν μία αναπτυξιακή παρέκκλιση, που εμφανίστηκε πολλά χρόνια πριν, (2) αναδρομικές μελέτες γενεών. Αυτές οι μελέτες ξεκινούν με ένα δείγμα όλων των ατόμων που

γεννιούνται σε μια συγκεκριμένη περίοδο και περιοχή και ψάχνουν για συσχετίσεις της σχιζοφρένειας στην ενήλικη ζωή με άλλα διαθέσιμα δεδομένα., στις οποίες εκτιμήθηκαν συστηματικά παιδιά κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, προσφέροντας δεδομένα που μπορούν να αναλυθούν σε μελέτες ανάδρομης παρακολούθησης, μετά τη διάγνωση της νόσου στην ενήλικη ζωή, (3) μελέτες Υψηλού Κινδύνου δηλαδή προοπτικές μελέτες βρεφών με πάρα πολύ αυξημένο κίνδυνο απώτερης ανάπτυξης σχιζοφρένειας. Αν και απαιτούν προσπάθειες και πόρους για μεγάλο χρονικό διάστημα, έχουν το πλεονέκτημα ότι ξεκινούν με πληθυσμούς που έχουν 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για σχιζοφρένεια από τα μη επιλεκτικά δείγματα βρεφών. Σήμερα, βρίσκονται σε εξέλιξη πολλές τέτοιες μελέτες και έχουν δημοσιευθεί τα προκαταρκτικά αποτελέσματα. Περίπου το 25% έως και 50% των παιδιών υψηλού κινδύνου παρουσιάζουν ένα συνδυασμό εμφανών και υποκλινικών αναπτυξιακών διαταραχών κατά την διάρκεια της βρεφικής και παιδικής ηλικίας (Fatemi και συν., 2009)

Οι παράγοντες που έχουν κατά καιρούς διερευνηθεί ως προς την επιδημιολογία της νόσου είναι οι ακόλουθοι (Eaton και συν., 1985· Brown, 2005):

Δημογραφικοί παράγοντες

Ηλικία και φύλο. Σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι η σχιζοφρένεια προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα και έχει διαπιστωθεί ότι η κλινική συμπτωματολογία αρχίζει πρωιμότερα στους άνδρες (μέση ηλικία έναρξης τα 20 έτη) σε σχέση με τις γυναίκες (μέση ηλικία έναρξης τα 30 έτη) και προγνωστικά ευνοούνται περισσότερο οι γυναίκες.

Γεωγραφική και πληθυσμιακή κατανομή (Santorius, 1986). Η συχνότητα της νόσου στις μεγάλες πόλεις είναι μεγαλύτερη από αυτή που παρουσιάζεται σε μικρές πόλεις ή σε αγροτικές περιοχές. Ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση σχιζοφρένειας είναι 2-4 φορές μεγαλύτερος για τους κατοίκους των αστικών περιοχών. Φαίνεται μάλιστα να υπάρχει αναλογική σχέση ανάμεσα στην έκθεση σε αστικά περιβάλλοντα και στην πιθανότητα νόσησης από σχιζοφρένεια, με το μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίζεται στις πλέον αστικοποιημένες περιοχές (Eaton και συν., 2000· Van Os και συν., 2004· March και συν., 2008). Αυτή η σχέση δεν έχει καταδειχθεί για τις συναισθηματικές ψυχώσεις (March και συν., 2008). Από προοπτικές μελέτες υποδεικνύεται ότι η αρνητική περιβαλλοντική επίδραση ασκείται κατά κύριο λόγο νωρίς, κοντά στη γέννηση, ενώ έχει ανευρεθεί και ένα αθροιστικό αποτέλεσμα, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, ανάλογα με τη διάρκεια της έκθεσης στο αστικοποιημένο περιβάλλον (Pedersen & Mortensen, 2001).

Εποχή, τόπος και σειρά γέννησης (Torrey, 1997). Έχει παρατηρηθεί ότι ένας μεγαλύτερος συγκριτικά αριθμός σχιζοφρενών ατόμων γεννιέται κατά τους χειμερινούς μήνες ή τους πρώτους μήνες της άνοιξης. Η παρατήρηση αυτή αποδόθηκε στην αυξημένη πιθανότητα έκθεσης του νεογνού σε ιώσεις ή και στην ενδεχόμενη γενετική υπεροχή των σχιζοφρενικών βρεφών ως προς την αντίστασή τους σε δυσμενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες (αυξημένη επιβιωσιμότητα των σχιζοφρενικών έναντι της αυξημένης θνησιμότητας των μη σχιζοφρενικών βρεφών). Επίσης, έχει ενοχοποιηθεί ο τόπος γέννησης (αστικό περιβάλλον), ενώ έχει βρεθεί ότι η νόσος απαντάται συχνότερα στους πρωτότοκους ολιγομελών οικογενειών ή στα μικρότερα παιδιά των πολυτέκνων.

Σε επιδημιολογικές μελέτες για την ανίχνευση παραγόντων επικινδυνότητας για την ανάπτυξη σχιζοφρένειας υποστηρίζονται οι ακόλουθοι παράγοντες:

Κληρονομική επιβάρυνση. Ο ρόλος της κληρονομικότητας στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας τα τελευταία 60 χρόνια και η «γενετική υπόθεση» φαίνεται να έχει σημαντικές βάσεις αναφορικά με την αιτιολογία της νόσου. Η σχετική έρευνα άρχισε από τη δεκαετία του 1930 και στη συνέχεια επικεντρώθηκε σε τέσσερα επίπεδα: α) Μελέτες διδύμων. β) Μελέτες οικογενειών. γ) Μελέτες παιδιών σχιζοφρενικών γονέων. δ) Αναζήτηση γενετικών δεικτών («γενετικού στίγματος») (Schwartzkopf, 1989).

Προγεννητικές και περιγεννητικές επιπλοκές. Αυξημένα ποσοστά επιπλοκών περιγεννητικών έχουν ανευρεθεί στα ιστορικά σχιζοφρενών, όπως και στο ιστορικό απογόνων που είχαν σχιζοφρενή μητέρα ή και δίδυμο αδελφό. Διπλάσιος είναι ο κίνδυνος κατά μέσο όρο για εκδήλωση ψυχωτικής διαταραχής σε άτομα με επιπλοκή κατά τη περιγεννητική περίοδο σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες. Ο σχετικός κίνδυνος νόσησης είναι 4 φορές υψηλότερος για παιδιά που υπέστησαν υποξία κατά την διάρκεια της γέννησης (Dalman BJP, 2001).

Ηλικία πατέρα. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ότι η μεγαλύτερη ηλικία του πατέρα αυξάνει τον κίνδυνο νόσησης από σχιζοφρένεια, και μάλιστα στις σποραδικές και όχι στις οικογενείς περιπτώσεις της νόσου. Ο μεγαλύτερος σχετικός κίνδυνος, που αντιστοιχεί σε 2,96, εμφανίζεται στις ηλικίες άνω των 55 ετών, σε σύγκριση με την ομάδα των 20-24 ετών. Σε μια μελέτη βρέθηκε συσχέτιση με τη νόσηση από μηνιγγίτιδα, με μέσο όρο ηλικίας κατά τη λοίμωξη 26 μήνες (Brown και συν., 2005).

Αναπτυξιακές ανωμαλίες Μελέτες γενεών σε παιδιά αυξημένης επικινδυνότητας για σχιζοφρένεια (παιδιά σχιζοφρενικών γονέων), καθώς και μελέτες γενεών σε γενικό πληθυσμό (cohort), έδειξαν ότι ένα ποσοστό 25-50% των παιδιών αυξημένης επικινδυνότητας παρουσιάζουν υποτονία, καθυστέρηση των σταδίων ανάπτυξης, ήπια νευρολογικά σημεία (μειωμένη κινητική συνέργεια), καθώς και διαταραχές της προσοχής, της ομιλίας και της σχολικής επίδοσης (Bearden, 2000· Canon, 1999-2003).

Οι Προδρομικές πολυπαραγοντικές έρευνες (μελέτες πληθυσμών υψηλού κινδύνου) είναι πρωταρχικής σημασίας στην έρευνα για την ανίχνευση και τεκμηρίωση των προδιαθεσικών παραγόντων προς ψύχωση. Παραδείγματα τέτοιων ερευνών είναι οι εξής μελέτες: Copenhagen High Risk Study, Edinburgh High Risk Study, Perth Family Study, Finnish Birth Cohort, Athens Study of Psychosis Proneness Incidence of Schizophrenia (ASPIS) (McGrath, 2009· Κονταξάκης, 2006).

Ορισμένες σημαντικές μελέτες της προνοσηρής περιόδου είναι οι εξής:

- The Finnish school records study (Cannon και συν., 2000): Σε αυτή τη μελέτη συγκρίθηκαν τα σχολικά αρχεία του δημοτικού 400 παιδιών που εκδήλωσαν σχιζοφρένεια και 400 παιδιών που δεν εμφάνισαν σχιζοφρένεια. Τα παιδιά είχαν γεννηθεί από το 1951 έως το 1960 στο Ελσίνκι. Τα παιδιά που αργότερα εκδήλωσαν σχιζοφρένεια, ως ομάδα, υστερούσαν στα αθλήματα και στη χειροτεχνία, γεγονός που ίσως σημαίνει έλλειμμα στο συντονισμό των κινήσεων.
- The Philadelphia Study (Bearden και συν., 2000): Σε αυτή τη μελέτη συγκρίθηκαν 72 ασθενείς με σχιζοφρένεια, 62 συγγενείς τους (που δεν έπασχαν από τη διαταραχή) και 7941 άτομα ως ομάδα ελέγχου. Κοινωνικές, γνωσιακές και κινητικές δυσλειτουργίες αποτελούν σημαντικούς δείκτες ευαλωτότητας για τη νόσο σύμφωνα με τη μελέτη αυτή.
- The 1946 British birth cohort (Jones και συν., 1998): Μελετήθηκαν 5000 παιδιά για 40 χρόνια. 30 από αυτά τα παιδιά εκδήλωσαν σχιζοφρένεια. Ως ομάδα τα παιδιά που εκδήλωσαν σχιζοφρένεια καθυστέρησαν στην επίτευξη των αναπτυξιακών ορόσημων, είχαν περισσότερα προβλήματα λόγου, χαμηλότερα αποτελέσματα στα τεστ και λιγότερες κοινωνικές δεξιότητες.
- The Swedish Army Study (David και συν., 1997): Μελετήθηκαν 50000 δεκαοκτάχρονοι Σουηδοί στρατιώτες που κατετάγησαν το 1969-1970 για 12 χρόνια. 195 εξ αυτών νοσηλεύθηκαν για σχιζοφρένεια. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε χαμηλά σκορ IQ (Δείκτη Νοημοσύνης) και την εμφάνιση σχιζοφρένειας.
- The Northern Finland 1966 cohort (Isohani και συν., 2000): 12000 παιδιά μελετήθηκαν από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 30. 100 εξ αυτών ανέπτυξαν σχιζοφρένεια και 55 άλλες

ψυχώσεις. Βρέθηκε γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στην καθυστέρηση επίτευξης των αναπτυξιακών ορόσημων και του κινδύνου για ψύχωση.

- The Dunedin study (Cannon και συν., 2002): Μελετήθηκαν 1000 παιδιά που γεννήθηκαν στο Dunedin της Νέας Ζηλανδίας το 1972-1973. 3,7% εξ αυτών εμφάνισαν σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή, όταν εξετάστηκαν σε ηλικία 26 ετών. Όσοι σε αυτή την ηλικία παρουσίασαν οποιαδήποτε ψυχιατρική διάγνωση είχαν περισσότερα συναισθηματικά και διαπροσωπικά προβλήματα ως παιδιά, σε σχέση με τους υπόλοιπους. Γνωσιακές και νευροαναπτυξιακές δυσκολίες είναι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σχιζοφρενικόμορφης διαταραχής σύμφωνα με αυτή τη μελέτη.

Η μελέτη Προγεννητικών Προσδιοριστικών παραγόντων για την εκδήλωση σχιζοφρένειας (Prenatal Determinants Study) αποτελεί ευρεία μελέτη προγεννητικών παραγόντων που ξεκίνησε στη δεκαετία του 1990. Βασίζεται σε μία γενιά από περίπου 20.000 έγκυες γυναίκες που ζούσαν στη βόρεια Καλιφόρνια μεταξύ 1959 και 1966, και είναι μέρος της μελέτης Παιδικής Υγείας και Ανάπτυξης (Susser και συν., 2000). Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει δείγματα ορών μητέρας που λήφθηκαν σε επισκέψεις κατά την κύηση. Περιπτώσεις σχιζοφρένειας και SSDs (διαταραχών του φάσματος της σχιζοφρένειας) εντοπίστηκαν από μια βάση δεδομένων αρχείων νοσηλείας και εξωτερικών ιατρείων. Η χρήση ουσιών και καπνού αποτελεί μοντέλο έρευνας και μελέτης των παραγόντων αυτών.

Το 2006, το 17% γυναικών ανέφεραν κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης. Το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, έχει από μόνο του ενοχοποιηθεί ως δυνητικός παράγοντας κινδύνου που συνδέεται με πολλαπλά αποτελέσματα στους απογόνους όπως χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση, διαταραχή διαγωγής, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, και γνωστική δυσλειτουργία (Shea, 2008· Knapik, 2009).

Σύμφωνα με εκτίμηση του 2010 για παράγοντες κινδύνου κατά την εγκυμοσύνη μαζί με Σύστημα Παρακολούθησης εγκύων συλλέχθηκαν στοιχεία από 27 κράτη (Pregnancy Risk Assessment and Monitoring System - PRAMS). Περίπου το 10,7% των γυναικών ανέφεραν ότι κάπνιζαν κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων μηνών της εγκυμοσύνης. Από τις γυναίκες που κάπνιζαν 3 μήνες πριν την εγκυμοσύνη, 54% σταμάτησαν στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μεταξύ των γυναικών που διακόπτουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε 44% παρατηρείται υποτροπή εντός 6 μηνών μετά τον τοκετό (Ekblad, 2010).

1.3 Κλινική διάγνωση Σχιζοφρένειας – Υπότυποι Διαταραχής

Η σχιζοφρένεια είναι μια εξουθενωτική ψυχιατρική διαταραχή με επιπολασμό της τάξης του 1% σε παγκόσμιο επίπεδο (Andreasen, 2000). Η σχιζοφρένεια είναι μια εξαιρετικά πολύπλοκη διαταραχή, η οποία περιλαμβάνει πολλαπλούς ψυχολογικούς τομείς με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ατόμου που νοσεί σε μια σειρά νοητικών και συναισθηματικών λειτουργιών που ταξινομούνται σε θετικά συμπτώματα, αρνητικά συμπτώματα, αποδιοργανωτικά συμπτώματα και τα γνωστικά ελλείμματα. Η σχιζοφρένεια είναι μια σοβαρή εγκεφαλική διαταραχή που προκαλεί αναπηρία και συνδέεται με κοινωνική απόσυρση (social withdrawal), προβλήματα προσοχής (attention), δυσκολίες στη λήψη αποφάσεων και διαταραχές της αντίληψης (perceptual disturbances). Χαρακτηρίζεται από αποδιοργάνωση της προσωπικότητας, διαστρέβλωση της πραγματικότητας, αλλαγές στη συνειδησιακή κατάσταση, διαταραχές στη σκέψη, τη διάθεση και τη συμπεριφορά καθώς και από νευρογνωστικά ελλείμματα (Kaplan & Sadock, 2007). Πριν από την έναρξη της σχιζοφρένειας, συνήθως εμφανίζονται πρόδρομα συμπτώματα (όπως σύγχυση, άγχος, κατάθλιψη, κλπ) τα οποία μπορεί να διαρκούν για μήνες πριν τεθεί η διάγνωση. Κάποια εκλυτικά γεγονότα (όπως συναισθηματικά τραύματα, χρήση ουσιών, κλπ) μπορεί να πυροδοτήσουν το πρώτο επεισόδιο της νόσου. Η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από την προνοσηρή φάση, την πρόδρομη περίοδο, το χρονικό διάστημα νόσησης και έκφρασης συμπτωμάτων και την υπολειμματική φάση (Mastrikt & Addington, 2001).

Η διαδικασία εκδήλωσης της νόσου είναι αργή, μήνες ή και έτη. Τα κλασσικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

- A. Διαταραχές της σκέψης (στη δομή και την οργάνωση, στη ροή, στον έλεγχο και την κατοχή, στο περιεχόμενο της σκέψης)
- B. Διαταραχές της αντίληψης (ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις)
- Γ. Διαταραχές του συναισθήματος (αμφιθυμία, συναισθηματική δυσαρμονία, κλπ)
- Δ. Διαταραχές της βούλησης και της ψυχοκινητικότητας (αβουλησία, αλογία, κλπ)
- E. Διαταραχές στη συμπεριφορά
- ΣΤ. Διαταραχές γνωστικών λειτουργιών

Σε αντίθεση με την κλασσική περιγραφική παράθεση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, η συνδρομική προσέγγιση της συμπτωματολογίας βασίζεται σε ανάλυση των συμπτωμάτων με σκοπό το διαχωρισμό τους σε ομάδες. Αναλυτικότερα διαχωρίζονται στις κατηγορίες:

- **Θετικά συμπτώματα**, όπως είναι οι διαταραχές του περιεχομένου και της κατοχής της σκέψης (παραληρητικές ιδέες, απόσυρση σκέψεων, κλπ), και οι διαταραχές της αντίληψης (όπως ψευδαισθήσεις, κυρίως ακουστικές, κλπ).
- **Αρνητικά συμπτώματα**, όπως διαταραχές δομής, ροής και οργάνωσης της σκέψης (όπως αλογία, δηλαδή φτωχός προφορικός λόγος σε ποσότητα και περιεχόμενο), διαταραχές του συναισθήματος (όπως συναισθηματική έκπτωση, απάθεια, κλπ), διαταραχές βούλησης, έλλειψη αυτοφροντίδας, μείωση ενδιαφερόντων και κοινωνικής συνδιαλλαγής και άλλα.
- **Αποδιοργανωτικά συμπτώματα**, που αφορούν διαταραχές στη δομή και οργάνωση της σκέψης (ασάφεια, πλατειασμός, νεολεξίες, κλπ), διαταραχές του συναισθήματος (απρόσφορο συναίσθημα) και ανάλογες διαταραχές της συμπεριφοράς (αποδιοργανωμένη, παράδοξη συμπεριφορά κλπ).
- **Γνωστικά συμπτώματα**, που περιλαμβάνουν διαταραχές προσοχής, συγκέντρωσης, μνημονικής συγκράτησης και εκτελεστικών λειτουργιών. Τα πιο σημαντικά γνωστικά ελλείμματα αφορούν τους τομείς της μνήμης, προσοχής, μνήμης εργασίας, εκτελεστικής λειτουργίας, η ταχύτητα της επεξεργασίας και κοινωνική νόηση (Sadock & Kaplan, 2003).

Τα συμπτώματα των παραπάνω ομάδων μπορούν να συνδυάζονται με πολλούς τρόπους και να συγκροτούν κάποιες από τις παρακάτω κλινικές μορφές της σχιζοφρένειας (Deister, 1993). **Υπάρχουν οι εξής κλινικοί τύποι σχιζοφρένειας:**

- 1. Παρανοειδής τύπος:** Η πλέον τυπική, συχνή και γνήσια μορφή. Επικρατούν οι διαταραχές του περιεχομένου (παραληρητικές ιδέες), της κατοχής και της εκπομπής της σκέψης και διαταραχές αντίληψης (ακουστικές ψευδαισθήσεις).
- 2. Αποδιοργανωμένος τύπος ή ηβηφρένεια:** Ο χαρακτηρισμός “ηβηφρένεια” υποδηλώνει την πρόωμη έναρξή της στη εφηβική ηλικία. Χαρακτηρίζεται από αποδιοργάνωση της δομής της σκέψης, ρηχό και απρόσφορο συναίσθημα και παιδικόμορφη, έως και φαιδρή συμπεριφορά.
- 3. Κατατονικός τύπος:** Χαρακτηρίζεται από τη διαταραχή της βούλησης και από το εναλλασσόμενο επίπεδο ψυχοκινητικής δραστηριότητας.

4. Αδιαφοροποίητος τύπος: Χαρακτηρίζεται από την παρουσία οποιουδήποτε συνδυασμού συμπτωμάτων, χωρίς να πληρούνται τα κριτήρια των άλλων μορφών.

5. Απλή σχιζοφρένεια: Αρχίζει νωρίς στη ζωή του ασθενούς και εξελίσσεται με βραδύ ρυθμό. Χαρακτηρίζεται από τη βραδεία και ύπουλη μείωση των εξωτερικών ενδιαφερόντων, την απάθεια και την αδιαφορία που οδηγούν σε περιορισμό και ρηχότητα των διαπροσωπικών σχέσεων και προσαρμογή σε κατώτερα επίπεδα λειτουργικότητας.

6. Υπολειμματικός τύπος: Αναφέρεται σε περιπτώσεις που υπάρχει στο ιστορικό του ασθενούς τουλάχιστον ένα σχιζοφρενικό επεισόδιο, αλλά στην παρούσα κλινική εικόνα κυριαρχούν τα αρνητικά συμπτώματα και απουσιάζουν τα θετικά.

Μια άλλη ταξινόμηση της σχιζοφρένειας είναι σε δύο μορφές: το θετικό σύνδρομο και το αρνητικό σύνδρομο, όπως περιγράφηκε από την Andreasen το 1982. Για να βαθμολογηθούν τα θετικά και αρνητικά συμπτώματα δημιούργησε δύο κλίμακες, τη SAPS για τα θετικά και τη SANS για τα αρνητικά συμπτώματα. Στη SANS συμπεριέλαβαν πέντε συμπλέγματα λημμάτων: τον πτωχό λόγο, την συναισθηματική αμβλύτητα, την αβουλησία-απάθεια, την ανηδονία, την έλλειψη κοινωνικότητας και τη διαταραχή της προσοχής. Αργότερα ο Key, το 1987, δημιούργησε την κλίμακα θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων (Positive and Negative Symptoms Scale-PANSS) για τη μέτρηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Η κλίμακα αυτή περιλαμβάνει τρεις υποκλίμακες, των θετικών, των αρνητικών και των γενικών συμπτωμάτων. Οι δύο πρώτες αποτελούνται από επτά λήμματα η καθεμία και η τρίτη από δεκαέξι λήμματα. Τα λήμματα βαθμολογούνται, ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, από ένα έως επτά (Chapman, 1987· Crow, 1985· Andreasen, 1982· Key, 1987).

Σε όλες αυτές τις προσεγγίσεις, οι οποίες έχουν την αφετηρία τους στις προσπάθειες του Chapman το 1996, για τον εντοπισμό «πρώιμων συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας» ('the early symptoms of schizophrenia'), του Huber και των συνεργατών του, για την ανίχνευση «μεταβατικών καταστάσεων» ('transition states'), τις μελέτες για την σχιζοτυπία και την προδιάθεση προς ψύχωση και τις απόψεις του Eaton και των συνεργατών του για ύπαρξη «προειδοποιητικών σημείων και συμπτωμάτων» ('precursor signs and symptoms'), κυρίαρχο στοιχείο είναι η προσπάθεια για ανίχνευση υποουδικών συμπτωμάτων (Koehler, 1984· Eaton και συν., 1991). Αρκετές σύγχρονες μελέτες αναδρομικές και προδρομικές, μελετούν αντίστοιχα το προηγούμενο ιστορικό των υπό μελέτη ατόμων και τα από μικρή ηλικία χαρακτηριστικά χιλιάδων παιδιών για χρόνια και αναζητούν διαφορές ανάμεσα σε αυτά που ανέπτυξαν τελικά σχιζοφρένεια και σε αυτά που δεν ανέπτυξαν. Έτσι έχουν διαχωριστεί η προνοσηρή περίοδος, και η πρόδρομη φάση που έχουν σημαντικό ερευνητικό

ενδιαφέρον για τη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου, για τη πρόληψη και για την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η προνοσηρή περίοδος εκτείνεται από τη γέννηση μέχρι την εμφάνιση των πρώτων προδρόμων συμπτωμάτων. Η προνοσηρή περίοδος είναι ασυμπτωματική. Ανάμεσα στην περίοδο αυτή και στην πλήρη κλινική εκδήλωση της διαταραχής παρεμβάλλεται η πρόδρομη περίοδος. Η περίοδος αυτή είναι συμπτωματική (σε αντίθεση με την προνοσηρή), τα συμπτώματα όμως, που ονομάζονται πρόδρομα, δεν έχουν την ένταση, την βαρύτητα, την διάρκεια και την ποιότητα των συμπτωμάτων της ενεργού φάσης (Mastriqt & Addihgton, 2001).

Οι μελέτες αυτές δεν καταλήγουν σε ένα συγκεκριμένο μοντέλο. Τα υποουδικά αυτά συμπτώματα εντάσσονται στις διαστάσεις συμπτωμάτων, οι οποίες έχουν προσδιοριστεί με βάση τη SANS, τη SAPS, την PANSS, την BPRS και γενικά με βάση τα εργαλεία μελέτης της ψυχοπαθολογίας της σχιζοφρένειας. Η Andreasen το 1982 σε άρθρο της σχετικό με τη διάγνωση σχιζοφρένειας έχει δημιουργήσει ένα πίνακα θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων, για διαγνωστικό διαχωρισμό της θετικής κι αρνητικής σχιζοφρένειας. Στα θετικά συμπτώματα περιλαμβάνονται: ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες, θετικές δομικές διαταραχές της σκέψης, παραμέληση προσωπικής υγιεινής και φροντίδας εαυτού, ελλείμματα στη κοινωνική και σεξουαλική συμπεριφορά, επιθετική συμπεριφορά, ψυχοκινητική ανησυχία, επαναληπτική-στερεότυπη συμπεριφορά. Στα αρνητικά συμπτώματα ανήκουν: συναισθηματική επιπέδωση, ανέκφραστο πρόσωπο, μειωμένες αυθόρμητες κινήσεις, πτωχή βλεμματική επαφή, σπάνιες εκφραστικές χειρονομίες. συναισθηματική μη απαντητικότητα, απρόσφορο συναίσθημα, έλλειψη συναισθηματικής χροιάς της φωνής, αλογία, φτωχός λόγος, φτωχό περιεχόμενο του λόγου, ανακοπές, αυξημένος λανθάνων χρόνος απαντήσεων, αβουλησία κι απάθεια, ελλιπής καθαριότητα και υγιεινή, λειτουργική έκπτωση επαγγελματική ή σχολική, σωματική ανεργία, ανηδονία ακοινωνικότητα, απουσία ενδιαφέροντος για αναψυχή, δραστηριότητες, και κοντινές σχέσεις, περιορισμένες σχέσεις με φίλους και συνομηλίκους, ελλείμματα προσοχής, κοινωνική απροσεξία (Andreasen, 1982· Deister, 1993).

Τα τελευταία τουλάχιστον 30 χρόνια έχει επιδειχθεί τεράστιο ενδιαφέρον στη μελέτη των προνοσηρών χαρακτηριστικών των σχιζοφρενών ασθενών, μέσω του σχεδιασμού πλήθους αναδρομικών και προοπτικών μελετών, με αποτέλεσμα την ταυτοποίηση ουσιαστικά ενός προφίλ του προ-σχιζοφρενικού ασθενούς ή του ασθενούς που βρίσκεται σε κίνδυνο για την εκδήλωση της διαταραχής (π.χ. New York, Finnish, Swedish High Risk Projects) (Goodman, 1987· Mc Neil, 1987). Η μελέτη για την διερεύνηση συγκεκριμένων παραγόντων μπορεί να συντελέσει στην οργάνωση παρεμβάσεων που συνδέονται με την πρωτογενή πρόληψη, είτε μέσω της εκτίμησης ατόμων που είναι

ευπαθή είτε αναγνωρίζοντας και εφαρμόζοντας προστατευτικούς παράγοντες για την εμφάνιση της σχιζοφρενικής διαταραχής. Αναδρομικές μελέτες παρέχουν αρκετές πληροφορίες για ένα εύρος προδρόμων συμπτωμάτων. Φαίνεται ότι περίπου 80-90% των ασθενών έχουν ανάμνηση των προδρόμων συμπτωμάτων τους (White & Tonya, 2006). Η μέση διάρκεια της πρόδρομης συμπτωματολογίας υπολογίζεται σε 5 έτη περίπου (Häfner, 2000· Klosterkötter και συν., 2008). Η πρόδρομη φάση της σχιζοφρένειας ορίζεται ως η περίοδος που προηγείται της ενεργού φάσης της νόσου, και αντιπροσωπεύει μια απόκλιση από τη συνήθη συμπεριφορά και εμπειρία του ατόμου (Yung & McGorry, 1996· White & Tonya, 2006).

2.Αιτιολογία-Παράγοντες Κινδύνου για την εκδήλωση σχιζοφρένειας

Η Σχιζοφρένεια είναι το αποτέλεσμα της αθροιστικής δράσης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου. Πολλαπλά γονίδια περιορισμένης διεισδυτικότητας, είτε ως α) ρυθμιστές νευροαναπτυξιακών μηχανισμών του ΚΝΣ, είτε ως β) ρυθμιστές της δράσης των κατεχολαμινών αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, έτσι ώστε να εκτινάξουν το άτομο πέρα από την ουδό ευαλωτότητας, στην εκδήλωση της νόσου (Thomas και συν., 2010).

Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί μεγάλη πρόοδος στην βασική έρευνα της σχιζοφρένειας που καλύπτει τα επίπεδα των εγκεφαλικών συστημάτων, την κυτταρική και μοριακή βιολογία και τη γενετική. Ισχυρές ενδείξεις υπέρ της κληρονομικότητας υποδεικνύόμενες από μελέτες οικογενειών και αναλύσεις σύνδεσης έχουν τροφοδοτήσει την αναζήτηση και τροποποίηση υποψήφιων γονιδίων. Η συνεκτική κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι ανωμαλίες των γονιδίων, των πρωτεϊνών, των κυττάρων και νευρωνικών συστημάτων καταλήγουν στην κλινική έκφραση των ελλειμμάτων στη σχιζοφρένεια είναι αναγκαία (Κονταξάκης, 2006).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση σχιζοφρένειας έχουν ταξινομηθεί τόσο ως προς το είδος του παράγοντα, όσο κι ως προς το χρόνο επίδρασης τους, Διακρίνονται σε πρώιμους (περιγεννητικοί παράγοντες) που επιδρούν στην εμβρυική και νεογνική περίοδο και σε όψιμους (χρήση ψυχοδραστικών ουσιών, αστικοποίηση, μετανάστευση) που επιδρούν κατά τη παιδική ηλικία και την εφηβεία (Morris, 2011). Η βλαπτική επίδραση ψυχοπρεστικών περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, που επενεργούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα νόσησης, όπως προκύπτει από μελέτες που ανέδειξαν μεγαλύτερη πιθανότητα νόσησης σε μητέρες που ήταν έγκυες σε περιόδους πολεμικής σύρραξης, πλεμυρών ή κατά τη διάρκεια λιμού (σχετικός κίνδυνος περίπου διπλάσιος). Ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση Σχιζοφρένειας έχουν περιγραφεί οι ακόλουθοι: η ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού με σχιζοφρένεια, οι νευροαναπτυξιακές αποκλίσεις, η διάταση κοιλιών εγκεφάλου, οι περιγεννητικές επιπλοκές, τα αρνητικά γεγονότα ζωής, η χρήση ινδικής κάνναβης, το να είσαι μέλος μεταναστευτικής ομάδας, η ανάπτυξη σε αστική περιοχή, η γέννηση τον χειμώνα (Κονταξάκης, 2006· Χριστοδούλου, 2000· Murray, 2005).

Λεπτομερής γνώση για το αίτιο ή τα αίτια της σχιζοφρένειας δεν υπάρχει. Οι γενετικοί παράγοντες είναι σημαντικοί σε μερικές ή και σε όλες τις περιπτώσεις δεν είναι όμως ακόμη ξεκάθαρο ποια γονίδια παρεκκλίνουν, πως συνεισφέρουν στην παθοφυσιολογία ή αν είναι τα ίδια ή διαφορετικά γονίδια που εμπλέκονται σε όλες τις περιπτώσεις. Επίσης, ένα κύριο ερώτημα στη μελέτη της

σχιζοφρένειας είναι το αν πρόκειται για μια νευροαναπτυξιακή ή για μια νευροπαθολογική δυσλειτουργία. Η ταξινόμηση των παραγόντων κινδύνου βοηθά στη μεθοδολογία της έρευνας και στη καλύτερη επιστημονική κατανόηση της διαταραχής. Τέτοιοι παράγοντες περιγράφονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Παράγοντες Κινδύνου για Σχιζοφρένεια

Προγεννητικοί-περιγεννητικοί παράγοντες	Γενετικοί και ή περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου
Παιδική ηλικία	Λοίμωξη /τραύμα εγκεφάλου, γνωστικά & κινητικά ελλείμματα, κοινωνικά και συμπεριφερσιολογικά προβλήματα π.χ. παράξενος ιδεασμός
Εφηβεία	Αλλαγές ωρίμανσης εγκεφάλου (φυσιολογικές και μη φυσιολογικές)
Εφηβεία / ενήλικη ζωή	Στρες /δυσμενή γεγονότα, χρήση αλκοόλ/ουσιών

2.1 Βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί προδιαθεσικοί παράγοντες ή παράγοντες κινδύνου για τη σχιζοφρένεια είναι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί και με βάση το νευροαναπτυξιακό μοντέλο, διακρίνονται σε πρώιμους (early), δηλαδή εκείνους που επιδρούν στη διάρκεια της ανάπτυξης του εγκεφάλου, κατά την ενδομήτριο ζωή ή τα πρώτα χρόνια της ζωής του ατόμου και σε όψιμους (late), οι οποίοι επιδρούν ή εκφράζονται σε μεγαλύτερες ηλικίες και πιο κοντά στην έναρξη συμπτωματολογίας της νόσου. Παραδείγματα περιβαλλοντικών πρώιμων παραγόντων είναι η υποξία και οι ενδομήτριες λοιμώξεις, ενώ περιβαλλοντικών όψιμων παραγόντων είναι ψυχοκοινωνικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το οικογενειακό περιβάλλον, η αστικοποίηση και ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες. Παραδείγματα γενετικών πρώιμων παραγόντων είναι οι μορφομετρικές ανωμαλίες του μετωπιαίου συστήματος και τα νευρογνωσιακά ελλείμματα (π.χ. της εκτελεστικής λειτουργικότητας) και γενικότερα όσοι παίζουν ρόλο στη διαμόρφωση της ευαλωτότητας του νευρικού συστήματος. Στους γενετικούς όψιμους παράγοντες περιλαμβάνονται ανωμαλίες του μεταχιαστικού ντοπαμινεργικού συστήματος ανταπόκρισης στο στρες, οι ανωμαλίες της ορμονικής ρύθμισης και γενικότερα όσοι

εκδηλώνονται μετά τη γέννηση και συσχετίζονται με ανώμαλη έκφραση γονιδίων (Tsuang και συν., 2001· van Os και συν., 2010· Wichers, 2009).

A. Γενετικοί αιτιολογικοί Παράγοντες

Η σχιζοφρένεια έχει μια ισχυρή γενετική συνιστώσα, και αποτελεί μια σύνθετη γενετική διαταραχή. Είναι το φαινοτυπικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης πλειάδας γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων που πιθανότατα αποτελείται από πολλαπλά γονίδια, με το καθένα να έχει μια μικρή επίδραση. Μελέτες σε διδύμους υπολογίζουν την κληρονομικότητα της σχιζοφρένειας περίπου στο 80%, με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες να αποτελούν το υπόλοιπο 20%. Η συνολική επίδραση των γονιδίων στην προδιάθεση για σχιζοφρένεια ίσως είναι μεγάλη, ενώ η επίδραση μεμονωμένων γονιδίων φαίνεται να είναι μικρή, με σχετικό κίνδυνο (OR) μικρότερο από 2.0. Αυτό δείχνει ότι το γενετικό υπόβαθρο είναι αναγκαίο αλλά ίσως δεν είναι αρκετό από μόνο του για να προκαλέσει σχιζοφρένεια. Η πιο σημαντική ένδειξη ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο είναι ότι τα ποσοστά αντιστοιχίας σε μονοζυγωτικούς διδύμους είναι μόνο 40-45%. Επομένως, είναι εξαιρετικά σημαντικό να καθορίσουμε σωστά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου και να οριοθετήσουμε τον μηχανισμό δράσης, για να καταλάβουμε όχι μόνο την αιτιολογία της σχιζοφρένειας, αλλά και την παθοφυσιολογία που βρίσκεται πίσω από την κλινική συμπτωματολογία (Chattopadhyay, 2004).

Μολονότι αναγνωρίζεται η συμβολή περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, το σημαντικότερο ρόλο στη μεταβίβαση του φαινότυπου της σχιζοφρένειας πρέπει να καθορίζουν «παθογόνες» παραλλαγές της ακολουθίας του γονιδιώματος. Η ταυτοποίηση των γονιδίων που ευθύνονται γι' αυτή τη γενετική ευαλωτότητα θα είναι κρίσιμης σημασίας στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της σχιζοφρένειας. Μελέτες οικογενειών δείχνουν πως η εμπλοκή λίγων γονιδίων υψηλής διεισδυτικότητας δεν θεωρείται πιθανή. Αντιθέτως, θεωρείται πιθανότερη η αθροιστική ή αλληλοεξαρτώμενη δράση πολλών γονιδίων μικρής διεισδυτικότητας, καθένα από τα οποία δεν προσδίδει υψηλό κίνδυνο νόσησης. Σύμφωνα με αυτά τα πολυγονιδιακά μοντέλα, κάθε υποψήφιο γονίδιο συμβάλλει σε μικρή μόνο αύξηση της ευαλωτότητας προς νόσηση, καθώς αλληλεπιδρά με άλλα γονίδια που ενδεχομένως ασκούν προστατευτική δράση ή με γονίδια που μεταβάλλονται από επιγενετικές περιβαλλοντικές συνθήκες (Alaerts και συν., 2009).

Η παρατήρηση πως οι φαινομενικά υγιείς συγγενείς των ασθενών εμφανίζουν συχνά γνωστικά ελλείμματα και μορφολογικές εγκεφαλικές αλλοιώσεις παρόμοιες (αλλά σαφώς ηπιότερες) με εκείνες

του ασθενούς, έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι η γενετική προδιάθεση για τη σχιζοφρένεια εκφράζεται «αθόρυβα» με αυτή τη διάχυτη και ήπια επίδραση στο επίπεδο της εγκεφαλικής μορφολογίας και των γνωστικών ικανοτήτων, όπως και στο φαινομενολογικό επίπεδο (ενδοφαινότυποι). Από τα αποτελέσματα των γενετικών επιδημιολογικών μελετών, δεν υπάρχει πλέον αμφιβολία ότι η κληρονομικότητα παίζει τον κύριο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας. Όμως, το γεγονός ότι το ποσοστό διαγνωστικής συμφωνίας των μονοζυγωτικών διδύμων υπολείπεται κατά πολύ του 100% αποδεικνύει ότι οι γενετικοί συντελεστές δεν είναι από μόνοι τους επαρκείς για την τελική εμφάνιση της νόσου (Tiwarī και συν., 2010).

Ένα ευρύ φάσμα γενετικών μελετών υποστηρίζει έντονα την ύπαρξη γενετικής συνιστώσας στην κληρονομικότητα της σχιζοφρένειας. Η σχετική έρευνα άρχισε από τη δεκαετία του 1930 αποκαλύπτοντας ότι ένα άτομο πιθανότατα θα νοσήσει εάν έχει συγγενείς σχιζοφρενείς και πιο συγκεκριμένα η πιθανότητα αυτή είναι μεγαλύτερη όσο πιο στενή είναι η συγγένεια. Οικογενειακές μελέτες δείχνουν ότι τα αδέρφια σχιζοφρενικών ασθενών έχουν 10% πιθανότητα να αναπτύξουν σχιζοφρένεια. Αν τα παιδιά έχουν τον ένα γονιό με σχιζοφρένεια, η πιθανότητα είναι 5-6%, αν έχουν έναν αδερφό και ένα γονιό σχιζοφρενικό η πιθανότητα είναι 17% και τέλος αν έχουν και τους δύο γονείς σχιζοφρενικούς η πιθανότητα να αναπτύξουν σχιζοφρένεια είναι 46%. Μελέτες διδύμων (Cardno, Marshall, Coid και συν., 1999) σταθερά μας δείχνουν υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης σχιζοφρένειας και στους δυο διδύμους, στους μονοζυγώτες (46%) παρά στους διζυγώτες (14%). Μελέτες με υιοθετημένα άτομα μας δείχνουν ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη σχιζοφρένειας είναι μεγαλύτερος αν αυτά τα άτομα προέρχονται από γενετικά βεβαρημένες οικογένειες, παρότι έζησαν σε ένα άλλο υγιές περιβάλλον. Οι πλέον πρόσφατες γενετικές μελέτες στοχεύουν στην αναζήτηση σε σχιζοφρενείς συνδυασμών (associations) γενετικών δεικτών ή πιθανών γονιδίων (που αναζητούνται σε διάφορα επίπεδα, π.χ. βιοχημικό, φυσιολογικό, κυτταρικό κ.ά) σε σχέση με μάρτυρες, καθώς και ιδιαίτερων συνδέσεων (linkage) χρωμοσωμικών θέσεων σε οικογένειες σχιζοφρενών με τη βοήθεια μεθόδων της μοριακής γενετικής. Όλα τα παραπάνω δεδομένα δείχνουν ότι ο τρόπος κληρονομικής μεταβίβασης της νόσου είναι αρκετά περίπλοκος και το πλέον αποδεκτό σήμερα πρότυπο είναι ο συνδυασμός και η αλληλεπίδραση πολλών γονιδίων και περιβαλλοντικών συνθηκών (Lewis και συν., 2003· Sun και συν., 2008).

Πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις έχουν καταστήσει δυνατή την ανάλυση συσχέτισης για όλο το γονιδίωμα (GWA, Genome Wide Association), για πολυμορφισμούς απλών νουκλεοτιδίων (SNPs) και για μεγαλύτερες περιοχές του γονιδιώματος, δηλ. υπομικροσκοπικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως οι παραλλαγές αριθμού αντιτύπων τμημάτων του DNA (CNVs, Copy Number Variations) (Owen και

συν. 2009). Με τη βοήθεια των μελετών αναζήτησης γενετικών δεικτών, έχουν ανιχνευθεί γενετικοί «τόποι», οι οποίοι συμβάλλουν στην ευαλωτότητα για σχιζοφρένεια. Τέτοιοι θεωρούνται οι : 1q4 (disrupted in schiz-DISC1), 1q21-22, 1q32-43, 6p22.3 (disbyndin – DTNBP 1), 6p24, 8p12-21 (Neuregulin 1-NRG1), 10p14, 13q32-34 (D-amino acid oxidase activator-DAOA), 18p11, 22q11 (κατεχολομεθυλοτρανσφερασης-COMT), 22q12-13. Οι γενετικοί αυτοί συνδυασμοί εντοπίζονται κατά κύριο λόγο με την αναζήτηση πολυμορφισμού ή σειράς πολυμορφισμών (απλοτύπων) σε γονίδια, τα οποία θεωρούνται ότι ενδεχομένως σχετίζονται με την νόσο. Η συσχέτιση αυτή μπορεί να προκύπτει, για παράδειγμα, από το γεγονός ότι άτομα, τα οποία πάσχουν από σπάνιες κληρονομούμενες καταστάσεις, οι οποίες αποδίδονται σε κάποιον πολυμορφισμό, παρουσιάζουν πολύ συχνά σχιζοφρένεια (Lewis και συν., 2003· Liebermann και συν., 2006).

Οι νευρεγουλίνες (NRG) είναι διακυτταρικές σηματοδοτικές πρωτεΐνες (cell-to-cell signaling proteins) που αποτελούν συνδετικά μόρια (ligants) για τις τυροσινικές κινάσες των υποδοχέων της οικογένειας ErbB (Alaerts και συν., 2009). Η μετανάστευση των νευρωνικών προδρόμων (precursors) κατά μήκος των ικριωμάτων των ακτινωτών γλοιακών ινών (radial glial fibers) είναι ένα βήμα κρίσιμης σημασίας στο σχηματισμό του νευρικού συστήματος (Tag και συν., 2004). Στη διαδικασία αυτή, η αμοιβαία αλληλεπίδραση μεταξύ των αναπτυσσόμενων νευρώνων και των ακτινωτών γλοιακών ινών έχει ζωτική σημασία για την ομαλή διεξαγωγή της. Οι νευρώνες που παράγουν πρωτεΐνες NRG1 μπορούν να ενεργοποιήσουν τους υποδοχείς ErbB των ακτινωτών γλοιακών ινών και να ρυθμίσουν την ανάπτυξη της λειτουργίας των ακτινωτών γλοιακών ινών. Τα κύτταρα των ακτινωτών γλοιακών ινών, με τη σειρά τους, υποστηρίζουν την κυτταρική μετανάστευση και, εν τέλει τη διαφοροποίηση των νευρωνικών κυττάρων (Hashimoto και συν., 2004).

Ο α7 νευρωνικός υποδοχέας της νικοτινικής ακετυλοχολίνης (CHRNA7) έχει τύχει σημαντικής προσοχής σε μελέτες με αντικείμενο τη γενετική της σχιζοφρένειας (Chen και συν., 2007). Ορισμένες παραλλαγές προαγωγού του υποδοχέα α7 έχει αναφερθεί ότι συνδέονται με τη σχιζοφρένεια και έχουν αναφερθεί μικρές μειώσεις της ισχύος προαγωγού αυτών των παραλλαγών. Η ισομορφή β1 της πρωτεΐνης NGR1 έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων της νικοτινικής ακετυλοχολίνης στους νευρώνες του μεσοσκελιαίου πυρήνα (interpeduncular nucleus) αρουαίων.

Σε νεκροτομικό υλικό προερχόμενο από ασθενείς με σχιζοφρένεια –και συγκεκριμένα στην περιοχή 9 του προμετωπιαίου φλοιού στις στοιβάδες III και IV –οι Lewis και συνεργάτες έχουν παρατηρήσει μειώσεις της έκφρασης τόσο του αγγελιαφόρου RNA παρβαλουμίνης (parvalbumin) όσο και του αγγελιαφόρου RNA για το GAD67 (το ένζυμο που μετατρέπει το γλουταμινικό σε GABA)

στους διάμεσους νευρώνες. Έχουν παρατηρηθεί δύο ξεχωριστές επιδράσεις της πρωτεΐνης NRG1 στις υπομονάδες των υποδοχέων του GABA. Σε τομές του υποκάμπου αρουραίων, η πρωτεΐνη NRG1 μειώνει την έκφραση των υπομονάδων GABA α και το μέσο πλάτος (amplitude) των ανασταλτικών μετασυναπτικών ρευμάτων (postsynaptic currents), μια λειτουργία των μετασυναπτικών υποδοχέων GABA. Αντίθετα, η πρωτεΐνη NRG1 αυξάνει την έκφραση του αγγελιαφόρου RNA της υπομονάδας β2 GABA στους παρεγκεφαλιδικούς κοκκιοκυτταρικούς νευρώνες αρουραίων σε καλλιέργεια (Lewis και συν., 2003).

Άλλα γονίδια τα οποία μελετώνται ιδιαίτερα είναι το DISC-1 (Disrupted in Schizophrenia) (1q42), το οποίο εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε οικογένειες με υψηλά ποσοστά σοβαρών ψυχικών διαταραχών και με άγνωστη επί του παρόντος φαινοτυπική έκφραση. Πιθανά συσχετίζεται με προβλήματα στα επίπεδα της δομικής οργάνωσης των μικρών σωληναρίων των νευρώνων, της μετανάστευσης των νευρικών κυττάρων, της διάπλασης των δενδριτών και με δυσλειτουργία του υποκάμπου. Γονίδια τα οποία σχετίζονται με την γλουταμινεργική ή γκαμπανεργική νευρομεταβίβαση, έχουν επίσης μελετηθεί. Οι γλουταμινικοί υποδοχείς του N-μεθυλο-D-ασπαρτικού (N-methyl-D-aspartate, NMDA) έχουν αποτελέσει το αντικείμενο υποθέσεων σχετικά με την παθογένεια της σχιζοφρένειας. Οι υποθέσεις πηγάζουν από το γεγονός ότι εφάπαξ χαμηλές δόσεις μιας κεταμίνης, ενός ανταγωνιστή του NMDA, μπορούν να προκαλέσουν οξέα ψυχωσικά συμπτώματα τύπου σχιζοφρένειας (schizophrenia-like) σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς με σχιζοφρένεια υποβαλλόμενους σε θεραπεία με έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων της ντοπαμίνης. Έτσι, το neuregulin 1 εμπλέκεται στη διαδικασία της νευρωνικής διασύνδεσης και επικοινωνίας και στη ρύθμιση της λειτουργίας των γλουταμινεργικών υποδοχέων NMDAR και γκαμπαεργικών υποδοχέων GABAα, ενώ το DTNBP 1 συσχετίζεται με τον έλεγχο της προσυναπτικής γλουταμινεργικής δραστηριότητας. Ο πολυμορφισμός της θυμιδίνης-102 στη θέση της κυτοσίνης (T102C) στο γονίδιο του 5HT2 υποδοχέα (χρωμόσωμα 13) και γονίδια, τα οποία ενέχονται στη σύνθεση πρωτεϊνών του προμετωπιαίου λοβού (πχ. συναπτίνη 2, NSF), οι οποίες ρυθμίζουν την προσυναπτική λειτουργία, μελετώνται επίσης.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι γενετικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες κατά την παθογένεση της σχιζοφρένειας. Πρόσφατα έχειδειχθεί ότι ορισμένα γονίδια (AKT1, BDNF, GRM3, DTNBP1) πιθανόν παίζουν κάποιον ρόλο σε υποξικά γεγονότα που συμβαίνουν σε μαιευτικές επιπλοκές, και αυξάνουν τον κίνδυνο για τη νόσηση (Nicodemus και συν., 2008).

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα περιστρέφεται γύρω από τις κωδικοποιούσες και μη κωδικοποιούσες περιοχές του DNA, με αποτέλεσμα πολλά γονίδια να ενοχοποιούνται ότι σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια (κυρίως γονίδια που σχετίζονται με τη νευρογένεση, τη νευρωνική διαφοροποίηση, την κυτταρική αρχιτεκτονική, τον αριθμό των συνάψεων, την πυκνότητα των νευρωνικών απολήξεων κ.α). Παρόλα αυτά σαφής συσχέτιση δεν έχει ακόμα καταστεί δυνατή (Lewis, 2003). Τέτοια γονίδια είναι τα εξής:

- *Neuregulin 1 (NRG1)*: Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8p 12-21. Το γονίδιο παράγει τουλάχιστον 15 πρωτεΐνες με πολύμορφη δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η συχνότητα εμφάνισης του θεωρούμενου ως παθογενετικού απλότυπου στο γενικό πληθυσμό και στους ασθενείς είναι 7,5% και 11,5-15%, αντίστοιχα. Θεωρείται ότι η NRG1 εμπλέκεται στη διαδικασία της νευρωτικής διασύνδεσης και επικοινωνίας, καθώς και στη ρύθμιση της λειτουργίας των γλουταμινεργικών NMDA_R και GABA_A υποδοχέων (Tang και συν., 2004· Yang και συν., 2003). Η πρώτη ανακοίνωση έγινε από τον (Stefansson και συν., 2002). Ο απλότυπος 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 (Thomas, 1987· Tag, 2003)
- *Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC 1)*: Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q4. Η πρωτεΐνη των 854 αμινοξέων, που κωδικοποιεί, σχετίζεται με τη δομική οργάνωση των μικροσωληναρίων των νευρώνων, τη διάπλαση των δενδριτών και τη μετανάστευση των νευρικών κυττάρων σε φάσεις ανάπτυξης του ΚΝΣ. Συνδέεται επίσης με ανατομική και λειτουργική αλλοίωση του ιπποκάμπειου σχηματισμού (Tang και συν., 2004· Yang και συν., 2003).
- *Dysbindin (DTNBP1)*: Πρώτη στα Ψυχιατρικά χρονικά επιβεβαίωση με τεχνική γενετικής συσχέτισης, μίας προηγούμενης μελέτης γενετικής σύνδεσης της Σχιζοφρένειας στην περιοχή 6p22.3. Η παροχή αυτή παρεμβαίνει στην νευρωνική επικοινωνία, στη αλληλεπίδραση με μετασυναπτικές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την λειτουργία του NMDA υποδοχέα. Θεωρείται πως συμβάλλει στον έλεγχο της προσυναπτικής γλουταμινεργικής μεταβίβασης και δραστηριότητας. Διαφαίνεται πως πολυμορφικές παραλλαγές εντός του γονιδίου ασκούν διαφορετική επίδραση στην επεξεργασία των πληροφοριών στον προμετωπιαίο και κροταφικό λοβό (Mittai, 2008· Morris, 2003).

- *D-amino acid oxidase activator (DAOA)*: Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q32-q34 σε περιοχή που έχει επιλεγεί από προηγούμενες μελέτες γενετικής σύνδεσης ως ιδιαίτερα «υποψήφια» για τη σχέση της με τη σχιζοφρένεια. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο αυτό εκφράζεται στον ανθρώπινο εγκέφαλο και διαφαίνεται πως συμμετέχει στην οξείδωση της *D-σερίνης*, που αποτελεί αλλοστερικό αγωνιστή των NMDA γλουταμινεργικών υποδοχέων.
- *Κατεχολ-Ο-μεθυλ-τρανσφεράση (COMT)*: Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q11. Η πρωτεΐνη υπεισέρχεται στον καταβολισμό μονοαμινών, κυρίως δε της ντοπαμίνης στο ΚΝΣ. Πολυμορφικές παραλλαγές εντός του γονιδίου προκαλούν διαφορετική δραστηριότητα του ενζύμου, με συνεπακόλουθη διαφοροποίηση της ντοπαμινεργικής λειτουργίας κυρίως του προμετωπιαίου λοβού. Μολονότι δεν έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτιση της με τη σχιζοφρένεια, διαφαίνεται πως, μέσω του ελέγχου της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας, πολυμορφικές παραλλαγές εντός του γονιδίου αυτού ασκούν ρυθμιστικό ρόλο στη διαδικασία επεξεργασίας των πληροφοριών του εγκεφάλου και στην ευαλωτότητα του ατόμου σε ντοπαμινεργικούς αγωνιστές (χρήση ψυχοδραστικών ουσιών) ή στρες (Egan και συν., 2001).

Συνοπτικά διαφαίνεται πως τα πρώτα υποψήφια γονίδια που συσχετίζονται με τη σχιζοφρένεια επηρεάζουν μέσω της *πρωτεϊνικής* τους σύνθεσης λειτουργίες της ανάπτυξης και δικτύωσης των νευρώνων, ασκώντας παράλληλα έμμεσο έλεγχο στη γλουταμινεργική και στην ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση. Μολονότι οι ενδείξεις είναι ισχυρές, μέχρι τώρα δεν έχει βρεθεί κάποια «παθογόνος» παραλλαγή εντός αυτών των γονιδίων. Τονίζεται πως κανένα γονίδιο δεν προκαλεί σχιζοφρένεια αλλά μάλλον πολυμορφικές «παθογόνες» παραλλαγές εντός αυτών, οι οποίες επιδρούν σε διαφορετικά επίπεδα νευρωνικής εγκεφαλικής οργάνωσης, από τα πλέον στοιχειώδη (ανάπτυξη και δικτύωση νευρώνα, συναπτικό νευρομεταβιβαστικό επίπεδο) ως τα πλέον πολύπλοκα (επίπεδο νευρωνικών κυκλωμάτων, επεξεργασίας πληροφοριών, μνήμη, δείκτης ευφυΐας, διαταραχές περιεχομένου σκέψης και βούλησης). Μειωμένη ανασταλτική λειτουργία έχει σχέση με παραλλαγές σε πολλά γονίδια που σχετίζονται με τον κίνδυνο για τη σχιζοφρένεια, συμπεριλαμβανομένων του CHRNA7, που είναι το γονίδιο για την υπομονάδα α7 - νικοτινικών χολινεργικών υποδοχέων, και της COMT (Chen και συν., 2005).

Ευρήματα ότι υπάρχει μεγαλύτερη επίπτωση περιγεννητικών επιπλοκών στο ιστορικό σχιζοφρενών, ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος νόσησης όταν υπάρχει ιστορικό περιγεννητικών επιπλοκών και η θετική συσχέτιση μεταξύ δομικών ανωμαλιών στον εγκέφαλο σχιζοφρενών και περιγεννητικών επιπλοκών υποστηρίζουν την αλληλεπίδραση των γονιδίων με το περιβάλλον για να

εκδηλωθεί η νόσος. Ο μηχανισμός δράσης φαίνεται να είναι η εγκεφαλική υποξία κατά την περιγεννητική περίοδο.

B. Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

Παρά το ότι η σχιζοφρένεια αποτελεί μια κληρονομική διαταραχή με ισχυρή γενετική βάση, πολυάριθμες μελέτες έχουν τονίσει τη σημαντικότητα των περιβαλλοντικών κινδύνων για την ανάπτυξη και πορεία της διαταραχής. Τα ποσοστά συμφωνίας των μονοζυγωτικών διδύμων είναι 50%, με την υπόλοιπη αναλογία να αποδίδεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι οι προ/περιγεννητικές επιπλοκές (Mittai και συν., 2006· Brown και συν., 2011)

Ερευνητές έχουν επικεντρώσει το ενδιαφέρον τους στην αναγνώριση περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου για τη σχιζοφρενική διαταραχή. Το ερώτημα-κλειδί όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς αιτιολογικούς παράγοντες δεν είναι η έκθεση στους παράγοντες αυτούς αλλά ποιοί είναι οι ακριβείς παράγοντες και ποιά η περίοδος ανάπτυξης στην οποία επιδρούν. Η μελέτη της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος δίνει ιδιαίτερη έμφαση στους περιγεννητικούς παράγοντες κινδύνου. Προγεννητική έκθεση σε τερατογόνες ουσίες, όπως η νικοτίνη ή το αλκοόλ, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης σχιζοφρένειας μέσω των επιδράσεων στη νευροανάπτυξη που προκαλεί.

Τα γονίδια συνδέονται με ψυχιατρικές διαταραχές μέσω μιας σειράς ενδιάμεσων, ενδοφαινοτυπικών βημάτων που εκτείνονται από την κωδικοποίηση πρωτεϊνών στη δυσλειτουργία των νευρωνικών συστημάτων έως τα συμπτώματα. Περιβαλλοντικοί παράγοντες ασκούν άμεση επιρροή σε κάθε βήμα των αιτιοπαθογενετικών οδών και ενδεχομένως να οδηγήσουν σε μεταβολές στην αναπτυξιακή τροχιά. Υπάρχουν πολλές δυνατότητες για περιβαλλοντική επίδραση κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου τόσο στη φάση προοδευτικής ανάπτυξης (π.χ. αύξηση πυκνότητα συνάψεων, μυελίνωση) και στην υπολειπόμενη φάση (π.χ. κλάδεμα) ώστε το αποτέλεσμα να οδηγεί στη νόσο (Rapoport, 2012).

Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, όπως και η σχέση τους με τη σχιζοφρένεια, είναι αναμφίβολα περίπλοκος. Είναι βέβαιο πως οι παράγοντες αυτοί δρουν καθ' όλη τη διάρκεια της προνοσηρής ζωής και πως δεν λειτουργούν μεμονωμένα αλλά συνεργικά μεταξύ τους σε ένα έδαφος γενετικής προδιάθεσης και ευαλωτότητας (Schwartzkopf και συν., 1989).

I. Περιγεννητικοί παράγοντες – μαιευτικές επιπλοκές

Παράγοντες που επιδρούν κατά την κύηση και συνεπώς κατά την εμβρυική ανάπτυξη και έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση Σχιζοφρένειας μέσα από μεγάλο αριθμό μελετών είναι οι ακόλουθες: προεκλαμψία, σειρά γέννησης, λήψη ασπιρίνης, μικρό χρονικό διάστημα με τον αμέσως μεγαλύτερο ή μικρότερο αδελφό, διατροφική ανεπάρκεια μητέρας, τοκετός με λαβίδες, πρόωρη ρήξη μεμβρανών, χρήση αναπνευστήρα ή θερμοκοιτίδας, χρήση αλκοόλ μητέρας, προγεννητική έκθεση σε ακτινοβολία, λοίμωξη ΚΝΣ κατά τη βρεφική ηλικία-παιδική ηλικία έως 14 ετών, ίωση από ιό Cocksackie B στη νεογνική περίοδο, ιστορικό τραυματισμού εγκεφάλου ή λοίμωξη πριν την ηλικία των 10 ετών που να απαιτεί νοσηλεία, ασυμβατότητα Rh παράγοντα, νεογνικό ίκτερο, ιός πολυμυελίτιδας στο 2^ο τρίμηνο (Dalman και συν., 2001).

II. Αναπτυξιακοί παράγοντες στην παιδική κι εφηβική ηλικία - Προνοσηρό ιστορικό

Μεγάλος αριθμός αναδρομικών μελετών έχουν πλέον εδραιώσει την πεποίθηση πως στο προνοσηρό ιστορικό ασθενών με σχιζοφρένεια υφίστανται ήπιες νευροαναπτυξιακού τύπου παρεκκλίσεις, που γίνονται εμφανείς ήδη από την παιδική ηλικία με επιπτώσεις στη συμπεριφορά, στην ομιλία και στις γνωστικές ικανότητες, χρόνια πριν από την εκδήλωση της νόσου. Μολονότι οι παρεκκλίσεις αυτές δεν είναι ευδιάκριτες σε ατομικό επίπεδο, ώστε να επαρκούν ως προγνωστικοί δείκτες στην παιδική ηλικία, βρέθηκε ότι χρόνια πριν από την εκδήλωση σχιζοφρένειας – και σε σχέση με τα παιδιά που ουδέποτε εκδήλωσαν σχιζοφρένεια στην ενήλικη ζωή τους – τα παιδιά που αργότερα νόσησαν παρουσίαζαν καθυστερήσεις στην έναρξη της ομιλίας και της βάδισης και στην ψυχοκινητική τους ανάπτυξη. Οι αποκλίσεις αυτές είναι ευθέως ανάλογες με την πρωιμότερη εμφάνιση της νόσου.

Άλλοι παράγοντες κατά την ανάπτυξη στην παιδική ηλικία που έχουν συσχετιστεί είναι: μηνιγγίτιδα από ιό Cocksackie B στην νεογνική περίοδο, καθυστέρηση κινητικής ανάπτυξης, προβλήματα γλωσσικής έκφρασης, χαμηλά score στη ακαδημαϊκή επίδοση, παιχνίδι πολεμικό στα 4-6χρ (Lewis και συν., 1989· Meli και συν., 2012).

Σε σύγκριση με παιδιά που ουδέποτε ασθένησαν αργότερα στην ενήλικη ζωή τους, τα παιδιά και οι έφηβοι που νόσησαν από σχιζοφρένεια παρουσιάζουν στατιστικά μειωμένη σχολική επίδοση, μείωση της ικανότητας προσοχής και συγκέντρωσης, όπως και του γενικότερου δείκτη ευφυΐας. Ακόμη, παιδιά αυξημένης επικινδυνότητας για σχιζοφρένεια, δηλαδή παιδιά με έναν ή δύο γονείς με σχιζοφρένεια, σε

ποσοστό 25-50% εμφανίζουν κάποια αμβληγρά νευρολογικά σημεία (soft neurological signs), όπως υποτονία, καθυστέρηση σταδίων ανάπτυξης, μειωμένη κινητική συνέργεια και διαταραχές στην προσοχή, την ομιλία και τη σχολική επίδοση (Thomas και συν., 1987· McNeil και συν., 1987). Το περιορισμένο εύρος προσοχής (short attention span), η υπερκινητικότητα, η ευρεθιστότητα και η διασπαστικότητα συσχετίζονται με την θετική σχιζοφρένεια. Η προνοσηρή έκπτωση κοινωνικής και διανοητικής (intellectual) λειτουργικότητας, στη παιδική κι εφηβική ηλικία αυξάνουν τον κίνδυνο για εκδήλωση σχιζοφρένειας, συνήθως με αρνητικά συμπτώματα (Johnston και συν., 2005· Mastright και συν., 2002).

Αρκετά δεδομένα συγκλίνουν στην άποψη ότι υπάρχουν διαταραχές στην πρώιμη ανάπτυξη του εγκεφάλου (ενδομήτρια περίοδος και πρώτα χρόνια της ζωής) που με τη σειρά τους είναι υπεύθυνες για αναπτυξιακά ελλείμματα ή αποκλίσεις και αναγνωρίζονται όπως είναι τα ήπια νευρολογικά σημεία που περιλαμβάνουν διαταραχές στον κινητικό συντονισμό (αδρές και λεπτές κινήσεις), λειτουργικές κινήσεις, διαταραχή στην αλληλουχία σύνθετων κινήσεων καθώς και τη διατήρηση πρώιμων αντανεκλαστικών. Όσον αφορά τον νευροψυχολογικό τομέα φαίνεται ότι οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν σχιζοφρένεια, αποτυγχάνουν να αποκτήσουν το αναπτυξιακά αναμενόμενο επίπεδο των γνωστικών λειτουργιών πριν την έναρξη της νόσου (Isohami και συν., 2001).

Άλλες γνωστικές διαταραχές που έχουν κατά καιρούς περιγραφεί είναι διαταραχές της οπτικοκινητικής ταχύτητας και ακρίβειας (δοκιμασία των σακκαδικών κινήσεων), διαταραχές στην καταστολή της εκούσιας απάντησης (δοκιμασία των αντι-σακκαδικών κινήσεων), μειωμένη λεκτική ευχέρεια (verbal fluency), προβλήματα στη νέα λεκτική μάθηση, διαταραχές της οπτικής και της λεκτικής μνήμης (δηλ. της λογικής μνήμης και της οπτικής αναπαραγωγής) και διαταραχές της ανάκλησης (Dickson και συν., 2012). Οι αποκλίσεις που μετρώνται με τις ανάλογες δοκιμασίες, φαίνεται ότι αντικατροπτίζουν προβλήματα στην γρήγορη επεξεργασία των εισερχόμενων πληροφοριών καθώς και στην σωστή οργάνωσή τους για ακριβή ανάκληση και χρήση. Η σχολική αποτυχία είναι συχνή στα παιδιά υψηλού κινδύνου. Ελλείμματα παρατηρούνται επίσης και στην κοινωνική προσαρμογή και την επικοινωνία των προ-σχιζοφρενικών ασθενών. Η γενική περιγραφή αυτών των ατόμων στην παιδική ηλικία είναι παιδιά που προκαλούν στους γύρω τους μια αόριστη ανησυχία. Προβλήματα συμπεριφοράς διαπιστώνονται ήδη από τους πρώτους μήνες της ζωής. Αρχικά παρουσιάζουν ακραίες μεταβολές της διεγερσιμότητας. Στους 8 μήνες η παρατήρηση των βρεφών αναδεικνύει προβλήματα στην κοινωνική αλληλεπίδραση, στη συναλλαγή με τη μητέρα και στην απαντητικότητα στα εξωτερικά ερεθίσματα. Στα 4 έτη χαρακτηρίζονται από απάθεια, χαμηλή ανοχή

στις ματαιώσεις, ευρεθιστότητα, αυξημένο επίπεδο εξάρτησης από τους ενήλικες, μειωμένη στοχοκατευθυνόμενη δραστηριότητα και προτίμηση στο μοναχικό παιχνίδι. Στα 7 έτη έχουν επηρεασμένη δυνατότητα επικοινωνίας, χαμηλή αυτοεκτίμηση και παρουσιάζουν επιθετικές συμπεριφορές, έλλειψη κινήτρων, περίεργες πεποιθήσεις και μειωμένα ενδιαφέροντα. Η σχολική δυσπροσαρμοστικότητα οφείλεται εν μέρει στην επιθετικότητα και στην έλλειψη αυτοελέγχου (Bearden και συν., 2000). Η κοινωνική απομόνωση προέρχεται από την αποτυχία χρησιμοποίησης κοινωνικά αποδεκτών τρόπων επικοινωνίας και την έλλειψη κοινωνικών ικανοτήτων (Goodman, 1987). Κατά την διάρκεια της εφηβείας ελέγχονται κοινωνικό άγχος, απόσυρση, συμπεριφορές εκδραμάτισης, δυσκολία στο να ενταχθούν στην ομάδα των συνομηλίκων και να συνάψουν σχέσεις με τα άτομα του αντίθετου φύλου. Οι πιο συχνοί χαρακτηρισμοί των δασκάλων (για προ-σχιζοφρενικούς μαθητές τους) σε σχέση με την κοινωνικότητά τους είναι: εσωστρεφή, καταθλιπτικά και συναισθηματικά ασταθή παιδιά. Στην εφηβεία περιγράφονται ως περισσότερο αγχώδη και απομονωμένα. Διαταραχές προσοχής και υπερκινητικότητα έχουν επίσης περιγραφεί από κάποιες μελέτες με αποτέλεσμα σε κάποιες περιπτώσεις να προηγείται η διάγνωση της Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας της έναρξης και της διάγνωσης της σχιζοφρένειας. Σε άλλες περιπτώσεις προβλήματα διαγωγής και συμπεριφορές εξωτερίκευσης έχουν επίσης παρατηρηθεί (Cannon και συν., 2002).

2.2 Ψυχοδυναμικοί - Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Προσπάθεια κατανόησης των ψυχολογικών φαινομένων και του τρόπου εγκατάστασης και εξέλιξης της σχιζοφρένειας έχει γίνει από ψυχογενετικές υποθέσεις. Σύμφωνα με την ψυχαναλυτική άποψη, ο Freud θεωρεί τη σχιζοφρένεια ως αποτέλεσμα καθήλωσης σε πρώιμο, προ-οιδιπόδειο στάδιο που ταυτόχρονα ισοδυναμεί με ύπαρξη μη συγκροτημένου Εγώ. Η ψύχωση κατά τον Freud αποτελεί κατά κύριο λόγο σύγκρουση του Εγώ και του εξωτερικού κόσμου και ταυτόχρονα αποκήρυξη και ανακατασκευή της πραγματικότητας. Οι κύριοι αμυντικοί μηχανισμοί, οι οποίοι χρησιμοποιούνται από το άτομο σε αυτή τη διαδικασία είναι η προβολή, η σχάση, η άρνηση της πραγματικότητας και η παλινδρόμηση (Χριστοδούλου και συν., 2000).

Σχήματα οικογενειακής δυναμικής αποτελούν προσπάθειες να κατανοηθεί η σχιζοφρένεια ως επίπτωση παθογόνων αλληλεπιδράσεων μέσα στην οικογένεια του ασθενούς. Οι νεοφρουδιστές έδωσαν επίσης έμφαση στις διαταραγμένες διαπροσωπικές σχέσεις με τη μητέρα ή σε γεγονότα ζωής που προηγούνται κατά πολύ της εκδήλωσης σχιζοφρένειας και προδιαθέτουν στην ανάπτυξή της. Έτσι η Fromm-Reichmann θεώρησε ότι κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη σχιζοφρένειας παίζει η συμπεριφορά

της μητέρας. Η σχιζοφρενιογόνος μητέρα, όπως ισχυρίστηκαν είναι στερητική ως προς τη συναισθηματική κάλυψη του παιδιού και ταυτόχρονα υπερπροστατευτική, σε βαθμό που να μην επιτρέπει την ανάπτυξη πρωτοβουλίας, με συνέπεια να καθιλώνεται το παιδί στο στοματικό στάδιο. Έχει διατυπωθεί ακόμη η άποψη από τον Sullivan ότι μπορεί να προκύψει ψυχωσική αντίδραση ως συνέπεια των διαπροσωπικών σχέσεων με μια υπεραγχώδη μητέρα. Το υψηλά εκφραζόμενο συναίσθημα και η έκφραση υπερεμπλοκής είτε επιβάρυνσης από το συγγενικό περιβάλλον αποτελεί το μόνο παράγοντα, ο οποίος αφορά την επικοινωνία στην οικογένεια, για το οποίο έχειδειχθεί ερευνητικά ότι προδιαθέτει σε υποτροπή της νόσου, με συνέπεια να επηρεάζει την πορεία και πρόγνυσή της. Το εκφραζόμενο συναίσθημα, περιγράφει τη μορφή της συναισθηματικής έκφρασης του ενός μέλους προς το άλλο και συγκεκριμένα τη συναισθηματική ατμόσφαιρα και τη στάση της οικογένειας προς το πάσχον μέλος. Περιλαμβάνει πέντε διαστάσεις, εκείνες της κριτικής, της συναισθηματικής υπερεμπλοκής, της εχθρικής στάσης, των θετικών σχολίων και της εγκαρδιότητας. Άλλες μορφές διαταραγμένης ενδοοικογενειακής επικοινωνίας, οι οποίες έχουν περιγραφεί, αποτελούν η σχιζοφρενιογόνος επικοινωνία (θεωρία του διπλού δεσμού) ανάμεσα σε γονείς και παιδί, οι διαταραγμένες διασυσζυγικές σχέσεις και η ψευδοαμοιβαιότητα.

Η συμπεριφορική προσέγγιση, αντιμετωπίζει τη σχιζοφρένεια ως συνέπεια μη προσαρμοστικών συμπεριφορών, οι οποίες εμπεδόθηκαν από μικρές ηλικίες και γενικεύθηκαν ή ως αποτέλεσμα της πρώιμης παθολογικής μίμησης διαταραγμένων προτύπων. Ορισμένες θεωρίες υποστηρίζουν ότι η εκβιομηχάνιση, η αστικοποίηση και άλλες συνθήκες ζωής έχουν αιτιολογική σχέση με τη σχιζοφρένεια. Αν και υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν αυτές τις θεωρίες, σήμερα πιστεύεται ότι ο παράγοντας στρες ασκεί την επίδρασή του ως προς το χρόνο έναρξης της νόσου και τη βαρύτητά της (Gabbard και συν., 2006, Κονταξάκης και συν., 2008).

2.3 Μοντέλα και θεωρίες αιτιοπαθογένειας και παθοφυσιολογίας

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των ερευνητών και των κλινικών ιατρών εστιάζει στις προσπάθειες πρόληψης και αντιμετώπισης της ψύχωσης σε πρώιμα στάδια. Υποστηρίζεται ότι η υπάρχουσα «ευαλωτότητα» του ατόμου μπορεί να ανιχνευθεί και η τροποποίηση εκλυτικών περιβαλλοντικών παραγόντων να αλλάξει την πορεία και την πρόγνωση της νόσου. Διάφορα μοντέλα και θεωρίες έχουν αναπτυχθεί προκειμένου να εξηγήσουν τους αιτιοπαθογενετικούς και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην εκδήλωση της σχιζοφρενικής διαταραχής. Τέτοια μοντέλα είναι το μοντέλο ευαλωτότητας-στρες (Πίνακας 2), το νευροαναπτυξιακό μοντέλο, οι νευροχημικές θεωρίες, το νευροεκφυλιστικό μοντέλο, το μοντέλο των δύο χτυπημάτων, και των

πολλαπλών χτυπημάτων, τα μοντέλα αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος, το μοντέλο με μακράς διάρκειας ευαισθησία, το μοντέλο αναπτυξιακής αρχής κατά την εμβρυική ζωή ή αλλιώς μοντέλο εμβρυικού προγραμματισμού.

Οι βασικές υποθέσεις μηχανισμών που αφορούν την αιτιοπαθογένεια περιλαμβάνουν τροποποιημένα γονίδια, νευρο-ανοσο-ιολογικούς παράγοντες, και υποξική ή νευροτοξική καταστροφή κατά τη διάρκεια της κυοφορίας και της γέννησης.

Η Σχιζοφρένεια είναι μια πολυπαραγοντική διαταραχή στην οποία εμπλέκονται τόσο βιολογικοί όσο και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες. Στη βιολογική προσέγγιση της σχιζοφρένειας συμπεριλαμβάνεται η πολυ-γονιδιακή γενετική θεωρία, η θεωρία εμπλοκής ιογενών και ανοσολογικών παραγόντων, η νευροαναπτυξιακή θεωρία, διάφορες νευροχημικές και νευροαναπτυξιακές παραλλαγές που αφορούν ατροφίες, δυσπλασίες, διευρύνσεις ακόμη και αγενεσίες εγκεφαλικών δομών. Στους ψυχοκοινωνικούς αιτιολογικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται παράγοντες σχετιζόμενοι με την οικογένεια, η αστική ανατροφή, η κοινωνική απομόνωση, η μετανάστευση, η κατάχρηση ουσιών (Chen και συν., 2005· Lin και συν., 1998b).

Το **νευροαναπτυξιακό μοντέλο** σχετίζεται με διαταραχή στην φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου. Η κύρια υπόθεση είναι ότι η κανονική ανάπτυξη του εγκεφάλου διαταράσσεται με συγκεκριμένους τρόπους σε κρίσιμες περιόδους και η προκύπτουσα βλάβη παράγει τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας μόνο μέσω της αλληλεπίδρασης με τις κανονικές διαδικασίες ωρίμανσης στον εγκέφαλο, οι οποίες εμφανίζονται στο τέλος της εφηβείας ή την πρώιμη ενήλικη ζωή. Το νευροαναπτυξιακό μοντέλο αποτελεί την πιο αποδεκτή προσέγγιση σήμερα για την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της σχιζοφρένειας. Με βάση αυτή την υπόθεση πολλαπλές βλάβες, οι οποίες υφίστανται ήδη από την εμβρυική ή την νεογνική ηλικία, οδηγούν σε συμπτώματα υπό την επίδραση ψυχοπνευματικών παραγόντων από την εφηβεία και μετά. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από ποικίλα απεικονιστικά αλλά και παθολογοανατομικά ευρήματα, όπως το αυξημένο μέγεθος των νευρώνων σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου, οι οποίοι δεν έχουν λάβει αγωγή (Rapoport και συν., 2012)

Η **νευροεκφυλιστική θεώρηση** προτείνει ότι υπάρχουν συνεχιζόμενες νευροεκφυλιστικές διαδικασίες με απώλεια της νευρωνικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της νόσου. Η διεγερτικοτοξική υπόθεση προτείνει ότι οι νευρώνες εκφυλίζονται ως συνέπεια της υπερβολικής γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης (Weinberger, 1995). Η **συνδυασμένη νευροαναπτυξιακή και νευροεκφυλιστική υπόθεση** υποστηρίζει ότι η σχιζοφρένεια μπορεί να είναι μια νευροεκφυλιστική διαδικασία επάνω σε μια νευροαναπτυξιακή ανωμαλία. Παρόλα αυτά, δεν είναι ευδιάκριτο το αν αυτές οι ανωμαλίες

αντικατοπτρίζουν ανώμαλη εγκεφαλική ανάπτυξη ή αν είναι συνέπειες μίας πρώιμης κάκωσης στο φυσιολογικό εγκέφαλο, ούτε είναι ξεκάθαρο το αν η πρώιμη παθολογική εικόνα εξελίσσεται στην πλήρη εκδήλωση ψύχωσης ή το αν πρώιμη παθολογία αντιπροσωπεύει κατάσταση ευαλωτότητας στην έκφραση ψύχωσης στο πλαίσιο μιας μεταγενέστερης βλάβης ή σε στρεσογόνες νέες απαιτήσεις στις γνωστικές και διαπροσωπικές δεξιότητες αργότερα στην εφηβεία και στην αρχή της ενηλικίωσης, ή και στις δύο (Waddington και συν., 1998). Σε κάθε περίπτωση, είναι ξεκάθαρο ότι η διεργασία της ασθένειας συνήθως φαίνεται εντός των πρώτων 5 με 10 χρόνων ψύχωσης και δεν εκδηλώνεται εξελικτική επιδείνωση κατά τη διάρκεια όλης της πορείας. Είναι συμπληρωματική της νευροαναπτυξιακής άποψης στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της σχιζοφρένειας, με την έννοια ότι η νόσος εμφανίζεται αρχικώς ως νευροαναπτυξιακή και σταδιακά ως νευροεκφυλιστική. Βέβαια, εις βάρος της σταδιακής νευροεκφύλισης του ΚΝΣ, είναι η μη ανίχνευση αυξημένης παραγωγής γλοίας στους εγκεφάλους σχιζοφρενών ασθενών.

Πρόσφατες εκτεταμένες έρευνες έχουν περιγράψει το **μοντέλο εμβρυικής αναπτυξιακής προέλευσης (μοντέλο εμβρυικού προγραμματισμού)** κι έχουν δείξει τη συσχέτιση της εμβρυικής ανάπτυξης και των αντιξοοτήτων της με την ψυχική υγεία και την εκδήλωση διαταραχών μετέπειτα στην ενήλικη ζωή, που προκαλείται από ειδικούς προγεννητικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα της μητέρας, η χρήση αλκοόλ και τοξινών, η διατροφή, το ψυχοκοινωνικό στρες και η λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυξημένη είναι η προσοχή που έχει δοθεί τελευταία από τους νευροεπιστήμονες στην υπόθεση ότι ορισμένες ασθένειες που εκδηλώνονται στην ενήλικη ζωή (π.χ. νευροψυχιατρικές διαταραχές, παχυσαρκία, διαβήτη τύπου II, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, καθώς και ορισμένες μορφές καρκίνου) είναι αναπτυξιακής προέλευσης κι η ευαισθησία για την ανάπτυξη τους καθορίζεται από την ενδομήτρια και μεταγεννητική περίοδο ανάπτυξης. Πρόσφατη εκτεταμένη έρευνα έχει επικεντρωθεί στη μελέτη της αιτιοπαθογένειας για νόσηση από χρόνια νόσο στην ενήλικη ζωή στη χρονική περίοδο κατά την εμβρυική ζωή και μάλιστα μέσω δυσλειτουργίας επιγενετικού προγραμματισμού μέσω επίδρασης χημικών ουσιών ή και μέσω μεθυλίωσης του DNA. Η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη έχει επιλεγεί ως μοντέλο περιβαλλοντικού παράγοντα που επιδρά στον εμβρυικό προγραμματισμό και την επιγενετική τροποποίηση του DNA (Scholtz, 2009).

Οι μηχανισμοί αυτοί του εμβρυικού πρώιμου προγραμματισμού για την εκδήλωση νόσων στην ενήλικη ηλικία, ενδεχόμενα περιλαμβάνουν αλλαγές στη νευροανάπτυξη, το σημείο ρύθμισης των νευροενδοκρινικών συστημάτων, και υπάρχει ένδειξη ότι προγεννητικές αντιξοότητες αλληλεπιδρούν με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες μεταγενετικούς. Παρόλο που η ανάπτυξη του εγκεφάλου οδηγείται από τη συμβολή γονιδίων, περιβαλλοντικά σήματα ανιχνεύονται από το

αναπτυσσόμενο έμβρυο και οδηγούν σε μια σειρά από προσαρμογές, συμπεριλαμβανομένου του επιγενετικού προγραμματισμού, που μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες συνέπειες, καθώς προγεννητικές βλάβες μπορεί να επηρεάσουν μη ανεπτυγμένα κύτταρα στο μέλλον. Ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη έχουν προταθεί και το κάπνισμα αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερης προσοχής από την έρευνα για διάφορες νευροψυχιατρικές διαταραχές της παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Μελλοντικές μελέτες πρέπει να εξετάσουν τις επιδράσεις των ειδικών προγεννητικών παραγόντων και να αποσαφηνίσουν γενετικές και περιγεννητικές περιβαλλοντικές επιδράσεις σε συσχέτιση με συγκεκριμένες νόσους και κυρίως την υπό μελέτη Διαταραχή την Σχιζοφρένειας.

Η **θεωρία των «δύο ή και πολλαπλών χτυπημάτων»**, αποτελεί μια παρεμφερή προσέγγιση με τις προηγούμενες και αποδίδει τη νόσο στην αρχική ύπαρξη ενός «πρώτου χτυπήματος», γενετικού ή περιβαλλοντικού, κατά την πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο του ΚΝΣ, σε κυτταρικές οδούς, οι οποίες μπορεί να εμπλέκονται στη μη αξονική επαγωγή, στη μορφογένεση και διαφοροποίηση του εγκεφάλου, με συνέπεια οι οδοί αυτές να καθίστανται ευάλωτες σε ένα «δεύτερο χτύπημα» κατά την εφηβεία ή την ενηλικίωση, το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση συμπτωμάτων σχιζοφρένειας (Keshavan και συν., 2008).

Το **μοντέλο αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος**, όπως φαίνεται στον **πίνακα 2**, σε σύνδεση με τις μαιευτικές επιπλοκές έχει διάφορες μορφές και στηρίζεται στην αθροιστική και συνεργική δράση πολλών παραγόντων. Έχει προσεγγιστεί από διάφορες οπτικές, είτε ότι οι μαιευτικές επιπλοκές αυξάνουν τον κίνδυνο γενετικών μεταλλάξεων, είτε ότι ο γονότυπος προκαλεί αυξημένο κίνδυνο για δυσμενείς περιβαλλοντικές επιδράσεις προγεννητικά, είτε ότι ο γονότυπος της μητέρας αυξάνει τον κίνδυνο για μαιευτικές επιπλοκές στο έμβρυο (Mittai και συν., 2006).

Η **γενετική υπόθεση**, πρωτοδιατυπώθηκε από τον Bruno Schulz το 1932, ο οποίος για πρώτη φορά μελέτησε τη διασύνδεση γενετικής ευαλωτότητας και περιβαλλοντικών κινδύνων. Σήμερα πιστεύουμε ότι συνδυασμός ή αλληλεπίδραση πολλών γονιδίων και περιβαλλοντικών συνθηκών οδηγεί σε χαμηλή ουδό ευαλωτότητας, ο οποίος με τη σειρά του οδηγεί σε σχιζοφρένεια υπό ειδικές συνθήκες (Chattopadhyay, 2004). Αυτή είναι η **πολυγονιδιακή καλούμενη θεώρηση**. Φαίνεται πάντως ότι η μεταβίβαση δεν είναι αποτέλεσμα της επίδρασης ενός μεμονωμένου γονιδίου μεταβιβαζόμενου με κάποιον από τους γνωστούς τρόπους (επικρατητικά, ενδιάμεσα ή υπολειπόμενα). Το πλέον αποδεκτό σήμερα πρότυπο είναι ο συνδυασμός και η αλληλεπίδραση πολλών γονιδίων και περιβαλλοντικών συνθηκών. Εάν η παθογόνος επίδραση ενός τέτοιου συνδυασμού ξεπεράσει την ουδό «ευαλωτότητας»,

τότε μπορεί να φθάσει σε κάποιο επίπεδο καθοριστικό και ειδικό για την έκφραση της νόσου (πολυγονιδιακή θεώρηση) (Gejman και συν., 2010· Χριστοδούλου και συν., 2000).

Οι αλληλεπιδραστικές θεωρήσεις, με κύριο εκπρόσωπο **το μοντέλο προδιάθεσης-στρες** αποδίδει τη σχιζοφρένεια σε μια υποκείμενη βιολογική ευαλωτότητα, η οποία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση της νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες, στην έναρξη της νόσου άλλα και στις υποτροπές της (Cannon και συν., 2003).

Νευροχημικές υποθέσεις για την εκδήλωση σχιζοφρένειας είναι προσανατολισμένες προς το ρόλο των νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων τους, της ντοπαμίνης, της σεροτονίνης, του γλουταμικού, του GABA, της νορεπινεφρίνης. Σύμφωνα με την **ντοπαμινεργική υπόθεση**, στην κλασική της μορφή της, τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας οφείλονται σε αυξημένη νευρωνική ντοπαμινεργική δραστηριότητα στις υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου, όπως στην περιοχή του μεταχιακού συστήματος. Οι ενδείξεις που παραδοσιακά στηρίζουν την υπόθεση αυτή μέχρι πρότινος ήταν έμμεσες. Ουσίες που αυξάνουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης, όπως οι αμφεταμίνες, συχνά προκαλούν ψυχωσικού τύπου συμπτωματολογία. Εξάλλου, όλα ανεξαιρέτως τα αντιψυχωσικά φάρμακα (κλασικά ή άτυπα) εμφανίζουν μια κοινή ιδιότητα: προκαλούν κάποιου βαθμού αποκλεισμό των ντοπαμινεργικών D₂ υποδοχέων στο μετασυναπτικό νευρώνα και μάλιστα μεταξύ των τυπικών αντιψυχωσικών φαρμάκων υπάρχει ευθεία συσχέτιση μεταξύ της τυπικής θεραπευτικής τους δόσης και της ικανότητάς τους να δεσμεύουν τους ντοπαμινεργικούς D₂ υποδοχείς. Επίσης, ο ντοπαμινεργικός αποκλεισμός στην περιοχή των βασικών γαγγλίων θεωρείται υπεύθυνος για τη συχνή εμφάνιση των εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιψυχωσικών φαρμάκων (Clardy και συν., 1994). Σύμφωνα με την **αναθεωρημένη ντοπαμινεργική υπόθεση** της σχιζοφρένειας, η αυξημένη υποφλοιώδης ντοπαμινεργική δραστηριότητα συσχετίζεται αιτιολογικά με την ύπαρξη θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, ενώ η μειωμένη φλοιώδης ντοπαμινεργική δραστηριότητα, ιδίως στην περιοχή του προμετωπιαίου λοβού, συσχετίζεται αιτιολογικά με την ύπαρξη αρνητικών συμπτωμάτων της νόσου. Να σημειωθεί ότι η δυσλειτουργία ενός μόνο νευρομεταβιβαστικού συστήματος, όπως της ντοπαμίνης, αποτελεί απλουστευτική αλλά χρηστική ερμηνεία της αναμφίβολα πολύπλοκης βιοχημικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια, στην οποία εμπλέκονται και αλληλεπιδρούν πολλά νευροδιαβιβαστικά συστήματα του εγκεφάλου (Alves και συν., 2008) .

Πίνακας 2: Στάδια ευαλωτότητας για τη εκδήλωση σχιζοφρένειας
(Προσαρμογή από τους Dean και Murray 2005)

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

Περιβάλλον γέννησης

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

Η ευαλωτότητα προς ψύχωση

υποδηλώνεται από δείκτες που δείχνουν ανωμαλία ή καθυστέρηση στη νευροανάπτυξη

Περιβάλλον ανάπτυξης

- Ποιότητα ανατροφής
- Κακοποίηση
- Τραύμα

Η ευαλωτότητα προς ψύχωση εκδηλώνεται

από δείκτες που υποδηλώνουν ήπια ελλείμματα στις διαπροσωπικές σχέσεις, χαμηλή επίδοση στο σχολείο και ήπια γνωστικά ελλείμματα

Περιβάλλον ενηλικίωσης

- Κατάχρηση ουσιών
- Μετανάστευση
- Αστικοποίηση
- Κοινωνικός αποκλεισμός/
- Ψυχοπιεστικά γεγονότα

Αλληλεπίδραση των εκλυτικών αυτών παραγόντων με προϋπάρχουσα γενετική προδιάθεση αυξάνει την ευαλωτότητα προς νόσηση



Έναρξη Σχιζοφρένειας

Σύμφωνα με την **γλουταμινική υπόθεση της σχιζοφρένειας** το γλουταμινικό οξύ είναι ο κυριότερος ευοδωτικός νευρομεταβιβαστής του ΚΝΣ. Υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις ότι το γλουταμινεργικό νευρομεταβιβαστικό σύστημα υπολειτουργεί στη σχιζοφρένεια. Αλλοστερικοί αναστολείς της δράσης του γλουταμικού NMDA υποδοχέα, όπως η κεταμίνη και η φαινκυκλιδίνη, προκαλούν έξαρση θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, αλλά και παρόμοιες υποκλινικές εικόνες σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές για αντιψυχωσική δράση αλλοστερικών αγωνιστών των NMDA υποδοχέων, όπως της γλυκίνης, της D-κυκλοσερίνης και της D-σερίνης (Olney και συν., 1999· Stahl, 2007).

Άλλες έμμεσες ενδείξεις προέρχονται από έρευνες σε νεκροτομικό υλικό, οι οποίες δείχνουν μειωμένη έκφραση γλουταμινεργικών NMDA υποδοχέων στον προμετωπιαίο λοβό και στον ιπποκάμπειο σχηματισμό σχιζοφρενικών ασθενών. Η αδυναμία απεικόνισης με σεσημασμένα ραδιοϊσότοπα των γλουταμινικών υποδοχέων καθιστούσε ανέφικτη επί πολλά χρόνια την περαιτέρω έρευνα. Ωστόσο, πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια εργασία, η οποία αποτελεί την πρώτη άμεση απόδειξη της δυσλειτουργίας του γλουταμινεργικού συστήματος στη σχιζοφρένεια. Η μελέτη απεικόνισης με SPECT, μολονότι δείχνει μείωση της έκφρασης των NMDA υποδοχέων στον ιπποκάμπειο σχηματισμό ασθενών που δεν είχαν λάβει ποτέ στο παρελθόν αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι νευροφυσιολογικές μελέτες έχουν συντελέσει στην αναγνώριση της εκτεταμένης αλληλεπίδρασης του γλουταμινεργικού και ντοπαμινεργικού συστήματος, η οποία ενδεχόμενα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Για παράδειγμα, σε μοντέλα πειραματόζωων, υπολειτουργία των NMDA υποδοχέων οδηγεί σε άρση αναστολής υποφλοιωδών ντοπαμινεργικών συστημάτων και συνακόλουθη υπερευαισθητοποίηση των D₂ μετασυναπτικών υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα. Η γλουταμινεργική υπόθεση της σχιζοφρένειας έχει ενισχυθεί πρόσφατα από το γεγονός ότι τα πρώτα γονίδια που ενέχονται στην αυξημένη πιθανότητα νόσησης από σχιζοφρένεια διαφαίνεται πως ασκούν έλεγχο στη λειτουργία των NMDA υποδοχέων (Stone και συν., 2007).

Η **σεροτονινεργική συμβολή στη σχιζοφρένεια** πηγάζει από την παρατήρηση ότι παραισθησιογόνο LSD δρα μέσω επηρεασμού του σεροτονινεργικού νευρομεταβιβαστικού συστήματος. Αποκλεισμός των 5HT_{2A} σεροτονινεργικών υποδοχέων ενισχύει την ντοπαμινεργική μεταβίβαση κυρίως στον προμετωπιαίο λοβό. Σε αντίθεση με τα κλασικά αντιψυχωσικά φάρμακα, τα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης για τον 5HT_{2A} υποδοχέα και μικρότερη για τους D₂, γεγονός που πιθανολογείται πως συσχετίζεται αφενός με την αντιψυχωτική τους δράση και αφετέρου με τη μειωμένη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θεραπευτικές δόσεις. Εικάζεται ότι η σεροτονινεργική δράση των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων συνεισφέρει στην αντιψυχωσική τους αποτελεσματικότητα, ιδίως ως προς την αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας (Remington, 2008· Abi-Dargham και συν., 1997) .

Η **ιογενής υπόθεση** στηρίζεται στο ότι ένας ικανός αριθμός ανοσολογικών ανωμαλιών έχει συνδεθεί με τη σχιζοφρένεια (Fatemi και συν., 2002· Jenkins, 2013). Στις ανωμαλίες αυτές περιλαμβάνονται: η μειωμένη παραγωγή ιντερλευκίνης-2 από τα T-κύτταρα, ο μειωμένος αριθμός και η μειωμένη απαντητικότητα των περιφερειακών λεμφοκυττάρων, η ανώμαλη κυτταρική και χημική

αντίδραση στους νευρώνες και η παρουσία κατευθυνόμενων από τον εγκέφαλο αντισωμάτων. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να ερμηνευθούν είτε ως αποτελέσματα της δράσης ενός νευροτοξικού ιού είτε ως ένδειξη ενδογενούς αυτοάνοσης διαταραχής. Έρευνες που έχουν γίνει πολύ προσεκτικά προς την κατεύθυνση της αναζήτησης ενδείξεων λοίμωξης από νευροτοξικούς ιούς έχουν αποβεί αρνητικές, αν και τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει υψηλή επίπτωση σχιζοφρένειας μετά από προγενετική έκθεση στη γρίπη, κατά τη διάρκεια των επιδημιών της νόσου. Άλλα δεδομένα που υποστηρίζουν την ιογενή υπόθεση είναι ο αυξημένος αριθμός σωματικών ανωμαλιών κατά τη γέννηση, ο αυξημένος δείκτης επιπλοκών κατά την κύηση και τον τοκετό, η εποχικότητα των γεννήσεων που είναι συμβατή με ιογενείς λοιμώξεις και η εποχικότητα των εισαγωγών για νοσηλεία. Εντούτοις, η αδυναμία ανίχνευσης γενετικής ένδειξης ιογενούς λοίμωξης μειώνει τη σημασία αυτών των περιστασιακών δεδομένων. Η πιθανότητα αυτοάνοσων αντισωμάτων του εγκεφάλου υποστηρίζεται από κάποια δεδομένα αλλά η παθολογική διεργασία, αν υπάρχει μπορεί να ερμηνεύσει τα συμβαίνοντα μόνο σε μια υποομάδα σχιζοφρενών ασθενών. Μια κυτταροτοξική ή αυτοανοσολογική αντίδραση θα προκαλούσε άμεση παρέμβαση στη λειτουργία του νευρικού κυττάρου με την καταστροφή των κυττάρων ή παρέμβαση στην τροποποιημένη νευροδιαβίβαση στο επίπεδο των πρωτεϊνών του υποδοχέα. Ένας αριθμός επιδημιολογικών μελετών έχουν αναφέρει ότι οι γυναίκες που εκτίθενται σε επιδημίες γρίπης κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης είναι πιο πιθανό να γεννήσουν απόγονο με αυξημένο κίνδυνο για σχιζοφρένεια. Αυτή η παρατήρηση αυξάνει την πιθανότητα η μητρική μόλυνση με πυρετό και ενεργοποίηση κυτοκινών να διαταράσσει τη φυσιολογική εγκεφαλική ανάπτυξη κατά την περίοδο της ενεργής νευρικής κυτταρικής μετανάστευσης (Gaughran, 2002).

3. Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου και σχιζοφρένεια

3.1 Μελέτες κι ευρήματα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση περιγεννητικών παραγόντων με την σχιζοφρένεια

Μαιευτικές επιπλοκές διαδραματίζουν αναμφίβολα ένα ρόλο στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας, αλλά η φύση και η δύναμη της σύνδεσης μεταξύ τους δεν είναι σαφής. Μαιευτικές επιπλοκές είναι εκείνες που υποδηλώνουν επιπλοκές που έχουν συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή τον πρώτο μήνα ζωής. Αποτελούν ένα μη ειδικό παράγοντα κινδύνου και εμπλέκονται σε μια σειρά από άλλες βιολογικές και ψυχολογικές διαταραχές. Είναι προφανές ότι μαιευτικές επιπλοκές δεν είναι ούτε αναγκαίοι ούτε επαρκείς αιτιολογικοί παράγοντες για την εκδήλωση σχιζοφρένειας. Μαιευτικές επιπλοκές εμφανίζονται σε περίπου 25-30% του γενικού πληθυσμού (ανάλογα με τον ορισμό), και η συντριπτική πλειοψηφία των ατόμων με μαιευτικές επιπλοκές δεν αναπτύσσουν σχιζοφρένεια. Επίσης, η πλειοψηφία των ατόμων με σχιζοφρένεια δεν είχαν ανιχνεύσιμο μαιευτικό γεγονός στο ιστορικό τους (Dalman, και συν., 1995). Παρόλο που οι μαιευτικές επιπλοκές παραμένουν μεταξύ των άλλων, οι πιο καλά τεκμηριωμένοι και μελετημένοι "περιβαλλοντικοί" παράγοντες κινδύνου για σχιζοφρένεια, ο παθογενετικός ρόλος που διαδραματίζουν στη αιτιολογία της σχιζοφρένειας συνεχίζει να παραμένει δυσνόητος.

Εντούτοις, οι μηχανισμοί που αποτελούν τη βάση αυτών των συσχετισμών δεν έχουν αποδειχθεί. Οι ακόλουθες εύλογες εξηγήσεις, οι οποίες δεν αλληλοαναιρούνται, καθοδηγούν την έρευνα της σημερινής εποχής (Dalman, 2001· Cannon και συν., 2000).

- Τα γονίδια τα οποία δημιουργούν ευαισθησία για σχιζοφρένεια ίσως επίσης τροποποιούν την πρόωμη εμβρυική εξέλιξη με έναν τρόπο που οδηγεί σε αυξημένες πιθανότητες επιπλοκών στη γέννηση και την κύηση.
- Δυσμενή γεγονότα στην αρχή της κύησης επηρεάζουν την εγκεφαλική εξέλιξη και δημιουργούν έναν αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές γέννησης και σχιζοφρένεια. Ο δυνητικός ρόλος της ασυμβατότητας του Rh ως παράγοντας κινδύνου για σχιζοφρένεια είναι ένα ενδιαφέρον παράδειγμα αυτής της δήλωσης.
- Επιπλοκές στην κύηση ή τον τοκετό ίσως προκαλούν υποξική καταστροφή. Οι περιοχές εγκεφάλου που πιο συχνά ενοχοποιούνται ως αποκλίνουσες στη σχιζοφρένεια, όπως είναι ο

ιππόκαμπος, είναι μεταξύ των πιο ευαίσθητων περιοχών στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο στη υποξία.

Η πιθανότητα νόσησης μετά από έκθεση στα παραπάνω περιγεννητικά συμβάντα διαφαίνεται αυξημένη αλλά μικρής εμβέλειας. Υπολογίζεται ότι ο σχετικός κίνδυνος νόσησης (odds ratio, OR) ή λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων νόσησης μετά από έκθεση σε περιγεννητικές επιπλοκές (σε σχέση με την πιθανότητα νόσησης αν δεν συνεισφέρουν στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας κυρίως σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης (Πίνακας 3). Έχουν αναφερθεί η αποκόλληση του πλακούντα και η αιμορραγία με σχετικό κίνδυνο 4,02, ο διαβήτης της μητέρας με σχετικό κίνδυνο 7,76, το χαμηλό βάρος γέννησης με σχετικό κίνδυνο 3,89 (Cannon και συν., 2002), η προεκλαμψία, η ασυμβατότητα Rhesus, και η πρόωρη ρήξη θυλακίου (Geddes και συν., 1999· Cannon και συν., 2002). Γενικά η περιγεννητική υποξία-ισχαιμία συνοδεύεται από σχετικό κίνδυνο 4,56 για την εμφάνιση σχιζοφρένειας (Zornberg και συν., 2000). Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση της μητέρας στον ιό της γρίπης κατά τη διάρκεια του 1ου και 2ου τριμήνου της κύησης, και στην εμφάνιση σχιζοφρένειας αργότερα, στην ενήλικη ζωή. Ο αποδιδόμενος κίνδυνος στον πληθυσμό μπορεί να είναι έως και 21%, που σημαίνει ότι έως και 21% των περιπτώσεων σχιζοφρένειας μπορεί να μην είχαν συμβεί, αν δεν είχε προηγηθεί η προγεννητική έκθεση στον ιό (Fatemi και συν., 2003).

Οι περιγεννητικές επιπλοκές είναι συνήθως πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και πιθανόν να αποτελούν απλά δείκτη κάποιας άλλης υποκείμενης παθοφυσιολογικής διαδικασίας. Επιπλέον, η έκθεση σε περιγεννητικές επιπλοκές κατά την περίοδο της κύησης δεν διαφαίνεται αν είναι ειδικός παράγοντας κινδύνου για τη σχιζοφρένεια, δεδομένου πως συσχετίζεται συχνά με μακροπρόθεσμες εκδηλώσεις ανεξάρτητες από τη νόσο όπως για παράδειγμα συναισθηματικές διαταραχές, ακόμη και μη ψυχικές διαταραχές, όπως οι καρδιαγγειακές επιπλοκές

Υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν ότι περιγεννητικές (μαιευτικές) επιπλοκές αυξάνουν τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια με σχετικό κίνδυνο (OR) 2.0, (Geddes & Lawrie, 1995) όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Η ποικιλία των περιγεννητικών επιπλοκών που έχει σχετιστεί με υψηλό κίνδυνο σχιζοφρένειας, δείχνει ότι ίσως υπάρχουν πολλαπλοί δυνητικοί μηχανισμοί που διέπουν αυτές τις συσχετίσεις (Geddes και συν., 1999). Επιπλέον, είναι δύσκολο να καθοριστεί εάν υπάρχει πραγματικός συσχετισμός με κάθε παράγοντα, ή αν η συσχέτιση που παρατηρούμε είναι σημάδι ύπαρξης άλλων υποκείμενων παραγόντων. Παρόλα αυτά, μια προσεκτική μελέτη των διαφορών

προγεννητικών και περιγεννητικών επιπλοκών που αυξάνουν τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια, των αιτιών τους και της μεταξύ τους σχέσης επιτρέπει την ταυτοποίηση κάποιων πιθανών κοινών μηχανισμών που αναλύονται παρακάτω:

- **Υποξία-Ισχαιμία:** Πολλές έρευνες έχουν μελετήσει τις επιπλοκές που σχετίζονται με την υποξία και την ισχαιμία και βρήκαν ότι πραγματικά αυξάνουν τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια με OR μέχρι και 4.5 (Zornberg και συν., 2000). Άλλες έρευνες βρήκαν ότι οι υποξικές-ισχαιμικές επιπλοκές αυξάνουν τον κίνδυνο για την πρώιμη σχιζοφρένεια αλλά όχι για την όψιμη σχιζοφρένεια (Cannon και συν., 2000· Rosso και συν., 2000). Τι θεωρείται υποξική-ισχαιμική επιπλοκή διαφέρει από έρευνα σε έρευνα και υπάρχουν διαφωνίες σχετικά με κάποιες επιπλοκές αν σχετίζονται με υποξία ή ισχαιμία, καθώς ποσοτικές μετρήσεις της οξυγόνωσης λείπουν. Είναι ξεκάθαρο επίσης ότι η χρόνια υποξία λόγω υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη και η υποξία κατά τον τοκετό πιθανότατα έχουν πολύ διαφορετικά αποτελέσματα στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και συνεπώς πρέπει να διαφοροποιούνται.
- **Περιορισμένη ανάπτυξη του εμβρύου:** Η περιορισμένη ανάπτυξη του εμβρύου διαχωρίζεται σε συμμετρική και ασύμμετρη. Στη συμμετρική παρουσιάζεται μειωμένη ανάπτυξη και στο κεφάλι και στο σώμα, ενώ στην ασύμμετρη μόνο στο σώμα. Η περιορισμένη ανάπτυξη του εμβρύου αποδίδεται κατά 20% σε χρωμοσωμικές διαταραχές (Resnik, 2002) και άλλες συγγενείς δυσπλασίες, και κατά 20-30% σε αγγειακή νόσο της μητέρας, όπως σοβαρή προεκλαμψία και χρόνια υπέρταση. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν διαταραχές που προκαλούν θρομβώσεις του πλακούντα, υποσιτισμός μητέρας, μολύνσεις, κάπνισμα, χρήση άλλων παράνομων ουσιών και πολύδυμες κύσεις. Η περιορισμένη εμβρυική ανάπτυξη έχει σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και στην νευροανάπτυξη. Βρέφη με περιορισμένη εμβρυική ανάπτυξη και ανωμαλία στη ροή του αίματος στον ομφάλιο λώρο είναι πιο πιθανό να γεννηθούν πρόωρα, να παρουσιάσουν βλάβη στη γνωστική ανάπτυξη, νοητική καθυστέρηση και κινητικές δυσκολίες (Vossbeck και συν., 2001).
- **Πρόωρος τοκετός:** ο πρόωρος τοκετός είναι ένα σχετικά συνηθισμένο φαινόμενο που συμβαίνει στο 11% του πληθυσμού. Περίπου το 50% των πρόωρων γεννήσεων θεωρείται ιδιοπαθής, και το 30-40% προκαλείται από μόλυνση κάποιου είδους (Haram και συν., 2003). Ανάλογα με το βαθμό προωρότητας και την αιτιολογία της μπορεί να συνδεθεί με διάφορες μεταγεννητικές επιπλοκές, όπως λοίμωξη, υποξία, εγκεφαλική βλάβη με τη μορφή της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και περικοιλιακής λευκομαλακίας. Παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα ή με πολύ

χαμηλό σωματικό βάρος έχουν πτωχά νευροαναπτυξιακά ελλείμματα, όπως νοητική υστέρηση, μαθησιακές δυσκολίες και προβλήματα συμπεριφοράς (Saigal, 2000· Wilcox και συν., 1998). Οι έρευνες δείχνουν ότι αυτές οι δυσκολίες είναι σταθερές και στην μετέπειτα ζωή του ατόμου (Stewart και συν., 1999). Δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες, - σε συμφωνία με τις δομικές ανωμαλίες που βρίσκουν οι ερευνητές στους ασθενείς με σχιζοφρένεια, όπως μειωμένη συγκέντρωση φαιάς ουσίας στον φλοιό, μειωμένο όγκο ιππόκαμπου όπως και διεύρυνση κοιλιών εγκεφάλου - παρατηρούνται και κατά την παιδική και κατά την εφηβική ηλικία σε παιδιά που γεννήθηκαν πολύ πρόωρα ή με πολύ χαμηλό σωματικό βάρος (Allin και συν., 2004· Isaacs και συν., 2000· Nosarti και συν., 2002· 2003· Peterson και συν., 2000).

- **Πρόωρη ρήξη των μεμβρανών:** Η πρόωρη ρήξη των μεμβρανών είναι σημαντική αιτία των πρόωρων τοκετών, και σχετίζεται με μόλυνση του αμνιακού υγρού, με πολλαπλή κύηση, ρήξη πλακούντα και προηγούμενη πρόωρη γέννα (Leveno και συν., 2003).
- **Προεκλαμψία και Υπέρταση:** Η υπέρταση προκαλεί επιπλοκές στο 3.7% των κυήσεων και είναι η πιο κοινή ιατρική επιπλοκή. Η προεκλαμψία μία από τις υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης, χαρακτηρίζεται από μειωμένη αιμάτωση των οργάνων λόγω αγγειοσυσπάσεως (Leveno και συν., 2003). Οι αγγειοσυσπάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε παρεμπόδιση αιμάτωσης, έχοντας ως αποτέλεσμα υποξία και ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυτοκινών μέσα στον πλακούντα (Ananth και συν., 1999). Η προεκλαμψία σχετίζεται με χαμηλό σωματικό βάρος κατά τη γέννηση, πρόωρο τοκετό, και σε σοβαρές περιπτώσεις με περιορισμένη εμβρυική ανάπτυξη. Η υπέρταση της μητέρας δε φαίνεται να προκαλεί προβλήματα στη νευροανάπτυξη, (Gray και συν., 1998) εκτός από αυτά που σχετίζονται με την προωρότητα, αν και μια πρόσφατη έρευνα βρήκε ήπια εξελικτική καθυστέρηση στην ηλικία των 2 ετών, ανεξάρτητη από άλλες επιπλοκές (Cheng και συν., 2004).
- **Αποκόλληση του πλακούντα και αιμορραγία:** Πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα συμβαίνει σε 1 στις 200 εγκυμοσύνες (Leveno και συν., 2003) Η αποκόλληση του πλακούντα έχει ποσοστό 20-25% θνησιμότητας του εμβρύου και σχετίζεται με πρόωρο τοκετό και μειωμένη εμβρυική ανάπτυξη (Ananth και συν., 1999). Περίπου το 14% των επιζώντων εμφανίζει σημαντικές νευρολογικές διαταραχές (Abdella και συν., 1984). Η αποκόλληση του πλακούντα σχετίζεται με μεγάλη ηλικία της μητέρας, προεκλαμψία, χρόνια υπέρταση και πρόωρη ρήξη των μεμβρανών (Ananth, 1999).
- **Διαβήτης κατά την κύηση:** Σε μεταανάλυση των Cannon και των συνεργατών του (Cannon και συν., 2002), ο διαβήτης στην εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για σχιζοφρένεια,

αν και δεν ήταν ξεκάθαρο από τις μελέτες αν επρόκειτο για διαβήτη εγκυμοσύνης ή για διαβήτη που προϋπήρχε. Ο διαβήτης είναι παρών στο 2.6% των κυήσεων που καταλήγουν σε βιώσιμες γεννήσεις. Ο διαβήτης συνδέεται με μακροσωμία, που μπορεί να σχετίζεται με επιπλοκές κατά τον τοκετό από κεφαλοπυελική δυσαναλογία (Leveno και συν., 2003). Προϋπάρχων διαβήτης σχετίζεται με θάνατο του εμβρύου, εγγενείς ανωμαλίες όπως βλάβες στο ΚΝΣ, προεκλαμψία και πρόωρο τοκετό. Οι μητέρες με διαβήτη κινδυνεύουν επίσης από μολύνσεις, με το 80% να αναπτύσσει μια τουλάχιστον λοίμωξη κατά την εγκυμοσύνη, σε σύγκριση με το 25% των μητέρων χωρίς διαβήτη (Leveno και συν., 2003). Η έρευνα δείχνει ότι οι απόγονοι μητέρων με διαβήτη έχουν φυσιολογικό δείκτη νοημοσύνης, ωστόσο, αυτά τα παιδιά που βίωσαν νεογνική υπογλυκαιμία έχουν διαταραχές στην προσοχή, στον κινητικό έλεγχο και στην αντίληψη (Stenninger και συν., 1998). Λίγα είναι γνωστά για τον μηχανισμό μέσω του οποίου ο μητρικός διαβήτης δρα στον εγκέφαλο του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Ώριμοι αρουραίοι απόγονοι διαβητικών μητέρων έχουν σημαντική μείωση στο συναπτικό μήκος και στους δενδρίτες των νευρώνων Purkinje της παρεγκεφαλίδας (Yamano και συν., 1986). Ο αναπτυσσόμενος εμβρυϊκός εγκέφαλος έχει επίσης έντονη φλεγμονώδη αντίδραση σε παράγοντες τερατογένεσης στα διαβητικά ποντίκια. Ο διαβήτης στην εγκυμοσύνη επίσης προκαλεί αύξηση στην παραγωγή υπεροξειδίου στον εγκέφαλο του νεογνού. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι ο μητρικός διαβήτης μπορεί να καθιστά πιο ευάλωτο τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο σε διάφορες προσβολές.

- Ατονία της Μήτρας: Η ατονία της μήτρας είναι μια κοινή αιτία αιμορραγίας μετά τον τοκετό, που από μόνη της δεν αναμένεται να έχει κάποια επίδραση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Ωστόσο, η ατονία της μήτρας σχετίζεται με παρατεταμένο τοκετό και χοριοαμνιονίτιδα τα οποία έχουν επίδραση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (Leveno και συν., 2003).
- Ασυμβατότητα παράγοντα Rhesus: Η ασυμβατότητα του παράγοντα Rhesus περιγράφηκε πρώτη φορά σαν παράγοντας κινδύνου για σχιζοφρένεια από τον Hollister και τους συνεργάτες του (1996) και επιβεβαίωσε μελέτες του Cannon και των συνεργατών του. Πρόσφατα, γενετικές προσεγγίσεις επίσης έδειξαν ότι ασυμβατότητα του μητρικού-εμβρυϊκού γονιδίου στον τομέα RHD αυξάνει την πιθανότητα για σχιζοφρένεια με OR 1,7 και 2,6. (Kraftet και συν., 2004· C.G.S. Palmer και συν., 2002). Η ασυμβατότητα του παράγοντα Rhesus μπορεί να οδηγήσει σε υποξία όπως και σε υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης, που μπορεί να έχουν επιβλαβή επίδραση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, όπως απόπτωση νευρώνων και αστροκυττάρων (Shapiro ,2003). Επιπλέον, φλεγμονώδεις κυτοκίνες αυξάνονται στην περίπτωση ασυμβατότητας του

Rhesus, γεγονός το οποίο μπορεί να έχει επίπτωση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (Davenport, 1994).

- Προγεννητική έκθεση σε μητρική λοίμωξη: Οι πιο πρόσφατες έρευνες σχετικά με την προγεννητική έκθεση σε μολύνσεις και τη σχιζοφρένεια επικεντρώθηκε σε μια συγκεκριμένη ιογενή λοίμωξη, τη γρίπη. Τα ευρήματα τα χαρακτηρίζει ασυμφωνία, αλλά οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η γρίπη της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά σχιζοφρένειας. Μερικές έρευνες έχουν ενοχοποιήσει λοιμώξεις διαφορετικές από τη γρίπη, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας, της διφθερίτιδας, της ιλαράς, της ανεμοβλογιάς και της πολιομυελίτιδας. Λοιμώξεις του αναπνευστικού, στο δεύτερο τρίμηνο βρέθηκε ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια (σχετικός κίνδυνος OR 2.13) (Brown και συν., 2000b). Στην ίδια έρευνα, συνδέεται ο αυξημένος κίνδυνος για σχιζοφρένεια με ορολογικές ενδείξεις έκθεσης της μητέρας στον ιό της γρίπης κατά το πρώτο εξάμηνο της εγκυμοσύνης. Επίσης, λοιμώξεις ερυθράς έχουν συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο για σχιζοφρένεια (σχετικός κίνδυνος OR 5.2) (Brown και συν., 2001a). Επίσης, απόγονοι μητέρων με υψηλά ποσοστά ανοσοσφαιρίνης κατά την εγκυμοσύνη φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση σχιζοφρένειας (Buka και συν., 2001b).
- Εποχή και τόπος γέννησης: Η γέννηση αργά το χειμώνα ή νωρίς την άνοιξη έχει σχετικό κίνδυνο OR 1.11 για την εκδήλωση σχιζοφρένειας και είναι σταθερό επιδημιολογικό εύρημα (Torrey και συν., 1997). Μία έρευνα έδειξε ως παράγοντα την γέννηση κατά το καλοκαίρι για την σχιζοφρένεια υπολειμματικού τύπου. Πολλοί παράγοντες μπορεί να παίζουν ρόλο στις γεννήσεις κατά τον χειμώνα ή νωρίς την άνοιξη, όπως ιώσεις, έκθεση σε τοξικά, μετεωρολογικοί παράγοντες όπως το φως και η θερμοκρασία και ελλιπής πρόσληψη θρεπτικών ουσιών. Η γέννηση σε αστικά κέντρα επίσης αυξάνει τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια, με σχετικό κίνδυνο 1.4-2.4 (Eaton και συν., 2000).
- Διατροφή: Η κακή διατροφή της μητέρας αναφέρεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια στους απογόνους. Παιδιά με σοβαρή έλλειψη τροφής στην πείνα γερμανικού πολέμου, είχαν υψηλότερα ποσοστά σχιζοφρένειας (σχετικός κίνδυνος = 2.0) (Susser & Lin, 1992· Susseret και συν., 1996). Ο παράγοντας αυτός έχει συσχετιστεί και με αυξημένο κίνδυνο σχιζοειδούς διαταραχής προσωπικότητας. Ασθενείς με σχιζοφρένεια οι οποίοι προγεννητικά εκτέθηκαν σε στέρηση τροφής, βρέθηκε να έχουν μειωμένο ενδοκρανιακό όγκο και περισσότερες συγκεντρώσεις λευκής ουσίας σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν εκτεθεί. (McGrath και συν., 2011).

- Στρες: Κάποιες έρευνες δείχνουν ότι το μητρικό στρες κατά την εγκυμοσύνη και τον πρώτο χρόνο της ζωής μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια στους απογόνους. Για παράδειγμα, παιδιά των οποίων ο πατέρας πέθανε κατά την διάρκεια της κύησης ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν σχιζοφρένεια από ότι η ομάδα ελέγχου (Huttunen & Niskanen, 1978). Οι μητέρες με ανεπιθύμητη κύηση ήταν επίσης πιο πιθανό να αποκτήσουν παιδί που θα εμφάνιζε σχιζοφρένεια (Myhrman και συν., 1996). Αν και το στρες της μητέρας μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου, η υπόθεση για μια συγκεκριμένη σύνδεση με τη σχιζοφρένεια είναι ακόμα ελλιπής.

Πίνακας 3

Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση Σχιζοφρένειας και σχετικός κίνδυνος (Dalman 2001, Lieberman 2006)

<u>Μαιευτικές</u>		<u>Σχετ. κίνδυνος</u>	<u>Μελέτη</u>
<u>επιπλοκές</u>	Ηλικία κύησης <37 εβδομάδες	2.44	Geddes et al. 1999
	Πρόωρη ρήξη των μεμβρανών	3.11	Geddes et a. 1999
	Χαμηλό βάρος γέννησης	1.51	Geddes et al. 1999
	Θερμοκοιτίδα ή αναζωογόνηση	2.21	Geddes et al.1999
	Διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη	7.76	M.Cannon et al. 2002
	Αποκόλληση του πλακούντα	4.02	M.Cannon et al. 2002
	Βάρος γέννησης <2,000g	3.89	M.Cannon et al. 2002
	Βάρος γέννησης <2,500g	1.67	M.Cannon et al. 2002
	Επείγουσα καισαρική τομή	3.24	M.Cannon et al. 2002
	Ατονία της μήτρας	2.29	M. Cannon et al. 2002
	Ασυμβατότητα Rh παράγοντα	2.00	M.Cannon et al. 2002
	Ασφυξία	1.74	M.Cannon et al. 2002
	Αιμορραγία στην εγκυμοσύνη	1.69	M.Cannon et al. 2002
	Προεκλαμψία	1.36	Zomberg et al. 2000
	Υποξία-ισχαιμία	4.56	Brown et al.2000b
<u>Άλλοι</u>	Λοίμωξη του αναπνευστικού	2.13	Brown et al. 2004a
<u>περιβαλλοντικοί</u>	Γρίπη	3.0	Susser and Lin 1992
<u>παράγοντες</u>	Υποσιτισμός	2.0	Mortensen et al. 1999
	Γέννηση σε αστική περιοχή	2.4	Mortensen et al. 1999
	Εποχή της γέννησης	1.11	Schab et al. 2003
<u>Γονίδια</u>	Dysbindin	1.14-1.87	Stefansson et al. 2002,
	Neuregulin	1.25-2.20	Williams et al. 2003
	Κατεχολο-μεθυλτρανσφεράσης	1.59	Eganet 2001; Wonodi 2003

3.2 Ταξινόμηση περιγεννητικών παραγόντων

Σε μετα-ανάλυση των Cannon και των συνεργατών του, οι επιπλοκές, οι οποίες συσχετίζονται με την εγκυμοσύνη και προδιαθέτουν προς σχιζοφρένεια ή ψύχωση, χωρίστηκαν σε τρεις τύπους (Cannon, 2001):

1. Επιπλοκές κύησης (αιμορραγία, διαβήτης, ασυμβατότητα Rhesus, προεκλαμψία, τροφική στέρηση-μειωμένο βάρος μητέρας, ιώσεις)
2. Ανώμαλη εμβρυική ανάπτυξη (χαμηλό βάρος γέννησης, μειωμένη περίμετρος κρανίου, δυσμορφίες)
3. Επιπλοκές περιγεννητικές (εμβρυική ασφυξία, επείγουσα καισαρική τομή, σπασμοί, ατονία της μήτρας).

Στην μετα-ανάλυση αυτή δεν αναδείχθηκε τελικά ιδιαίτερη στατιστική σημαντικότητα στη σχέση όλων των τύπων των επιπλοκών με σχιζοφρένεια ή ψύχωση. Εξάλλου, οι ελλειπείς αναφορές ως προς την προγεννητική περίοδο των εγκύων που συμπεριλαμβάνονται στις μελέτες οφείλουν να μας καθιστούν επιφυλακτικούς ως προς την αξία παλαιότερων ευρημάτων. Έχει παρατηρηθεί ακόμη ότι η έκθεση του εμβρύου στο 2^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών και άλλων παραγόντων αντίδρασης στο στρες αυξάνει την πιθανότητα για εκδήλωση ψύχωσης.

Οι περιγεννητικοί παράγοντες έχει περιγραφεί να ταξινομούνται με βάση τους μηχανισμούς δράσης και τις νευροπαθολογικές βλάβες που προκαλούν, σε τέσσερις υποομάδες, υποξία, εγκεφαλική ισχαιμία, υπογλυκαιμία και υπερχολερυθριναιμία.

3.3 Μηχανισμοί δράσης περιγεννητικών παραγόντων

Η ανασκόπηση των προγεννητικών και περιγεννητικών παραγόντων, των αιτιών τους και των επιδράσεών τους στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, όπως και η μεταξύ τους συσχέτιση, μας επιτρέπει να επικεντρωθούμε σε πιθανούς μηχανισμούς. Διακρίνουμε αυτούς τους μηχανισμούς δεδομένου ότι απαιτούν διαφορετικές προληπτικές προσεγγίσεις και επίσης σχετίζονται με ταυτόχρονη αλληλοεπικάλυψη και με διαφορετικούς τύπους νευροπαθολογικών χαρακτηριστικών (Dalman και συν., 2001, Buka και συν., 1987).

1. Μείωση της παροχής θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο, όπως οξυγόνο, ιώδιο, γλυκόζη, και σίδηρος μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της ανάπτυξης του ΚΝΣ καθώς επίσης και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Ananth, 1999). Σε αυτές τις περιπτώσεις η έλλειψη των μεταβολιτών

και οι καταστάσεις υποξίας επαναλαμβάνονται περιοδικά και τα βασικά γάγγλια είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο να υποστούν βλάβη. Ένας πιο στενός ορισμός αυτή της κατάστασης θα ήταν η χρόνια εμβρυική υποξία (Duncan, 2000).

2. Η προωρότητα αυξάνει τον κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, περικοιλιακής λευκομαλακίας, καθώς επίσης και για διάμεσο σύνδρομο αναπνευστικής δυσφορίας –δυσχέρειας και μολύνσεων, τα οποία ίσως επίσης προκαλέσουν εγκεφαλική βλάβη.
3. Η υποξία ή ισχαιμία λόγω των επιπλοκών κατά την διάρκεια του τοκετού θα μπορούσαν να καταλήξουν σε εγκεφαλική βλάβη, ιδιαίτερα στις περιοχές του ιπόκαμπου και του εγκεφαλικού φλοιού (Duncan, 2000· Johnston, 2001).

Η υποξία και η ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, αλλά και η υπογλυκαιμία και υπερχολερυθριναιμία πιστεύεται ότι οδηγούν σε συσσώρευση εξωκυτταρικού γλουταμικού και ενεργοποίηση υποδοχέων γλουταμινικού, ιδιαίτερα των N-μεθυλ-ασπαρτικού υποδοχέων (NMDA υποδοχείς), με αποτέλεσμα την επακόλουθη υπερχειλίση ασβεστίου και τη νευρωνική βλάβη. Η υπογλυκαιμία επηρεάζει κυρίως δομές του φλοιού και η υπερχολερυθριναιμία μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές των βασικών γαγγλίων. Ωστόσο, τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά είναι περισσότερο συχνά σε επιπλοκές υποξίας και ισχαιμίας. Μετά τη βραχυπρόθεσμη υποξία / ισχαιμία κατά τον τοκετό σε τελειόμηνα βρέφη, μπορεί να υπάρξουν μεταβολές στον ιπόκαμπο, το φλοιό, την παρεγκεφαλίδα και τα βασικά γάγγλια.

Οι διαφορετικοί προγεννητικοί και περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου συχνά αλληλοσχετίζονται, και ο ένας τύπος επιπλοκής μπορεί να προκαλέσει έναν άλλο. Επιπρόσθετα, ένα είδος επιπλοκής, όπως ο διαβήτης, ο υποσιτισμός, ή η λοίμωξη, μπορεί να κάνουν τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο πιο ευάλωτο σε μεταγενέστερη προσβολή, όπως η υποξία. Επιπλέον, πρώιμοι παράγοντες κινδύνου για τη σχιζοφρένεια που ίσως αρχικά θεωρούνται περιβαλλοντικοί για το έμβρυο, όπως η προεκλαμψία και η υπέρταση κύησης, έχουν γενετικές συνιστώσες.

Αν και όλοι αυτοί οι αιτιολογικοί μηχανισμοί είναι εύλογοι, υπάρχει επίσης μια συσχέτιση μεταξύ της ψυχωτικής διαταραχής της μητέρας και ενός αυξημένου κινδύνου μαιευτικών επιπλοκών. Για αυτό το λόγο, η εμφάνιση των ψυχωτικών διαταραχών στις μητέρες θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Άλλοι ερευνητές έχουν προτείνει τέσσερις κυρίως μηχανισμούς δράσης: την υποξία-ισχαιμία, τη φλεγμονή και τη λοίμωξη, τον υποσιτισμό και την αντίδραση στο στρες. Καθένας από τους τέσσερις μηχανισμούς δράσης μπορεί να αλλάξει την ανάπτυξη του εγκεφάλου με έναν τρόπο σύμφωνο με την νευροπαθολογία της σχιζοφρένειας (Clarke και συν., 1994).

1. Υποξία - Ισχαιμία

Χρόνια ισχαιμία κατά την ανάπτυξη του εμβρύου μπορεί να συμβεί σε κάποιες περιπτώσεις περιορισμένης εμβρυικής ανάπτυξης, όπως και σε περιπτώσεις προεκλαμψίας και χρόνιας υπέρτασης (Cannon και συν., 1989). Οξεία υποξία μπορεί να παρουσιαστεί ή να προκληθεί από πολλές περιγεννητικές επιπλοκές που συνδέονται με κίνδυνο για σχιζοφρένεια, όπως περιορισμένη εμβρυική ανάπτυξη, αποκόλληση πλακούντα, λοίμωξη του ενδομητρίου, επείγουσα καισαρική τομή, ασφυξία (Zornberg και συν., 2003). Υποξία συχνά παρουσιάζεται και κατά τη μεταγεννητική περίοδο έπειτα από πρόωρο τοκετό (Ananth και συν., 1999). Η υποξία και η ισχαιμία μπορούν να προκαλέσουν διάφορες ανωμαλίες στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (Haram και συν., 2003), όπως τοξική βλάβη και θάνατο των κυττάρων. Σχετική με την πιο ήπια νευροπαθολογία που βρίσκεται κάτω από την σχιζοφρένεια, ήπια μεταγεννητική υποξία σε αρουραίους μπορεί να προκαλέσει ανώμαλη ανάπτυξη των συνάψεων στον ιππόκαμπο και τον φλοιό, όπως και ανώμαλη μυελίνωση του μεσολοβίου και άλλων οδών (Curristin και συν., 2002). Η υποξία και η ισχαιμία σε νεογνά προκαλεί επίσης πρόωρο θάνατο νευρωνικών πλακών που έχει επιπτώσεις στη δημιουργία των φλοιικών συνδέσεων (McQuillen και συν., 2003). Πράγματι, η γέννηση με καισαρική τομή και η ανοξία έχει βρεθεί ότι προκαλούν μακροχρόνιες ανωμαλίες στη λειτουργία της ντοπαμίνης και υπολειτουργία της ντοπαμίνης στον έσω προμετωπιαίο φλοιό (Vaillancourt & Boska, 2000). Έχει βρεθεί ότι η περιορισμένη εμβρυική ανάπτυξη είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων, όπως η υποξία, ο υποσιτισμός και η φλεγμονή (Brake, 2000). Κάποιες έρευνες προσπάθησαν να βρουν την επίδραση της περιορισμένης εμβρυικής ανάπτυξης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (Duncan και συν., 2000). Η περιορισμένη ανάπτυξη λόγω εμβολισμού του πλακούντα έχει συνδεθεί στα πρόβατα με βλάβη της εγκεφαλικής λευκής ουσίας, όταν οφείλεται σε μονομερή απολίνωση αρτηρίας της μήτρας προκαλεί καθυστερημένη μυελίνωση, διεύρυνση κοιλιών, μειωμένο όγκο ιπποκάμπου, μειωμένο αριθμό νευρώνων στον ιππόκαμπο και την παρεγκεφαλίδα και αλλοιωμένη δενδριτική μορφολογία στον ιππόκαμπο. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι περιορισμένη εμβρυική ανάπτυξη που έχει προκληθεί από πρόβλημα στην ροή του αίματος στον πλακούντα έχει σημαντική μακροχρόνια επίπτωση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου συγκλίνουσα με τη γνωστή νευροπαθολογία της σχιζοφρένειας (Dieni και συν., 2003). Το εύρος των νευροπαθολογικών διαταραχών, από ήπιες αλλοιώσεις της δενδριτικής μορφολογίας μέχρι τη σημαντική βλάβη της λευκής ουσίας, είναι σύμφωνη με το εύρος των αποτελεσμάτων που περιγράφεται κλινικά, από ήπια μείωση στον δείκτη νοημοσύνης έως εγκεφαλική παράλυση (Grether και συν., 1997· McQuillen και συν., 2003).

2. Λοίμωξη και φλεγμονή

Πολλές από τις περιγεννητικές επιπλοκές που συνδέονται με τη σχιζοφρένεια μπορεί να προκληθούν από λοίμωξη. Όπως είπαμε νωρίτερα, 30-40% των πρόωρων γεννήσεων οφείλονται σε κάποια λοίμωξη. Η λοίμωξη, είτε ενδομήτρια είτε συστηματική, είναι επίσης παράγοντας κινδύνου για περιορισμένη εμβρυική ανάπτυξη, προεκλαμψία και πρόωρη ρήξη των μεμβρανών. Επιπλέον, τα σημάδια της ασφυξίας κατά τη γέννηση, όπως χαμηλά επίπεδα Apgar και κρίσεις με σπασμούς σε νεογνά είναι συχνά δευτερεύοντα σε σχέση με τη λοίμωξη της μητέρας. Επίσης, ο διαβήτης της μητέρας αυξάνει σημαντικά τις λοιμώξεις κατά την εγκυμοσύνη (Brown και συν., 2001, 2010).

Έρευνες σε ζώα έχουν δείξει ότι η έκθεση σε λοίμωξη της μητέρας μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες συμπεριφορολογικές αλλαγές που συνάδουν με αυτές που βρίσκουμε στη σχιζοφρένεια. Η μητρική έκθεση στον λιποπολυσακχαρίτη *Escherichia coli*, μια ενδοτοξίνη του κυτταρικού τείχους, διαταράσσει την αισθητικοκινητική πύλη στους απογόνους (Bergstrom και συν., 2005). Η μητρική έκθεση στην γρίπη μπορεί να προκαλέσει ελαττωματική κορτικογένεση και αυξημένη φλοιική πυραμιδική κυτταρική πυκνότητα. Υποθέσεις σχετικά με το ρόλο της λοίμωξης στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας έχουν επικεντρωθεί στην άμεση λοίμωξη του αναπτυσσόμενου εμβρύου ή στην αναπαραγωγή αντισωμάτων που αλληλεπιδρούν με τα νευρωνικά αντιγόνα. Επειδή διάφορες λοιμώξεις έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για σχιζοφρένεια, ένα στοιχείο κοινό σε όλες τις λοιμώξεις θα ήταν πιθανός υποψήφιος μηχανισμός. Ένας τέτοιος κοινός μηχανισμός μπορεί να είναι ότι οι κυτοκίνες, που παράγονται σε απάντηση της λοίμωξης της μητέρας, αλλοιώνουν την πρόωμη ανάπτυξη του εγκεφάλου και αυξάνουν τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια. Η ιντερλευκίνη-1β, η ιντερλευκίνη-6 και ο παράγοντας-α νέκρωσης όγκου αυξάνονται στη μητέρα και το έμβρυο (Drzyzga, 2006) έπειτα από λοίμωξη της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη και μειώνουν την δενδριτική πολυπλοκότητα των φλοιικών νευρώνων. Οι κυτοκίνες μειώνουν την επιβίωση των σεροτονεργικών και ντοπαμινεργικών νευρώνων, των νευρώνων του ιπποκάμπου και των φλοιικών νευρώνων. Προγεννητική έκθεση σε λοίμωξη της μητέρας αλλοιώνει την έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα στον εγκέφαλο του εμβρύου και του νεογνού (Clarke και συν., 2008).

Γονίδια που αυξάνουν τη φλεγμονώδη αντίδραση σε περιγεννητικές λοιμώξεις ή υποξία θα αύξαναν τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια μέσω των επενεργειών της κυτοκίνης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, κι αποτελεί ένα παράδειγμα μιας πιθανής αλληλεπίδρασης γονιδίου – περιβάλλοντος (Jenkins, 2013).

Φλεγμονώδεις κυτοκίνες επίσης έχουν συσχετιστεί με την υποξική-ισχαιμική βλάβη στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Οι IL-6 και TNF-α είναι αυξημένες στο εγκεφαλονωτιαίο μυελό και στο αίμα του ομφάλιου λώρου στα βρέφη με ισχαιμική-υποξική εγκεφαλοπάθεια και ασφυξία. Η υποξία-ισχαιμία αυξάνει την έκφραση των κυτοκινών στον εγκέφαλο, και οι έρευνες δείχνουν ότι αυτές οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες παίζουν σπουδαίο ρόλο στη νευρωνική βλάβη έπειτα από υποξία και άλλες περιγεννητικές επιπλοκές (Mortensen και συν., 2003). Οι κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των λοιμωδών και των υποξικών-ισχαιμικών επιπλοκών και προσφέρουν έναν ενοποιητικό μηχανισμό δράσης για αυτούς τους παράγοντες κινδύνου για σχιζοφρένεια (Geddes, 1995· Gaughran, 2002).

3. Υποσιτισμός

Διατροφή πτωχή σε θρεπτικά συστατικά μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την περιορισμένη ανάπτυξη του εμβρύου και την πρόωρη γέννηση, καθένα από τα οποία μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου (Nitsos, 1990). Επιπλέον, έρευνες δείχνουν ότι η προγεννητική στέρηση θρεπτικών ουσιών από μόνη της μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες αλλαγές σε πλευρές της ανάπτυξης του εγκεφάλου που είναι σχετικές με τη σχιζοφρένεια. Η στέρηση πρωτεϊνών προγεννητικά προκαλεί ανώμαλη συναπτική λειτουργία στο μεσολόβιο, μειωμένο πλέγμα ινών στον υπόκαμπο. Η έλλειψη βιταμίνης B6 προγεννητικά μειώνει την πολυπλοκότητα των δενδριτών και τη συναπτική πυκνότητα στο φλοιό (Saigal, 2000). Ο υποσιτισμός επίσης καθιστά τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο πιο ευάλωτο σε ακόλουθη διεγερτοτοξική βλάβη. Επιπλέον, έρευνες δείχνουν ότι η προγεννητική διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην επιγενετική ρύθμιση των γονιδίων, συμπεριλαμβανόμενης και της μεθυλίωσης του DNA. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η διαίτα μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν τη μεθυλίωση του DNA στις περιοχές-υποκινητές συγκεκριμένων γονιδίων, προκαλώντας μόνιμες αλλαγές στο ρυθμό με τον οποίο αυτές εκφράζονται (Stenninger και συν., 1998· Susser και συν., 1992· Varvarigou και συν., 2009)

Η έλλειψη διατροφικών παραγόντων όπως το φυλλικό οξύ, τα λιπαρά οξέα, τα ρετινοειδή, οι πρωτεΐνες, η επαρκής θερμιδική κάλυψη, αλλά και η πρόσληψη τοξικών ή μολυσματικών παραγόντων από την κατανάλωση κατοικίδιων ζώων και βολβών, και τέλος το stress, πιθανόν να αποτελούν ενδιάμεσους κρίκους στη σχέση αυτή (Brown και συν., 2005). Επιπλέον, έχει αναφερθεί η αρνητική επίδραση του stress, προγεννητικά, στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο νόσησης από σχιζοφρένεια. Ιδιαίτερα ο υπόκαμπος είναι ευαίσθητος στα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης

που προκύπτουν από την ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης-επινεφριδίων (Brown και συν., 2005).

4. Ορμόνες του στρες

Αν και τα αποτελέσματα ερευνών έχουν δείξει ότι το ψυχολογικό στρες της μητέρας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια είναι ακόμα αδύναμα, η απόκριση στρες στην υποξία, τη λοίμωξη και σε άλλες προγεννητικές και περιγεννητικές επιπλοκές πρέπει να θεωρούνται ως ένας πιθανός μηχανισμός. Προγεννητικό μητρικό στρες, το οποίο επιδρά μέσω των κορτικοστεροειδών, έχει ως αποτέλεσμα μια ποικιλία ανωμαλιών στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Πολύ σχετικό με τη σχιζοφρένεια είναι ότι το προγεννητικό στρες έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη ανοσολογική συναπτοφυσίνη στο φλοιό και τον ιππόκαμπο ενήλικων ζώων. Η νευρογένεση στον ιππόκαμπο αναστέλλεται από το προγεννητικό στρες. Τελικά, έκθεση σε κορτικοστερόνη προγεννητικά επίσης αλλοιώνει τα ιπποκάμπεια συστήματα γ-αμινοβουτυρικού οξέος, και η προγεννητική έκθεση στο στρες προκαλεί μακροχρόνιες αλλαγές στην νευροενδοκρινολογική απόκριση στο στρες στα πειραματόζωα, που μπορεί επίσης να συμβάλλει σε συνεχιζόμενη βλάβη του ΚΝΣ (Sprauwen και συν., 2004).

Η πρόσφατη έρευνα έχει εστιάσει σε ένα πιο ενοποιητικό μοντέλο αλληλεπιδράσεων των περιγεννητικών παραγόντων με υποψήφια γονίδια για την εκδήλωση της σχιζοφρένειας. Αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν δυσμενώς στην ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου. Έτσι έχει περιγραφεί το πρώιμο νευροαναπτυξιακό μοντέλο που υποστηρίζει ότι γενετική επιβάρυνση του εμβρύου με γονίδια που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια, πολλά από τα οποία αλληλεπιδρούν ειδικά με περιβαλλοντικούς παράγοντες (Nicodemus και συν., 2008· Carter, 2008), το καθιστά ευάλωτο στην επίδραση αυτών των παραγόντων, σε αυτό το πρώτο αναπτυξιακό παράθυρο. Είναι πιθανό ότι το αποτέλεσμα αυτών των επιδράσεων εκφράζεται με διαταραχές στη μετανάστευση των νευρώνων με επακόλουθο τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κυττάρων του φλοιού, ενώ σχετίζονται και με την παρουσία μικρότερου μεγέθους νευρώνων, μικρότερων και λιγότερων δενδριτικών απολήξεων, άρα και μικρότερου όγκου της φαιάς ουσίας, που παρατηρείται στους ασθενείς ήδη από την αρχή της νόσου (Keshavan και συν., 2006). Περιβαλλοντικοί παράγοντες που δρουν αργότερα, σε ένα δεύτερο αναπτυξιακό παράθυρο (όψιμο νευροαναπτυξιακό μοντέλο), στην εφηβεία, είναι η χρήση ουσιών, ιδιαίτερα της κάνναβης, αλλά και κοκαΐνης, αμφεταμινών και LSD, καθώς και τα στρεσογόνα γεγονότα, ενώ παράγοντες όπως η κοινωνική απομόνωση, η μετανάστευση, η γέννηση σε αστική περιοχή και οι αντίξοες συνθήκες ανατροφής επιδρούν σε αρκετά στάδια της ανάπτυξης. Η φυσιολογική αναπτυξιακή διαδικασία του κλαδέματος των συνάψεων που συμβαίνει στην εφηβεία,

εικάζεται ότι μπορεί να συμβαίνει σε υπερβολικό βαθμό ή ότι μπορεί να κλαδεύονται λανθασμένα άλλες συνάψεις, με συνέπεια την εμφάνιση δυσλειτουργικών κυκλωμάτων στα άτομα που θα εμφανίσουν σχιζοφρένεια. Τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι ίσως η τελική οδός που οδηγεί στη νόσο είναι η ευαισθητοποίηση της ντοπαμινεργικής μεταβίβασης (Murray και συν., 2005· Rapoport και συν., 2012).

4.Νευροαναπτυξιακό μοντέλο (NAM)

Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος έχει αποκτήσει κρίσιμη σημασία για την κατανόηση της νευροβιολογίας της σχιζοφρένειας (Fatemi & Folsom, 2009· Lewis & Levitt, 2002· Murray & Lewis, 1988· Weinberger, 1987). Η νευροαναπτυξιακή υπόθεση της σχιζοφρένειας ισχυρίζεται ότι η υποκείμενη παθολογία της σχιζοφρένειας έχει τις ρίζες της στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και ότι αυτές οι ανωμαλίες του εγκεφάλου δεν εκδηλώνονται μέχρι την εφηβεία ή την πρώιμη ενήλικη ζωή (Fatemi & Folsom, 2009· Rapoport και συν., 2005).

Τα νευροαναπτυξιακά μοντέλα ειδικά για τη σχιζοφρένεια έχουν εστιαστεί σε επιδημιολογικούς παράγοντες κινδύνου όπως προγεννητική λοίμωξη, μαιευτικές επιπλοκές, ή σε πιο σύνθετα ευρετικά μοντέλα που στοχεύουν στην κατανόηση της αναπτυξιακής νευροπαθολογίας της νόσου (π.χ. βλάβες ιππόκαμπου), (Nicodemus και συν., 2008). Η συνδυασμένη προσέγγιση εκτίμησης συμπεριφερειολογικών και νευροανατομικών αλλαγών αυτών των μοντέλων μπορεί να οδηγήσει στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας και στην ανάπτυξη νέων στρατηγικών θεραπείας και πρόληψης. Τα νευροαναπτυξιακά μοντέλα έχουν το έργο να εξηγήσουν τα ακόλουθα ερωτήματα:

- Αν η διαταραγμένη παρέκκλιση ανάπτυξης εγκεφάλου προκαλεί σχιζοφρένεια
- Πού στον εγκέφαλο εκφράζονται οι αναπτυξιακές ανωμαλίες που οδηγούν στην εκδήλωση σχιζοφρένειας
- Ποιές νευροαναπτυξιακές αλλαγές συμβαίνουν σε μικροσκοπικό και μοριακό επίπεδο μελετώντας τη νευροπαθολογία, τους νευροχημικούς μηχανισμούς και τη μεμβρανική ακεραιότητα σε νευρωνικό επίπεδο
- Ποιό είναι το νευροχημικό, μοριακό και γενετικό υπόβαθρο που ρυθμίζει την νευρωνική ανάπτυξη και ωρίμανση κατά την εμβρυϊκή ζωή
- Γιατί η εκδήλωση της νόσου συμβαίνει δεκαετίες μετά και ποιοί παράγοντες μεσολαβούν
- Πώς γενετικοί, περιβαλλοντικοί και επιγενετικοί παράγοντες οδηγούν στον εκτροχιασμό της ανάπτυξης του εγκεφάλου

Η αναζήτηση από σύγχρονους ερευνητές ενός **ενοποιημένου μοντέλου** για την εξήγηση της αιτιοπαθογένειας και παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας είναι εντατική και βρίσκει κύριο εκπρόσωπο τα νευροαναπτυξιακά μοντέλα.

4.1 Ευρήματα για την υποστήριξη της νευροαναπτυξιακής υπόθεσης

Συσσωρευμένα στοιχεία από επιδημιολογική, κλινική και νευροεπιστημονική έρευνα δείχνουν ότι η σχιζοφρένεια είναι πρωτίστως μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή. Προοπτικές μελέτες των παιδιών που αργότερα αναπτύσσουν σχιζοφρένεια έχουν αποκαλύψει μια τάση για μειωμένη νευρογνωσιακή λειτουργικότητα (Cannon και συν., 2002), συμπεριφορικές δυσκολίες (Brown, 2001· Cannon, 2002), και διαταραχή στη νευροκινητική ανάπτυξη (Cannon, 2002· Murray, 2006). Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν επίσης αυξημένο επιπολασμό σε μικρές και μεγάλες φυσικές ανωμαλίες, ιδίως της κρανιοπροσωπικής περιοχής, τα οποία είναι ενδεικτικά της αναπτυξιακής εμβρυικής διαταραχής (Lloyd και συν., 2008· McGrath και συν., 2002· Waddington και συν., 2008· Waddington και συν., 1999). Επιπλέον, οι μελέτες με μαγνητική τομογραφία σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας έχουν αποκαλύψει μορφολογικές ανωμαλίες του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένης της διεύρυνσης κοιλιών εγκεφάλου (Wright, 2000), του μειωμένου όγκου του ιπποκάμπου, και ενός αυξημένου διαφανούς διαφράγματος (CSP). CSP είναι ένας νευροεμβρυονικός δείκτης, δεδομένου ότι προκύπτει από το ελλειπές κλείσιμο των φύλλων διαφράγματος στη μέση γραμμή του εγκεφάλου πριν τους πρώτους 6 μήνες της ζωής του εμβρύου, επισημαίνοντας ότι είναι αποτέλεσμα μιας διαταραχής του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης, στην περίοδο εντός της μήτρας ή στην πρώιμη παιδική ηλικία (Rapoport και συν., 2005).

Συγγενείς ανωμαλίες του εγκεφάλου όπως αγενεσία του μεσολοβίου, στένωση του υδραγωγού, εγκεφαλικά αμαρτώματα, αραχνοειδείς και διαφραγματικές κύστες, ανευρίσκονται συχνότερα μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια και φαίνεται ότι συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Shenton και συν., 2001· Lahuis και συν., 2003). Ελάσσονες φυσικές ανωμαλίες, όπως η χαμηλή θέση των ωτών, η αυξημένη απόσταση μεταξύ του 1ου και 2ου δακτύλου του κάτω άκρου και οι επικανθικές πτυχές, παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και υποδηλώνουν μια πιθανή βλαπτική επίδραση στο 1ο τρίμηνο της κύησης (Lloyd και συν., 2008), ενώ η ύπαρξη παθολογικών δερματογλυφικών, που επίσης έχει τεκμηριωθεί σε αυτήν την ομάδα, παραπέμπει πιθανώς σε κάποια βλαπτική επίδραση στη διάρκεια του 2ου τριμήνου (Avila και συν., 2003).

Σε μελέτες Γενετικού Προκαθορισμού (μελέτες γενεών) οι ενήλικες ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά δερματογλυφικών ανωμαλιών και ήπιων φυσικών ανωμαλιών. Ο σχηματισμός και η τοποθέτηση των δερματικών ακρολοφιών της παλάμης εμφανίζεται στην διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της εμβρυικής ανάπτυξης, που συμπίπτει απόλυτα με την μαζική μετανάστευση των νευρώνων από την περικολιακή ζώνη πολλαπλασιασμού προς τον εγκεφαλικό φλοιό. Είναι

γνωστό ότι η μετανάστευση των κυττάρων του δέρματος είναι ευαίσθητη στις επιδράσεις του περιβάλλοντος, αλλά το μοτίβο των ακρολοφιών είναι μόνιμο αφού σχηματισθεί και δεν μπορεί να μεταβληθεί από γεγονότα μετά την γέννηση (Lloyol, 2008). Οι ανωμαλίες στον αριθμό ή στο σχήμα των ακρολοφιών και στον βαθμό ασυμμετρίας δεξιού αριστερού είναι δείκτες αναπτυξιακής διακοπής που μπορεί να προσδιοριστεί χρονικά με ακρίβεια. Οι ανωμαλίες σχηματισμού και οι έντονες ασυμμετρίες παρατηρούνται συχνότερα σε άτομα με σχιζοφρένεια παρά στις ομάδες ελέγχου, όπου περιλαμβάνονται και άτομα με άλλες σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές. Οι μονοζυγώτες δίδυμοι που δεν πάσχουν και οι δύο από σχιζοφρένεια παρουσιάζουν μεγαλύτερες δερμογραφικές διαφορές σε σχέση με τα ζευγάρια διδύμων με σχιζοφρένεια, με περισσότερες ανωμαλίες στον δίδυμο που πάσχει. Αυτό έχει ερμηνευθεί ως ένδειξη διαφορετικού ενδομήτριου περιβάλλοντος κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, το οποίο πιθανόν επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου και των δερματογλυφικών μοτίβων σε διδύμους με σχιζοφρένεια (Clardy και συν., 2003). Ήπιες φυσικές ανωμαλίες, οι οποίες εξ'ορισμού δεν έχουν σημασία για την υγεία και την εμφάνιση, βρίσκονται πιο συχνά στο πρόσωπο, στα αυτιά, στα χέρια και στα πόδια. Οι εξατομικευμένες ανωμαλίες είναι δείκτες αναπτυξιακών ανωμαλιών, οι οποίες μπορούν να προσδιοριστούν χρονικά επακριβώς στην πορεία της φυσιολογικής ανάπτυξης του εμβρύου (Powell, 2010). Σε διάφορες μελέτες βρέθηκαν αυξημένα ποσοστά συγκεκριμένων ανωμαλιών που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια και σε εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν εκτεταμένες κλίμακες αναφέρθηκαν υψηλότερες συνολικά βαθμολογίες ανωμαλιών στη σχιζοφρένεια. Ιδιαίτερα έντονες ήταν οι ανωμαλίες του στόματος και της υπερώας, που αναπτύσσονται ταυτόχρονα με τον εγκέφαλο από κοινό εμβρυικό εξώδερμα (Sameroc και συν., 1980). Οι υψηλές βαθμολογίες ανωμαλιών σχετίζονται με περισσότερες δερμογλυφικές ανωμαλίες, με χειρότερη προνοσηρή λειτουργικότητα και πρωιμότερη έναρξη της ψύχωσης, ιδίως στους άνδρες (Jenkins και συν., 2013). Επίσης, αυξημένα ποσοστά ανωμαλιών βρίσκονται και σε άτομα με άλλες ψυχωτικές διαταραχές (Sartorius και συν., 1986· Monk και συν., 2012).

Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, τα παιδιά που αργότερα θα νοσήσουν εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό καθυστέρηση των κινητικών αναπτυξιακών σταδίων, ιδιαίτερα της βάδισης, προβλήματα στο λόγο, ιδιαίτερα στην κατανόηση, πενιχρή κοινωνική αλληλεπίδραση και προτίμηση στο μοναχικό παιχνίδι (Jones και συν., 1994· Isohanni και συν., 2001· Cannon και συν., 2001). Ακόμη έχουν παρατηρηθεί προβλήματα στο συντονισμό των κινήσεων, παροδικές χοραιοαθετωσικές κινήσεις και άλλα μαλακά νευρολογικά σημεία, αυξημένο άγχος και πτωχή επίδοση σε δοκιμασίες προσοχής, καθώς επίσης και χαμηλότερος δείκτης νοημοσύνης, σε μια γραμμική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Murray & Bramon, 2005). Από μελέτες σε ζώα έχει καταστεί δυνατή η

πρόκληση νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων που εμφανίζονται στην εφηβεία και στην πρώιμη ενήλικη ζωή, κατόπιν βλαβών που προκαλούνται στον ιππόκαμπο κατά την ενδομήτριο ζωή (Johnston και συν., 2005· Cannon και συν., 2007). Δύο σημαντικές επιδημιολογικές ενδείξεις για νευροαναπτυξιακή προέλευση της σχιζοφρένειας περιλαμβάνουν τις συσχετίσεις μεταξύ σχιζοφρένειας και της εποχής γέννησης ασθενών και της αστικής διαμονής (Χριστοδούλου, 2000). Η εποχή της γέννησης θα μπορούσε να σχετίζεται με την μόλυνση της μήτρας ή, ενδεχομένως, άλλων κυτταρικών περιβαλλοντικών εκθέσεων, δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης πολλών λοιμώξεων και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν εποχιακά ποικίλα μοτίβα (Lewis και συν., 1987). Ο ρόλος της διαμονής σε αστική περιοχή μπορεί επίσης να αντανάκλα εμβρυική έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που είναι κοινοί στις πόλεις, συμπεριλαμβανομένων των ρύπων (τοξικών ουσιών) και, ενδεχομένως, σε λοιμώξεις, δεδομένου ότι η υψηλότερη πυκνότητα του πληθυσμού μπορεί να προδιαθέτει στην εξάπλωση των μολυσματικών μικροβίων και κατά την εγκυμοσύνη (Lederbogen και συν., 2011· Eaton και συν., 2000).

3.1.1 Δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες: απεικονιστικά ευρήματα

Η κυριότερη δομική αλλοίωση στη σχιζοφρένεια είναι η διάταση των πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου (Wright και συν., 2000). Ο βαθμός της διάτασης είναι μικρός, περίπου 25% κατά μέσο όρο, και μη ειδικός για τη σχιζοφρένεια. Παρόμοιου βαθμού είναι και η σμίκρυνση του όγκου σχηματισμών του κροταφικού λοβού, όπως του ιππόκαμπου (Clardy, 1994). Υπάρχει μικρή αλλά σημαντική μείωση του συνολικού όγκου και βάρους του εγκεφάλου (Andreasen και συν., 1994· Steen και συν., 2006). Η έκταση των δομικών αυτών μεταβολών είναι μικρή, με μέσους όρους που αλληλοεπικαλύπτονται μεταξύ της ομάδας των ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Δομικές αλλοιώσεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς ήδη από το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο (Fannon και συν., 2000), σε νέους ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή, αλλά και σε άτομα που θεωρούνται «υψηλού κινδύνου», καθώς και σε συγγενείς ασθενών που δεν εμφανίζουν ψυχωσικού τύπου συμπτωματολογία. Οι δομικές εγκεφαλικές αλλοιώσεις, είναι πιθανώς «αποτυπώματα» της γενετικής προδιάθεσης προς νόσηση παρά χαρακτηριστικές της ίδιας της σχιζοφρένειας (Boos, 2007). Η σχιζοφρένεια δεν έχει χαρακτηριστικό νευροπαθολογικό «εντύπωμα» και θεωρείται πιθανότερο πως οι αλλοιώσεις αυτές είναι δευτερογενείς διεργασίες προερχόμενες από τη γενετικά ελεγχόμενη διαταραχή της νευρωνικής δικτύωσης του υπό ωρίμανση εγκεφάλου (Friedman, 1991· Fornito, 2012).

Οι σχετικές μελέτες αφορούν σε παθολογοανατομικά ευρήματα σε σχιζοφρενείς και σε απεικονιστικά ευρήματα σε ζώντες ασθενείς, σε ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα και σε νευροψυχολογικές παρατηρήσεις (Boos και συν., 2007). Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις που έχουν διαπιστωθεί σε σχιζοφρενείς αφορούν κυρίως το υπερμεσολόβιο (μεταιχμιακό) σύστημα και τα βασικά γάγγλια. Αναφορικά με τις δομικές απεικονιστικές μεθόδους (CT & MRI), αδρές ανωμαλίες έχουν διαπιστωθεί σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές: ατροφία μετωποκροταφικού φλοιού και ιπποκάμπων, μεγέθυνση κερκοφόρου πυρήνα, διεύρυνση των πλαγίων και της τρίτης κοιλίας, σμίκρυνση του θαλάμου, ανωμαλίες στο σχήμα του μεσολόβιου και την παρεγκεφαλίδα, μείωση του όγκου του εγκεφάλου (Shenton και συν., 2001· Shepherd και συν., 2012).

Ένα ποσοστό ενήλικων ασθενών με σχιζοφρένεια εμφανίζει ελάχιστονες ή μέτριες δομικές εγκεφαλικές «ανωμαλίες» σε Μαγνητικές Τομογραφίες (MRI). Συνήθη ευρήματα περιλαμβάνουν: 1. Τη διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών και της τρίτης κοιλίας, ενίοτε με διεύρυνση των φλοιωδών αυλάκων. 2. Τον ελαττωμένο όγκο του εγκεφάλου συνολικά, της φλοιώδους φαιάς ουσίας, των δομών του έσω κροταφικού λοβού, του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής (Rasser και συν., 2010). Περισσότερες από έξι καλά ελεγμένες μελέτες εγκεφάλου σχιζοφρενών, έχουν δείξει μείωση του μεγέθους της εγκεφαλικής περιοχής που περιλαμβάνει την αμυγδαλή, τον ιπποκάμπο και την παραϊπποκάμπεια έλικα (Jung και συν., 2010· Karlsgodt και συν., 2009· Bloemen και συν., 2010). Αυτό το εύρημα υποστηρίζεται από παρόμοια παρατήρηση με τη μαγνητική τομογραφία (MRI) σε σχιζοφρενείς εν ζωή. Έχει επίσης ανακοινωθεί μια αποδιοργάνωση των νευρώνων του ιπποκάμπου σε άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια. Ανάλογα ευρήματα έχουν αναφερθεί και για τον θάλαμο (Frazier και συν., 1996· Shenton και συν., 2001).

Ως προς το Μεταιχμιακό Σύστημα έχει διαπιστωθεί μείωση του μεγέθους του αμυγδαλοειδούς πυρήνα, του ιπποκάμπου και της παραϊπποκαμπίου έλικας (Gould και συν., 1991). Συγκεκριμένα η περιοχή του ιπποκάμπου και της παραϊπποκαμπίου έλικας μελετήθηκε με μορφομετρικές μεθόδους που έδειξαν μορφολογικές αλλοιώσεις των νευρώνων στη σχιζοφρένεια. Μεταξύ άλλων έχουν αναφερθεί: μειωμένο μέγεθος κυττάρων και διαφορές στον προσανατολισμό των νευρώνων στο χώρο (Kaplan & Sadock's, 2000). Τα πυραμιδικά κύτταρα του ιπποκάμπου και οι αποφυάδες τους στον φυσιολογικό ανθρώπινο εγκέφαλο έχουν χαρακτηριστική παράλληλη διάταξη στο χώρο. Η διάταξη στο χώρο αναφέρεται διαταραγμένη στον εγκέφαλο ασθενών με σχιζοφρένεια. Τα κύτταρα χάνουν τον προσανατολισμό τους και οι δενδρίτες και οι άξονές τους οδηγούνται προς διάφορες κατευθύνσεις. Ο βαθμός της αποδιοργάνωσης αυτής φαίνεται να σχετίζεται με την βαρύτητα της κλινικής εικόνας του αρρώστου. Αλλοιωμένη κυτταροαρχιτεκτονική αναμένεται να έχει σοβαρές συνέπειες στη

συνδεσμολογία των νευρώνων αυτών καθώς και στην επεξεργασία των πληροφοριών. Ο ιππόκαμπος μέσω της παραϊπποκαμπίου έλικας παίρνει και δίνει πληροφορίες από τον συνειρμικό φλοιό καθώς και ολόκληρο το μεταιχμιακό σύστημα (Dieni και συν., 2003). Δεδομένης της συνδεσμολογίας του ιπποκάμπου και του ιδιαίτερου ρόλου του στις ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες, αλλαγές στην κυτταροτεχνική και λαθεμένες συνδέσεις στην περιοχή αυτή αναμένεται να επιφέρουν σημαντικές αλλαγές στη συμπεριφορά (Kaplan & Sadock's, 2000· Liddle, 1995).

Για την ομαλή λειτουργία του εγκεφάλου η θέση και η συνδεσμολογία των νευρώνων πρέπει να είναι καθορισμένη και εξειδικευμένη. Κατά την εμβρυογένεση τα νευρικά κύτταρα αφού διαιρεθούν πολλές φορές μεταναστεύουν σε προκαθορισμένες θέσεις όπου τελικά διαφοροποιούνται και αναπτύσσουν συνδέσεις με άλλα κύτταρα. Όταν το νευρικό κύτταρο διαφοροποιηθεί και αναπτύξει τις συνδέσεις του δεν μπορεί να αποδιαφοροποιηθεί ή να αντικατασταθεί (Habets, 2010). Συνεπώς, η αλλοιωμένη κυτταροαρχιτεκτονική που παρατηρείται στην περιοχή του ιπποκάμπου στη σχιζοφρένεια πρέπει να έχει συμβεί σε κάποιο στάδιο της εμβρυογένεσης (Wright και συν., 2000). Για την ομαλή μετακίνηση των νευρώνων κατά την ανάπτυξη συμμετέχουν ουσίες και δομές (π.χ κυτταροσκελετός) του ίδιου του κυττάρου αλλά και ουσίες από το μικροπεριβάλλον, όπου ο νευρώνας αναπτύσσεται (π.χ νευροδιαβιβαστές, ουσίες διασύνδεσης κ.ά) (Arnold και συν και συν., 1997). Από μια μεγάλη ομάδα ουσιών που διερευνήθηκε ανοσο-ιστοχημικά στον ιππόκαμπο σχιζοφρενών βρέθηκε ότι μια ομάδα πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού, συγκεκριμένα στους μικροσωληνίσκους, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια δεν συντίθενται σε αρκετή ποσότητα. Δεν είναι γνωστό αν υπάρχει πρόβλημα στο συγκεκριμένο γονίδιο που κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες ή στο στάδιο της μεταγραφής με αποτέλεσμα να παράγεται τροποποιημένη πρωτεΐνη που δεν αναγνωρίζεται από τα αντισώματα πάνω στον ιστό (Kaplan & Sadock's, 2000· Kang και συν., 2011· Pyrock και συν., 1980).

Ως προς τα βασικά γάγγλια, οι νευροπαθολογοανατομικές μελέτες έχουν δώσει ποικίλα και μη πειστικά αποτελέσματα σε σχέση με την απώλεια κυττάρων ή τη σμίκρυνση της ωχράς σφαίρας και της μέλαινας ουσίας. Αντίθετα, σε πολλές μελέτες έχει αναφερθεί αύξηση του αριθμού των D2 υποδοχέων στον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος και τον επικλινή πυρήνα (McGowan και συν., 2004). Δε γνωρίζουμε όμως κατά πόσο η αύξηση αυτή είναι αποτέλεσμα των αντιψυχωτικών φαρμάκων που έχει λάβει ο ασθενής. Ορισμένοι ερευνητές έχουν αρχίσει να μελετούν το σύστημα της σεροτονίνης των βασικών γαγγλίων, μια και ο ρόλος της σε ψυχωτικές διαταραχές υποδεικνύεται από την κλινική χρησιμότητα αντιψυχωτικών φαρμάκων με σεροτονινεργική δραστηριότητα (Sadock και συν., 2000).

3.1.2 Νευροπαθολογικές, ιστολογικές μεταβολές

Κυτταροαρχιτεκτονικές ανωμαλίες υποστηρίζουν τη νευροαναπτυξιακή υπόθεση και τέτοιες είναι η αποτυχία επέκτασης και μετανάστευσης νευρώνων σε επιπολής φλοιώδεις κυτταρικές στοιβάδες, γεγονός που στον φυσιολογικό εγκέφαλο επιτελείται μέχρι το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και η απουσία γλοίωσης στον εγκέφαλο σχιζοφρενών (Fornito και συν., 2012· Rapoport και συν., 2012· Feinberg, 1982). Η νευροπαθολογική έρευνα της σχιζοφρένειας έχει δημιουργήσει κάπως λιγότερο διαφορούμενα αποτελέσματα. Αν και υπάρχουν σποραδικές αναφορές γλοίωσης στους σχιζοφρενικούς εγκεφάλους, οι οποίες ίσως υποδεικνύουν την παρουσία νευροεκφυλιστικής διαδικασίας της ασθένειας και την επακόλουθη νευροπαθολογική αντίδραση, η πλειοψηφία των μελετών έχει αποτύχει να τεκμηριώσει την ύπαρξη της γλοίωσης (Yamano και συν., 1986· Bloemen και συν., 2010). Η απουσία της γλοίωσης δεν αποκλείει απαραίτητα μια νευρο-εκφυλιστική διαδικασία, διότι μια αποπτωτική παθολογία στην πρώιμη εξέλιξη ίσως να μην σχετίζεται με την γλοίωση (Arnold και συν., 1997· Fatemi και συν., 2009· Weinberger, 1995). Παρόλα αυτά, σε συνδυασμό με αναφορές ανώμαλης κυτταρικής μετανάστευσης και άλλους δείκτες ανώμαλης ανάπτυξης, η υπεροχή των μεταθανάτιων αποδεικτικών στοιχείων συγκλίνουν υπέρ των νευρο-αναπτυξιακών υποθέσεων σχιζοφρένειας. Επιπλέον υποστήριξη για μια νευροαναπτυξιακή παθοφυσιολογία προέρχεται από την νευροψυχολογική, τη γνωστική ψυχολογία και τα ευρήματα νευροαπεικόνισης στις περιπτώσεις του πρώτου επεισοδίου, το οποίο τείνει να είναι παρόμοιο με ευρήματα σε πιο χρονίζουσες περιπτώσεις, αν και οι μελέτες διαχρονικών απεικονίσεων έχουν υποδηλώσει ότι ασθενείς με σχιζοφρένεια ίσως εκδηλώσουν επιταχυνόμενη απώλεια ιστού φλοιικού ή υποφλοιώδους (Selemon και συν., 1995).

Από τα νευροπαθολογικά ευρήματα, η απουσία γλοίωσης βρίσκεται σε συμφωνία με τη νευροαναπτυξιακή θεωρία της σχιζοφρένειας, έναντι της εκφυλιστικής θεωρίας (Glantz & Lewis, 2000· Arnold και συν., 1991· Feinberg, 1982). Ωστόσο δε μπορεί να αποκλεισθεί η συμμετοχή εκφυλιστικών διαδικασιών μικρότερης κλίμακας ή άλλου τύπου (π.χ. απόπτωση), στις οποίες δεν παρατηρείται γλοίωση (Rapoport και συν., 2012). Ακόμη, έχουν παρατηρηθεί μικρότερος αριθμός νευρώνων σε ορισμένες περιοχές, συγκεκριμένα στον ραχιαίο θάλαμο και μείωση του αριθμού των γκαμπαμινεργικών νευρώνων του ιπποκάμπου, μικρότερο μέγεθος νευρωνικών σωμάτων στο φλοιό και κυρίως στον ιππόκαμπο, καθώς επίσης και μείωση του νευροπλήματος στο φλοιό και στον ιππόκαμπο, εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με το μικρότερο μέγεθος του νευρωνικού σώματος, το οποίο συσχετίζεται με λιγότερες και μικρότερες δενδριτικές απολήξεις και λιγότερες συνάψεις. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί μείωση της φυσιολογικής εγκεφαλικής ασυμμετρίας (Roberts & Tamminga, 2005). Σε συμφωνία με αυτό το εύρημα είναι η υπόθεση ότι η σχιζοφρένεια είναι στενά

συνδεδεμένη με την πλαγίωση των λειτουργιών του εγκεφάλου και την εξελικτική εμφάνιση του λόγου (Clardy και συν., 1994). Αντίθετα, οι διαταραχές της κυτταροαρχιτεκτονικής του υποκάμπου και του ενδορρινικού φλοιού, που αρχικά είχαν επισημανθεί και στις οποίες είχαν στηριχθεί τα επιχειρήματα για διαταραγμένη νευρωνική μετανάστευση στο 2ο τρίμηνο της κύησης, δεν έχουν ακόμη πειστικά τεκμηριωθεί (Beckmann και συν., 1993). Τα ανωτέρω υποστηρίζουν τη θεώρηση της σχιζοφρένειας ως μιας νόσου στην οποία πιθανόν διαταράσσονται οι νευρωνικές συνδέσεις εντός και μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών (Rapoport και συν., 2012).

Βασισμένοι σε αποδείξεις μειωμένου πάχους του προμετωπιαίου φλοιού, χωρίς μείωση του αριθμού των κυτταρικών σωμάτων (Selemon και συν., 1995) από μεταθανάτιες μελέτες, έχει προταθεί ότι η μείωση του ενδονευρωνικού νευροπλήματος διαπνέεται στις *in vivo* απεικονίσεις μαγνητικού συντονισμού (MRI) με ευρήματα μείωσης φαιάς ουσίας του φλοιού στα άτομα με σχιζοφρένεια, μια πρόβλεψη που επιβεβαιώθηκε πρόσφατα από τις παρατηρήσεις της μειωμένης πυκνότητας σώματος δένδριτών στους προμετωπιαίους φλοιικούς πυραμιδικούς νευρώνες (Glantz & Lewis, 2000). Στην πραγματικότητα, ως μια φυσιολογική παραλλαγή ωρίμανσης του εγκεφάλου κατά την εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή, ένας αριθμός οπισθοδρομικών νευρικών διεργασιών (π.χ. συστολής νευράξονα, συναπτικής εξάλειψης) που οδηγούν σε μειωμένο ενδονευρωνικό νευροπύλημα συμβαίνουν σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας (Huttenlocher, 1994). Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει στην υπόθεση ότι, ενώ διαταραχές της ανάπτυξης του εγκεφάλου νωρίς στη ζωή μπορεί να είναι αναγκαίες για τη μελλοντική εμφάνιση της σχιζοφρένειας, γεγονότα ωρίμανσης κατά την όψιμη εφηβεία ή την πρώτη ενήλικη ζωή συμμετέχουν στο σχηματισμό ψυχωτικών συμπτωμάτων (Feinberg, 1982· Weinberger και συν., 1987). Ανεξάρτητα από το αν οι διαδικασίες ωρίμανσης είναι διαταραγμένες σε άτομα που αναπτύσσουν σχιζοφρένεια (Feinberg, 1982· Keshavan και συν., 1994) ή είναι φυσιολογικές, που είναι παρόλα αυτά απαραίτητες για να διερευνηθούν παράγοντες κινδύνου στην εμβρυική ζωή και ανάπτυξη (Weinberger, 1995), έκπτωση των νευρογνωστικών και συναισθηματικών συστημάτων που υποστηρίζονται από αυτές τις εγκεφαλικές οδούς αναμένονται κοντά στην έναρξη της νόσου (Roberts και συν., 2005).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες σε αλληλεπίδραση με υποψήφια για σχιζοφρένεια γονίδια προκαλούν διαταραχές στη μετανάστευση των νευρώνων με επακόλουθο τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κυττάρων του φλοιού, ενώ σχετίζονται και με την παρουσία μικρότερου μεγέθους νευρώνων, μικρότερων και λιγότερων δένδριτικών απολήξεων, άρα και μικρότερου όγκου της φαιάς ουσίας, που παρατηρείται στους ασθενείς ήδη από την αρχή της νόσου (Keshavan και συν., 2006·

Weinberg, 1995). Αργότερα, σε ένα δεύτερο αναπτυξιακό παράθυρο (όψιμο νευροαναπτυξιακό μοντέλο), στην εφηβεία, είναι η χρήση ουσιών, ιδιαίτερα της κάνναβης, αλλά και κοκαΐνης, αμφεταμινών και LSD (Morris και συν., 2011), καθώς και τα στρεσογόνα γεγονότα (Monk και συν., 2012), ενώ παράγοντες όπως η κοινωνική απομόνωση, η μετανάστευση, η γέννηση σε αστική περιοχή και οι αντίξοες συνθήκες ανατροφής επιδρούν σε αρκετά στάδια της ανάπτυξης (Cannon και συν., 2008· Dean και συν., 2003). Η φυσιολογική αναπτυξιακή διαδικασία του κλαδέματος των συνάψεων, που συμβαίνει στην εφηβεία, εικάζεται ότι μπορεί να συμβαίνει σε υπερβολικό βαθμό ή ότι μπορεί να κλαδεύονται λανθασμένα άλλες συνάψεις, με συνέπεια την εμφάνιση δυσλειτουργικών κυκλωμάτων στα άτομα που θα εμφανίσουν σχιζοφρένεια.

Η έκρηξη πληροφοριών στην νευροβιολογία, για την εξέλιξη του εγκεφάλου έχει οδηγήσει σε υπολογίσιμη νέα γνώση των δυνητικών μηχανισμών των παθογενών επιδράσεων. Τώρα είναι ξεκάθαρο ότι ανεπαίσθητες αποκλίσεις στην εξέλιξη του εγκεφάλου θα δημιουργήσουν δυσλειτουργίες σχετιζόμενες με συγκεκριμένες συμπεριφορές. Μεταθανάτια ευρήματα ανωμαλιών στο σχηματισμό της νευρικής πλάκας, τα οποία υποδηλώνουν μια απόκλιση στην προγραμματισμένη κυτταρική μετανάστευση ή μειωμένη κυτταρική πυκνότητα, παρέχουν ενδιαφέρουσα υποστήριξη για την δήλωση ότι η εξελικτική διαδικασία, η οποία δημιουργεί την κυτταρογενετική αρχιτεκτονική του φυσιολογικού εγκεφάλου ίσως έχει λοξοδρομήσει στη σχιζοφρένεια (Kleinman και συν., 2011). Μία άλλη άποψη είναι ότι ο εγκεφαλος έχει δημιουργήσει εκτεταμένο πλεονασμό κατά την διάρκεια των ετών ανάπτυξης και ότι η εξομάλυνση του συντονισμού που είναι απαραίτητη για αποτελεσματική λειτουργία περιέχει την κατάργηση συγκεκριμένων κεντρικών νευρικών κυττάρων και πολλές από τις συνάψεις των κυτταρικών συνδέσεων. Μια αποτυχία να κλαδέψουν επαρκώς τα νευρικά κύτταρα και τις συνάψεις ή ένα σφάλμα στην επιλογή για κλάδεμα, θα μπορούσε στην θεωρία να αποτελέσει τη βάση για δυσλειτουργίες οι οποίες αργότερα θα οδηγήσουν στην εκδήλωση σχιζοφρένειας. Η μετανάστευση αλλοιωμένου νευρικού κυττάρου ή το κλάδεμα είναι θεωρητικό αλλά απεικονίζει εύλογους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι παράγοντες κινδύνου θα μπορούσαν να τροποποιήσουν την φυσιολογική εγκεφαλική εξέλιξη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Cannon και συν., 2003).

Το σταθερότερο ιστολογικό εύρημα είναι η νευροαναπτυξιακά ελεγχόμενη ανώμαλη μετανάστευση νευρικών κυττάρων στην επιτολής στιβάδα II του ενδορρινικού φλοιού. Οι αλλοιώσεις αυτές αποτελούν ισχυρή ένδειξη πρώιμης νευροαναπτυξιακής δυσλειτουργίας, όπου μηχανισμοί νευρωνικής ανάπτυξης και δικτύωσης έχουν εν μέρει ανασταλεί. Τα ιστολογικά αυτά ευρήματα,

πάντως, δεν είναι ειδικά στη σχιζοφρένεια και δεν επαρκούν για να τεκμηριώσουν συγκεκριμένη παθολογοανατομική βλάβη (Falkai & Bogerts, 1986).

3.1.3 Νευροχημικές αλλαγές – Ανοσολογικές μεταβολές

Τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι ίσως η τελική οδός που οδηγεί στη νόσο είναι η ευαισθητοποίηση της ντοπαμινεργικής μεταβίβασης (Murray & Bramon, 2005). Έτσι οι περισσότερες από τις εργασίες για την νευροβιολογία της σχιζοφρένειας μέχρι σήμερα έχουν επικεντρωθεί στις αλλαγές στα συστήματα νευροδιαβιβαστών. Πολλαπλά «χτυπήματα», δηλαδή γονίδια, μαιευτικές επιπλοκές, κοινωνική απομόνωση, χρήση διεγερτικών και κάνναβης, αλληλεπιδρούν για να οδηγήσουν σε ντοπαμινεργική δυσλειτουργία. Αυτή συνίσταται σε αύξηση των επιπέδων της προσυναπτικής ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα (Alves και συν., 2008). Η αύξηση αυτή θεωρείται ως το τελικό κοινό μονοπάτι που οδηγεί στην ψύχωση, δηλαδή στα θετικά ψυχωτικά συμπτώματα, είτε αυτά είναι μέρος σχιζοφρενικής είτε συναισθηματικής ψύχωσης (Howes & Kapur, 2009).

Είναι γνωστός ο πρωταρχικός ρόλος, ο οποίος έχει αποδοθεί στη διαταραχή διαφόρων νευρομεταβιβαστικών συστημάτων, στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας. Η ντοπαμινική υπόθεση, η οποία αποδίδει τη νόσο σε υπερλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος, είτε λόγω αυξημένης παραγωγής ντοπαμίνης είτε λόγω αύξησης του αριθμού των υποδοχέων της είτε λόγω αύξησης της ευαισθησίας τους, έχει γαλουχήσει πολλές γενιές ψυχιάτρων (Alves και συν., 2008). Η υπόθεση της ντοπαμίνης, στη αναθεωρημένη της μορφή διευκρινίζει ότι πολλαπλοί περιβαλλοντικοί και γενετικοί κίνδυνοι κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης αλληλεπιδρούν για να ενωθούν σε ένα μοναδικό τελικό μονοπάτι της προσυναπτικής υπερντοπαμινεργίας στο ραβδωτό σώμα προκαλώντας παραληρητικές ιδέες και ψευδαισθήσεις (Carlsson, 2006). Δεδομένου ότι η ντοπαμινεργική λειτουργία είναι συνυφασμένη και ρυθμίζεται από γκαμπαμινεργική, γλουταμινεργική και ενδοκανναβινοειδή σηματοδότηση, σύγχρονες απόψεις σχετικά με τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις όχι μόνο έχουν συμπεριλάβει νευροαναπτυξιακές ανωμαλίες σε αυτά τα συστήματα, αλλά προσπαθούν επίσης να λάβουν υπόψιν πιθανές παρεκκλίσεις στη μυελίνωση, το σχηματισμό συνάψεων, το ανοσολογικό σύστημα και το μεταβολισμό ενέργειας μιτοχονδρίων. Το αν ή όχι η ψυχωτική διαταραχή προέρχεται από μία μόνο οδό της λειτουργικής αλληλεπίδρασης μεταξύ απορρύθμισης του προμετωπιαίου δικτύου και της αλλοίωσης σηματοδότησης της ντοπαμίνης στο μεσομεταιχμιακό σύστημα παραμένει να καθοριστεί. Η έκθεση σε ποικιλία περιβαλλοντικών παραγόντων κατά τη διάρκεια αναπτυξιακά ευαίσθητων περιόδων είναι ουσιώδης για τη φυσιολογική ανάπτυξη της νευρωνικής συνεκτικότητας που υπόκεινται οι λειτουργικές ικανότητες του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Η σημερινή προσέγγιση, δε θεωρεί ότι υπάρχει δυσλειτουργία ενός μόνο νευρομεταβιβαστικού συστήματος αλλά σύμπλοκες αλληλεπιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εκδηλώνονται ως μεσοφλοιώδης-μεταιχμιακή υπερντοπαμινεργικότητα, προμετωπιαία υποντοπαμινεργικότητα, μειωμένη σεροτονινεργική δράση στον προμετωπιαίο, αυξημένη νοραδρενική δράση σε ορισμένους ασθενείς, μειωμένη GABA ανασταλτική νευροδιαβίβαση και υπολειτουργία του γλουταμινεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος (Hatzipetros και συν., 2006). Κάποιες από τις νευροχημικές αυτές διαταραχές ενδεχόμενα είτε προϋπάρχουν της εκδήλωσης της νόσου και λειτουργούν προδιαθεσικά προς την ανάπτυξή της είτε τα άτομα, τα οποία θα αναπτύξουν ψύχωση, έχουν γενετικό φορτίο, το οποίο αφορά τη γενετική έκφραση των νευροδιαβιβαστικών αυτών συστημάτων, με συνέπεια να καθίστανται ευάλωτα για την εκδήλωση ψυχωσικής συνδρομής (Howes και συν., 2009· Murray και συν., 2008). Έχειδειχθεί επίσης ότι σε υψηλού κινδύνου άτομα για σχιζοφρένεια παρατηρείται προμετωπιαία υποντοπαμινεργικότητα, η οποία ως γνωστόν συνδέεται με τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας ενώ η νευροχημική αυτή δυσλειτουργία θεωρείται πρόδρομος της μεσοφλοιώδους-μεταιχμιακής υπερντοπαμινεργικότητας (Wong και συν., 2003).

Με βάση τη νευροαναπτυξιακή υπόθεση, μείωση της πρωτεΐνης ρεελίνης, που συνδέεται με παραγωγή του GABA νευριδιαβιβαστή, προδιαθέτει προς ανάπτυξη ψύχωσης. Η ρεελίνη λειτουργεί ως σήμα για αναστολή της νευρωνικής μετανάστευσης, διευκολύνοντας με αυτό τον τρόπο τη φυσιολογική εγκεφαλική ανάπτυξη. Η ρεελίνη βρίσκεται μειωμένη κατά 30-50% στον προμετωπιαίο φλοιό και τον ιππόκαμπο των εγκεφάλων των ασθενών με σχιζοφρένεια, καθώς και στους εγκεφάλους ασθενών με διπολική ψύχωση. Κατά τη νευροανάπτυξη, τα πρώτα κύτταρα, τα οποία παράγουν ρεελίνη είναι οι νευρώνες Cajal-Retzius, οι οποίοι λειτουργούν ως «ανιχνευτές» (pathfinders) κατά την ανάπτυξη του εγκεφαλικού φλοιού και της παρεγκεφαλίδας. Στον εγκεφαλικό φλοιό η ρεελίνη βρίσκεται συγκεντρωμένη κυρίως σε νευρώνες, οι οποίοι παράγουν γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Επίσης, τα επίπεδα του ενζύμου αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος, το οποίο παίζει κεντρικό ρόλο στη βιοσύνθεση του GABA, βρίσκεται μειωμένο στους εγκεφάλους ατόμων με σχιζοφρένεια. (Niu και συν., 2008).

Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει συμπεριλάβει τα τελευταία χρόνια και άλλους νευροδιαβιβαστές, όπως τη σεροτονίνη, το GABA και κυρίως το γλουταμινικό, καθώς 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 και συν., 2007). Επιπλέον υπολειτουργία των υποδοχέων NMDA είναι υπεύθυνη για

δυσλειτουργία των υποδοχέων ντοπαμίνης (Geddes και συν., 2011). Θεωρείται ότι η δυσλειτουργία των NMDA υποδοχέων των GABAνεργικών νευρώνων μπορεί τελικά να οδηγήσει σε απώλεια συνάψεων και δενδριτών, λόγω τοξικότητας από υπερδιέγερση (Stone και συν., 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). Τέλος, η χορήγηση κεταμίνης σε αρουραίους δεν προκαλεί νευροτοξικότητα έως ότου αυτοί είναι έφηβοι, ενώ επίσης η αναισθησία με κεταμίνη προκαλεί σε πολύ μικρότερο ποσοστό ψύχωση, εάν χορηγηθεί σε παιδιά από ό,τι αν χορηγηθεί σε ενήλικες (Javitt & Laruelle, 2006). Αυτές οι παρατηρήσεις, οι οποίες συμφωνούν με το νευροαναπτυξιακό μοντέλο της σχιζοφρένειας, πιθανόν 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 (Olney και συν., 1999). Τότε ίσως αποκαλύπτονται, με το κλάδεμα των συνάψεων που συμβαίνει μαζικά σε αυτήν την αναπτυξιακή φάση (Stone και συν., 2007). Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι γλουταμινικοί νευρώνες του ιπποκάμπου και του φλοιού δέχονται ρύθμιση από την ντοπαμίνη, ενώ αντίστροφα το γλουταμινικό επιδρά στην πυροδότηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων και φαίνεται ότι τα δύο συστήματα είναι σε στενή αλληλεπίδραση (David και συν., 2005· Hatzipetros & Yamamoto, 2006).

Μητρική λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο για αρκετές νευροψυχιατρικές διαταραχές στον απόγονο, συμπεριλαμβανομένης της σχιζοφρένειας (Brown και συν., 2002· Fatemi και συν., 2005) και του αυτισμού (Miller και συν., 2005). Πρόσφατες προσπάθειες να χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο αυτή η επιδημιολογική σύνδεση στα ζώα έχει αποδώσει σημαντική στήριξη για μια κοινή σχέση μεταξύ της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος της μήτρας και της εμφάνισης της ενήλικης ψυχοπαθολογίας. Κατασκευαστικές και λειτουργικές ανωμαλίες που ενοχοποιούνται στον ενδοφαινότυπο της σχιζοφρένειας και των σχετικών διαταραχών έχουν εντοπισθεί στους αρουραίους και στα ποντίκια ως επακόλουθο προγεννητικής έκθεσης σε διάφορους ανοσοδιεγερτικούς παράγοντες, όπως σε βακτηριδιακή ενδοτοξίνη, σε ιό ανθρώπινης γρίπης, ή σε μίμο συνθετικό ιό (Meyer και συν., 2009). Το ότι μερικές διαταραχές συμπεριφοράς ανταποκρίνονται σε γνωστά αντιψυχωτικά φάρμακα ενδυνάμωσε επιπλέον την διαγνωστική εγκυρότητα αυτών των μοντέλων για σχετιζόμενη με τη σχιζοφρένεια ψυχοπαθολογία (Zuckerman και συν., 2003).

Λοίμωξη που προκαλεί αύξηση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών στο μητρικό ξενιστή μπορεί να είναι ένα από τα βασικά γεγονότα που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για νευροψυχιατρικές διαταραχές στον απόγονο. Η στήριξη αυτής της υπόθεσης είναι πολλαπλή. Πρώτον, αυξημένα μητρικά

επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκου προφλεγμονωδών κυτοκινών και της ιντερλευκίνης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν σχετισθεί άμεσα με υψηλότερο κίνδυνο σχιζοφρένειας στους απόγονους (Buka και συν., 2001· Brown και συν., 2004). Δεύτερον, πειραματισμός σε ζώα έχει επιβεβαιώσει ότι, κατά την απουσία συγκεκριμένης παθογένειας, προγεννητική έκθεση σε παράγοντες απελευθέρωσης κυτοκινών είναι επαρκής για να επιφέρει ψυχοπαθολογία στην ύστερη ζωή (Zuckerman και συν., 2003· Meyer και συν., 2009). Τρίτον, επιπλέον των ανοσοποιητικών τους ρόλων οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες έχουν ποικίλες νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις (Drzyzga και συν., 2000). Έτσι, μια ανισορροπία στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ίσως πυροδοτήσει κακή νευροανάπτυξη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο με μακροπρόθεσμη συνέπεια να επισπεύσει την νευροπαθολογία και την ψυχοπαθολογία στον ενήλικο απόγονο (Bergstrom, 2003).

Σε αντίθεση με τα πιθανά γεγονότα που λαμβάνουν χώρα στο εμβρυομητρικό περιβάλλον, οι υποτιθέμενοι ρόλοι των μεταγεννητικών μητρικών παραγόντων έχουν λάβει ανεπαρκή προσοχή στην διευκρίνιση της προγεννητικής λοιμώδους αιτιολογίας σχιζοφρένειας και των σχετικών διαταραχών (Meyer και συν., 2006c). Εντούτοις, η ανοσολογική διέγερση συνδέεται έντονα με την ενεργοποίηση διάφορων συστημάτων αντίδρασης στο στρες, συμπεριλαμβανομένου της επίδρασης στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Monk και συν., 2012). Διατάραξη της περίπλοκης σχέσης μητέρας-βρέφους που καταλήγει από το ανοσολογικό στρες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ίσως προσδώσει επιπλέον κίνδυνο για τον απόγονο να αναπτύξει ψυχοπαθολογία στην ύστερη ζωή. Υπάρχουν σύγχρονες ερευνητικές μελέτες για αυτή την πιθανότητα μέσα από τη διεξαγωγή προγεννητικού ελέγχου ποντικών σε παρένθετες μητέρες εκτροφής, οι οποίες είχαν εκτεθεί σε ανοσολογικό στρες κατά την διάρκεια της αρχής της εγκυμοσύνης (9^η ημέρα κυοφορίας), απέδειξαν ότι το ανοσολογικό στρες επιφέρει μαθησιακές ανικανότητες στους υιοθετημένους απόγονους (Meyer και συν., 2006c).

3.2 Μηχανισμοί νευροαναπτυξιακής παθολογίας- Αιτιολογικό Μοντέλο για τη χρονική στιγμή (για την καθυστέρηση) έναρξης συμπτωμάτων σχιζοφρένειας δεκαετίες μετά

Η σχιζοφρένεια προκαλείται από μια αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής ευαισθησίας και περιβαλλοντικών παραγόντων. Καταπονήσεις κατά τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής ή της εφηβείας, όπως χρήση ναρκωτικών, κοινωνικές αντιξοότητες ή συναισθηματικές διαταραχές, μπορούν να πείσουν το άτομο με νευροαναπτυξιακές ανεπάρκειες να λειτουργήσει πάνω από έναν ουδό προς την έκφραση ανοιχτής ψύχωσης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε δυσλειτουργίες του συστήματος ντοπαμίνης η οποία προκαλείται από μια διαδικασία ευαισθητοποίησης (Rapoport και συν., 2005,

2012· Karur, 2001). Έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια αναπτυξιακά ευαίσθητων περιόδων είναι ουσιώδης για τη φυσιολογική ανάπτυξη των νευρωνικής συνδεσιμότητας που αποτελεί τη βασική λειτουργική ικανότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου. Πρόωρη παραμέληση και περιβαλλοντικές προσβολές κατά την πορεία της ζωής που δύσκολα αναστέλλουν μονοπάτια σηματοδότησης στρες μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη νευρωνική ανταπόκριση και σε συμπτώματα δυσλειτουργίας προμετωπιαίου φλοιού παρέχοντας μια άμεση σχέση ανάμεσα στο περιβάλλον και τις γνωστικές διαταραχές που παρατηρούνται σε ψυχωσικά σύνδρομα. Η πιθανότητα να σχετίζεται η σχιζοφρένεια με μια ανωμαλία της πρώιμης ανάπτυξης του εγκεφάλου ενέχει μια ακόμη ενδιαφέρουσα πρόκληση, καθώς η κλινική έκφραση της ασθένειας καθυστερεί τυπικά για περίπου δύο δεκαετίες μετά τη γέννηση. Το ερώτημα που τίθεται είναι εφόσον η νευρολογική διαταραχή είναι παρούσα από τη γέννηση γιατί η ίδια η ασθένεια δεν εκδηλώνεται νωρίτερα και πώς μπορεί να προβλεφθεί η κλινική έκφρασή της στην πρώιμη ενήλικη ζωή; Εικασίες σχετικά με τις απαντήσεις στα ερωτήματα αυτά έχουν προέλθει κυρίως από δύο οπτικές γωνίες: (α) μια επίδραση πρόσθετης παθολογικής διεργασίας που συμβαίνει γύρω από το χρόνο έναρξης της κλινικής ασθένειας και (β) μια αλληλεπίδραση μεταξύ ενός στατικού αναπτυξιακού ελαττώματος και κανονικών αναπτυξιακά προγραμμάτων ή γεγονότων που συμβαίνουν στην πρώιμη ενήλικη ζωή (Kaschube και συν., 2002· Cannon και συν., 2003).

Νευροαναπτυξιακά μοντέλα της σχιζοφρένειας που προσδιορίζουν τα πρόδρομα χαρακτηριστικά της ασθένειας έχουν μεγάλη σημασία στην έρευνα αιτιοπαθογένειας κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες. Τα μοντέλα αυτά έχουν μεταβληθεί σημαντικά σε σχέση με την εξειδίκευση και το χρονοδιάγραμμα των γενετικών και περιβαλλοντικών «χτυπημάτων», αλλά σε μεγάλο βαθμό επικεντρώθηκαν σε προσβολές κατά την προγεννητική ανάπτυξη του εγκεφάλου (Powell, 2013). Ο Keshavan προτείνει το μοντέλο των "δύο χτυπημάτων" στο πλαίσιο της νευροαναπτυξιακής θεωρίας στην οποία η διαταραχή στην ανάπτυξη του εγκεφάλου συμβαίνει σε δύο κρίσιμα χρονικά σημεία (κατά την πρώιμη ανάπτυξη του εγκεφάλου και κατά την εφηβεία) που συνδυασμένα παράγουν τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια (Keshavan και συν., 2006). Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, πρώιμες αναπτυξιακές προσβολές μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία των συγκεκριμένων νευρωνικών δικτύων που αντιπροσωπεύουν προνοσηρά σημεία και συμπτώματα που παρατηρούνται σε άτομα που αργότερα αναπτύσσουν σχιζοφρένεια. Στην εφηβεία, η υπερβολική αποβολή των συνάψεων και η απώλεια της πλαστικότητας μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η έκθεση σε ποικιλία περιβαλλοντικών παραγόντων κατά τη διάρκεια αναπτυξιακά ευαίσθητων περιόδων είναι ουσιώδης για τη φυσιολογική ανάπτυξη της νευρωνικής συνεκτικότητας στην οποία υπόκεινται οι λειτουργικές ικανότητες του ανθρώπινου εγκεφάλου (Feinberg, 1982).

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος έχει εξελιχθεί ως ένα εξαιρετικά ευαίσθητο σύστημα, επιτρέποντας συμπεριφορική ευελιξία ή αντοχή στην αντιμετώπιση των συνεχώς μεταβαλλόμενων περιβαλλοντικών προκλήσεων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η γενετική ευθύνη για ψυχωτική διαταραχή προκαλείται εν μέρει από διαφορετική ευαισθησία σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, σε εμπειρίες κοινωνικής απόρριψης και στις χημικές ουσίες που επηρεάζουν τη λειτουργία του εγκεφάλου, που επιδρούν σε όλη τη διάρκεια της ανάπτυξης (Meli και συν., 2012). Δεδομένης της πολυπλοκότητας του φαινοτύπου και των αποδεικτικών στοιχείων για τη δυναμική αναπτυξιακή πορεία στη σχιζοφρενική διαταραχή, με περιβαλλοντικά ευαίσθητες περιόδους, προοπτική έρευνα για την αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος που οδηγεί σε μεταβολή της συμπεριφοράς, η οποία στη συνέχεια μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρές και πιο σύνθετες με «συννοσηρότητα» εκφράσεις της ψυχοπαθολογίας, είναι αναγκαία για την αναγνώριση των αιτιών και της πορείας του ψυχωτικού συνδρόμου.

Η σχιζοφρένεια προέρχεται από την αθροιστική δράση αρκετών παραγόντων κινδύνου, λίγοι από τους οποίους είναι νευροαναπτυξιακοί. Τα άτομα με ευαισθησία κληρονομούν αρκετά παθολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα το καθένα από τα οποία ξεχωριστά δεν είναι ασυνήθιστα, αλλά η αθροιστική δράση τους είναι αυτή που τους καθιστά ευαίσθητους στη σχιζοφρένεια. Πολλά διαφορετικά μικρά γονίδια αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με το περιβάλλον (Van Os και συν., 2010). Τα γονίδια πιθανόν να είναι δύο ειδών: νευροαναπτυξιακά γονίδια και γονίδια που συμμετέχουν στη ρύθμιση της ντοπαμίνης. Γνωρίζουμε ότι οι οικογένειες με προσβεβλημένα μέλη μεταβιβάζουν μικρές αποκλίσεις της ανάπτυξης του εγκεφάλου, καθώς και μια ευαισθησία σε εγκεφαλικές βλάβες. Αυτή η γενετική ευαισθησία στη συνέχεια επαυξάνεται από πρώιμες βλάβες στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο όπως προ- και περιγεννητικές βλάβες. Πράγματι, στοιχεία από μετρήσεις του όγκου του αριστερού ιππόκαμπου επιβεβαιώνουν ότι οι μαιευτικές επιπλοκές είναι πιο ζημιογόνες στους εγκεφάλους αυτών των ατόμων που είναι φορείς γενετικής προδιάθεσης στη σχιζοφρένεια (Cannon και συν., 2003· Tsuang και συν., 2008). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η περιγεννητική βλάβη του κροταφικού φλοιού μπορεί να προκαλέσει ένα ασταθές ντοπαμινεργικό σύστημα που αργότερα ευαισθητοποιείται. Αυτό σημαίνει ότι αυτοί οι εγκέφαλοι θα έχουν αυξημένη και δυσλειτουργική απάντηση στο στρες και στα ψυχομιμητικά. Η γενεαλογική μελέτη Dunedin Cohort παρακολούθησε 1037 παιδιά από την ηλικία των 3 ετών. Στα 26 τους χρόνια, το 3,7% των παιδιών πληρούσαν τα κριτήρια σχιζοφρενικόμορφης διαταραχής. Σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αυτοί οι ασθενείς είχαν περισσότερες μαιευτικές επιπλοκές, περισσότερα νεογνικά τραύματα, περισσότερη υποξία και ήταν μικρότερου μεγέθους ανάλογα με την ηλικία κύησής τους. Σημαντικά ελλείμματα παροσίαζαν επίσης η κινητική ανάπτυξη, η λεκτική ομιλία και ο δείκτης νοημοσύνης τους. Αυτά τα παιδιά που στη ηλικία των 11 ετών απάντησαν

θετικά σε ένα ερωτηματολόγιο τεσσάρων ψυχωτικών συμπτωμάτων είχαν 16πλάσιο κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης σχιζοφρενικόμορφης διαταραχής (Ramrakha και συν., 2000). Η τακτική χρήση ινδικής κάνναβης στην ηλικία των 15 ετών βρέθηκε επίσης ότι συσχετίζεται με 4πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρενικόμορφης διαταραχής στην ηλικία των 26 ετών. Ο καθηγητής Murray εξηγεί ότι ένα ποσοστό προσχιζοφρενικών παιδιών θα εμφανίσουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη, ήπια νοητική δυσχέρεια και κοινωνική φοβία. Αυτό που στη συνέχεια μετατρέπει έναν ενήλικο σε ψυχωσικό είναι η κακή ρύθμιση της ντοπαμίνης που προέρχεται από μια διαδικασία ευαισθητοποίησης (Murray και συν., 2005, 2008).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι γενετικοί παράγοντες ρυθμίζουν την ευαισθησία ειδικών τύπων νευρικών κυττάρων ή κυκλωμάτων, καθώς και το χρονοδιάγραμμα της περιβαλλοντικής ευαισθησίας κατά την ανάπτυξη, ποικίλοι διαφορετικοί μηχανισμοί έχουν περιγραφεί ότι μεσολαβούν στην αποτύπωση του περιβάλλοντος και της εμπειρίας, ενεργώντας παράλληλα σε διαφορετικά βιολογικά επίπεδα. Η χρονική στιγμή της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που συνδέονται με ψυχωτικές διαταραχές παρατηρείται μέσα από την αναπτυξιακή βιολογία της φυσιολογικής εμπειρίας που εξαρτώνται από την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Μέσα από εκτεταμένες μελέτες σε ανθρώπους και πειραματόζωα σκιαγραφείται η αλληλεπίδραση γονιδίων - περιβάλλοντος στα επίπεδα της επιδημιολογίας και βιολογίας. Περιγράφεται η συσχέτιση μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, γενετικής ευπάθειας και φαινοτύπου σχιζοφρένειας και συναφών ψυχωτικών διαταραχών. Τα γονίδια ελέγχουν την έκθεση στο περιβάλλον, κι έτσι μπορεί να ελέγχουν την περιβαλλοντική ευαισθησία και ο φαινότυπος μπορεί να προκαλέσει αντίστροφη αιτιολογία και το περιβάλλον να δημιουργήσει μεταλλάξεις επιγενετικά. Μετρήσεις των περιβαλλοντικών εκθέσεων συχνά αναπαριστούν προσεγγίσεις πιθανών διαμεσολαβητικών παραγόντων και μετρήσεις του γενετικού κινδύνου μπορεί να είναι επιδημιολογικές (έμμεσες) ή μοριακές (άμεσες). Πρόσφατες γενετικές και επιγενετικές μεταβολές περιλαμβάνουν απλούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς SNP, αντίγραφα αριθμών CNV, μεθυλίωση DNA, αλλαγές στις ουρές της δομής χρωματίνης και ιστόνης (Rees και συν., 2011· Monk και συν., 2012). Επιδημιολογικές μελέτες μπορεί να εστιάζουν στην αναγνώριση των στατιστικά σημαντικών επιδράσεων των ατομικών παραγόντων ή στη στατιστική αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών εκθέσεων και των γενετικών ποικιλιών, προκειμένου να αποδειχθεί βιολογική συνέργεια ή συν-δράση γονιδίων και περιβάλλοντος σε βιολογικό επίπεδο (Thomas, 2010). Οι αλληλεπιδράσεις στις σχέσεις ανάμεσα στα ποικίλα επίπεδα της βιολογίας που μεσολαβείται για τη νοητική αναπαράσταση του κοινωνικού κόσμου σχετίζονται με τις ποικίλες οδούς στις οποίες οι

περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να επιδρούν ή να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (Van Os και συν., 2010).

Η εξαρτώμενη από την ηλικία, αναπτυξιακή έκφραση της υποκλινικής ψυχωτικής εμπειρίας στην εφηβεία είναι συνήθως παροδική. Ωστόσο, η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου μπορεί να προκαλέσει υποκλινικά ψυχωτικές εμπειρίες που να επιμένουν και να γίνουν πιο σοβαρές με αποτέλεσμα την έναρξη της ψυχωτικής νόσου. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την ύπαρξη ενός μηχανισμού ευαισθητοποίησης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η έκθεση σε δυσμενή γεγονότα κατά τη διάρκεια της ζωής κάνει τα άτομα πιο ευαίσθητα στην επίδραση στρες και πιο επιρρεπή να έχουν παράξενες αντιλήψεις (όπως αναδρομές στο παρελθόν), και αναφέρεται ως συμπεριφοριστική ευαισθητοποίηση (Glaser και συν., 2006· Wichers, 2009). Έχει προταθεί ότι η πρώιμη / επαναλαμβανόμενη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου οδηγεί σε αυξημένη αντιδραστικότητα ντοπαμίνης του μεσομεταιχμιακού συστήματος (Lieberman και συν., 1997), γνωστή ως ενδογενής ευαισθητοποίηση. Η έκθεση σε πολλούς σχετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου σε μοντέλα ζώων, για παράδειγμα προγεννητική λοίμωξη, προγεννητικό στρες, ο υποσιτισμός προγεννητικά, αντιξοότητες νωρίς στη ζωή, χρήση κάνναβης στην εφηβεία, επανειλημμένη έκθεση ψυχοδιεγερτικών ή και κοινωνικό άγχος από απόρριψη, όλα έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν διαφοροποιήσεις με εναλλαγές στη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης και ευαισθητοποίηση των νευρώνων ντοπαμίνης του μεσομεταιχμιακού στην πρώιμη ενήλικη ζωή, με αποτέλεσμα την εκδήλωση ποικίλων ετερογενών φαινότυπων ψύχωσης (Arnsten, 2009). Στους ανθρώπους, μια ευαισθητοποιημένη κατάσταση του ντοπαμινεργικού συστήματος του ραβδωτού σώματος που μπορεί να γεννηθεί με τη χορήγηση μερικών δόσεων ψυχοδιεγερτικού π.χ. της αμφεταμίνης, οδήγησε σε ψυχωτική νόσο. Τα στοιχεία από μελέτες σε θηλαστικά είδη έχουν δείξει ότι επαναλαμβανόμενη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου έχουν επιπτώσεις στη ρύθμιση ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στο μεσολιμπικό σύστημα σε διάφορα βιολογικά επίπεδα: (1) αλλαγές μοριακής βιολογίας, που περιλαμβάνουν την επαγωγή μεταγραφικών παραγόντων και πλαστικότητας χρωματίνης, (2) χημικές αλλαγές που περιλαμβάνουν ανώμαλη ντοπαμινεργική κίνηση που σχετίζονται με μεταβολές στην φασική και τονική ντοπαμινεργική κίνηση (3) επαγωγή πολλών οδών μεταγωγής σήματος (4) τροποποιημένη αναλογία επιπέδων υποδοχέων ντοπαμίνης D2 και D1, (5) ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές (6) δομικές αλλαγές δενδριτών και (7) αυξημένα επίπεδα υποδοχέων ντοπαμίνης σε μια κατάσταση υψηλής συγγένειας. Οι έρευνες σε ζώα δείχνουν ότι πολλές περιβαλλοντικές εκθέσεις (για παράδειγμα προγεννητικό στρες) (Carboni, 2010) διαταράσσουν επίσης τις λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού και τις φλοιομεταιχμιακές αλληλεπιδράσεις, όπου μπορεί να

συνδέονται με παρατηρήσεις μειωμένης κοινωνικής γνώσης που έπεται των τραυματικών εμπειριών στην παιδική ηλικία. Αν και μπορεί να είναι ελκυστικό να προταθεί ότι διαταραχή των φλοιομεταιχμιακών κυκλωμάτων προηγείται ή/και μεσολαβεί της μεσομεταιχμιακής ευαισθητοποίησης, η έρευνα στο συγκεκριμένο δεν έχει βγάλει ακόμη αποτέλεσμα (Van Os και συν., 2010).

Η διαμονή σε αστικό περιβάλλον έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση της αμυγδαλής (τρέχουσες συνθήκες διαβίωσης σε πόλη) και την αλλοιωμένη διέγερση φλοιού πρόσθιου προσαγωγίου (αστική ανατροφή). Επιπλέον, τα νευροπεπτίδια της ωκυτοκίνης και της βασοπρεσίνης, που αποτελούν πολύπλοκες ρυθμιστικές αρχές της κοινωνικής αλληλεπίδρασης, έχουν προταθεί ως μεσολαβητές της κοινωνικής αποξένωσης. Αυτά τα μοντέλα επικρατούν υποστηρίζοντας ότι υποτιθέμενες ευαίσθητες περίοδοι για την ανάπτυξη του εγκεφάλου μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς με ψυχιατρικές διαταραχές (Van Os και συν., 2010). Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ο νευρωνικός πολλαπλασιασμός, η κυτταρική μετανάστευση, οι μορφολογικές και βιοχημικές διαφοροποιήσεις, και ο σχηματισμός νευρικών κυκλωμάτων, όλα εξαρτώνται από αλληλεπιδράσεις γονιδίων και γονιδίων-περιβάλλοντος που ελέγχουν αναπτυξιακές διαδικασίες, και έτσι μπορούν να προκαλέσουν μεταβαλλόμενες διαταραγμένες εξελίξεις (Lederbogen και συν., 2011). Η ομαλοποίηση της απώλειας φαιάς ουσίας του προμετωπιαίου και κροταφικού φλοιού μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν «λανθάνοντα φαινότυπο», όπου η πρόωρη απώλεια της φαιάς ουσίας του φλοιού στα αδέλφια οφείλεται σε γενετικές ευπάθειες (πρώτο / γενετικό χτύπημα). Ένα δεύτερο/ μεταγενέστερο «χτύπημα» γύρω από την τυπική ηλικία έναρξης στο τέλος της εφηβείας μπορεί να απουσιάζει ή να ξεπεραστεί μέσα από τη ικανότητα πλαστικότητας του εγκεφάλου, τη διεργασία της «ομαλοποίησης» των πρώιμων ανωμαλιών φαιάς ουσίας σε υγιή αδέλφια (Meyer-Lindenberg και συν., 2011)

Ως προς τους γνωστικούς– νευροψυχολογικούς μηχανισμούς των περιβαλλοντικών επιδράσεων ένα μεγάλο σώμα της βιβλιογραφίας δείχνει ότι η πρώιμη κοινωνική, γνωστική και συναισθηματική ανάπτυξη είναι σημαντική για τη μετέπειτα υγεία και την έκβαση. Ωστόσο οι γνωστικές μεταβολές στη σχιζοφρένεια και τις άλλες ψυχωτικές διαταραχές δεν περιλαμβάνουν μόνο τους νευροψυχολογικούς τομείς της προσοχής, της μνήμης, της ταχύτητας επεξεργασίας και της αιτιολόγησης αλλά ακόμη τον υψηλότερης βαθμίδας τομέα της κοινωνικής γνώσης. Η κοινωνική γνώση περιλαμβάνει έννοιες όπως απόδοση, πρόθεση, ενεργητικότητα και συναίσθημα, που αποτελούν τη βάση των νοητικών διεργασιών που κατευθύνουν την κοινωνική συμπεριφορά (για παράδειγμα, η σωστή ερμηνεία των προθέσεων ή των συναισθημάτων ενός άλλου ατόμου, που αναφέρεται ως η ικανότητα νοητικοποίησης ή «θεωρία

του νου») και την αυτοαναπαράσταση (που είναι η διαφοροποίηση μεταξύ «εαυτού» και «άλλων», που μπορεί να οδηγήσει σε μη αναγνώριση του εαυτού του ως την πηγή δράσης, σκέψεων ή συναισθημάτων, λόγω δυσλειτουργίας της φυσιολογικής ικανότητας να αγνοήσει τις αισθήσεις του εαυτού επειδή αυτές είναι προβλέψιμες). Με άλλα λόγια, η κοινωνική νόηση είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής στη διαμόρφωση μιας αναπαράστασης εαυτού σε σχέση με το κοινωνικό περιβάλλον ενώ μειωμένη κοινωνική νόηση μπορεί να οδηγήσει σε παρεκκλίνουσες αναπαραστάσεις και ψυχωτικά συμπτώματα. Μια άμεση σύνδεση μεταξύ της ικανότητας νοητικοποίησης και των συμπτωμάτων προτείνεται από το γεγονός ότι οι παραληρητικές ιδέες που παρατηρούνται σε ψυχωτική διαταραχή συχνά είναι παρούσες ως μεταβολές στην κοινωνική αλληλεπιδραστική συμμετοχή. Για παράδειγμα, το παρανοϊκό παραλήρημα περιλαμβάνει εσφαλμένη απόδοση των προθέσεων για τη συμπεριφορά που παρατηρήθηκε σε άλλους. Η ικανότητα νοητικοποίησης συνδέεται επίσης με προκαταλήψεις που παρατηρούνται σε ψυχωτική διαταραχή, ιδιαίτερα μια προκατάληψη που λέγεται μεταπήδηση σε συμπεράσματα ή παραληρητική πεποίθηση που δείχνει τη σοβαρότητα του παραληρητικού ιδεασμού. Όλη αυτή η διεργασία επηρεάζεται από το περιβάλλον. Με βάση την αλληλεπίδραση μεταξύ παραγόντων κινδύνου και γνωστικής ικανότητας η ψυχωτική διαταραχή φαίνεται να προκαλείται σε κάποιο βαθμό από την ικανότητα να συμπεράνουμε σωστά τις νοητικές καταστάσεις των άλλων στον κοινωνικό περιβάλλον.

Οι γνωστικές προκαταλήψεις προσδιορίστηκαν σε εκείνους που έχουν διαγνωστεί και σε εκείνους που είναι σε κίνδυνο, ειδικότερα όταν βρίσκονται υπό πίεση ή σε καταστάσεις σύγχυσης. Ορισμένα γνωστικά χαρακτηριστικά αντανakλούν γενικές ψυχομετρικές ελλείψεις όπως η απώλεια μνήμης, ενώ άλλα σχετίζονται με συγκεκριμένα θέματα και εμπειρίες. Παρά την αποδεδειγμένη εμφάνιση του «αμβλέος συναισθήματος», πρόσφατα ευρήματα έδειξαν ότι όσοι έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια ανταποκρίνονται συναισθηματικά ειδικότερα σε αγχώδη ή αρνητικά ερεθίσματα και ότι αυτή η ευαισθησία τους κάνει ευάλωτους στη διαταραχή. Στοιχεία δείχνουν ότι το περιεχόμενο των παραισθήσεων και των ψυχωτικών εμπειριών αντανakλούν τα συναισθηματικά αίτια της διαταραχής και ότι το πώς ένα άτομο ερμηνεύει αυτές τις εμπειρίες μπορεί να επηρεάσει τη συμπτωματολογία. Οι «συμπεριφορές ασφάλειας» για την αποφυγή φανταστικών απειλών συμβάλλουν στη χρονιότητα των παραισθήσεων. Περισσότερα στοιχεία για το ρόλο των ψυχολογικών μηχανισμών προέρχονται από τις επιδράσεις της ψυχοθεραπείας στα συμπτώματα της σχιζοφρένειας (Van Os και συν., 2010).

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην επιγενετική έχουν αυξήσει την κατανόηση των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-περιβάλλοντος (GXE) με τον προσδιορισμό μοριακών μηχανισμών που διαμεσολαβούν τις

επιδράσεις του περιβάλλοντος στην γονιδιακή έκφραση και δραστηριότητα. Αμφότερες πρώιμες (δηλαδή, κατά την προ- και περιγεννητική περίοδο) και όψιμες (δηλ. κατά την εφηβική περίοδο) νευροαναπτυξιακές διεργασίες πιστεύεται ότι συμμετέχουν στην αιτιολογία και παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Ωστόσο, εάν δείκτες αυτών των διεργασιών θα αναμενόταν να προβλέψουν μια επικείμενη έναρξη της ψύχωσης, όπως ελπίζεται στην τρέχουσα γενιά των προδρομικών ερευνητικών προγραμμάτων, εξαρτάται από το αν οι διαταραχές προκύπτουν από γενετικούς παράγοντες που μοιράζονται ασθενείς και κάποιοι μη επηρεασμένοι συγγενείς τους, ή από μη γενετικούς παράγοντες που είναι ειδικοί σε όσους εκδηλώνουν το φαινότυπο της ασθένειας, ή από συνδυασμούς του συνόλου των επιδράσεων (Lewis και συν., 1989· Rapoport και συν., 2012). Πρόσφατα ευρήματα που απορρέουν κυρίως από μελέτες ατόμων υψηλού κινδύνου και από οικογενειακές μελέτες (δηλ. «μελέτες γενεών υψηλού κινδύνου»), παρέχουν ένα πλαίσιο για τη διερεύνηση των νευρικών αλλαγών που ενδέχεται να συμβούν λίγο πριν την αρχική εμφάνιση της ψύχωσης. Ορισμένες από τις μεταβολές στη λειτουργία του εγκεφάλου και τη δομή του στη σχιζοφρένεια είναι κυρίως γενετικά επηρεασμένη και εμφανίζονται επίσης σε ορισμένους φυσιολογικούς συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών, ενώ άλλες αλλοιώσεις είναι παρόντες σε άτομα που εκδηλώνουν το φαινότυπο της ασθένειας αλλά όχι σε συγγενείς ατόμων που έχουν γενετικό κίνδυνο (Cannon και συν., 2002a, 2002c· Van Erp και συν., 2002).

Η προέλευση των νευρολογικών διαταραχών που εμφανίζονται στην αρχή ή και πριν την έναρξη της σχιζοφρένειας μπορούν να κατανοηθούν με βάση δύο ανεξάρτητες διαστάσεις: το γενετικό –περιβαλλοντικό αιτιοπαθογενετικό συνεχές και το συνεχές της πρώιμης –όψιμης νευροαναπτυξιακής έκφρασης. Το γενετικό –περιβαλλοντικό αιτιοπαθογενετικό συνεχές προέρχεται από το γεγονός ότι, αν και οι γενετικοί παράγοντες στην σχιζοφρένεια είναι σημαντικοί, το μοτίβο μεταβίβασης είναι πολύπλοκο, με τη συμμετοχή τόσο πολλών διαφορετικών γονιδίων, καθώς και περιβαλλοντικών παραγόντων (Tsuang και συν., 1999a, 1999b). Αυτές οι γενετικές και επιγενετικές επιδράσεις συμβάλλουν (αθροιστικά ή διαδραστικά) για να καθορίσουν τον κίνδυνο ενός ατόμου να εκφραστεί η ασθένεια φαινοτυπικά. Όταν αυτή η συνέχεια χαρτογραφείται πάνω στα νευρωνικά χαρακτηριστικά που συνδέονται με τη σχιζοφρένεια, ορισμένα ελλείμματα αναμένεται να είναι παρόντα σε ισοδύναμο βαθμό σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και στους μη πάσχοντες μονοζυγωτικούς δίδυμους αδελφούς, ενώ άλλα ελλείμματα αναμένεται να είναι πιο σοβαρά σε αυτούς που εκφράζουν σχιζοφρένεια φαινοτυπικά (Cannon και συν., 2006). Τα ελλείμματα εξαρτώνται από την παρουσία μιας προδιάθεσης γονότυπου και μπορεί να είναι απαραίτητη, αλλά προφανώς η γενετική προδιάθεση δεν είναι επαρκής να προκαλέσει από μόνη της το φαινότυπο σχιζοφρένειας. Τα σχετιζόμενα με την ευαλωτότητα

ελλείμματα αντανακλούν πιθανότατα μη γενετικές επιδράσεις και αποτελούν τους παράγοντες που σχετίζονται με την έκφραση της σχιζοφρένειας σε άτομα με γενετική προδιάθεση που ονομάζονται ελλείμματα σχετιζόμενα με την ασθένεια. Η διάκριση ανάμεσα σε ελλείμματα ευαισθησίας και νόσου δεν συνεπάγεται κατ'ανάγκη ότι εξηγεί την χρονική στιγμή που συμβαίνουν οι αντίστοιχες αιτιολογικές επιδράσεις. Για παράδειγμα, ενώ είναι σύνηθες να σκεφτούμε τα γενετικά καθορισμένα χαρακτηριστικά που ανέκυψαν κατά την προγεννητική περίοδο, υπάρχουν πολλά παραδείγματα σχετιζόμενων με το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) γονιδίων που εκφράζονται ειδικά κατά τη διάρκεια διάκριτων περιόδων μεταγεννητικής ανάπτυξης (Hoshikawa και συν., 2002). Αντιστρόφως, μια σειρά από περιβαλλοντικούς παράγοντες που συνδέονται με τον κίνδυνο για την εκδήλωση σχιζοφρένειας, όπως μόλυνση της μητέρας, συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κύησης (Cannon και συν., 1997· Jones και συν., 1998).

Οι σχετιζόμενες με τη σχιζοφρένεια διαταραχές ψυχικών και νευρολογικών λειτουργιών πιστεύεται επίσης να ποικίλουν ανάλογα με τον τρόπο έκφρασης της ωρίμανσης ο οποίος διαφοροποιείται ανάμεσα στα άτομα, με τα πρώιμα ελλείμματα κατά τη διάρκεια της κύησης και της γέννησης και αργότερα με ελλείμματα που έχουν την αρχή τους ή επιδεινώνονται κατά το χρόνο έναρξης και κατά την πρώτη φάση της πορείας της νόσου (Keshavan & Hogarty και συν., 1999). Σε γενικές γραμμές, όπως σημειώθηκε προηγουμένως, τα νευρολογικά ελλείμματα που συμβαίνουν νωρίς στη ζωή εξηγούν ευρήματα για καθυστέρηση κινητικής και γλωσσικής ανάπτυξης και άλλων ανωμαλιών συμπεριφοράς στα παιδιά που αναπτύσσουν σχιζοφρένεια ως ενήλικες, ενώ στα ελλείμματα που έχουν την αρχή ή επιδεινώνονται κατά τα τέλη της εφηβείας οφείλεται η επιδείνωση της λειτουργικότητας που σχετίζεται με την εμφάνιση της ψύχωσης. Δεδομένης της αξιολογής σταθερότητας στα ευρήματα μελετών για την ψυχομετρική λειτουργικότητα και τον όγκο νευροανατομικών περιοχών σε διαχρονικές μελέτες των ασθενών με χρόνια σχιζοφρένεια κάτω από την ηλικία των 50 ετών (Weinberger, 1995), φαίνεται ότι δεν υπάρχει περαιτέρω διαδικασία επιδείνωσης στη σχιζοφρένεια μέχρι ίσως και την έκτη δεκαετία της ζωής που οδηγεί στη πιθανότητα η μείωση της λειτουργικότητας να μη φαίνεται να αντανακλά μια νευροεκφυλιστική διαδικασία.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η χρονική στιγμή της εμφάνισης ενός συγκεκριμένου ελλείμματος στην αναπτυξιακή υπόθεση δεν σημαίνει αναγκαστικά κάτι σχετικά με το γενετικό – περιβαλλοντικό αιτιοπαθογενετικό συνεχές. Παρόλα αυτά, το χρονοδιάγραμμα ορισμένων περιβαλλοντικών παραγόντων που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για σχιζοφρένεια δεν παρέχει ίσως την πιο άμεση απόδειξη μέχρι σήμερα ότι οι πρώιμες νευροαναπτυξιακές διαταραχές εμπλέκονται.

Προγεννητικές και περιγεννητικές επιπλοκές, ιδιαίτερα εκείνες που σχετίζονται με την εμβρυϊκή υποξία σχετίζονται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση σχιζοφρένειας. Παρά το γεγονός ότι κι άλλοι πρώιμοι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η λοίμωξη της μητέρας έχουν συνέπειες στη σχιζοφρένεια (Shi και συν., 2003), η εμβρυϊκή υποξία εμφανίζεται ως ένας παράγοντας κινδύνου σε μια μεγαλύτερη αναλογία των περιπτώσεων (στο 30% -40%) σε σχέση με όλες τις μορφές μαιευτικών επιπλοκών (Cannon και συν., 1997). Επιπλοκές που σχετίζονται με την εμβρυϊκή υποξία είναι επίσης ιδιαίτερου ενδιαφέροντος γιατί η στέρηση οξυγόνου στο έμβρυο αποτελεί έναν ευλογοφανή μηχανισμό που εξηγεί ένα μεγάλο μέρος της δομικής παθολογίας του εγκεφάλου που έχει ανιχνευθεί σε μελέτες νευροαπεικόνισης σε απογόνους ενήλικες (Cannon και συν., 1997) .

Ένας άλλος μηχανισμός που μελετάται τα τελευταία πέντε χρόνια είναι η παθολογία του πλακούντα της μητέρας κατά την εμβρυϊκή ζωή (Rapoport και συν., 2012). Οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ένα υψηλό ποσοστό παθολογίας του πλακούντα σε βρέφη με ιστορικό περιγεννητικής εγκεφαλικής βλάβης ή εκδήλωσης εγκεφαλικής παράλυσης. Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν έναν ευρύτερο ρόλο του πλακούντα στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της κύησης. Ένα εξαιρετικό παράδειγμα είναι η μελέτη Γενιάς R που διεξάγεται στο Ρότερνταμ, η οποία παρακολουθεί μια γενιά από 10 000 παιδιά από τη εμβρυϊκή τους ζωή. Προοπτική απεικόνιση διεξήχθη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και θα συνεχιστεί μέχρι την ενηλικίωση. Το DNA της μητέρας και του εμβρύου λαμβάνεται για όλα τα άτομα, και οι περιβαλλοντικές επιδράσεις περιλαμβάνουν την έκθεση του εμβρύου σε φάρμακα, χημικές ουσίες και ναρκωτικά. Αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μελέτη ανάλυσης της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος.

Επειδή η σχιζοφρένεια συνήθως ξεκινά στο τέλος της εφηβείας, η αναδιαμόρφωση των φλοιικών συνδέσεων κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου θεωρείται ότι είναι κρίσιμη. Μια πρόσφατη μελέτη της κανονικής μικροανατομικής ανάπτυξης του εγκεφάλου αναπαράγει και επεκτείνει τα ευρήματα συναπτικών αλλαγών κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Στη μεγαλύτερη μελέτη του είδους του, οι Petanjek και οι συνεργάτες του μελέτησαν την συναπτική πυκνότητα στο ανθρώπινο προμετωπιαίο φλοιό κατά τη διάρκεια μιας εκτεταμένης περιόδου από νεογέννητα έως ηλικίας 91 χρόνων για 32 άτομα. Βρήκαν επίσης στοιχεία ότι η υπερπαραγωγή και η αναπτυξιακή αναδιαμόρφωση φλοιικών συνδέσεων συνεχίζεται πέρα από την εφηβεία και σε όλη την τρίτη δεκαετία της ζωής πριν από τη σταθεροποίηση. Αυτή η εκτεταμένη αναπτυξιακή περίοδος επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος, ώστε να συντελεί στην καθυστερημένη έναρξη των νευροψυχιατρικών διαταραχών, στις οποίες ανήκει η σχιζοφρένεια.

Στη σχιζοφρένεια υπάρχει πολύ ευρεία επιλογή κυτταρικών φαινοτύπων να εξεταστούν αλλά εμπεριστατωμένη μελέτη της νευρωνικής ανάπτυξης προτείνεται από τα νευροαναπτυξιακά μοντέλα της νόσου. Ο Brennard και οι συνεργάτες τους επαναπρογραμματίσαν ινοβλάστες από 4 ασθενείς με σχιζοφρένεια σε hiPSCs δηλαδή σε πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από ανθρώπους και μετά τα διαφοροποίησε σε νευρώνες. Τα κύτταρα των ασθενών είχαν μειωμένη νευρωνική συνδεσιμότητα σε συνδυασμό με μειωμένο αριθμό νευριτών, μειωμένο επίπεδο πρωτεΐνης PSD 95, και μειωμένη έκφραση υποδοχέων γλουταμικού (Toledo-Rodriguez και συν., 2010).

5.Προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη, κάπνισμα μητέρας κατά την εγκυμοσύνη και σχιζοφρένεια

Η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη, μέσα από το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη μελετάται ως μοντέλο νευροαναπτυξιακού παράγοντα που λειτουργεί κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας και της πρώιμης μεταγεννητικής ζωής για τη διερεύνηση των ατιοπαθογενετικών μηχανισμών που οδηγούν στην εκδήλωση της σχιζοφρένειας (Cnattingious, 2004). Η έκθεση στη νικοτίνη κατά τη διάρκεια της προγεννητικής ανάπτυξης μελετάται ως συχνός, σοβαρός και τροποποιήσιμος παράγοντας στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας (Ellman και συν., 2007). Οι λίγες υπάρχουσες μελέτες δείχνουν αντιφατικά αποτελέσματα, αλλά παρέχουν προκαταρκτικά στοιχεία που δείχνουν ότι η έκθεση στη νικοτίνη, μαζί με τα γονίδια του ντοπαμινεργικού συστήματος συντελούν στην αύξηση του κινδύνου για εκδήλωση της σχιζοφρένειας.

Το κάπνισμα της μητέρας κατά την κύηση είναι σημαντική αιτία για τη δημιουργία μαιευτικών, περιγεννητικών επιπλοκών και δυσμενών εκβάσεων στον τοκετό και είναι υπεύθυνο για σημαντικό αριθμό προβλημάτων υγείας στη νεογνική και παιδική ηλικία (Ekblad και συν., 2010). Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου είναι τροποποιήσιμη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Η ζημιά από το κάπνισμα της μητέρας έχει άμεσες δυσμενείς επιπτώσεις στην ανάπτυξη του πλακούντα, η οποία μειώνει τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στο έμβρυο και μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, και μικρότερο μέγεθος της περιμέτρου κεφαλής. Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου κατά τη διάρκεια της κύησης έχει επίσης συσχετιστεί με προβλήματα πέρα της περιγεννητικής περιόδου, τα οποία μπορεί να διαρκέσουν μέχρι την ενηλικίωση (Jacobsen και συν., 2007).

Η πιο έντονη και ταχεία περίοδος της ανάπτυξης του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ζωής λαμβάνει χώρα κυρίως πριν από τη γέννηση, περιγεννητικά και κατά τα πρώτα έτη της ζωής του παιδιού (Schlotz και συν., 2009). Παρόλο που η ανάπτυξη του εγκεφάλου οδηγείται από τη συμβολή γονιδίων, περιβαλλοντικά αίτια επιδρούν στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και οδηγούν σε μια σειρά από προσαρμογές, συμπεριλαμβανομένου του επιγενετικού προγραμματισμού, που μπορεί να έχει μακροχρόνιες συνέπειες, δεδομένου ότι προγεννητικές βλάβες μπορεί να επηρεάσουν μελλοντικά μη ανεπτυγμένα κύτταρα ακόμη. Ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη έχουν προταθεί ως επιβαρυντικοί παράγοντες, για διάφορες

νευροψυχιατρικές διαταραχές της παιδικής και εφηβικής ηλικίας, με κυρίαρχη τη σχιζοφρένεια που έχει επιστημονικά τεκμηριωθεί ότι έχει βιολογική βάση (Rapoport και συν., 2012)

Σε όλο τον κόσμο, περίπου 250 εκατ. γυναίκες καπνίζουν καθημερινά. Ο επιπολασμός του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της κύησης ποικίλει ανάλογα με τη χώρα. Στην Ευρώπη, στη Νότιο Αφρική και την Αυστραλία ένα ποσοστό 20-45% όλων των εγκύων γυναικών καπνίζουν, ενώ η επίπτωση του καπνίσματος στη Νότιο Αμερική και στον Καναδά είναι σχετικά χαμηλότερη περίπου 20%. Στη Σουηδία, μια χώρα που διεξήγαγε συνεχή καμπάνια για τη μείωση του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη, η μείωση του καπνίσματος των εγκύων βάση των συστηματικών καταγραφών ήταν εντυπωσιακή. Ενώ το 1994 κάπνιζε το 29% των εγκύων καθημερινά, το 1997 το ποσοστό μειώθηκε στο 15%. Στις Ηνωμένες πολιτείες, το 12% των γυναικών, συνεχίζουν να καπνίζουν κατά την εγκυμοσύνη, με αποτέλεσμα τη γέννηση 400.000 βρεφών που έχουν εκτεθεί σε καπνό, κάθε χρόνο. Στην Ελλάδα ο αριθμός των καπνιστριών παρουσιάζει μια συνεχόμενη αυξητική τάση την τελευταία δεκαετία με αποτέλεσμα το 2007 βάση των στατιστικών στοιχείων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) οι Ελληνίδες καπνίστριες να κατέχουν την πρώτη θέση στην παγκόσμια κατανάλωση καπνού με ποσοστό 31,3%. Επομένως, αρκετές γυναίκες συνεχίζουν να καπνίζουν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Έστω και αν δεν συνειδητοποιείται, το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη είναι άλλη μια μορφή παθητικού καπνίσματος, στην έκθεση του οποίου υποβάλλεται υποχρεωτικά το έμβρυο που κυοφορείται, με αποτέλεσμα να δέχεται όλες τις επιβλαβείς συνέπειες του καπνίσματος, που μπορεί να το οδηγήσουν ακόμα και στο θάνατο, καθώς δεν υπάρχει επίπεδο έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα που να θεωρείται ασφαλές (Cnattingious, 2004).

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα για τη βιολογική βάση της σχιζοφρένειας έχει επικεντρωθεί σε ανατομικές βλάβες και δυσλειτουργίες βιοχημικών μηχανισμών που μπορεί να σχετίζονται με την αιτιοπαθογένεια και την εκδήλωσή της νόσου και να επηρεάζουν την πορεία της (Roy και συν., 2002· Saibia και συν., 2012). Σε μακροσκοπικό επίπεδο υπάρχουν αρκετά ευρήματα, τα οποία δείχνουν διεύρυνση των πλάγιων κοιλιών του εγκεφάλου, γεγονός που υποδεικνύει εκφύλιση νευρικών κυττάρων και ατροφία του φλοιού, ιδιαίτερα σε μετωπιαίες και κροταφικές περιοχές (Brody και συν., 2004). Πολλές από αυτές τις ανωμαλίες έχουν παρατηρηθεί και σε υγιή αδέρφια ασθενών με σχιζοφρένεια, γεγονός που υποστηρίζει την άποψη ότι υπάρχει κάποια προδιάθεση αλλά η νόσος εμφανίζεται όταν επενεργήσουν και άλλοι παράγοντες (Gallinat και συν., 2006). Σε κυτταρικό επίπεδο έχει διαπιστωθεί διαταραγμένη κυτταροαρχιτεκτονική, ιδιαίτερα σε περιοχές του κροταφικού λοβού. Η διαταραγμένη κυτταροαρχιτεκτονική πιθανώς να σχετίζεται και με προβλήματα στη μετανάστευση των

κυττάρων κατά την ενδομήτριο περίοδο της κύησης, που μπορεί να οφείλονται σε ιούς ή τοξικούς παράγοντες στους οποίους εκτέθηκε η μητέρα (Gons και συν., 2011). Αυτό έχει οδηγήσει στην άποψη ότι η σχιζοφρένεια είναι νευρο-αναπτυξιακή διαταραχή. Σε ότι αφορά τη λειτουργία του εγκεφάλου είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι σε σημαντικό αριθμό ασθενών με σχιζοφρένεια υπολειτουργεί η προμετωπιαία περιοχή του μετωπιαίου λοβού. Αυτό το εύρημα έχει σχετιστεί με ορισμένα από τα συμπτώματα, όπως οι διαταραχές στο συναίσθημα, η κοινωνική απόσυρση και τα ελλείμματα σε γνωστικές λειτουργίες (Durazzo και συν., 2010). Δύο από τους πιθανούς λόγους της μειωμένης λειτουργίας του προμετωπιαίου φλοιού φαίνεται να είναι ο περιορισμένος αριθμός συναπτικών επαφών ανάμεσα στα κύτταρα της περιοχής και οι λιγότερες αριθμητικά δενδριτικές άκανθες των νευρώνων, όπου υπάρχει διαταραγμένη επικοινωνία των κυττάρων στην περιοχή αυτή, με αποτέλεσμα την ατελή επεξεργασία και σύνθεση των πληροφοριών (Moylan και συν., 2013).

Το επίπεδο προνοσηρής λειτουργικότητας και η πρόδρομη συμπτωματολογία συνδέονται τόσο με αναπτυξιακούς παράγοντες όσο και με περιβαλλοντικούς επιβαρυντικούς ή προστατευτικούς παράγοντες. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την άποψη που υποστηρίζει ότι η σχιζοφρένεια αποτελεί νευροαναπτυξιακή διαταραχή με ποικίλη φαινομενολογία και ετερογένεια στην αιτιολογία και την έκβαση. Οι ασθενείς παρουσιάζουν βαρύτερα αρνητικά συμπτώματα, όπως αμβλύ συναίσθημα, συναισθηματική απόσυρση, πτωχή συναισθηματική σχέση, παθητικότητα, δυσχέρεια στη σκέψη και έλλειψη αυθορμητισμού. Ιδιαίτερα ασθενείς με πτωχό επίπεδο προνοσηρής λειτουργικότητας και θετικό ιστορικό περιγεννητικής επιπλοκής εμφανίζουν βαρύτερη αρνητική συμπτωματολογία (Mastrigt & Addington, 2001).

5.1 Επιπτώσεις της προγεννητικής έκθεσης στη νικοτίνη στο έμβryo

Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπινο πληθυσμό δείχνουν σαφώς ότι το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου, καθώς και μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη και ωρίμανση πολλών συστημάτων οργάνων. Προγεννητική έκθεση σε νικοτίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη πολλαπλών οργανικών συστημάτων, περιλαμβανομένου του νευρικού, του αναπνευστικού, και του καρδιαγγειακού συστήματος (Blood-Siegfried και συν., 2010). Πιο συγκεκριμένα, το κάπνισμα στην κύηση αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης προδρομικού πλακούντα, αποκόλλησης του πλακούντα, έκτοπης κύησης και πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων (Lehtovirta και συν., 1978· McKay, 2011). Επίσης έχει αποδειχθεί ερευνητικά ότι συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης υπολειπόμενου

βάρους γέννησης νεογνών, περιγεννητικής θνησιμότητας, πρόωρου τοκετού και συνδρόμου αιφνιδίου θανάτου των βρεφών (Pichler και συν., 2008). Επιπλέον, τα παιδιά αυτά εμφανίζουν κατά την ανάπτυξη τους διάφορα προβλήματα υγείας όπως: αναπνευστικά, διαταραχές συμπεριφοράς, ελλειμματική προσοχή και υπερκινητικότητα (Ekblad και συν., 2010).

Το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη συνδέεται με έναν αυξανόμενο αριθμό από αρνητικές επιπτώσεις στο έμβρυο και το παιδί. Πεδίο ενδιαφέροντος είναι η απορρύθμιση του εμβρυϊκού ενδοκρινικού συστήματος που προκαλείται από τον καπνό του τσιγάρου, όπως δείχνουν μειωμένες συγκεντρώσεις στο αίμα του ομφάλιου λώρου διαφόρων ορμονών, συμπεριλαμβανομένου του κύριου οιστρογόνου της εγκυμοσύνης, της οιστριόλης, ενώ η συγκέντρωση της κορτιζόλης είναι αυξημένη (Βαρβαρίγου και συν., 2009) υποδεικνύοντας ότι ο καπνός ενεργοποιεί τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Επίσης, τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης και της αιμοσφαιρίνης στο αίμα ομφάλιου λώρου νεογνών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν είναι αυξημένα τα οποία δείχνουν την ύπαρξη παρατεταμένης υποξίας κατά την εμβρυϊκή ζωή (Varvarigou και συν., 1994). Αυτή η επίδραση μπορεί να προκύπτει από περιορισμό της μητροπλακουντιακής ροής αίματος λόγω της επίδρασης του καπνού του τσιγάρου (Lehtovirta & Forss, 1978), η οποία περιορίζει τη μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών προς το έμβρυο. Επίσης, ο δείκτης οξυγόνωσης των ιστών κατά την πρώτη ημέρα της ζωής είναι μειωμένος και η αντιοξειδωτική κατάσταση είναι διαταραγμένη σε νεογνά, των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης (Pichler και συν., 2008).

5.2 Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της προγεννητικής έκθεσης στη νικοτίνη στη νευρολογική ανάπτυξη

Ένας μεγάλος όγκος τεκμηριωμένων στοιχείων δείχνει ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι επιβλαβές τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Το κάπνισμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει πολλές βλαβερές συνέπειες για την ανάπτυξη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένης της δυσλειτουργίας της εμβρυϊκής ανάπτυξης (Ginzel και συν., 2007). Τα τελευταία χρόνια, η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου έχει περιγραφεί επίσης να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Ο Morris και συν. (2011) έκαναν ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση της εμβρυϊκής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου στην ανθρώπινη νευροανάπτυξη και παρατήρησαν ότι οι μακροπρόθεσμες νευροσυμπεριφερειολογικές βλάβες που προκαλούνται από την προγεννητική έκθεση των πειραματόζωων στη νικοτίνη συσχετίζονται καλά με τα δεδομένα από τις ανθρώπινες επιδημιολογικές μελέτες που διερευνούν την

μακροχρόνια επίδραση σε απογόνους που εκτίθενται στο κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής (Morris και συν., 2011).

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η προγεννητική έκθεση σε νικοτίνη επηρεάζει την ανάπτυξη των αξόνων και των συνάψεων του νευρικού κυττάρου. Στους αρουραίους, η νικοτίνη έχει τροποποιητικά και καταστρεπτικά αποτελέσματα για την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Τα ίδια αποτελέσματα έχουν επίσης παρουσιαστεί στο πρώτο τρίμηνο ανάπτυξης των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου των ανθρώπινων εμβρύων. Έτσι, η προγεννητική έκθεση στο κάπνισμα μπορεί να έχει μακροχρόνιες συνέπειες και μια ισχυρή επιρροή στις επιμέρους αναπτυξιακές τροχιές. Οι μηχανισμοί αυτών των επιδράσεων όμως δεν είναι ακόμη γνωστοί μεταξύ των ανθρώπων.

Οι νευρολογικές επιπτώσεις της προγεννητικής έκθεσης στο κάπνισμα φαίνεται να οδηγούν σε προβλήματα ανάπτυξης και συμπεριφοράς. Η προγεννητική έκθεση στο κάπνισμα έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο εκδήλωσης ψυχιατρικών συμπτωμάτων εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης στην παιδική ηλικία, και τα συμπτώματα αυτά φαίνεται να επιμένουν στην εφηβεία. Η προγεννητική έκθεση στο κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των μετέπειτα προβλημάτων συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών συμπεριφοράς, της αντικοινωνικής συμπεριφοράς, της παραβατικότητας, της χρήσης αλκοόλ και της κατάχρησης άλλων ουσιών. Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας έχει συνδεθεί επίσης με την προγεννητική έκθεση στο κάπνισμα, αν και το υπόβαθρο των παραγόντων εξηγεί ένα μέρος της εν λόγω συσχέτισης. Το μητρικό κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να παρέχει επίσης με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από τραυματισμούς και ατυχήματα στην πρώιμη ενήλικη ζωή για τους αρσενικούς απογόνους.

Η προγεννητική έκθεση σε νικοτίνη σε διάφορες μορφές μεταβάλλει τη νευρολογική ανάπτυξη σε πειραματόζωα και ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο για νευρολογικές παθήσεις στον άνθρωπο. Η νικοτίνη επιτείνει τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών στους ενήλικες, αλλά απευαισθητοποιεί αυτές τις λειτουργίες στα προγεννητικά εκτεθειμένα βρέφη και παιδιά. Η απευαισθητοποίηση προκαλεί μια μη φυσιολογική αντίδραση σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Επιπλέον, η χρήση νικοτίνης στην εφηβεία και την ενηλικίωση μπορεί να αμβλύνει ορισμένα από τα συμπτώματα που προκαλούνται από αυτά τα προβλήματα νευροδιαβιβαστών, αλλά αυξάνει επίσης τον κίνδυνο για τον εθισμό στη νικοτίνη. Η κατανόηση των επιπτώσεων στην έκθεση του εμβρύου στη νικοτίνη είναι σημαντική για την παροχή ασφαλούς φροντίδας για τις έγκυες γυναίκες, τα παιδιά και τις οικογένειες και για την ανάπτυξη κατάλληλων προγραμμάτων διακοπής του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δομικές βλάβες του εγκεφάλου έχουν διερευνηθεί και αφορούν τον μετωπιαίο, τον προμετωπιαίο φλοιό και τον υπόκαμπο. Σε αρουραίους, η νεογνική έκθεση σε νικοτίνη κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του υπόκαμπου και της παρεγκεφαλίδας επάγει αλλαγές που σχετίζονται με αυξημένη κυτταρική δραστηριότητα καθώς ωριμάζουν. Χρόνια έκθεση στη νικοτίνη κατά τη νεογνική περίοδο προκαλεί κυτταρικό θάνατο και αλλαγές στη μορφολογία των κυττάρων στον υπόκαμπο και την παρεγκεφαλίδα, βλάβη που διαρκεί και μετά την ενηλικίωση. Οι περιοχές αυτές είναι σημαντικές για τη μάθηση και την απαρτίωση της τριτοβάθμιας λειτουργίας των νοητικών ικανοτήτων. Βλάβη σε αυτές τις δομές σε ζώα με προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη θα μπορούσε να υποδεικνύει βλάβη των ανωτέρων νοητικών λειτουργιών εγκεφάλου στον άνθρωπο.

Επειδή το κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αρνητική επίδραση στην ενδομήτρια αύξηση, επιδρά με αρνητικό τρόπο και στην μετέπειτα εξέλιξη και ανάπτυξη του παιδιού. Οι επιπτώσεις περιλαμβάνουν αυξημένη πιθανότητα για εκδήλωση συναισθηματικών διαταραχών και προβλημάτων συμπεριφοράς, μειωμένη ικανότητα αντίληψης και υπερκινητικότητα.

Οι μελέτες που αφορούν την επίδραση της ενδομήτριας έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου στη συμπεριφορά του παιδιού, δείχνουν μια ισχυρότερη σχέση με τις διαταραχές συμπεριφοράς, ακόμη και όταν ελήφθησαν υπόψη οι επιρροές άλλων παραγόντων. Η επίδραση της ενδομήτριας έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου στην προσοχή και στην συμπεριφορά των παιδιών, είναι πιθανό να είναι τα στοιχεία που οδηγούν σε διαταραχές της αντιληπτικής ικανότητας και μειωμένες ακαδημαϊκές επιδόσεις. Μελέτες σε πειραματόζωα αναφορικά με την έκθεση στη νικοτίνη και στο μονοξείδιο του άνθρακα, δείχνουν σαφώς ότι αυτές οι τοξίνες είναι δυνατό να επηρεάσουν αρνητικά τις επιδόσεις της αντίληψης και την ρύθμιση της συμπεριφοράς. Οι επιδράσεις φαίνεται να αφορούν νευροανατομικές και νευροχημικές δομές και λειτουργίες. Όλα τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν στην υπόθεση ότι ο καπνός του τσιγάρου είναι νευροτοξικός για τον αναπτυσσόμενο άνθρωπο.

Μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων έχει δείξει ότι οι βλαβερές επιδράσεις της προγεννητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου κατευθύνονται και στην νευροανάπτυξη, όπως επίσης και στην μεταγενέστερη ψυχοπαθολογία (Abbott & Winzer-Serhan, 2012). Οι Naeye και Peters (1984) ανέφεραν για πρώτη φορά ότι το κάπνισμα της μητέρας συνδέεται με ήπια καθυστέρηση στην νοητική ανάπτυξη και με συμπεριφορικές ανωμαλίες στα παιδιά τους. Επόμενες έρευνες συσχέτισαν την προγεννητική έκθεση στον καπνό με αυξημένο κίνδυνο για πρόκληση νευροαναπτυξιακών βλαβών (Olds και συν., 1994· Jacobsen και συν., 2007), διαταραχή ελλειμματικής προσοχής, υπερκινητικότητας και συμπτωμάτων διαταραχών συμπεριφοράς (Thapar και συν., 2003· Gatzke-Kopp

& Beauchaine, 2007· Button και συν., 2007). Επίσης, έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση μεταξύ μητρικού καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ψυχωτικών συμπτωμάτων (Sprauwen & συν., 2004· Zammit και συν., 2009). Μια φινλανδική μελέτη παιδιών ηλικίας έως 18-20 ετών έδειξε ότι τα παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν έφεραν αυξημένο κίνδυνο για όλες τις ψυχιατρικές διαγνώσεις, εκτός από σχιζοφρένεια και ανορεξία (Ekblad και συν., 2010).

Η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη έχει συσχετιστεί με διαταραχές της συμπεριφοράς και της κοινωνικότητας μετέπειτα σε διάφορα αναπτυξιακά στάδια (Nicoll - Griffith και συν., 2001· Piquero και συν. 2002· Brion και συν., 2010), γεγονός που υποδηλώνει τη δυνατότητα να τροποποιήσει την αναπτυξιακή πορεία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η δράση της νικοτίνης ως ειδικός αγωνιστής των νικοτινικών υποδοχέων nAChRs διευκολύνεται από την πολύ πρώιμη έκφραση αυτών των υποδοχέων στο αναπτυσσόμενο ΚΝΣ (Atluri και συν., 2001· Schneider και συν., 2002). Οι χολινεργικοί υποδοχείς είναι ζωτικής σημασίας κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εγκεφάλου, δεδομένου ότι παίζουν ρόλο σε βασικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της αξονικής και της συναπτικής ανάπτυξης, της προώθησης της νευρογένεσης, της διευκόλυνσης της προγραμματισμένης απόπτωσης, και της έναρξης του διακόπτη αντιγραφής και διαφοροποίησης μεταξύ των νευρώνων (Slotkin, 2008).

Το κάπνισμα προκαλεί δομικές ιστολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο που θα μπορούσαν να προδιαθέτουν σε σχιζοφρένεια. Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με ποικίλες αλλαγές, όπως μείωση της ακεραιότητας της μικροδομής της εγκεφαλικής λευκής ουσίας (Gons και συν., 2011), μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας του προμετωπιαίου φλοιού (Brody και συν., 2004· Zhang και συν., 2011a), μειωμένο όγκο της φαιάς ουσίας ή πυκνότητας στην πρόσθια και οπίσθια έλικα του προσαγωγίου (Brody και συν., 2004· Gallinat και συν., 2006) και μείωση του όγκου του μετωπιαίου και του κροταφικού φλοιού και της παρεγκεφαλίδας (Gallinat και συν., 2006) που μπορεί να είναι συνέπεια της άμεσης τοξικής επίδρασης ή προσαρμοστικών αποτελεσμάτων. Σημαντικό είναι ότι αυτές οι αλλαγές συσχετίζονται με το μέγεθος της έκθεσης σε νικοτίνη. Για παράδειγμα, μετρήσεις έχουν δείξει ότι ο όγκος των μετωπιαίων λοβών, των κροταφικών λοβών και της παρεγκεφαλίδας των καπνιστών είναι αντιστρόφως ανάλογος με το μέγεθος της έκθεσης στη διάρκεια της ζωής στον καπνό (Gallinat και συν., 2006). Οι αλλαγές αυτές συμπίπτουν σε κάποιο βαθμό, με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν με νευροαπεικονιστικές μεθόδους και στη σχιζοφρένεια, όπως και σε άλλες ψυχιατρικές διαταραχές (Moylan και συν., 2012B).

Έχει προσδιοριστεί από μελέτες σε ζώα ότι ο nAChR είναι λειτουργικός νωρίς κατά την ανάπτυξη του εμβρύου, από τη στιγμή που διαμορφώνεται ο νευρικός σωλήνας. Από την άποψη της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος, το πιο σημαντικό φυσιολογικό χαρακτηριστικό της νικοτίνης είναι η ικανότητα της να διεγείρει τους nAChRs και να προκαλεί νευροαναπτυξιακές εκδηλώσεις που συνήθως αποδίδονται στην δράση ακετυλοχολίνης. Σε ζωικά μοντέλα έχει καταδειχθεί ότι η ακετυλοχολίνη εξασκεί πολύ ενεργό ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και είναι υπεύθυνη για τον πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και τη διαφοροποίηση πολλαπλών τύπων εγκεφαλικών κυττάρων (Muneoka και συν., 1999).

Η έκθεση στη νικοτίνη αλλάζει την ένταση και το χρόνο ανάπτυξης των κυττάρων του εγκεφάλου και τον προγραμματισμό των νευροαναπτυξιακών γεγονότων σε κυτταρικό επίπεδο. Όταν το χρονοδιάγραμμα αυτών των γεγονότων διαταράσσεται, μεταβάλλονται οι ομαλές διαδικασίες, με τις οποίες οι νευρώνες αναπαράγονται και διαφοροποιούνται σε λειτουργικά νευρωνικά κύτταρα. Αυτές οι διαδικασίες περιλαμβάνουν την έναρξη των αξόνων και δενδριτών, τη μετανάστευση των νευρικών κυττάρων, τη συναπτογένεση και την ομαδοποίηση συγκεκριμένων πληθυσμών νευρικών κυττάρων. Αργότερα στην ανάπτυξη, η έκθεση στη νικοτίνη τροποποιεί τις υψηλότερες αισθητικές λειτουργίες, τη μνήμη και τις κινητικές λειτουργίες, μέσω της επίδρασής της στον ιππόκαμπο, τη παρεγκεφαλίδα, και την αισθητική λειτουργία του φλοιού.

Νεογνά αρουραίων που εκτέθηκαν στη νικοτίνη κατά τη διάρκεια της κύησης χάνουν την ικανότητά τους να εξαπολύουν προστατευτική ανταπόκριση σε υποξική πρόκληση. Αυτή η έλλειψη ανοχής στην υποξία θεωρείται ότι σχετίζεται με τη μείωση που προκαλείται από τη νικοτίνη στην ικανότητα του μυελού των επινεφριδίων να εκκρίνουν επαρκείς ποσότητες επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης.

Ακόμα κι αν συμβεί ανάκαμψη, ώστε ο εγκέφαλος με διαταραχές στην αρχιτεκτονική δομή που προκλήθηκαν στην εμβρυική ζωή δεν εμφανίζει εμφανείς λειτουργικές διαταραχές στην εφηβεία ή την ενήλικη ζωή, συνεχίζουν να παραμένουν μακροχρόνιες επιπτώσεις της έκθεσης στη νικοτίνη σε επίπεδο νευρωνικής αρχιτεκτονικής, κυτταρικής λειτουργίας, έκφρασης του DNA και ρύθμισης αυτής της έκφρασης. Για παράδειγμα, η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη έχει συσχετιστεί με αλλαγές στην κυτταρική αρχιτεκτονική στον ιππόκαμπο (Roy και συν., 2002· Abdel Rahman και συν., 2005· Oliveira - da Silva και συν., 2009), στο σωματοαισθητικό φλοιό (Roy & Sabherwal, 1994), τον πρόσθιο εγκέφαλο, και την παρεγκεφαλίδα (McFarland και συν., 1991), με επίμονα αυξημένους δείκτες κυτταρικής βλάβης και απόπτωσης (Slotkin και συν., 1991· Trauth και συν., 1999). Μειωμένη

συναπτική δραστηριότητα των νοραδρενεργικών και ντοπαμινεργικών νευρώνων είναι εμφανής στην πρώιμη μεταγεννητική περίοδο των αρουραίων που έχουν εκτεθεί στη νικοτίνη προγεννητικά και έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται κατά την έναρξη της εφηβείας (Navarro και συν., 1988) με μειωμένη δραστηριότητα ή με μειωμένη απάντηση σε διέγερση των χολινεργικών υποδοχέων (Seidler και συν., 1992). Η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη προκαλεί επίσης συνεχιζόμενη μεταβολή των nAChRs υποδοχέων που εκτείνεται μέχρι την εφηβεία (Gold και συν., 2009).

Επιπλέον, μελέτες γενετικού προφίλ έχουν αποκαλύψει ότι εφηβικά γονίδια που κωδικοποιούν την κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας, μερικά από τα οποία κωδικοποιούν την ανάπτυξη νευριτών, ψυχολογικών διαταραχών, διαταραχών της ανάπτυξης και διαταραχών της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος, φαίνονται πιο ευάλωτα σε μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χρόνιας έκθεσης νικοτίνης από ότι τα γονίδια ενηλίκων (Doura και συν., 2010). Άλλοι μηχανισμοί της νικοτίνης που προκαλούν νευροαναπτυξιακή βλάβη μπορεί να περιλαμβάνουν την προς τα πάνω ρύθμιση της έκφρασης του mRNA που κωδικοποιεί πρωτεΐνες, οι οποίες συνδέονται με τον κυτταρικό θάνατο και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Για παράδειγμα, τα αυξημένα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών (p53) και μείωση του DNA βρέθηκαν στον ιππόκαμπο, στο φλοιό και στο μεσεγκέφαλο σε έφηβους επίμυες που εκτέθηκαν στη νικοτίνη κατά την εφηβεία (Trauth και συν., 2000). Αυτά τα αποτελέσματα δεν ήταν του ίδιου μεγέθους με εκείνα που παρατηρήθηκαν μετά την έκθεση επιμύων στη νικοτίνη κατά την ενδομήτρια ζωή (Levin & Slotkin, 1998).

Η νικοτίνη ασκεί επίσης επιπτώσεις σε πολλούς τροφικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της προς τα άνω ρύθμισης του FGF, PDGF (προερχόμενος από αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας), Trk A, και NGF (Toledo-Rodriguez και συν., 2010). Είναι πιθανό ότι επιδεινώνεται η έκφραση αυτών των παραγόντων μέσω της αγωνιστικής δράσης της νικοτίνης στους nAChRs, οι οποίοι μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τις φυσιολογικές νευροαναπτυξιακές διαδικασίες. Η διέγερση των nAChRs από τη νικοτίνη είναι ενδεχομένως πιο παρατεταμένη από τη κανονική χολινεργική μετάδοση, και η έκφραση των πρωτεϊνών μπορεί να είναι υψηλότερη από ό, τι απαιτείται για την κανονική ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, γεγονός που οδηγεί σε διαταραγμένη ανάπτυξη της νευρωνικής αρχιτεκτονικής (Abreu - Villaca και συν., 2003γ). Τέτοιες επιδράσεις μπορεί να προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών στη μετέπειτα ζωή.

5.3 Πιθανοί μηχανισμοί δράσης του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη

Ο καπνός του τσιγάρου αποτελείται από περισσότερες από 4000 ενώσεις. Η νικοτίνη, το μονοξείδιο του άνθρακα, και οι αλδεϋδες είναι όλα πιθανοί υποψήφιοι για την πρόκληση περιγεννητικής βλάβης. Στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, η νικοτίνη διασχίζει τόσο τον πλακούντα και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό του εγκεφάλου, και βρίσκεται στο έμβρυο σε συγκέντρωση 15% υψηλότερη από ό, τι στους μητρικούς ιστούς (Anath και συν., 1999). Ένα μεγάλο μέρος της τρέχουσας έρευνας για την παθοφυσιολογία της έκθεσης στη νικοτίνη έχει γίνει σε ζωικά μοντέλα. Η έρευνα σε ανθρώπους έχει επικεντρωθεί αρχικά στην επιδημιολογική μελέτη της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Το μεγαλύτερο πρόβλημα στις ανθρώπινες μελέτες της έκθεσης σε νικοτίνη είναι ο καθορισμός και η ακριβής εκτίμηση του καπνίσματος της μητέρας. Η επίδραση της νικοτίνης στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα μέσω προγεννητικής έκθεσης και οι επιπτώσεις για την κλινική πρακτική αποτελεί παράγοντα που συμβάλλει στις ανεπαίσθητες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην νευροανάπτυξη, τις μαθησιακές διαταραχές, την ελλειμματική προσοχή, τον εθισμό, και τις συμπεριφορικές αλλαγές.

Τα κύρια παράγωγα του καπνού που ευθύνονται για τη δυσμενή του επίδραση στην έκβαση της κύησης, είναι το μονοξείδιο του άνθρακα και η νικοτίνη. Μέσω της διαπλακουντικής επικοινωνίας της μητέρας με το έμβρυο, η νικοτίνη ανιχνεύεται στην κυκλοφορία του αίματος του εμβρύου σε υψηλότερα επίπεδα από τη νικοτίνη που ανιχνεύεται στις ίδιες τις μητέρες κατά $1,12 \pm 0,30$. Επίσης και τα επίπεδα νικοτίνης που ανιχνεύτηκαν στο αμνιακό υγρό είναι υψηλότερα από εκείνα που ανιχνεύτηκαν στο πλάσμα του αίματος των μητέρων κατά 1,54. Η παρουσία της νικοτίνης στο αμνιακό υγρό έχει ως αποτέλεσμα να μειώνεται η παροχή του οξυγόνου προς το έμβρυο, συντελώντας στη μη φυσιολογική ανταλλαγή των αερίων μέσα στον πλακούντα. Ως εκ τούτου η έκθεση αυτή οδηγεί στην αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης του εμβρύου. Ομοίως το μονοξείδιο του άνθρακα διαπερνά τον πλακούντα και μπορεί να ανιχνευθεί στην κυκλοφορία του αίματος του εμβρύου σε επίπεδα άνω του 15% των επιπέδων του μονοξειδίου του άνθρακα που ανιχνεύονται στις μητέρες, προκαλώντας μείωση του διαθέσιμου οξυγόνου προς το έμβρυο (Jacobsen και συν., 2007). Επίσης η κατανάλωση καπνού βρέθηκε ότι προκαλεί πρόωρη γήρανση του πλακούντα, εντάσσοντας τις εγκύους καπνίστριες σε πρόγραμμα κύησης υψηλού κινδύνου. Σύμφωνα με έρευνα που μελέτησε τις επιπτώσεις του μητρικού καπνίσματος κατά την κύηση στη μορφολογία του πλακούντα, αποδεικνύεται ότι δημιουργούνται παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στον πλακούντα, όπως ελάττωση της επιφάνειας των εμβρυϊκών τριχοειδών και ελάττωση του όγκου των μεσολάχνιων διαστημάτων, όπως προκύπτει από την ιστολογική εξέταση πλακούντων καπνιστριών εγκύων. Οι αλλοιώσεις αυτές προκαλούν ελάττωση της

διάχυσης του οξυγόνου μέσω του πλακούντα με αποτέλεσμα το έμβρυο να αναπτύσσεται σε συνθήκες υποξικού στρες (Ginzel και συν., 2007). Η επίδραση του καπνίσματος στη μορφολογία του πλακούντα επιβεβαιώνεται και από άλλες έρευνες, όπου διαφαίνεται ότι το κάπνισμα της μητέρας βλάπτει τη πλακούντια ανάπτυξη, με την αλλαγή της ισορροπίας μεταξύ του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης της κυτταροτροφοβλάστης (Lehtovirta και συν., 1978). Εντυπωσιακή είναι η διαπίστωση ότι η παθητική έκθεση της εγκύου στον καπνό των τσιγάρων είχε τα ίδια αποτελέσματα με το ενεργό κάπνισμα στην ανάπτυξη του πλακούντα (Pichler και συν., 2008). Νευροαναπτυξιακά μοντέλα έχουν επικεντρώσει το ενδιαφέρον τους στην παθολογία του πλακούντα (Anath και συν., 1999). Ο εγκεφαλικός φλοιός είναι ένα στρώμα φαιάς ουσίας που καλύπτει τα εγκεφαλικά ημισφαίρια του μετωπιαίου, κροταφικού, βρεγματικού και ινιακού λοβού του εγκεφάλου, και είναι υπεύθυνος για την εκούσια δραστηριότητα των μυών, της μάθησης, της γλώσσας, και της μνήμης.

Οι ανώτερες λειτουργίες του εγκεφάλου που αφορούν τον υποθάλαμο και τις συναφείς δομές των υποφλοιικών περιοχών (κάτω από το φλοιό), του μεταιχμιακού συστήματος, και της λειτουργίας της παρεγκεφαλίδας συνεχίζουν να αναπτύσσονται κατά τα πρώτα χρόνια της μετανεογνικής ζωής στο ανθρώπινο βρέφος, και κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων ζωής των τρωκτικών του εργαστηρίου (Falk και συν., 2005). Το αποτέλεσμα μιας νευροτοξίνης όπως η νικοτίνη εξαρτάται από τη δόση και το χρονοδιάγραμμα της έκθεσης. Προφανώς, η χρόνια έκθεση σε όλη την εγκυμοσύνη θα επηρεάσει πολλές διαφορετικές λειτουργίες στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, ενώ η έκθεση που περιορίζεται σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει μόνο τις συγκεκριμένες λειτουργίες που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια αυτού ακριβώς του διαστήματος (Fung και συν., 1989· Gons και συν., 2011).

Οι νευροδιαβιβαστές επηρεάζονται από την έκθεση στη νικοτίνη κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Σε μελέτες ζώων, η έκθεση στη νικοτίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης και τη λειτουργία της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο που μπορεί οι ουσίες αυτές να εξασκούν σημαντικό έλεγχο στη δραστηριότητα και την παρορμητική συμπεριφορά. Σε μελέτες παιδιών με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητα (ADHD), το παρεκκλίνον επίκεντρο φαίνεται να εντοπίζεται στην υποφλοιώδη πορεία του εγκεφάλου που είναι συνήθως πλούσια σε ντοπαμίνη και νορεπινεφρίνη (Neuman και συν., 2007· Thapar και συν., 2003). Ο μετωπιαίος φλοιός του εγκεφάλου είναι σημαντικός στη ρύθμιση του ελέγχου των παρορμήσεων, των εκτελεστικών λειτουργιών, καθώς και τη διαφοροποίηση των οδών επιβράβευσης (Blood-Siegfried και συν., 2012).

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην έρευνα του ανθρώπινου γονιδιώματος, η φαρμακογενετική, η γενετική ιατρική, και ο εξελισσόμενος τομέας της επιγενετικής έχουν προαγάγει την κατανόηση μας για τις αλληλεπιδράσεις του κληρονομικού γονιδιώματος και της δομή της χρωματίνης στις αιτιοπαθογενετικές οδούς που σχετίζονται με την ανάπτυξη ποικιλιών ασθενειών στον άνθρωπο. Η έννοια των επιγενετικών μηχανισμών οι οποίοι παρέχουν «μνήμη» της προηγούμενης μεταγραφικής ενεργοποίησης έχει επίσης προταθεί. Η υπόθεση της “αναπτυξιακής προέλευσης της νόσου των ενηλίκων” στηρίζεται σε αυτές τις παρατηρήσεις, σύμφωνα με την οποία η ενδομήτρια εμβρυϊκή έκθεση μπορεί να προκαλέσει μια επιγενετική αλλαγή στο έμβρυο, η οποία μπορεί ακολούθως να εκδηλωθεί στην ενήλικη ζωή, ως αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης νόσου. Οι αλλαγές στα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA συγκεκριμένων γονιδίων που αποδίδονται στο περιβάλλον της κύησης αναδύονται στην πρόσφατη βιβλιογραφία (Poron και συν., 2012). Σε αναλύσεις που βασίζονται σε ανθρώπινο πληθυσμό, στοχοποιημένο γονιδιακό προφίλ μεθυλίωσης σε γνωστές διαφοροποιημένες μεθυλιωμένες περιοχές περιφερικών μονοκυρήνων κυττάρων σε ενήλικους που είχαν εκτεθεί ενδομήτρια, σε περιορισμό των θερμίδων κατά τη διάρκεια της Ολλανδικής Πείνας του Χειμώνα, έδειξε αποκλίνουσα μεθυλίωση στην αποτυπωμένη IGF2 περιοχή. Σε ζωικά μοντέλα, οι μεταβολές στα πρότυπα μεθυλίωσης λόγω της έκθεσης κατά την ενδομήτρια ζωή σε πρωτεϊνική ένδεια λόγω περιορισμού των χορηγούμενων πρωτεϊνών στις μητέρες μπορεί να βρεθούν ακόμη και στην F2 γενεά.

Τα πρώτα στοιχεία ότι το μητρικό κάπνισμα αλλοιώνει τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA στον ανθρώπινο πλακούντα έχουν πρόσφατα δημοσιευτεί (Ananth και συν., 1999). Οι μελέτες έχουν συμπεράνει τα ακόλουθα: Πρώτον, τα προηγούμενα δεδομένα μας δείχνουν ότι το εμβρυϊκό γονίδιο μεταβολισμού (GSTT1), το οποίο είναι ενσωματωμένο στην απέκκριση των αντιδραστικών ενδιάμεσων αρωματικών υδρογονανθράκων τροποποιεί ειδικά την ανάπτυξη του εμβρύου, σε απάντηση στην ενδομήτρια έκθεση στον καπνό. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι μεταβολίτες του καπνού του τσιγάρου να φθάνουν το έμβρυο και να επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου. Δεύτερον, τα τρέχοντα δεδομένα δείχνουν τη συμμετοχή επιγενετικών μηχανισμών για αυξημένη έκφραση της πλακουντικής CYP1A1 και την επακόλουθη συσσώρευση προϊόντων προσθήκης DNA το οποίο έχει προηγουμένως παρατηρηθεί (Suter και συν., 2010). Μελλοντικές μελέτες που θα στοχεύσουν στη διερεύνηση της σύνθετης αλληλεπίδρασης των γονιδιακών – επιγενετικών - περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων θα μπορούσε να βοηθήσουν στην κατανόηση των πολυπαραγοντικών αιτιών κοινών ανεπιθύμητων εκβάσεων στην εγκυμοσύνη και να προσδιορισθούν πληθυσμοί υψηλού κινδύνου.

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει γνωστό ότι η νικοτίνη δρα στους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης που βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ότι αυτή η δράση ευθύνεται για την φυσική εξάρτηση που προκαλεί η χρήση της. Οι υποδοχείς έχουν εντοπισθεί στο μεσοφλοιολιμπικό ντοπαμινεργικό σύστημα, που αποτελεί κοινό υπόστρωμα δράσης πολλών φαρμάκων που προκαλούν εθισμό (Berger και συν., 1998). Κλινικά και προκλινικά δεδομένα συνηγορούν με την υπόθεση ότι το τσιγάρο και οι λοιπές ουσίες εξάρτησης δρουν ως «τερατογόνα συμπεριφοράς», δηλαδή ως παράγοντες που μπορούν να αλλοιώσουν την ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου και την μεταγενέστερη λειτουργία του. Επιπροσθέτως, το τσιγάρο περιέχει μεγάλο αριθμό δυνητικά τοξικών ουσιών. Παρότι οι περισσότερες θεωρίες για την βλαπτική του επίδραση στο κύημα έχουν εστιαστεί κυρίως στην αγγειοσυσπαστική δράση της νικοτίνης και στην υποξία που προκαλείται, είτε από αυτήν είτε από το μονοξείδιο του άνθρακα, δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί η πιθανότητα άμεσης τοξικής δράσης του καπνού του τσιγάρου στο κυτταρικό επίπεδο του εμβρύου (Ginzel και συν., 2007).

Η νικοτίνη επιτείνει τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών στους ενήλικες, αλλά απευαισθητοποιεί αυτές τις λειτουργίες στα προγεννητικά εκτεθειμένα βρέφη και παιδιά. Στους ενήλικες, η νικοτίνη επηρεάζει άμεσα το κεντρικό νευρικό σύστημα διεγείροντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα να απελευθερώσει επινεφρίνη από τον φλοιό των επινεφριδίων (Chen και συν., 2005). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της δράσης της επί του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (nAChR), και οδηγεί σε μία αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού. Οι συχνές μικρές δόσεις νικοτίνης προκαλούν εγρήγορση και υπερδιέγερση, ενώ η παρατεταμένη έκθεση έχει κατασταλτική δράση, μειώνει το άγχος, και προκαλεί ευφορία. Οι νευροδιαβιβαστές επηρεάζονται από την έκθεση στη νικοτίνη κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Σε μελέτες ζώων, η έκθεση στη νικοτίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης και τη λειτουργία της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο που μπορεί οι ουσίες αυτές να εξασκούν σημαντικό έλεγχο στη δραστηριότητα και την παρορμητική συμπεριφορά. Σε μελέτες παιδιών με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD), το παρεκκλίνον επίκεντρο φαίνεται να εντοπίζεται στην υποφλοιώδη πορεία του εγκεφάλου που είναι συνήθως πλούσια σε ντοπαμίνη και νορεπινεφρίνη (Neuman και συν., 2007· Thapar και συν., 2003). Ο μετωπιαίος φλοιός του εγκεφάλου είναι σημαντικός στη ρύθμιση του ελέγχου των παρορμήσεων, των εκτελεστικών λειτουργιών, καθώς και τη διαφοροποίηση των οδών επιβράβευσης (Blood-Siegfried και συν., 2012). Παιδιά με βλάβες στο μετωπιαίο λοβό παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα αγνοεί τις περιβαλλοντικές και την καταστολή των εισροών-εισαγωγών.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην έρευνα του ανθρώπινου γονιδιώματος, η φαρμακογενετική, η γενετική ιατρική, και ο εξελισσόμενος τομέας της επιγενετικής έχουν προαγάγει την κατανόηση μας για τις αλληλεπιδράσεις του κληρονομικού γονιδιώματος και της δομή της χρωματίνης στις αιτιοπαθογενετικές οδούς που σχετίζονται με την ανάπτυξη ποικιλιών ασθενειών στον άνθρωπο. Η έννοια των επιγενετικών μηχανισμών οι οποίοι παρέχουν «μνήμη» της προηγούμενης μεταγραφικής ενεργοποίησης έχει επίσης προταθεί. Η υπόθεση της αναπτυξιακής προέλευσης της νόσου των ενηλίκων στηρίζεται σε αυτές τις παρατηρήσεις, σύμφωνα με την οποία η ενδομήτρια εμβρυική έκθεση μπορεί να προκαλέσει μια επιγενετική αλλαγή στο έμβρυο, η οποία μπορεί ακολούθως να εκδηλωθεί στην ενήλικη ζωή, ως αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης νόσου. Οι αλλαγές στα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA συγκεκριμένων γονιδίων που αποδίδονται στο περιβάλλον της κύησης αναδύονται στην πρόσφατη βιβλιογραφία (Poron και συν., 2012). Σε αναλύσεις που βασίζονται σε ανθρώπινο πληθυσμό, στοχοποιημένο γονιδιακό προφίλ μεθυλίωσης σε γνωστές διαφοροποιημένες μεθυλιωμένες περιοχές περιφερικών μονοπυρήνων κυττάρων σε ενηλίκους που είχαν εκτεθεί ενδομήτρια, σε περιορισμό των θερμίδων κατά τη διάρκεια της Ολλανδικής Πείνας του Χειμώνα, έδειξε αποκλίνουσα μεθυλίωση στην αποτυπωμένη IGF2 περιοχή. Σε ζωικά μοντέλα, οι μεταβολές στα πρότυπα μεθυλίωσης λόγω της έκθεσης κατά την ενδομήτρια ζωή σε πρωτεϊνική ένδεια λόγω περιορισμού των χορηγούμενων πρωτεϊνών στις μητέρες μπορεί να βρεθούν ακόμη και στην F2 γενεά. Τα πρώτα στοιχεία ότι το μητρικό κάπνισμα αλλοιώνει τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA στον ανθρώπινο πλακούντα έχουν πρόσφατα δημοσιευτεί (Anath και συν., 1999). Οι μελέτες έχουν συμπεράνει τα ακόλουθα: Πρώτον, τα προηγούμενα δεδομένα μας δείχνουν ότι το εμβρυϊκό γονίδιο μεταβολισμού (GSTT1), το οποίο είναι ενσωματωμένο στην απέκκριση των αντιδραστικών ενδιαμέσων αρωματικών υδρογονανθράκων τροποποιεί ειδικά την ανάπτυξη του εμβρύου, σε απάντηση στην ενδομήτρια έκθεση στον καπνό. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι μεταβολίτες του καπνού του τσιγάρου να φθάνουν το έμβρυο και να επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου. Δεύτερον, τα τρέχοντα δεδομένα δείχνουν τη συμμετοχή επιγενετικών μηχανισμών για αυξημένη έκφραση της πλακουντιακής CYP1A1 και την επακόλουθη συσσώρευση προϊόντων προσθήκης DNA το οποίο έχει προηγουμένως παρατηρηθεί (Suter και συν., 2010). Μελλοντικές μελέτες που θα στοχεύσουν στη διερεύνηση της σύνθετης αλληλεπίδρασης των γονιδιακών – επιγενετικών - περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων θα μπορούσε να βοηθήσουν στην κατανόηση των πολυπαραγοντικών αιτιών κοινών ανεπιθύμητων εκβάσεων στην εγκυμοσύνη και να προσδιορισθούν πληθυσμοί υψηλού κινδύνου.

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει ένα μεγάλο αριθμό χημικών ουσιών, μερικές από τις οποίες είναι ψυχοδραστικές (Rose, 2006). Η νικοτίνη είναι ο κύριος ψυχοτρόπος παράγοντας στον καπνό και

ο εθισμός στην νικοτίνη εξαρτάται από την αλληλεπίδραση αυτού του αλκαλοειδές του καπνού με τους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης (nAChRs). Η νικοτίνη δεσμευόμενη στους nAChRs μιμείται την επίδραση της ακετυλοχολίνης (Ginzel και συν., 2007) και, ως εκ τούτου, δρα ως χολινεργικό διεγερτικό. Η νικοτίνη στον καπνό του τσιγάρου διαπερνά εύκολα τον πλακούντα και φθάνει στους εμβρυϊκή ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη προκαλεί αύξηση των υποδοχέων nAChRs που ακολουθείται από χολινεργική υποδραστικότητα κατά τη διάρκεια της απόσυρσης από το κάπνισμα (Abreu-Vilaca και συν., 2004), αποπτωτικό θάνατο των κυττάρων σε αδιαφοροποίητα κύτταρα του ιππόκαμπου (Berger και συν., 1998), μονιμες δομικές ανωμαλίες κατά την εφηβεία στον ιππόκαμπο και στον σωματοαισθητικό φλοιό (Roy και συν., 2002), μόνιμη αλλαγή στην συναπτογένεση και τη συναπτική λειτουργία (Slotkin και συν., 2007), και μεταβολή της νευροαναπτυξιακής τροχιάς (Slotkin, 2008).

Επίσης, η προγεννητική έκθεση πειραματόζωων στη νικοτίνη προκαλεί μεταγεννητικά δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος (Fung & Lan, 1989· Munecka και συν., 1999). Η ανισορροπία της ντοπαμίνης εμπλέκεται σε κρίσιμο βαθμό στην νευροβιολογία της σχιζοφρένειας. Μελέτες απεικόνισης, με τη χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET), παρέχουν συγκλίνουσες ενδείξεις αυξημένης προσυναπτικής σύνθεσης ντοπαμίνης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (McGowan και συν., 2004· Kumakura και συν., 2007· Nozaki και συν., 2009). Αντιστρόφως, μελέτες με PET για τη διερεύνηση των μετασυναπτικών υποδοχέων D2 βρήκαν μειωμένη συγκέντρωση αυτών των υποδοχέων, κυρίως στο θάλαμο, αλλά και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, όπως η αμυγδαλή, η έλικα και ο κροταφικός φλοιός (Talvik και συν., 2003· Buchsbaum και συν., 2006).

Σε μοριακό επίπεδο, σε έφηβους αρουραίους που είχαν προγεννητικά εκτεθεί σε νικοτίνη βρέθηκε, η έκφραση των υπομονάδων $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, και $\beta 4$ των nAChRs μειώθηκε στην κοιλιακή καλυπτική περιοχή, ενώ το $\alpha 3$ mRNA αυξήθηκε στον επικλινή πυρήνα (Chen και συν., 2005). Μακροχρόνιες αλλαγές σε διάφορα μόρια προσκόλλησης κυττάρων που επηρεάζουν ποικίλα συστήματα νευροδιαβιβαστών βρέθηκαν σε αρουραίους που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής τους ζωής στη νικοτίνη, υποδεικνύοντας τις μακροχρόνιες επιπτώσεις της ενδομήτριας έκθεσης στη νικοτίνη στην επαναδιοργάνωση των κυτταροσκελετικών οδών (Cao και συν., 2011). Άμεσες μετρήσεις σε εμβρυϊκό ιστό από αποβολές του πρώτου τριμήνου, έδειξαν ότι το μοτίβο έκφρασης υπομονάδων $\alpha 4$ και $\alpha 7$ των nAChRs μεταβλήθηκε στη γέφυρα, τον προμήκη μυελό και την παρεγκεφαλίδα, όταν οι μητέρες κάπνιζαν. Επίσης, το κάπνισμα της μητέρας μετέβαλε διαφορετικά στις ίδιες περιοχές του εγκεφάλου mRNA του μουσκαρινικού υποδοχέα m1-3. Αυτά τα ευρήματα

δείχνουν ότι η εμβρυϊκή έκθεση στον καπνό μειώνει την ανάπτυξη του χολινεργικού συστήματος στον ανθρώπινο εγκέφαλο (Falk και συν., 2005).

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προγεννητική έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες για παρουσίαση σχιζοφρένειας. Για τον προσδιορισμό της οξειδωτικής βλάβης στα λιπίδια, μετρήσανε το σχηματισμό των αντιδραστικών ειδών θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS) και η οξειδωτική βλάβη στις πρωτεΐνες αξιολογήθηκε με τον προσδιορισμό του περιεχομένου των ομάδων καρβονυλίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ποντίκια που εκτίθενται σε καπνό τσιγάρου στην προγεννητική περίοδο παρουσίασαν σημαντική αύξηση της υπεροξείδωσης των λιπιδίων, της οξείδωσης των πρωτεϊνών και της βλάβης του DNA ως ενήλικα (Toledo-Rodriguez και συν., 2010). Οι παρατηρήσεις έδειξαν ότι τα ζώα που υποβλήθηκαν σε μεγάλες δόσεις κεταμίνης παρουσίασαν επίσης αύξηση της υπεροξείδωσης των λιπιδίων και οξείδωσης των πρωτεϊνών σε διαφορετικές δόσεις και δομές.

Τέλος, προτείνεται ότι η έκθεση στο καπνό τσιγάρου κατά την προγεννητική περίοδο έχει επιπτώσεις σε δύο βασικές εγκεφαλικές διεργασίες κατά την ανάπτυξη: στην οξειδοαναγωγική ρύθμιση και στην ακεραιότητα του DNA, που αξιολογήθηκε σε ενήλικες απογόνους. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να οδηγούν σε αρκετές νευροχημικές αλλαγές παρόμοιες με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Γενικά στοιχεία - Σκοπός

Ενώ πολλαπλές μελέτες και μοντέλα έχουν ασχοληθεί με την αιτιοπαθογενετική βάση της σχιζοφρένειας, η συντριπτική πλειοψηφία των ευρημάτων από επιδημιολογικές, κλινικές και νευροπαθολογικές μελέτες δείχνουν ότι νευροαναπτυξιακοί παράγοντες διαδραματίζουν καθοριστικούς ρόλους στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας ή τουλάχιστον στον κίνδυνο για την εκδήλωση της διαταραχής. Υποστηρίζεται το νευροαναπτυξιακό μοντέλο, στο οποίο αναπτυξιακές προσβολές στο τέλος του πρώτου ή στις αρχές του δεύτερου τριμήνου της κύησης οδηγούν στην ενεργοποίηση παθολογικών νευρωνικών κυκλωμάτων κατά τη διάρκεια της εφηβείας ή της πρώτης ενήλικης ζωής, με αποτέλεσμα την εμφάνιση θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων της νόσου. Τα νευροαναπτυξιακά μοντέλα της σχιζοφρένειας που έχουν διατυπωθεί κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες προσδιορίζουν την έναρξη και την πορεία της ανάπτυξης της νόσου και έχουν μεγάλη σημασία στην διερεύνηση αιτιοπαθογενετικών παραγόντων που την προκαλούν. Τα μοντέλα αυτά έχουν μεταβληθεί σημαντικά, σε σχέση με την εξειδίκευση και τα χρονοδιαγράμματα των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, παρόλο που σε μεγάλο βαθμό έχουν επικεντρωθεί στην προγεννητική ανάπτυξη του εγκεφάλου. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει μια εκτεταμένη χρονική περίοδος, με ανώμαλες νευροαναπτυξιακές διαδικασίες, εκτός από τις αλλοιώσεις που έχουν διαπιστωθεί κατά την περίοδο αυτή. Πολλές γνωστικές, κινητικές, και συμπεριφορικές αποκλίσεις έχουν διαπιστωθεί χρόνια πριν από την έναρξη της νόσου, οι οποίες γίνονται πιο εμφανείς στην έναρξή της κατά το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο (Rapoport και συν., 2012).

Οι μαιευτικές επιπλοκές είναι οι πιο εκτεταμένα τεκμηριώμενοι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται για την εκδήλωση της σχιζοφρένειας. Έχουν διατυπωθεί υποθέσεις, οι οποίες υποστηρίζουν την άποψη ότι οι περιγεννητικές επιπλοκές είναι αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης. Ιστορικό επιπλοκών κατά την κύηση και την περιγεννητική περίοδο, αναπτυξιακές ανωμαλίες και προβλήματα στην κοινωνική ανάπτυξη και προσαρμογή είναι κοινό χαρακτηριστικό στα άτομα που αργότερα εκδηλώνουν Σχιζοφρενική διαταραχή (Cannon και συν., 2003· Tsuang και συν., 2001). Διάφορα προνοσηρά χαρακτηριστικά έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για μελλοντική σχιζοφρενική διαταραχή, τα οποία είτε αναπαριστούν αιτιολογικούς παράγοντες είτε αποτελούν λανθάνουσες νευροπαθολογικές εκδηλώσεις της νόσου. Οι προνοσηροί δείκτες επικινδυνότητας για την εκδήλωση της σχιζοφρένειας που έχουν μελετηθεί είναι το οικογενειακό ψυχιατρικό ιστορικό, οι περιγεννητικές και μαιευτικές επιπλοκές, τα ελλείμματα νευροαναπτυξιακά ελλείμματα, ο πρώιμος αποχωρισμός από τη μητέρα, η ιδρυματοποίηση, η πτωχή λειτουργία της

οικογένειας και ορισμένα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, όπως συναισθηματική αστάθεια, άγχος, κοινωνική απόσυρση, παθητικότητα, πτωχές σχέσεις με συνομήλικες, εναντιωματική και επιθετική συμπεριφορά (Mittai και συν., 2008). Η ύπαρξη των παραγόντων αυτών έχει συνδεθεί με βαρύτερη ψυχοπαθολογία και χειρότερη πορεία της διαταραχής. Συνεπώς, η μελέτη για τη διερεύνηση συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου μπορεί να συντελέσει στην οργάνωση παρεμβάσεων που συνδέονται με την πρωτογενή πρόληψη, είτε μέσω εκτίμησης ατόμων που ενδεχομένως είναι ευπαθή, είτε αναγνωρίζοντας και εφαρμόζοντας προστατευτικούς παράγοντες που παρεμποδίζουν την εμφάνιση της σχιζοφρενικής διαταραχής.

Η σχιζοφρένεια έχει μια ισχυρή γενετική συνιστώσα, που πιθανότατα καθορίζεται από πολλαπλά γονίδια, με το καθένα να έχει μικρή επίδραση. Κατανοώντας τους μηχανισμούς με τους οποίους αλληλεπιδρούν μεταξύ τους γονίδια και περιβάλλον οι οποίοι εξηγούν την αιτιολογία της σχιζοφρένειας είναι ένα μεγάλο, αλλά συναρπαστικό έργο που ανοίγει ορίζοντες για μελλοντικές καινοτόμες διαγνωστικές και θεραπευτικές επιλογές, καθώς και για την πρόληψη της νόσου. Η μελέτη της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος προσεγγίζεται στην παρούσα διδακτορική διατριβή δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στους περιγεννητικούς παράγοντες κινδύνου με εκπρόσωπο την προγεννητική έκθεση του εμβρύου στη νικοτίνη. Προστατευτικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αντοχή κατά τη διάρκεια της προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης παραμένουν σχεδόν ανεξερεύνητοι και αποτελούν πεδίο για μελλοντική έρευνα.

Πρόσφατη εκτεταμένη έρευνα έχει επικεντρωθεί στη μελέτη της έναρξης νόσησης από χρόνια νόσο κατά την ενήλικη ζωή στην εμβρυική ζωή, λόγω δυσλειτουργίας επιγενετικού προγραμματισμού μέσω χημικών ουσιών/επιδράσεων ή και μεθυλίωσης του DNA. Η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη έχει επιλεγεί ως μοντέλο περιβαλλοντικού παράγοντα που επιδρά στον εμβρυικό προγραμματισμό και την επιγενετική τροποποίηση του DNA (Suter και συν., 2010).

Το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο πολλές από τις οποίες προέρχονται από την δράση της νικοτίνης που προκαλεί διαταραχή της νευροαναπτυξιακής και συναπτικής λειτουργίας, όπως επίσης και δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο που θα μπορούσαν να οδηγούν σε ευαλωτότητα για την εκδήλωση σχιζοφρένειας. Σύνδεση της ανάπτυξης κατά την εμβρυική ζωή με την ψυχική υγεία αργότερα στη ζωή μπορεί να προκαλέσουν συγκεκριμένοι ειδικοί προγεννητικοί παράγοντες, όπως το αλκοόλ, τοξίνες, ναρκωτικά, η διατροφή, το ψυχοκοινωνικό στρες και η μόλυνση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η υπόθεση αυτής της μελέτης είναι ότι και το κάπνισμα της μητέρας κατά την

εγκυμοσύνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση σχιζοφρένειας αργότερα στη ζωή. Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν πιθανές αλλαγές στην νευροανάπτυξη και στο σημείο ρύθμισης των νευροενδοκρινικών συστημάτων, και υπάρχουν ενδείξεις ότι οι προγεννητικές/περιγεννητικές αντιξοότητες αλληλεπιδρούν με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες μετά τον τοκετό (Wehby και συν., 2004). Κατά τα τελευταία 20 χρόνια, οι ερευνητές έχουν υποθέσει ότι διάφορες αντιξοότητες ή διαφορετικά επιπλοκές κατά την προγεννητική περίοδο προκαλούν σε άλλοτε άλλο βαθμό τον κίνδυνο ανάπτυξης σχιζοφρένειας που εμφανίζεται δεκαετίες αργότερα (Wilcox και συν., 2010).

Η σύγχρονη «νευροαναπτυξιακή υπόθεση» της σχιζοφρένειας αναφέρει ότι αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος μεταβάλλουν τη δομή και τη λειτουργία του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου και με τον τρόπο αυτό συμβάλλουν στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας αργότερα στη ζωή (Murray & Lewis, 1987· Waddington & Youssef, 1987· Weinberger, 1987). Αν κι αυτή η υπόθεση χρησιμοποιείται πλέον ευρέως, οι υποκείμενοι μηχανισμοί με τους οποίους οι περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου οδηγούν στην εκδήλωση σχιζοφρένειας είναι το αντικείμενο της τρέχουσας έρευνας. Η παρούσα διατριβή εστιάζει το ενδιαφέρον της στην προγεννητική έκθεση του εμβρύου στη νικοτίνη μέσα από τη διερεύνηση της συσχέτισης ανάμεσα στο κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη και τη σχιζοφρένεια.

Επειδή η έκθεση του εμβρύου στον καπνό του τσιγάρου έχει επιβλαβή επίδραση στη νευροανάπτυξη και είναι παράγοντας κινδύνου για ποικίλες ψυχιατρικές διαταραχές, η μελέτη αυτή έχει ως στόχο να διερευνήσει κατά πόσον η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας μετέπειτα στη ζωή του ατόμου, καθώς επίσης και αν αυτή επηρεάζει την φαινοτυπική έκφραση της διαταραχής. Η σύγκριση των θετικών/αρνητικών συμπτωμάτων μεταξύ σχιζοφρενικών ασθενών εκτεθειμένων προγεννητικά στον καπνό του τσιγάρου και ασθενών μη εκτεθειμένων, παρακινήθηκε από την υπάρχουσα φαινοτυπική ετερογένεια της διαταραχής και την πιθανή σύνδεσή της με περιβαλλοντικούς παράγοντες (Wilcox και συν., 2010· Harris και συν., 2009). Έλεγχος της βιβλιογραφίας έδειξε ότι δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν την επίδραση της προγεννητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου και την εκδήλωση σχιζοφρένειας στην πρώιμη ενήλικη ζωή.

Τα ερευνητικά ερωτήματα που αποτελούν και τους στόχους της διατριβής είναι (1) κατά πόσο η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου επιφέρει αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση σχιζοφρένειας, (2) η σύγκριση των θετικών/αρνητικών συμπτωμάτων μεταξύ ασθενών εκτεθειμένων

και μη εκτεθειμένων προγεννητικά στον καπνό του τσιγάρου, (3) η συχνότητα παρανοϊκών και μη παρανοϊκών υποτύπων σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς με σχιζοφρένεια που είχαν εκτεθεί προγεννητικά στον καπνό του τσιγάρου, (4) η συσχέτιση της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου κατά την ενδομήτρια ζωή με το φύλο και την ηλικία έναρξης της νόσου.

2. Υλικό και Μέθοδος

2.1 Μελέτη πληθυσμού

Συνολικά μελετήθηκαν 212 ασθενείς πάσχοντες από σχιζοφρένεια που παρακολουθούνταν στο Τμήμα Ψυχιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, κατά τα έτη 2002-2008. Από τους ασθενείς, 155 ήταν νοσηλευόμενοι στην Ψυχιατρική Κλινική και 57 είχαν παρακολουθήσει στα Εξωτερικά Ιατρεία. Ως προς το φύλο, 128 ήταν άντρες, και 84 γυναίκες. Περιορισμοί για εισαγωγή στη μελέτη ήταν οι ασθενείς που συμμετείχαν να είναι έλληνες, με ηλικία μικρότερη των 30 ετών, να έχουν δεχθεί να συμμετάσχουν και οι γονείς τους να είναι διαθέσιμοι για συνέντευξη. Ασθενείς των οποίων οι γονείς δεν ζούσαν ή δεν ήταν σε θέση να δώσουν λεπτομερές ιστορικό αποκλείονται από τη μελέτη. Επιπλέον, 212 φυσιολογικά άτομα, αντίστοιχου φύλου, ηλικίας, μορφωτικού επιπέδου και τύπου κατοικίας χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Η ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε για να συγκρίνει τη συχνότητα του μητρικού και πατρικού καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής των ασθενών με σχιζοφρένεια, με εκείνη των γονέων της ομάδας ελέγχου. Συγκρίσεις όσον αφορά τη σχετική συχνότητα των υποτύπων σχιζοφρένειας διεξήχθησαν μεταξύ των ασθενών των οποίων οι μητέρες κι οι πατέρες κάπνιζαν και δεν κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν για διευκόλυνση της μελέτης σε ομάδες ανάλογα με τον υπότυπο της διαταραχής, σε παρανοϊκό και μη παρανοϊκό, όπως επίσης σε θετικό και αρνητικό τύπο σχιζοφρένειας, και ως προς το αν κάπνιζε μόνο η μητέρα, μόνο ο πατέρας ή και οι δύο γονείς κατά την εγκυμοσύνη. Επιπρόσθετα κριτήρια αποκλεισμού τόσο για τους ασθενείς όσο και τους μάρτυρες ήταν η παρουσία νοητικής υστέρησης και η χρήση από την μητέρα παράνομων ναρκωτικών ουσιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς επίσης για τους μάρτυρες η νόσηση από σχιζοφρένεια. Οι κοινωνικο-δημογραφικές μεταβλητές των ασθενών και των μαρτύρων απαριθμούνται στο Πίνακα 4. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ρίου Πατρών, και δόθηκε γραπτή συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης.

Πίνακας 4

Κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά από 212 ασθενείς με σχιζοφρένεια και 212 άτομα ομάδας ελέγχου του πληθυσμού (μάρτυρες).

Χαρακτηριστικά	Ασθενείς	Μάρτυρες
Άνδρες ^α	128	128
Ηλικία, σε έτη ^β	24.0±4.9	24.0±4.1
Καπνίστριες Μητέρες	25.9±4.0	26.7±3.9
Μη Καπνίστριες Μητέρες	26.1±4.3	26.2±4.2
Κάπνισμα Μητέρας ^α	92	46
Κάπνισμα Πατέρα ^α	157	124
Εκπαίδευση, σε έτη ^β	11.4±2.9	11.4±2.8
Μητρική ηλικία ^γ , σε έτη ^β	26.0±4.2	26.3±4.2
Πατρική ηλικία ^γ , σε έτη ^β	31.4±4.6	31.8±4.5
Διαμονή ^α		
Αστικές/Ημιαστικές	162	162
Αγροτικές περιοχές	50	50
Οικογενειακό Ιστορικό ^{α,δ}	116	17
Μαιευτικές Επιπλοκές ^α	55	32

α αριθμός ατόμων, β Μέση τιμή ± SD, γ Τη στιγμή γέννησης ασθενών/μαρτύρων, δ Πρώτου και δεύτερου βαθμού συγγενής με σχιζοφρένεια

2.2 Διαδικασίες μεθοδολογικές

Η διαγνωστική αξιολόγηση των ασθενών έγινε προοπτικά και το γονεϊκό κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη αναδρομικά. Καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία, έγινε πλήρης ψυχιατρική εκτίμηση, και λήψη περιγεννητικού, αναπτυξιακού και οικογενειακού ιστορικού. Όλοι οι ασθενείς, οι μάρτυρες και οι γονείς τους υπεβλήθησαν σε μια ημιδομημένη συνέντευξη, στο πρωτόκολλο ασθενών και μαρτύρων που φαίνεται στον πίνακα 5, η οποία διερευνούσε την ηλικία, τον τόπο διαμονής (αστική, ημιαστική, αγροτική), το μορφωτικό επίπεδο, την χρήση καπνού και την οικογενειακή κατάσταση των γονέων. Εξετάστηκαν επίσης ασθενείς και μάρτυρες ως προς την κατανάλωση καφέ, τη χρήση παράνομων ουσιών, τη χρήση αλκοόλης και την ύπαρξη ή όχι προηγούμενης αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

Οι διαγνώσεις ήταν σύμφωνα με το DSM-IV, Text Revision (American Psychiatric Association, 2000), με την εφαρμογή της δομημένης κλινικής συνέντευξης του DSM-IV Patient Edition για τις διαταραχές του Άξονα I (First και συν., 1995). Για την επικύρωση των διαγνώσεων, 72 τυχαία επιλεγμένοι ασθενείς με σχιζοφρένεια και 39 με διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές επανεξετάστηκαν από ψυχίατρο του Νοσοκομείου, ο οποίος δε γνώριζε τις διαγνώσεις του πρώτου αξιολογητή. Επίσης, εντός 5 ημερών από την έναρξη του ψυχωτικού επεισοδίου, η ψυχοπαθολογία και η βαρύτητα των συμπτωμάτων αξιολογήθηκαν με τη δομημένη κλινική συνέντευξη Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS) (Key και συν., 1987), όπως προσαρμόστηκε για τον ελληνικό πληθυσμό από τούς Λύκουρας και συν., (1994). Η ηλικία κατά την εμφάνιση της ψύχωσης προσδιορίστηκε με βάση την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων της ενεργής φάσης. Το κάπνισμα των γονέων ερευνήθηκε με συνεντεύξεις και των δύο γονέων ξεχωριστά, χρησιμοποιώντας ημιδομημένο ερωτηματολόγιο. Όλοι όσοι χαρακτηρίστηκαν ως καπνιστές κάπνιζαν σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η κατανάλωση αλκοόλ και η χρήση παράνομων ναρκωτικών από τους ασθενείς και τους γονείς τους καταγράφηκαν. Καμία από τις συμμετέχουσες μητέρες δεν παραδέχθηκε χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θετικό οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας θεωρήθηκε όταν συγγενής πρώτου ή δεύτερου βαθμού είχε νοσοκομειακή διάγνωση σχιζοφρένειας.

Συμπληρώθηκαν αναλυτικά το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό μαζί με το ιστορικό στρεσογόνων καταστάσεων παλαιών και πρόσφατων για όλους τους ασθενείς και τα άτομα της ομάδας ελέγχου (μάρτυρες) με τη μέθοδο της ανάκλησης του ιστορικού από διαφορετικά μέλη της οικογένειας και την αναζήτηση αρχείων παλιών ιστορικών, όπου χρειαζόταν,

Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν είναι το πρωτόκολλο ασθενούς και μάρτυρα (Πίνακας 5), το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό, οι πληροφορίες των συνθηκών εγκυμοσύνης, τοκετού και πρώτων ημερών ζωής (πληροφορίες της περιγεννητικής περιόδου: Πίνακας 6), η λήψη αναπτυξιακού ιστορικού, το ειδικό ερωτηματολόγιο εκτίμησης της συνήθειας καπνίσματος του ασθενούς, του πατέρα και της μητέρας (Πίνακας 7), η Κλίμακα Περιγεννητικών Επιπλοκών Lewis-Murray (Πίνακας 8) και η Δομημένη Διαγνωστική Συνέντευξη βασισμένη στο διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο της SCID-I, η Κλίμακα Αρνητικού-Θετικού Συνδρόμου PANSS (Πίνακας 9). Στο Πίνακα 7, αναγράφεται το ερωτηματολόγιο που αφορά όχι μόνο το κάπνισμα, αλλά και τη χρήση αλκοόλ και παράνομων χημικών ουσιών.

Το οικογενειακό ιστορικό περιλάμβανε αναλυτικές πληροφορίες για την μητέρα, τον πατέρα και τα αδέρφια, τις σωματικές και ψυχολογικές παθήσεις στην οικογένεια (φύση νόσου, ηλικία εμφάνισης, διάρκεια, θεραπεία).

Το ατομικό ιστορικό περιείχε πληροφορίες της περιγεννητικής περιόδου, το αναπτυξιακό ιστορικό, πληροφορίες χρήσης καπνού, αλκοόλης και ουσιών από γονείς, ασθενείς και υγιείς μάρτυρες. Οι πληροφορίες περιγεννητικής περιόδου περιλαμβάνουν δεδομένα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 6, όπως τα ατομικά χαρακτηριστικά της μητέρας, η μέθοδος συλλογής ιστορικού (πληροφορίες ανάκλησης από τη μητέρα, αναφορές από άλλα μέλη της οικογένειας, μαιευτικό ιστορικό από αρχείο), τη χρήση καπνού από τη μητέρα πριν ή κατά την κύηση και μετά την κύηση (κάπνισμα ως προς τη ποσότητα και τη συχνότητα, τη χρήση αλκοόλης και ουσιών, τις αρρώστιες κατά την εγκυμοσύνη (πυρετός-αναιμία), τη διατροφή της μητέρας, τη διάθεση της μητέρας, τους στρεσογόνους παράγοντες κατά το 1^ο, 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης, όπως επίσης και τις συνθήκες τοκετού, δηλαδή την εβδομάδα γέννησης (διάρκεια εγκυμοσύνης με ακριβή ημερομηνία), τη διάρκεια τοκετού (σε ώρες, αν ήταν οξύς ή είχε μεγάλη διάρκεια), και τον τρόπο τοκετού (αν ήταν εργώδης, αν χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία, αν έγινε καισαρική τομή, αν υπήρχε πρόωρη αποκόλληση πλακούντα, η ανώμαλη προβολή εμβρύου).

Επίσης χρησιμοποιήθηκε ο κατάλογος αξιολόγησης των 15 περιγεννητικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού (Lewis και συν., 1989), που ονομάζονται συνολικά μαιευτικές επιπλοκές (OCs) και παρουσιάζονται στον πίνακα 8 που παρουσιάζει την Κλίμακα Περιγεννητικών Επιπλοκών Lewis-Murray.

Πίνακας 5

Πρωτόκολλο ασθενών και μαρτύρων

Δημογραφικά στοιχεία			
Φύλο			
Ηλικία			
Ημ/νία γέννησης			
Τόπος γέννησης	1. Αστικός	2. Ημιαστικός	3.
Αγροτικός			
Τόπος διαμονής	1. Αστικός	2. Ημιαστικός	3.
Αγροτικός			
Οικογενειακή κατάσταση 1. Άγαμος 2. Έγγαμος 3. Διαζευγμένος 4. Χήρος			
Αριθμός παιδιών			
Στρατιωτικές υποχρεώσεις			
Εκπαιδευτικό ιστορικό – έτη σπουδών			
Επαγγελματικό ιστορικό			
Ηλικία 1ου επεισοδίου			
Ηλικία έναρξης			
Αριθμός νοσηλειών/υποτροπών			
Τρέχουσα νοσηλεία	1. Ακούσια	2. Εκούσια	

Πίνακας 6

Πληροφορίες περιγεννητικής περιόδου

Α. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΚΥΗΣΕΩΝ

Αποβολές (αριθμός, αιτία)

Τοκετοί (βάρος γέννησης, τρόπος, επιπλοκές)

Νεογνικοί θάνατοι

ΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Επιθυμητή

Ανεπιθύμητη

ΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

ΧΡΗΣΗ

ΚΑΠΝΟΥ

ΑΛΚΟΟΛ

ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Α' Τρίμηνο

Β' Τρίμηνο

Γ' Τρίμηνο

- Πριν την κύηση
- Κατά την κύηση
- Μετά την κύηση
- Κατά τον θηλασμό

ΑΡΡΩΣΤΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ (διευκρινίζουμε ποιο τρίμηνο συνέβη)

- Μη ειδικές ενδείξεις λοίμωξης (πυρετός, ρινική συμφόρηση, βήχας κ.α.)
- Ιογενής λοίμωξη
- Επιδημικές ιώσεις-γρίπη - Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
- Υπέρταση -Σακχαρώδης διαβήτης – Τραυματισμοί

ΔΙΑΘΕΣΗ ΜΗΤΕΡΑΣ ΣΤΡΕΣΣΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**Β. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΤΟΚΕΤΟΥ**

ΤΟΠΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ (κλινική ιδιωτική, νοσοκομείο, σπίτι, αλλού) ΤΡΟΠΟΣ

ΤΟΚΕΤΟΥ (φυσιολογικό τοκετό, καισαρική τομή, άλλα)

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΚΕΤΟΥ (ώρες)

ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ (ακριβής ημερομηνία)

Γ. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ

Βάρος γέννησης

Έκλαψε αμέσως

Κυάνωση

Ίκτερος

Θηλασμός (διάρκεια, προβλήματα)

Λοιμώξεις-Τραυματισμοί

Πίνακας 7

Ερωτηματολόγιο χρήσης καπνού, χρήσης αλκοόλης και ουσιών

Ηλικία έναρξης:

Συνθήκες έναρξης:

Τωρινή ημερήσια ποσότητα:

Χρονική ημερήσια κατανομή:

Είδος καπνού:

Λόγος χρήσεως καπνού:

Σκέψεις σχετικές με χρήση καπνού:

Αίσθημα ανάγκης σε έλλειψη: 1) όχι 2) όχι πειστική 3) ιδιαίτερα πειστική

Χρήστης καφέ: ναι όχι

ΝΙΚΟΤΙΝΗ (στέρηση)

Όταν σας έλειψαν τσιγάρα είχατε αισθανθεί κάποια από τα παρακάτω συμπτώματα?

(1) Έντονη επιθυμία για νικοτίνη (τσιγάρα)

(2) Ευερεθιστότητα, εκνευρισμό, ή θυμό

(3) Άγχος

(4) Δυσκολία συγκέντρωσης

(5) Ανησυχία

(6) Επιβράνδυση του καρδιακού ρυθμού

(7) Αυξημένη όρεξη ή αύξηση του σωματικού βάρους

Πίνακας 8

Κλίμακα Περιγεννητικών Επιπλοκών Lewis-Murray

ΣΑΦΗΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗ	ΑΜΦΙΒΟΛΗ ΕΠΙΠΛΟΚΗ
Πριν τον τοκετό	
Ερυθρά ή Σύφιλη	
Ασυμβατότητα Rhesus	
Προεκλαμψία: σοβαρή ή σε βαθμό που οδηγεί σε πρόωρο τοκετό ή νοσηλεία	Προεκλαμψία ΜΠΑ
Προ του τοκετού αιμορραγία ή επαπειλούμενη αποβολή	
Κατά τον τοκετό	
Πρόωρη ρήξη μεμβρανών > 24h	
Τοκετός διάρκειας >36h ή <3h	Τοκετός > 24h ή ‘‘μακράς διάρκειας’’, ‘‘δύσκολος’’, ‘‘επισπευόμενος’’ ΜΠΑ
Τομή κύηση, επιλεγμένη	Λίδυμη Κύηση ΜΠΑ
Πτώση ομφάλιου λώρου	Ομφάλιος λώρος μπερδεμένος ή τυλιγμένος γύρω από το λαιμό
Ηλικία γέννησης <37 weeks ή >24 weeks	Προωρότητα / Υπερωριμότητα ΜΠΑ
Καισαρική τομή, επιλεγμένη ή επείγουσα	Καισαρική τομή ΜΠΑ
Ισχιακή ή ανώμαλη προβολή	
Τοκετός υψηλός ή ‘‘δύσκολος’’ με λαβίδες	Τοκετός με λαβίδες ή άλλο εργαλείο ΜΠΑ
Βάρος γέννησης <2000g	<2500g ή ‘‘μικρό’’ ΜΠΑ
Θερμοκοιτίδα >4weeks	Θερμοκοιτίδα αναζωογόνησης/ ‘‘κυάνωση’’ ΜΠΑ
Εμφανής φυσική ανωμαλία	

 Βαθμολόγηση: σαφής =2, αμφίβολη=1, απών = 0, ακατάλληλες πληροφορίες =9

Πίνακας 9
Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS)

Θετική Κλίμακα

- Θ1 Παραληρητικές Ιδέες
- Θ2 Εννοιολογική Αποδιοργάνωση
- Θ3 Ψευδαισθητική Συμπεριφορά
- Θ4 Διέγερση
- Θ5 Ιδέες Μεγαλείου
- Θ6 Καχυποψία/Ιδέες Δίωξης
- Θ7 Εχθρότητα

Αρνητική Κλίμακα

- A1 Αμβλύ Συναίσθημα
- A2 Συναισθηματική Απόσυρση
- A3 Πτωχή (Συναισθηματική) Σχέση
- A4 Παθητική/Απαθής Κοινωνική Απόσυρση
- A5 Δυσκολία στην Αφηρημένη Σκέψη
- A6 Έλλειψη Αυθορμητισμού και Ροής στη Συνομιλία
- A7 Στερεότυπη Σκέψη

Κλίμακα Γενικής Ψυχοπαθολογίας

- Γ1 Σωματική Ενασχόληση
 - Γ2 Άγχος
 - Γ3 Αισθήματα Ενοχής
 - Γ4 Ψυχική Τάση
 - Γ5 Ιδιοτροπισμοί (Μαννερισμοί) και λήψη Παράξενων Στάσεων
 - Γ6 Κατάθλιψη
 - Γ7 Κινητική Επιβράδυνση
 - Γ8 Έλλειψη Συνεργασίας
 - Γ9 Ασύνηθες Περιεχόμενο Σκέψης
 - Γ10 Διαταραχή Προσανατολισμού
 - Γ11 Διαταραχή Προσοχής
 - Γ12 Έλλειψη Κρίσης και Εναισθησίας
 - Γ13 Διαταραχή της Βούλησης
 - Γ14 Διαταραχή Ελέγχου των Παρορμήσεων
 - Γ15 Ενασχόληση
 - Γ16 Ενεργητική Κοινωνική Αποφυγή
-

2.3 Στατιστική ανάλυση

Η αξιοπιστία της διάγνωσης της σχιζοφρένειας ελέγχθηκε με τη μεθοδολογία του μη σταθμισμένο κ για δύο βαθμολογητές. Για την ανίχνευση των μεταβλητών που έχουν σημαντική μοναδική συνεισφορά στην πρόβλεψη για την ανάπτυξη σχιζοφρένειας εφαρμόστηκε η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (LRA). Ως δυνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (οχι / ναι) ελέγχθηκαν: το κάπνισμα της μητέρας και του πατέρα κατά την εγκυμοσύνη, η κατανάλωση αλκοόλης της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας, η χρήση αλκοόλης και παράνομων ναρκωτικών ουσιών από τον ασθενή, καθώς και οι μαιευτικές επιπλοκές. Το φύλο, η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και ο τόπος κατοικίας των ασθενών δεν ελέγχθηκαν στο στατιστικό μοντέλο, διότι υπήρχε αντιστοιχία ασθενών και μαρτύρων για τις παραμέτρους αυτές. Προσδιορισμός των μεταβλητών που έχουν σημαντική μοναδική συνεισφορά στην πρόβλεψη της σοβαρότητας/βαρύτητας των θετικών/αρνητικών συμπτωμάτων έγινε με την εφαρμογή δύο μοντέλων ανάλυσης πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (MLRA), με εξαρτημένες μεταβλητές έκβασης τα αρνητικά ή θετικά αποτελέσματα της κλίμακας PANSS. Πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες ήταν: το φύλο των ασθενών, το μορφωτικό επίπεδο, η χρήση αλκοόλης και παράνομων ναρκωτικών ουσιών, η ηλικία έναρξης της σχιζοφρένειας, η διάρκεια της ασθένειας, ο τόπος διαμονής, ο αριθμός των ψυχωτικών επεισόδων, η περίθαλψη (εξωτερικά ιατρεία/νοσοκομειακή), το οικογενειακό ιστορικό της σχιζοφρένειας, οι περιγεννητικές επιπλοκές, η μητρική κατανάλωση αλκοόλης, το γονεϊκό κάπνισμα, το μορφωτικό επίπεδο και η ηλικία των γονέων κατά τη γέννηση του ασθενούς. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο 0,05. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του SPSS, έκδοση 17 (Σικάγο, Ιλλινόις).

3.Αποτελέσματα

3.1. Επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των εκτιμητών και χαρακτηριστικά του δείγματος

Η συμφωνία μεταξύ των αξιολογητών για τη διάγνωση της σχιζοφρένειας ήταν πολύ σημαντική. Υπήρξε διαφωνία σε 3 περιπτώσεις ($\kappa = 0.950$, $p < 0,0001$). Οι κοινωνικο-δημογραφικές μεταβλητές των ασθενών και των μαρτύρων απαριθμούνται στο Πίνακα 4. Το στάδιο και η διάρκεια της νόσου, η ηλικία εκδήλωσης της, η βαθμολογία PANSS των ασθενών, και η χρήση αλκοόλης και ουσιών σε απογόνους μητέρων που κάπνιζαν και δεν κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη παρατίθενται στον Πίνακα 10.

3.2. Κάπνισμα των γονέων και σχιζοφρένεια

Από τις 212 μητέρες των ασθενών με σχιζοφρένεια, 92 μητέρες (43,4%) παραδέχθηκε ότι κάπνιζε κατά την εγκυμοσύνη, ενώ από την ομάδα ελέγχου, 46 μητέρες (21,7%) ανέφεραν ότι κάπνιζαν. Έτσι, η συχνότητα του καπνίσματος στις μητέρες των ασθενών ήταν κατά 2-φορές μεγαλύτερη από εκείνη των μαρτύρων. Μεταξύ των πατέρων των ασθενών και των μαρτύρων, 157 πατέρες (74,1%) και 124 (58,7%) κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη της μητέρας, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η συχνότητα του καπνίσματος στους πατέρες των ασθενών ήταν κατά 1,3 φορές μεγαλύτερη από εκείνη των μαρτύρων. Ωστόσο, σε 77 πατέρες των ασθενών και σε 34 πατέρες των μαρτύρων, οι σύζυγοί τους μητέρες επίσης κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη μόνο μη καπνιστές πατέρες των οποίων οι σύζυγοι ήταν επίσης μη καπνιστριες, η συχνότητα του καπνίσματος ήταν κατά 0,9 φορές μικρότερη στους πατέρες των ασθενών από ότι στους μάρτυρες.

3.3 Μεταβλητές πρόβλεψης της σχιζοφρένειας

Η λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης για την ανίχνευση των μεταβλητών με σημαντική μοναδική συνεισφορά στην πρόβλεψη της ανάπτυξης σχιζοφρένειας αποκάλυψε ένα στατιστικά σημαντικό μοντέλο παλινδρόμησης, $\chi^2 (7, N = 424) = 148.51$, $p < 0.001$. Οι μεταβλητές που αυξάνουν τον κίνδυνο σχιζοφρένειας ήταν το κάπνισμα της μητέρας, η χρήση παράνομων ναρκωτικών ουσιών των ασθενών, και το οικογενειακό ιστορικό της σχιζοφρένειας. Το κάπνισμα του πατέρα απέτυχε να φθάσει το επίπεδο σημαντικότητας. Όταν οι μαιευτικές επιπλοκές εξετάστηκαν ως μοναδικός προβλεπτικός δείκτης για την εκδήλωση της σχιζοφρένειας, διαπιστώθηκε σημαντική συμβολή του παράγοντα αυτού,

OR = 2,15, 95% CI = 1.12 - 4.13, $p = 0.02$. Ωστόσο, όταν οι μαιευτικές επιπλοκές εισήχθησαν στο μοντέλο παλινδρόμησης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μοναδική συμβολή (Πίνακας 11).

Πίνακας 10

Χαρακτηριστικά της νόσου, προγεννητική και μεταγεννητική έκθεση στην αλκοόλη και στη χρήση παράνομων ουσιών στους απογόνους των μητέρων που κάπνιζαν και δεν κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Παράμετροι	Μητέρες που κάπνιζαν	Μητέρες που δεν κάπνιζαν
Ψυχωτικό Επεισόδιο (n)		
Πρώτο	80 (87.0 %)	105 (87.5 %)
Δεύτερο	2 (2.2 %)	7 (5.8 %)
Τρίτο	10 (10.9 %)	8 (6.6 %)
Ηλικία κτά την έναρξη της νόσου (σε έτη)	19.0 $\pm$ 3.5	19.3 $\pm$ 4.0
Διάρκεια ασθένειας (σε έτη)	5.3 $\pm$ 2.9	4.5 $\pm$ 2.9
Σκορ PANSS, νοσηλευόμενοι ασθενείς		
Θετικό	26.8 $\pm$ 5.9	27.7 $\pm$ 6.0
Αρνητικό	28.0 $\pm$ 6.6	24.9 $\pm$ 5.5
Σκορ PANSS, εξωτερικοί ασθενείς		
Θετικό	27.6 $\pm$ 5.1	27.8 $\pm$ 4.7
Αρνητικό	28.6 $\pm$ 5.7	26.9 $\pm$ 6.7
Έκθεση στο αλκοόλ, ασθενείς (n)		
Προγεννητική ^α	3 (3.3 %)	0
Μεταγεννητική ^β	11 (12.0 %)	3 (2.5 %)
Έκθεση στο αλκοόλ, μάρτυρες (n)		
Προγεννητική ^α	1(1.1%)	0
Μεταγεννητική ^β	0	4(2.5%)
Χρήση ουσιών (n)		
Ασθενείς ^γ	11(12.0%)	5(4.2%)
Μάρτυρες ^δ	0	2(1.7%)

^α ένα ποτήρι κρασί καθημερινά κατά μέσο όρο, ^β > δύο αλκοολούχα ποτά καθημερινά,

^γ 10 χρησιμοποίησαν κάνναβη, 6 άλλες ουσίες, ^δ 2 χρησιμοποίησαν κάνναβη

Πίνακας 11

Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για τις μεταβλητές με μοναδική συμβολή στην πρόβλεψη ανάπτυξης σχιζοφρένειας

Μεταβλητή	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
Οικογενειακό Ιστορικό ^α	2.61	0.30	13.56	7.57-24.29	<.0001
Κάπνισμα Μητέρας	0.78	0.26	2.19	1.32-3.64	.003
Χρήση παράνομων ουσιών, ασθενείς ^β	2.01	0.95	7.48	1.16-48.30	.035
Κάπνισμα πατέρα	0.44	0.25	1.55	0.95-2.54	.082
Μαιευτικές επιπλοκές	0.32	0.31	1.37	0.75-2.50	.302
Χρήση αλκοόλης από μητέρα	-0.40	1.39	0.67	0.04-10.10	.771
Χρήση αλκοόλης, ασθενείς	0.00	0.83	1.00	0.20-5.13	1.00

^α Πρώτου και δευτέρου βαθμού συγγενείς με σχιζοφρένεια

^β 10 ασθενείς χρησιμοποίησαν κάνναβη, 6 άλλες ουσίες

Ο αριθμός των ανδρών και γυναικών ασθενών με παρανοϊκό, αδιαφοροποίητο και αποδιοργανωμένο υπότυπο Σχιζοφρένειας σε σχέση με το κάπνισμα μητέρας και πατέρα παρουσιάζεται στον πίνακα 12 και 13. Η συχνότητα του παρανοϊκού υπότυπου ήταν 1,7 φορές μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών με σχιζοφρένεια των οποίων οι μητέρες δεν κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη, σε σύγκριση με αυτούς που οι μητέρες τους κάπνιζαν, ενώ οι μη παρανοϊκοί υπότυποι είχαν συχνότητα εμφάνισης 1,5 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν από αυτούς που οι μητέρες δεν κάπνιζαν. Το εύρημα αυτό οδήγησε σε λόγο της συχνότητας των μη παρανοϊκών υπότυπων προς τον παρανοϊκό υπότυπο στους απογόνους μητέρων οι οποίες κάπνιζαν και δεν κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη 2,18 και 0,85, αντίστοιχα. Παράλληλα στον πίνακα 13 εμφανίζεται ο αριθμός των ασθενών με σχιζοφρένεια παρανοϊκού τύπου και μη παρανοϊκών τύπων των οποίων οι πατέρες κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά οι μητέρες τους δεν κάπνιζαν, όπως επίσης και ο αριθμός των ασθενών των οποίων και οι δύο γονείς ήταν μη καπνιστές. Ο λόγος των μη

παρανοϊκών υπότυπων προς τον παρανοϊκό υπότυπο στους ασθενείς με πατέρα καπνιστή και μητέρα μη καπνίστρια και με γονείς μη καπνιστές ήταν 1,00 και 0,85, αντίστοιχα.

Πίνακας 12

Υπότυποι σχιζοφρένειας σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς με μητέρες καπνίστριες και μη καπνίστριες

Υπότυποι	<u>Καπνίστριες Μητέρες, n(%)</u>			<u>Μη καπνίστριες Μητέρες, n(%)</u>		
	A+Γ	A	Γ	A+Γ	A	Γ
	92	55	37	120	73	47
Παρανοϊκός	29(31.5)	23(41.8)	6(16.2)	65(54.2)	44(60.3)	21(44.7)
Αδιαφοροποίητος	34(37.0)	21(38.2)	13(35.1)	33(27.5)	18(24.7)	15(31.9)
Αποδιοργανωμένος	29(31.5)	11(20.0)	18(48.7)	22(18.3)	11(15.1)	11(23.4)
Μη παρανοϊκοί τύποι^α	63(68.5)	32(58.2)	31(83.9)	55(45.8)	29(39.7)	26(55.3)

Συντομογραφίες A, άνδρες; Γ, γυναίκες

^α Αδιαφοροποίητος –Αποδιοργανωμένος τύπος

Πίνακας 13

Υπότυποι σχιζοφρένειας σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς με πατέρες καπνιστές και μη καπνιστές

Υπότυποι	<u>Καπνιστές^α, n(%)</u>			<u>Μη καπνιστές^β, n(%)</u>		
	A+Γ	A	Γ	A+Γ	A	Γ
Παρανοϊκός	40(50.0)	26(55.)	14(42.4)	25(62.5)	18(69.2)	7(50.0)
Αδιαφοροποίητος	22(27.5)	12(25.5)	10(30.3)	11(27.6)	6(29.1)	5(35.7)
Αποδιοργανωμένος	18(22.5)	9(19.2)	9(27.3)	4(10.0)	2(7.7)	2(14.3)
Μη παρανοϊκοί τύποι	↓ 40(50.0)	21(44.7)	19(57.6)	15(37.5)	8(30.8)	7(50.0)

Συντομογραφίες: A, άντρες, Γ, γυναίκες ^α Καπνιστής Πατέρας, μη καπνιστής μητέρα

^β Μη καπνιστές και η μητέρα και ο πατέρας ^γ Αδιαφοροποίητος-Αποδιοργανωμένος τύπος

3.4 Σκορ βαθμολογίας θετικών/αρνητικών υποκλιμάκων PANSS και κάπνισμα γονέων

Στον Πίνακα 10, η μέση τιμή της συνολικής Βαθμολογίας Θετικής & Αρνητικής Υποκλίμακας PANSS συγκρίνεται με βάση το κάπνισμα της μητέρας. Η ομάδα ασθενών με μητέρες που κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη παρουσίασε στατιστικά σημαντική υψηλότερη βαθμολογία (σκορ) στην αρνητική υποκλίμακα της PANSS. Αντίθετα στη θετική υποκλίμακα PANSS δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με καπνίστριες μητέρες και μεταξύ ασθενών με μη καπνίστριες μητέρες.

Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει τις βαθμολογίες των υποκλιμάκων PANSS θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων των ασθενών με σχιζοφρένεια, σε συσχέτιση με το αν κάπνιζαν ή δεν κάπνιζαν οι γονείς τους, μητέρα και πατέρα. Το κάπνισμα της μητέρας αυξάνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο για την ανάπτυξη επικρατούσας αρνητικής συμπτωματολογίας δεδομένου της επίδρασης που έχει στη βαθμολογία της αρνητικής υποκλίμακας. Στην ομάδα ασθενών με καπνίστριες μητέρες η μέση τιμή της συνολικής βαθμολογίας αρνητικής υποκλίμακας ήταν 28,2 ενώ στην ομάδα μη καπνιστριών μητέρων η βαθμολογία αρνητικής υποκλίμακας ήταν 25,9. Αντίθετα στη θετική υποκλίμακα PANSS δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στις βαθμολογίες (σκορ) της PANSS μεταξύ ασθενών καπνιστριών μητέρων και ασθενών μη καπνιστριών μητέρων. Παρόμοιες βαθμολογίες βαρύτητας αρνητικών συμπτωμάτων είχαν όταν οι μητέρες κάπνιζαν είτε ο πατέρας ήταν καπνιστής είτε όχι. Όταν είχαμε ομάδα ασθενών που ο πατέρας κάπνιζε αλλά η μητέρα όχι η επιβάρυνση ήταν αρκετά μικρότερη και παρόμοια με τους μη καπνιστές γονείς και τις μη καπνίστριες μητέρες όπως αποτυπώνεται στα σκορ αρνητικής υποκλίμακας.

Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (MLRA) αποκάλυψε την παρουσία ενός σημαντικού μοντέλου παλινδρόμησης, $F(18,193) = 2.46$, $p < 0,001$, $R\text{-square} = 0,19$. Διαπιστώθηκε σημαντική συνεισφορά μοναδικής πρόβλεψης της σοβαρότητας της αρνητικής συμπτωματολογίας για τις ακόλουθες μεταβλητές που συσχετίστηκαν με υψηλή βαθμολογία (score) της αρνητικής υποκλίμακας: (1) το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, (2) το θήλυ φύλο και (3) το οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας (Πίνακας 15). Αντίθετα, το μοντέλο παλινδρόμησης δεν προέβλεψε με έναν σημαντικό τρόπο τη σοβαρότητα της θετικής συμπτωματολογίας, $F(18,193) = 0.93$, $p = 0,54$, $R\text{-square} = 0,08$. Ωστόσο, η ηλικία εμφάνισης της σχιζοφρένειας είχε σημαντική μοναδική συνεισφορά στην πρόβλεψη της σοβαρότητας των θετικών συμπτωμάτων, $B = 0,32$, $95\% \text{ CI} = 0,09 - 0,54$, $p = 0,006$,

υποδεικνύοντας θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας εμφάνισης της σχιζοφρένειας και της σοβαρότητας/βαρύτητας της θετικής συμπτωματολογίας. Διαπιστώνεται μη σημαντική συνεισφορά του καπνίσματος πατέρα κατά την εγκυμοσύνη όπως αποτυπώνεται στη βαθμολογία αρνητικής υποκλίμακας σε ασθενείς με πατέρα καπνιστή και μητέρα μη καπνίστρια που ήταν παρόμοια με εκείνη ασθενών με μητέρα μη καπνίστρια (Πίνακας 15).

Πίνακας 14

Βαθμολογία θετικών και αρνητικών υποκλιμάκων της κλίμακας PANSS ασθενών με σχιζοφρένεια, των οποίων οι γονείς κάπνιζαν και δεν κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη

Κατάσταση	n	<u>Αρνητικά συμπτώματα</u>		<u>Θετικά συμπτώματα</u>	
		Mean±SD	Range	Mean±SD	Range
καπνίσματος					
ΚΜ	92	28.2±6.2	14-42	27.1±5.6	12-40
ΜΚΜ	120	25.9±6.2	8-38	27.7±5.4	9-40
ΚΠ	157	27.1±6.3	8-41	27.6±5.3	9-39
ΜΚΠ	55	26.2±6.2	16-42	27.0±6.0	14-40
ΚΜ+ΚΠ	77	28.0±6.1	14-41	27.2±5.4	12-39
ΚΜ+ΜΚΠ	15	29.6±6.9	20-42	26.9±7.2	16-40
ΜΚΜ+ΜΚΠ	40	25.0±5.5	16-37	27.1±5.5	14-40
ΚΠ+ΜΚΜ	80	26.4±6.2	8-38	28.0±5.3	9-37

ΚΜ= καπνίστρια μητέρα, ΜΚΜ=μη καπνίστρια μητέρα, ΚΠ= καπνιστής πατέρας, ΜΚΠ=μη καπνιστής πατέρας

Πίνακας 15

Πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης για τις μεταβλητές με μοναδική συμβολή στην πρόβλεψη της σοβαρότητας των αρνητικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια

Μεταβλητές	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
Κάπνισμα μητέρας	1.99	0.26–3.73	0.024
Οικογενειακό Ιστορικό ^α	2.00	0.23–3.55	0.020
Φύλο του ασθενούς	1.95	0.22–3.67	0.027
Ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση του ασθενούς	-0.24	-0.51–0.03	0.081
Ηλικία εμφάνισης της σχιζοφρένειας	-0.17	-0.42–0.08	0.17
Νοσηλευόμενος/Εξωτερικός ασθενής	-1.38	-3.14-0.37	0.12
Εκπαίδευση των ασθενών	-0.25	-0.59–0.10	0.16
Χρήση αλκοόλ των ασθενών	-2.65	-7.06-1.76	0.24
Διάρκεια της ασθένειας	0.15	-0.14-0.45	0.30
Χρήση αλκοόλ από μητέρα	2.95	-4.25-10.15	0.42
Μαιευτικές επιπλοκές	0.56	-1.49–2.61	0.59
Πατρική εκπαίδευση	-0.15	-0.58–0.29	0.50
Χρήση παράνομων ναρκωτικών από ασθενή	1.40	-2.78-5.58	0.51
Ηλικία του πατέρα κατά τη γέννηση του ασθενούς	0.08	-0.16–0.32	0.52
Κάπνισμα πατέρα	0.45	-1.48–2.38	0.65
Διαμονή	0.47	-1.62-2.57	0.66
Εκπαίδευση μητέρας	-0.05	-0.47–0.37	0.82
Αριθμός ψυχωτικών επεισοδίων	0.02	-0.95-0.99	0.97

^α πρώτου και δευτέρου βαθμού συγγενής με σχιζοφρένεια.

4.Συζήτηση

Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι σε ασθενείς που αξιολογήθηκαν σε παρόμοιο στάδιο της νόσου, η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου λόγω καπνίσματος της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίζεται ανεξάρτητα με την εκδήλωση σχιζοφρένειας στην εφηβεία και την πρώτη ενήλικη ζωή. Στις μητέρες ασθενών με σχιζοφρένεια, η συχνότητα του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη ήταν διπλάσια (43,4%) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (21,7%). Αντιστρόφως, το κάπνισμα του πατέρα δεν συσχετίζεται με την εκδήλωση σχιζοφρένειας στα παιδιά τους. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η πιθανότητα των απογόνων των μητέρων που κάπνιζαν να αναπτύξουν σχιζοφρένεια είναι μεγαλύτερη από ό, τι στο γενικό πληθυσμό. Επίσης, υπάρχουν φαινοτυπικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με σχιζοφρένεια σύμφωνα με το κάπνισμα ή μη της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη. Απεδείχθη ότι η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου θέτει τους ασθενείς με σχιζοφρένεια σε κίνδυνο για την ανάπτυξη επικρατούσας αρνητικής συμπτωματολογίας. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις των ενηλίκων που προγεννητικά έχουν εκτεθεί στον καπνό του τσιγάρου θα μπορούσαν να εξηγηθούν από επιγενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν μεθυλίωση του DNA (Morris και συν., 2011), η οποία προκαλεί σταθερή διαφοροποίηση στην γονιδιακή έκφραση που παραμένει στη μετέπειτα ζωή. Διαταραγμένη μεθυλίωση DNA έχει βρεθεί στον πλακούντα και το αίμα εφήβων, οι οποίοι προγεννητικά είχαν εκτεθεί σε νικοτίνη από το κάπνισμα της μητέρας (Toledo-Rodrigues και συν., 2010· Suter και συν., 2010).

Η παρατηρηθείσα σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης παράνομων ναρκωτικών (κυρίως κάνναβης) και ψύχωσης έχει προηγουμένως αναφερθεί (Henquet και συν, 2008, Van Os και συν, 2010), αλλά καμία τέτοια σύνδεση δεν έχει προηγουμένως βρεθεί με τη θετική/αρνητική συμπτωματολογία. Αν και οι Smith και συν. (2010) δεν ανέφεραν καμία αύξηση της χρήσης κάνναβης και άλλων ναρκωτικών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που είχαν εκτεθεί προγεννητικά στον καπνό του τσιγάρου, διαπιστώσαμε ότι η χρήση κάνναβης και άλλων ναρκωτικών ουσιών ήταν σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη, σε σύγκριση με ασθενείς των οποίων οι μητέρες δεν κάπνιζαν.

Η διακοπή της νευροανάπτυξης που προκαλείται από τη σύνδεση της νικοτίνης με τους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης (nAChRs), η οποία παρεμποδίζει την πορεία της ανάπτυξης σε ένα ευρύ φάσμα νευρωνικών οδών και κυκλωμάτων προκαλώντας κατ' αυτό τον τρόπο επίμονη απορρύθμιση των νικοτινικών, ντοπαμινεργικών, μουςκαρινικών, κατεχολαμινεργικών και σεροτονινεργικών νευροδιαβιβαστικών συστημάτων (Shea και συν., 2008), θα μπορούσε να αυξήσει

την ευαλωτότητα για την εκδήλωση σχιζοφρένειας. Επειδή η αναθεωρημένη υπόθεση της ντοπαμίνης της σχιζοφρένειας υποστηρίζει την ύπαρξη φλοιικής-υποφλοιώδους ανισορροπίας της ντοπαμίνης, ως υποκείμενη νευροβιολογική βάση της διαταραχής, η οποία μπορεί να εξηγήσει την παράλληλη ανάπτυξη των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων της νόσου (Howes και συν., 2009), η έρευνα της ντοπαμινεργικής λειτουργίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίοι έχουν προγεννητικά εκτεθεί στον καπνό του τσιγάρου θα μπορούσε να παράσχει νέες πληροφορίες σχετικά με την επαγόμενη από τον καπνό ευαλωτότητα για την εκδήλωση σχιζοφρένειας.

Εκτός από την άμεση επιβλαβή επίδραση της νικοτίνης στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος της μητέρας και αργότερα σχιζοφρένειας στους απογόνους της θα μπορούσε να οφείλεται στη χρόνια υποξία του εμβρύου, που προκαλείται από τον καπνό του τσιγάρου κατά το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη (Βαρβαρίγου και συν., 1994). Επίσης, ο καπνός του τσιγάρου προκαλεί διαταραχή στη ρύθμιση της ενδοκρινικής ομοιόστασης του εμβρύου, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης και μειωμένες συγκεντρώσεις οιστρίολης (Βαρβαρίγου και συν., 2009) που θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβες στην ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου σχετιζόμενες με αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση σχιζοφρένειας αργότερα στη ζωή. Έχει βρεθεί ότι τα ιστρογόνα ασκούν ισχυρή επίδραση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου (MacLasky & Naftolin, 1981· Arnold & Gorski, 1984), όπως επίσης αυξημένες συγκεντρώσεις κορτικοστεροειδών στο έμβρυο μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στον ιπόκαμπο (Gould και συν., 1991).

Περιορισμένη παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο που οφείλεται στην προκαλούμενη από τον καπνό του τσιγάρου ανεπάρκεια της μητροπλακουντιακής ροής αίματος μπορεί να προδιαθέτει στην εκδήλωση σχιζοφρένειας, δεδομένου ότι η πείνα εμπλέκεται στην αιτιολογία της διαταραχής αυτής (Susser & Lin, 1992). Η αλληλεπίδραση ανάμεσα σε αυτούς τους ενδομήτριους παράγοντες κινδύνου (νικοτίνη, υποξία, απορρύθμιση του ενδοκρινικού συστήματος στέρηση θρεπτικών ουσιών) ή η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των παραγόντων και του γενετικού υπόβαθρου, ή της μεταγεννητικής έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου (van Os και συν., 2010) είναι μια διάκριτη πιθανότητα.

Τα ευρήματα της μελέτης υποστηρίζουν την νευροαναπτυξιακή υπόθεση της σχιζοφρένειας, που αποδίδει την προέλευση της διαταραχής σε ανωμαλίες του εγκεφάλου που είναι παρούσες κατά την προγεννητική, περιγεννητική ή μεταγεννητική ζωή (Rapoport και συν., 2012; Weinberger, 1995). Επίσης, τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με τα ευρήματα επιδημιολογικών και κλινικών μελετών που δείχνουν ότι η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου συνδέεται με διαταραχές της

νευρολογικής ανάπτυξης (Olds και συν., 1994· Jacobsen και συν., 2007), με διάφορα ψυχιατρικά συμπτώματα (Thapar και συν., 2003· Gatzke-Kopp & Beauchain, 2007· Button και συν., 2007), συμπεριλαμβανομένων και ψυχωσικών συμπτωμάτων (Spauwen και συν., 2004, Zammit και συν., 2009), και με την ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών (Ekblad και συν., 2010).

Ενδεχόμενα, η μελέτη του Ekblad και συν. (2010) απέτυχε να δείξει αυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας στους απογόνους των γυναικών που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επειδή μελέτησε άτομα ηλικίας έως 18-20 ετών, και ως εκ τούτου δεν μελετήθηκαν ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία έναρξης της νόσου. Αυτό αντανακλάται στην πολύ χαμηλή συχνότητα της σχιζοφρένειας στο δείγμα ασθενών της μελέτης που κυμαινόταν από 0,14% έως 0,18%. Η μελέτη του Baguelin-Pinaud και συν. (2010), που απέτυχε να δείξει συσχέτιση μεταξύ μητρικού καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη και σχιζοφρένειας έχει ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς. Η έλλειψη ενός ορίου ηλικίας για τους ασθενείς που μελετήθηκαν επιτρέπει την ύπαρξη μεγάλου χρονικού διαστήματος για ανάκληση της καπνιστικής συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επίσης, οι μητέρες ερωτήθηκαν από το τηλέφωνο για το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη, που θα μπορούσε να διευκολύνει ανακριβείς απαντήσεις σε θέματα που προκαλούν ενοχή. Η ύπαρξη σφάλματος στη συλλογή πληροφοριών στη μελέτη αυτή αντικατοπτρίζεται στο πολύ χαμηλό επιπολασμό καπνίσματος στις μητέρες των ασθενών που ήταν 6%, δηλαδή ήταν ακόμη μικρότερος και από εκείνον των μαρτύρων. Η παρατηρηθείσα στην παρούσα μελέτη συχνότητα του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην ομάδα ελέγχου ήταν 21,7%, η οποία είναι κοντά σε αυτή που αναφέρθηκε από τους Neuman και συν. (2007) και Raatikainen και συν. (2007).

Ο σχετικός κίνδυνος OR 2,33 για το κάπνισμα τσιγάρου από τις μητέρες των ασθενών με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με τις μητέρες των μαρτύρων δείχνει ένα μάλλον μέτριο μέγεθος επίδρασης. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι περίπου το ένα-τέταρτο των γυναικών συνεχίζουν να καπνίζουν κατά την εγκυμοσύνη, όπως υποδεικνύεται από την ομάδα ελέγχου, καθώς και ότι ο κίνδυνος εμφάνισης σχιζοφρένειας στη ζωή του ατόμου στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 1%, η συνολική συνεισφορά της προγεννητικής έκθεσης στο καπνό του τσιγάρου για την εκδήλωση σχιζοφρένειας φαίνεται ότι είναι σημαντική. Ως εκ τούτου, η ευρεία πρακτική του καπνίσματος κατά την κύηση κάνει την έκθεση του εμβρύου στο καπνό του τσιγάρου ένα δυνητικά σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση σχιζοφρένειας.

Ένας περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ο αναδρομικός σχεδιασμός της σχετικά με το κάπνισμα των γονέων κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, η παρατηρηθείσα μεγαλύτερη βαρύτητα των

αρνητικών συμπτωμάτων σε ασθενείς των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την φαινοτυπική έκφραση της διαταραχής, η οποία είναι απίθανο να επηρεάστηκε από την αναδρομική εκτίμηση του καπνίσματος. Επίσης, η έρευνα αυτή δεν είχε σχεδιαστεί για να καθορίσει τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν οι μητέρες ανά ημέρα, λόγω του μεγάλου χρονικού διαστήματος που είχε μεσολαβήσει από την γέννηση των ασθενών γεγονός που θα μπορούσε να συμβάλλει σε εσφαλμένες απαντήσεις. Για να αποφευχθούν οι πολύ μεγάλες περιόδους ανάκλησης, μελετήθηκαν ασθενείς μόνο ηλικίας μικρότερης των τριάντα ετών. Επειδή αυτή η μελέτη δεν διερεύνησε την παρουσία διαταραχών προσωπικότητας και άλλων ψυχιατρικών διαταραχών, τίθεται το ερώτημα του κατά πόσον η αυξημένη ψυχοπαθολογία των καπνιστών (Kahler και συν., 2009· Langley και συν., 2006) μπορεί να έχει προκαλέσει τη θετική συσχέτιση μεταξύ μητρικού καπνίσματος και αυξημένου κινδύνου για εκδήλωση σχιζοφρένειας στα παιδιά των καπνιστριών μητέρων. Η απουσία σημαντικής συνεισφοράς του καπνίσματος του πατέρα στον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας είναι εναντίον αυτής της πιθανότητας. Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από την παρατήρηση ότι η βαρύτητα των αρνητικών συμπτωμάτων επηρεάστηκε σημαντικά από το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά όχι από το κάπνισμα του πατέρα. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η σχέση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου και της σχιζοφρένειας δεν μπορεί να εξηγηθεί από την αναφερθείσα αυξημένη ψυχοπαθολογία στους καπνιστές.

Εν κατακλείδι, μια θετική συσχέτιση μεταξύ μητρικού καπνίσματος κατά την κύηση και ανάπτυξης σχιζοφρένειας στους απογόνους ενηλίκων υποδηλώνει ότι η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου αυξάνει την ευαλωτότητα σε σχιζοφρένεια και επηρεάζει την φαινοτυπική έκφραση της νόσου. Αντίθετα, δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πατρικού καπνίσματος και της σχιζοφρένειας. Έτσι, η έκθεση του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου στον καπνό του τσιγάρου αναδύεται ως ένας περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για τη σχιζοφρένεια. Μερικές περιπτώσεις της διαταραχής μπορεί να προληφθούν με τη διακοπή καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελλοντικές μελέτες ή αναλύσεις προοπτικές δεδομένων που αφορούν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και άλλους παράγοντες κινδύνου, προκειμένου να καθοριστεί η πραγματική έκταση του κινδύνου για τη σχιζοφρένεια που σχετίζονται με την έκθεση στο καπνό τσιγάρου κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής είναι απαραίτητες. Προς το παρόν, το κάπνισμα της μητέρας θα πρέπει να εξεταστεί σε προγράμματα πρώιμης παρέμβασης των ατόμων υψηλού κινδύνου για τη σχιζοφρένεια.

Συμπερασματικά, η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου από το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη συνδέεται ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες με την εκδήλωση

σχιζοφρένειας στην εφηβεία και την πρώτη ενήλικη ζωή. Ταυτόχρονα, αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη σχιζοφρένειας με σχετικό κίνδυνο OR 2.33 95% CI=1.41-3.81, $p=0.001$ και συνδέεται με σημαντική επίδραση για αυξημένη σοβαρότητα αρνητικής συμπτωματολογίας ενώ παράλληλα αυξάνει τη συχνότητα των μη παρανοϊκών υπότυπων 2.94 φορές περισσότερο, 95% CI=1.50-5.76, $p=0.002$. Επιπρόσθετα, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θέτει τους απογόνους σε αυξημένο κίνδυνο για σχιζοφρένεια μετέπειτα στη ζωή τους, με αυξημένη βαρύτητα αρνητικών συμπτωμάτων. Το κάπνισμα του πατέρα δεν έχει σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας, ούτε στη βαρύτητα αρνητικών συμπτωμάτων. Η έκθεση του εμβρύου στον καπνό του τσιγάρου είναι σημαντικός αποτρέψιμος νευροαναπτυξιακός παράγοντας κινδύνου που αυξάνει την ευαλωτότητα στην εκδήλωση σχιζοφρένειας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου προκαλεί χρόνια εμβρυϊκή υποξία, απορρύθμιση της ομαλής λειτουργίας του ενδοκρινικού συστήματος, και διαταραχή της νευροανάπτυξης του εμβρύου, η οποία σχετίζεται με εγκεφαλική δυσλειτουργία, τα οποία δυνητικά θα μπορούσαν να προκαλέσουν ευαλωτότητα για σχιζοφρένεια.. Συνολικά 212 ασθενείς με σχιζοφρένεια ηλικίας 14-30 ετών, και 212 αντίστοιχοι μάρτυρες μελετήθηκαν. Η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου των ασθενών με σχιζοφρένεια συγκρίθηκε με εκείνη των μαρτύρων εφαρμόζοντας ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης και έλεγχο για διάφορους παράγοντες που αλληλεπιδρούν και συμβάλλουν στην έκβαση της επίδρασης. Εστίες ενδιαφέροντος ήταν η σύγκριση της συχνότητας καπνίσματος της μητέρας και του πατέρα μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, καθώς επίσης και η σοβαρότητα των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων μεταξύ των απογόνων καπνιζόντων και μη καπνιζόντων γονέων. Επιπλέον, διερευνήθηκε η σχετική συχνότητα των υποτύπων σχιζοφρένειας μεταξύ των ασθενών καπνιστών και μη καπνιστών γονέων. Μεταξύ των μητέρων των ασθενών με σχιζοφρένεια και των μαρτύρων, 92 (43,4%) και 46 (21,7%) κάπνιζαν, αντίστοιχα. Το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη είχε μια σημαντικά μοναδική συνεισφορά στην αύξηση του κινδύνου για την ανάπτυξη της σχιζοφρένειας ($p = 0,001$), καθώς και μεγαλύτερη σοβαρότητα των αρνητικών συμπτωμάτων ($p = 0,023$). Ταυτόχρονα, λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη είχε σημαντικά μοναδική συνεισφορά στην αύξηση κινδύνου για την ανάπτυξη της σχιζοφρένειας με πιθανή αναλογία=2.32, 95%CI=1.41-3.81, $p=0.001$ και τη συχνότητα των μη-παρανοϊκών υποτύπων με πιθανή αναλογία= 2.94,95%CI=1.50-5.76, $p=0.002$. Το κάπνισμα του πατέρα δεν είχε σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας, ούτε στη σοβαρότητα των αρνητικών συμπτωμάτων. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θέτει τους απογόνους σε αυξημένο κίνδυνο για σχιζοφρένεια μετέπειτα στη ζωή τους, με αυξημένη σοβαρότητα των αρνητικών συμπτωμάτων. Λαμβάνοντας υπόψη την ευρεία πρακτική του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη, η έκθεση του εμβρύου στον καπνό θα μπορούσε να είναι ένας σημαντικός αποτρέψιμος τροποποιήσιμος νευροαναπτυξιακός παράγοντας που αυξάνει την ευαλωτότητα για την εκδήλωση σχιζοφρένειας.

Λέξεις κλειδιά: κάπνισμα, περιβαλλοντικοί παράγοντες, αιτιολογία, εγκυμοσύνη, παράγοντες κινδύνου, σχιζοφρένεια.

SUMMARY

Prenatal exposure to cigarette smoke causes chronic fetal hypoxia, dysregulation of endocrine equilibrium, and disruption of fetal neurodevelopment associated with brain malfunction, all of which potentially could induce vulnerability to schizophrenia. A total of 212 schizophrenia patients aged 14-30 years, and 212 matched controls were studied. Prenatal tobacco smoke exposure of the schizophrenia patients was compared to that of the normal controls by applying logistic regression analysis and controlling for several confounding factors. The outcomes of interest were comparison of the frequency of maternal and paternal smoking between patients and controls as well as the severity of positive and negative symptoms between the offspring of smoking and nonsmoking parents. Furthermore, we investigated the relative frequency of subtypes of schizophrenia among offspring of smoking and non-smoking parent. Among the mothers of schizophrenia patients and controls, 92 (43.4%) and 46 (21.7%) smoked, respectively. Maternal smoking during pregnancy had a significant unique contribution on increasing the risk for development of schizophrenia ($p=0.001$), and a greater severity of negative symptoms ($p=0.023$). Simultaneously, logistic regression analysis showed that maternal smoking during pregnancy had significantly unique contribution to increased risk for the development of schizophrenia with possible ratio = 2.32, 95% CI = 1.41-3.81, $p = 0.001$ and frequency of non-paranoid subtypes as potential ratio = 2.94, 95% CI = 1.50-5.76, $p = 0.002$. Paternal smoking did not have a significant effect on the risk of schizophrenia, or severity of negative symptoms. The findings suggest that maternal smoking during pregnancy puts offspring at an increased risk for later schizophrenia, with increased severity of negative symptoms. Given the wide practice of smoking during pregnancy, fetal exposure to tobacco smoke could be a major preventable neurodevelopmental factor that increases vulnerability to schizophrenia.

Key words: cigarette smoking, environmental factors, etiology, pregnancy, risk factors, schizophrenia

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abbott LC, Winzer-Serhan UH. Smoking during pregnancy: lessons learned from epidemiological studies and experimental studies using animal models. *Crit. Rev. Toxicol.* 2012; 42(4): 279-303.

Abdella TN, Sibai BM, Hays JM. Relationship of hypertensive disease to abruption placentae. *Obstet Gynecol.* 1984; 63: 365-370.

Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian GK, Charney D, Krystal J. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* Winter. 1997; 9(1): 1-17. Review.

Abreu-Villaca Y, Seidler FJ, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA. Prenatal nicotine exposure alters the response to nicotine administration in adolescence: effects on cholinergic systems during exposure and withdrawal. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29 (5): 879-890.

Allardyce J. Schizophrenia is not disappearing in south-west Scotland. *Brit J Psychiatry.* 2000; 177 : 38-41.

Alves Fda S, Figue M, Vamelsvoort T, Veltman D, de Haan L. The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication. *Psychopharmacol Bull.* 2008; 41(1): 121-32.

Alaerts M, Del-Favero J. Searching genetic risk factors for schizophrenia and bipolar disorder: Learn from the Past and Back to the Future. *Hum Mutat.* 2009; 30: 1139-1152.

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

Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA.* 1999; 282: 1646-1651.

Anderson G, Maes M, Berk M. Schizophrenia is primed for an increased expression of depression through activation of immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and tryptophan catabolite pathways. *Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013; 42: 101–114.

Andreasen NC, Akiskal HS. The specificity of Bleulerian and Schneiderian symptoms: a critical reevaluation. *Psychiatric Clinics of North America.* 1983; 6: 41-54.

- Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia - definition and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982; 58:24-32.
- Arnold AP, Gorski RA. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *An. Rev. Neurosci.* 1984; 7 (3): 413-442.
- Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Rev. Neurosci.* 2009; 64: 410–422.
- Asami T, Hayano F, Nakamura M, Yamasue H, Uehara K, Otsuka T. Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 62:322–330.
- Asami T, Yamasue H, Hayano F, Nakamura M, Uehara K, Otsuka T. Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 2009; 173: 128–134.
- Athawes B, Connolly A, McCreadie RG, Singh-Tilak D, Williamson DJ. The Nithsdale Schizophrenia Surveys ‘Neurodevelopmental’ Schizophrenia: a Search for Clinical Correlates and Putative Aetiological Factors. *British Journal of Psychiatry.* 1994; 165: 340-346.
- Avila MT, Sherr J, Valentine LE, Blaxton TA, Thaker GK. Neurodevelopmental interactions conferring risk for schizophrenia: a study of dermatoglyphic markers in patients and relatives. *Schizophr Bull.* 2003; 29(3):595-605.
- Bearden CE, Rosso IM, Hollister JM, Sanchez LE, Hadley T, Cannon TD. A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2002; 6(2):395-410.
- Beckmann I, Meisel- Mikolajczyk F, Leszezynski P. Endotoxin –induced fetal growth retardation in the pregnant guinea pig. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168:714-718.
- Berger F, Gage FH, Vijayaraghavan S. Nicotinic receptor-induced apoptotic cell death of hippocampal progenitor cells. *J. Neurosci.* 1998; 18 (17): 6871-6881.
- Bergstrom S. Infection-related morbidities in the mother, fetus and neonate. *J Nutr.* 2003; 133: 1656S-166OS.
- Berry-Kravis E, Hessel D, Coffey S, Hervey C, Schneider , Yuhas J. A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *J Med Genet.* 2009; 46: 266-271.
- Bloemen OJ, de Koning MB, Schmitz N, Nieman DH, Becker HE, de Haan L. White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychol. Med.* 2010; 40: 1297–1304.
- Blood-Sieffried J, Rende EK. The Long-Term Effects of Perinatal Nicotine Exposure on Neurologic Development. *J Midwifery Womens Health.* 2010; 55(2): 143–152.

Boin F, Zanardini R, Pioli R. Association between-G308 A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001; 6: 79-82.

Bonnin A, Goeden N, Chen K, Wilson ML, King J, Shih JC. Atransient placement source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature*. 2011; 472: 347-350.

Boos HB, Aleman A, Cahn W, Hulshoff Pol H, Kahn RS. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 297-304.

Boydell J. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological-study into interactions with environment. *Brit Med J*. 2001; 323: 1336-38.

Brake WG, Sullivan RM, Alain Gratton A. Perinatal distress leads to lateralized medial prefrontal cortical dopamine hypofunction in adult rats. *J Neurosci*. 2000; 20: 5538-5543.

Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, et al. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol. Psychiatry*. 2004; 55: 77-84.

Brody AL, Mandelkern MA, Olmstead RE, et al. Ventral strial dopamine release in response to smoking a regular vs a denicotinized cigarette. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34: 282-289.

Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, et al. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2001; 49: 473-486.

Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am. J. Psychiatry* 2010; 167: 261.

Brown AS, Bresnahan M, Susser ES. Schizophrenia. (2005) *Environmental Epidemiology*. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th ed. Sadock BJ, Sadock VA, eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Brown AS, Cohen P, Greenwald S. et al. Non-affective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry*. 2001; 157: 438-443.

Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010; 167: 261-280.

Brown AS, Bresnahan M, Bottiglieri T, Liu L, Schaefer AC, Susser ES. Elevated Prenatal Homocysteine Levels as a Risk Factor for Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 31-39.

Buchsbaum MS, Christian BT, Lehrer DS, Narayanan TK, Shi B, Mantil J, Kemether E, Oaks TR, Mukherjee J. D2/D3 dopamine receptor binding with [F-18]fallypride in thalamus and cortex of patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006; 85 (1-3): 232-244.

Buckley PF. Structural brain imaging in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 1998; 21:77-92.

- Buka SL, Goldstein JM, Seidman LJ, Tsuang MT. Maternal Recall of Pregnancy History: Accuracy and Bias in Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin*. 2001; 335-346.
- Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001a; 58: 1032–1037.
- Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Wagner RL, Yolken RH. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain Behav. Immun*. 2001b; 15: 411–420.
- Buka et al. Pregnancy / Delivery Complications and Psychiatric Diagnosis. A prospective study. *Archives of General Psychiatry*. 1987; 50: 151-156.
- Button TM, Maughan B, McGuffin P. The relationship of maternal smoking to physiological problems in the offspring. *Early Hum. Dev*. 2007; 83 (11): 727-732.
- Cannon M. et al. Evidence for early-childhood,pan-development impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psych*. 2002; 59: 449-56.
- Cao J, Dwyer JB, Mangold JE, Wang J, Wei J, Leslie FM, Li MD. Modulation of cell adhesion systems by prenatal nicotine exposure in limbic brain regions of adolescent female rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2001; 14 (2): 157-174.
- Carboni E. et al. Prenatal restraint stress: an in vivo microdialysis study on catecholamine erelease in the ratpre frontal cortex. *Neuroscience*. 2010; 168: 156-166.
- Carlsson A, Carlsson ML. A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006; 8(1): 137-42. Review.
- Chapman LJ, Chapman JP. The search for symptoms predictive of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13: 497-503.
- Chattopadhyay S. Tracking Genetic and Biological Basis of Schizophrenia. *The Internet Journal of Mental Health*. 2004; 2: 222-236.
- Chen H, Parker SL, Matta SG, Sharp BM. Gestational nicotine exposure reduces nicotinic cholinergic receptor (nAChR) expression in dopaminergic brain regions of adolescent rats. *Eur. J. Neurosci*. 2005; 22 (2): 380-388.
- Cheng SW, Chou HC, Tsou KI. et al. Delivery before 32 weeks of gestation for maternal pre-eclampsia : neonatal outcome and 2-year developmental outcome. *Early Hum Dev*. 2004; 76: 39-46.
- Clardy JA, Hyde TM, Kleinman J.E. Postmortem neurochemical and neuropathological studies in schizophrenia. In Andreasen NC, ed. *Schizophrenia: From Mind to Molecule*. Washington, DC, American Psychiatric Press.1994; 1: 23-146.

- Clarke M, Harley M, Cannon M. (2008) *The Role of Obstetric Events in Schizophrenia*. Oxford University.
- Cnattingious S. The epidemiology of smoking during pregnancy: Smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine & Tobacco Research*. 2004; 6(2): 5125-5140.
- Colantuoni C, Lipska BK, Ye T, Hyde TM, Tao R, Leek JT. Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex. *Nature*. 2011; 478: 519-523.
- Cosway I, Byrne Curristin SM, Cao A, Stewart WB. et al. Disrupted synaptic development in the hypoxic newborn brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 15729 -15734.
- Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. *The British Journal of Psychiatry*. 2001; 179: 403-408.
- Dalman C, Allebeck, P, Cullberg J, Grunewald CH, Köster M. Obstetric Complications and the Risk of Schizophrenia A Longitudinal Study of a National Birth Cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 56(3): 234-240.
- Damsa C, Kosel M, Moussally J. Current status of brain imaging in anxiety disorders. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2009; 22: 96–110
- Davenport R. Cytokines and erythrocyte incompatibility. *Curr Opin Hematol*. 1994; 1: 452-456.
- David AS, Malmberg A, Brandt L, Allebeck P, Lewis G. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychol Med*. 1972; 27(6): 1311-23.
- David HN, Ansseau M, Abirini JH. Dopamine-Glutamate reciprocal modulation of release and motor responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of 'intact' animals. *Brain Res Rev*. 2004; 50(2): 336-360.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991; 148: 1474-1486.
- Deister A, Marneros A. Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders: a comparison of four diagnostic systems. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 1993; 42 (4): 184-190.
- Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med*. 2012; 42: 743-755.
- Dieni S, Rees S. Dendritic morphology is altered in hippocampal neurons following prenatal compromise. *J. Neurobiol*. 2003; 55: 41-52.
- Dolmetsch R, Geschwind DH. The human brain in a dish: the promise of iPSC-derived neurons. *Cell*. 2011; 145: 831-834.

- Dominguez MD, Wichers M, Lieb R, Wittchen HU. & van Os J. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr. Bull.* 2011; 37 (1): 84-93.
- Drzyzga L, Obuchowicz E, Marcinowska A, Herman ZS. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav. Immun.* 2006; 20: 532–545.
- Duncan JR, Cock ML, Harding R. Relation between damage to the placenta and the fetal brain after late-gestation placental embolization and fetal growth restriction in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 183: 1013-1022.
- Durazzo TC, Meyerhoff DJ, Nixon SJ, Cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2010; 7: 3760–3791.
- Eaton WW, Chen CY. Epidemiology. In: *Textbook of Schizophrenia*. Lieberman J.A. Stroup T.S. Perkins D.O. eds. 2010; American Psychiatric Publishing, Washington DC.
- Eaton WW, Harisson G. Ethnic disadvantage and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2000; (102): 38-43.
- Eaton WW, Mortensen P.B, Frydenberg M. Obstetric factors, urbanization and psychosis. *Schizophr Res.* 2000; 43: 117-23.
- Eaton WW. The Epidemiology of schizophrenia. *Epidemiol Rev.* 1985; 7: 105-126.
- Eaton WW. Update on the epidemiology of schizophrenia. *Epidemiol Rev.* 1991; 13: 320- 328.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 2001; 98(12): 6917-22.
- Ekblad M, Gissler M, Lehtonen L, Korkeila J. Prenatal smoking exposure and the risk of psychiatric morbidity into young adulthood. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010; 67 (8): 841-849.
- Ellman L, Huttunen M, Jouko L. & Cannon T. The effects of genetic liability for schizophrenia and maternal smoking during pregnancy on obstetric complications. *Schizophrenia Research.* 2007; 93: 229-236
- Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2001; 40 (6): 630-641.
- Ettinger U, Schmechting A, Touloupoulou T, Borg C, Orrells C, Owens S. et al. Prefrontal and striatal volumes in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2010; 38: 192-203

Falk L, Nordberg A, Seiger A, Kjaeldgaard Hellström-Lindahl. Smoking during early pregnancy affects the expression pattern of both nicotine and muscarinic acetylcholine receptors in human first trimester brainstem and cerebellum. *Neuroscience*. 2005; 132 (2): 389-397.

Falkai P, Bogerts B. Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol Sci*. 1986; 236: 154–161

Fannon D, Tennakoon L, Sumich A, O'Ceallaigh S, Doku V, Chitnis X. et al. Third ventricle enlargement and developmental delay in first-episode psychosis: preliminary findings. *Br. J. Psychiatry*. 2002; 177: 354–359.

Fatemi SH, Earle J, Kanodia R. et al. Prenatal viral infection leads to pyramidal cell atrophy and macrocephaly in adulthood: implications for the genesis of autism and schizophrenia. *Cell Mol Neurobio*. 2003; 22: 25-33.

Fatemi SH, Folsom TD. The Neurodevelopmental Hypothesis of schizophrenia, Revisited. *Schizophr Bull*. 2009; 35(3): 528-548.

Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiatr. Res*. 1982; 17: 319–334.

Ferreira AJ. Emotional factors in prenatal environment. Review. *J Nerv. Ment. Dis*. 1965; (1965), 141: 108-118.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. (1995) Structured clinical interview for DSM-IV axis I Disorders, patient edition (SCID-P), version 2. New York State Psychiatric Institut, Biometrics Research Department, New York.

Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage*. 2012; 62: 2296–2314.

Frazier JA, Giedd JN, Hamburger SD, Albus KE, Kaysen D, Vaituzis AC. et al. Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53: 617-624.

Friedman D. Endogenous scalp-recorded brain potentials in schizophrenia: a methodological review. In Steinhauer SR, Gruzelier JH, Zubin J, eds. *Handbook of schizophrenia, Neuropsychology, and Information Processing*. Amsterdam, Elsevier. 1996; 5: 91-127.

Fung YK, Lau YS. Effects of prenatal nicotine exposure on rat striatal dopaminergic and nicotinic systems. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1989; 33 (1): 1-6.

Gabbard O. Glen et al. Η ψυχοδυναμική ψυχιατρική στην κλινική πράξη. Εκδόσεις Βήτα. 2006; 2: 195-202.

- Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen LK, Kalus P, Bierbrauer J, Kienast T. et al. Smoking and structural brain deficits: a volumetric MRI investigation. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24: 1744–1750.
- Gatzke-Kopp LM, Beauchaine TP. Direct and passive prenatal nicotine exposure and the development of externalizing psychopathology. *Child Psychiatry Hum.* 2007; 38 (4): 255-269.
- Gardener H, Spiegelman D. & Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* 2009; 195: 7–14.
- Gaughran F. Immunity and schizophrenia: autoimmunity, cytokines, and immune responses. *Int. Rev. Neurobiol.* 2002; 52: 275–302.
- Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1995; 167: 786-793.
- Gejman PV, Sanders AR, Duan J. The role of Genetics in the aetiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2010; 33(1): 35-66.
- Ginzel KH, Maritz GS, Marks DF, Neuberger M, Pauly JR, Polito JR, Schulte-Hermann R, Slotkin TA. Critical review: nicotine for the fetus, the infant and the adolescent? *J. Health Psychol.* 2007; 12 (2): 215-224.
- Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000; 57: 65–73.
- Glaser JP, van Os J, Portegijs PJ. & Myin-Germeys I. Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *J. Psychosom. Res.* 2006; 61: 229–236.
- Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, Clasen L, Sharp W, Gochman P. et al. Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64: 772-780.
- Gons RA, Zwiers AG, van Norden KF, de Laat LJ, van Oudheusden IW, van Uden MP. et al. Cigarette smoking is associated with reduced microstructural integrity of cerebral white matter. *Brain.* 2011; 134: 2116-24.
- Goodman SH. Emory University Project on children of disturbed parents. *Schizophrenia Bulletin.* 1987; 13(3): 411-423.
- Gould E, Woolley CS, McEwen BS. The hippocampal formation: morphological changes induced by thyroid, gonadal and adrenal hormones. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16 (1-3): 67-84.
- Gourzis P, Katrivanou A, Beratis S. Symptomatology of the initial prodromal phase in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2002; 28(3): 415-429.

Grace AA, Floresco SB, Goto Y. & Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci.* 2007; 30: 220–227.

Gray PH, O' Callaghan MJ, Mohay HA. et al: Maternal hypertension and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 79: F88-F93.

Greenstein D. Lerch J. Shaw P. Clasen L. Giedd J. Gochman P. et al. Childhood onset schizophrenia: cortical brain abnormalities as young adults. *J Child Psychol Psychiatry Allied Disciplines.* 2006; 47: 1003-1012.

Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA.* 1997; 278: 207-211.

Guillin O, Demily C, Thibaut F. Brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and its relation with dopamine. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 78: 377-95.

Habets P. Reduced cortical thickness as an outcome of differential sensitivity to environmental risks in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2010; 69(5): 487-495.

Hack M, Flannery DJ, Schluchter M. et al. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002; 346: 149-157.

Hanssen M. et al. How psychotic are individuals with non-psychotic disorders? *Soc.Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2003; 38: 149–154.

Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82: 687-704.

Harris LW, Lockstone HE, Khaitovich P, Weickert CS, Webster MJ, Bhn S. Gene expression in the prefrontal cortex during adolescence: implications for the onset of schizophrenia. *BMC Med Genomics.* 2009; 2: 28.

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

Hashimoto R, Straub RE, Weickert CS, et al. Expression analysis of neuregulin-1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2004; 9: 299-307.

Hayano F, Nakamura M, Asami T, Uehara K, Yoshida T, Roppongi T. et al. Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 63: 266–276.

Henqet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr. Bull.* 2008; 34(6): 1111-1121.

- Henriksen T. Hypertension in pregnancy and preeclampsia-diagnosis and treatment. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998; 107: 86-91.
- Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; 62: 182–189.
- Hoeffler C, Klann E. mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends Neurosci.* 2010; 33: 67-75.
- Hollister JM, Laing P, Mednick SA. Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Arch Gen Psychiatry.* 1996; 53: 19-24.
- Hoogaard D, Mortensen PB, Pedersen –Norgaard B, Sorensen TL, Waltoft PB, Yolken RH. Early Infections of *Toxoplasma gondii* and the Later Development of Schizophrenia. Published by Oxford University Press on behalf of the Maryland Psychiatric Research Center. *Schizophrenia Bulletin* 2007; 33 (3): 741-744.
- Hovatta I, Juhila J, Donner J. Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders. *Neurosci.* 2007; Res.68: 261–275.
- Hovatta I, Tennant RS, Helton R, Marr RA, Singer O, Redwine JM. et al. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature.* 2005; 438: 662–666.
- Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III-The Final Common Pathway. *Schizophr Bull.* 2009; 35(3): 549-562.
- Hsu CD, Witter FR. Urogenital infection in preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet .* 1995; 49: 271-275.
- Huttenlocher PR. Synaptogenesis in human cerebral cortex.In: Dawson G, Fischer K, editors. *Human Behavior and the Developing Brain.* Guilford Press; New York.1994; 126(6): 137-152.
- Isohanni M, Jones PB, Moilanen K, et al. Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow- up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort.*Schizophr Res.* 2001; 152(1-2): 1-19.
- Jacobsen LK, Slotkin TA, Mencl WE, Frost SJ, Pugh KR. Gender-specific effects of prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke on auditory and visual attention. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32 (12): 2453-2464.
- Jager G, Block RI, Luijten M. & Ramsey NF. Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2007; 49: 561–572.

Jarskog LF, Robbins TW. (2006). Neuropathology and neural circuits implicated in schizophrenia. In: Textbook of schizophrenia. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, eds. American Psychiatric Publishing, Washington DC.

Javitt DC, Laruelle M. (2006). Neurochemical theories. In: Textbook of schizophrenia. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, eds. American Psychiatric Publishing, Washington DC.

Jenkins TA. Perinatal complications and schizophrenia: involvement of the immune system. *Neurosci.* 2013; 7: 110.

Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S, Brook JS. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA.* 2000; 284: 2348–2351.

Johnston M.V, Trescher W.H, Ishida A. et al. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res.* 2001; 49: 735-741.

Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, Owens DG, Lawrie SM. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry.* 2005; 186: 18-25.

Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet.* 1994; 344(8934): 1398-402.

Jones P, Rantakalio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. Schizophrenia as a long term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of 1966 North Finland General Population Birth Cohort. *American Journal of Psychiatry.* 1998; 155: 355-364.

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet.* 1976; 2: 924-6.

Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 1998; 21: 1-25.

Joyce JN, Meador-Woodruff JH. Linking the family of D2 receptors to neuronal circuits in human brain: insights into schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1997; 16: 375-384.

Kahler CW, Daughters SB, Leventhal AM, et al. Personality, psychiatric disorders, and smoking in middle-aged adults. *Nicotine Tob. Res.* 2009; 11 (7): 833-841.

Kang HJ, Kawasawa YI, Cheng F, Zhu Y, Xu X, Li M. Spatiotemporal transcriptome of the human brain. *Nature.* 2011; 478: 483-489.

Kapur S. et al. A position emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Archives of General Psychiatry.* 2000; 57: 553-59.

- Kapur S. et al. Antipsychotic agent differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci.* 2000; 25: 161-66.
- Kapur S. et al. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D2 receptor occupancy of clozapine ,risperidone,and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatr.* 1999; 156: 286-93.
- Kapur S. et al. Doew fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotic. A new hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 360-69.
- Kapur S. et al. Relationship between dopamine D2 occupancy ,clinical response, and side effects: a double –blind PET study of first –episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 514-20.
- Kaschube M, Wolf F, Geisel T. & Lowel S. Genetic influence on quantitative features of neocortical architecture. *J. Neurosci.* 2000; 22: 7206–7217.
- Keefe RSE, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2006; 88: 26-35.
- Keen DV, Reid FD. & Arnone D. Autism, ethnicity and maternal immigration. *Br.J. Psychiatry* 2010; 196: 274–281.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. Subtype stability in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1985; 142: 827-832.
- Keshavan MS, Gilbert AR, Diwadkar VA. (2006). Neurodevelopmental Theories. In: Textbook of schizophrenia. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, eds. American Psychiatric Publishing, Washington DC.
- Keshavan MS, Tandon R, Boutros N, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”. What we know in. Part 3: Pathophysiology. *Schizophr Res.* 2008; 106: 89-107.
- Key SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*1987; 13 (2): 261-276.
- Kleinman JE, Law AJ, Lipska BK, Hyde TM, Ellis JK, Harrison PJ. Genetic neuropathology of schizophrenia: new approaches to an old question and new uses for postmodern human brains. *Biol Psychiatry.* 2011; 69: 140-145.
- Koehler J, Sauer H. Huber's basic symptoms: Another approach to negative psychopathology in schizophrenia. *Coprehensive Psychiatry.* 1984; 25 (2): 174-182.
- Kraft P, Palmer CG, Woodward AJ. et al. RHD maternal –fetal genotype incompatibility and schizophrenia: extending the MFG test to include multiple siblings and birth order. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 192-198.

Kumakura Y, Cumming P, Vernaleken I, Buchhlz HG, Siessmeier T, Heinz A, Kienast T, Bartenstein P, Gründer G. Elevated [18F] fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [18F]fluorodopa/positron emission tomography study. *J Neurosci.* 2007; 27(30): 8080-7.

Κονταξάκης ΒΠ, Κόλλας ΚΘ, Κονταξάκη –Χαβάκη ΜΙ. Πρώιμες Ψυχωσικές Εκδηλώσεις, Σημεία, Συμπτώματα & Παρεμβάσεις. *BHTA Ιατρικές Εκδόσεις.* 2008; 51-67: 79-88.

Lahuis B, Kemner C, Van Engeland H. Magnetic resonance imaging studies on autism and childhood-onset schizophrenia in children and adolescents- a review. *Acta Neuropsychiatr.* 2003; 15: 140.

Langley K, Rice F, van der Bree, MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environment risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behavior. A review. *Minerva Pediatr.* 2005; 57 (6): 359-371.

Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate. Dopamine and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 138-58.

Lawrie SM, Olabi B, Hall J, McIntosh AM. Do we have any solid evidence of clinical utility about the pathophysiology of schizophrenia? *World Psychiatry.* 2011; 10: 19-31.

Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P. et al. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature.* 2011; 474: 498-501.

Lehtovirta P, Forss M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 1978; 85 (10): 729-731.

Leveno KJ, Cunningham FG, Gant NF. (2003). *Williams Manual of Obstetrics*, 21st ed. New York, McGraw-Hill 23.

Leon JD. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1996; 22: 405-409.

Lewis SW, & Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: methodology and mechanisms. *Journal of Psychiatry Research.* 1987; 21: 413-421.

Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, et al.. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2003; 73(1): 34-48.

Lewis S, Owen M, Murray R. Obstetric complications and schizophrenia: methodology and mechanisms, in: Schulz S, Tamminga C. (Eds.), *Schizophrenia: scientific progress.* Oxford University Press, New York City. 1989; 56-68.

- Lian Q, Dhee ST, Liao D. et al. Enhanced inflammatory response in neural tubes of embryos derived from diabetic mice exposed to a teratogen. *J Neurosci Res* . 2004; 75: 554-564.
- Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakow M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. The early stages of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry*. 2001; 50: 884-897.
- Liddle PF. Brain imaging. In Hirsch SR, Weinberger DR, eds. *Schizophrenia*. Oxford, Blackwell Science Ltd. 1995; 425-442.
- Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction, part II: diagnosis and management. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 1044-1055.
- Liu H, Heath SC, Sobin C. et al. Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 3717-3722.
- Lloyd T, Dazzan P, Dean K, et al. Minor physical anomalies in patients with first-episode psychosis: their frequency and diagnostic specificity. *Psychol Med*. 2008; 38: 71-77.
- Lykouras E, Botsis A, Oulis P. (1994) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Athens, Greece: Tsiveriotis. (in Greek).
- MacLusky NJ, Naftolin F. Sexual differentiation of the central nervous system. *Science*. 1981; 211 (4488): 1294-1302.
- Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011; 35: 676–692.
- Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Ringel K. Activation of cell-mediated immunity in depression: association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2012; 36: 169–175.
- Mastrigt S, Addington J. Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: modifications to the premorbid adjustments scale. Department of Psychology; University of Calgary, Calgary, Alta. Revised. 2002; 27 (2): 92–101.
- McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Quedest D, Grasby P. Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomography [¹⁸F] fluorodopa study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004; 61 (2): 134-142.
- McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. 2009; 190:S7-S9.

McGrath JJ, Brown J, Clair DS. Prevention and Schizophrenia- The role of Dietary Factors. *Schizophrenia Bulletin* 2011; 37(2): 272-283.

McKay R. Developmental biology: remarkable role for the placenta. *Nature*. 2011; 472: 298-299.

McMillan KA, Enns MW, Cox BJ. & Sareen J. Comorbidity of axis I and II mental disorders with schizophrenia and psychotic disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Can. J. Psychiatry* 2009; 54: 477–486.

Mcneil TF, Kaij L. Swedish High-Risk Study: Sample Characteristics at age 6. *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13(3): 373-381.

McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ. et al. Selective vulnerability of subplate neurons after neonatal hypoxia-ischemia. *J Neurosci*. 2003; 23: 3308-3315.

Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F. The Copenhagen High Risk Project. 1987; 13(3): 485-495.

Meli G, Otti B, Paladini A, Cataldi L. Prenatal and perinatal risk factors of schizophrenia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(12): 2559-63.

Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12: 524-538.

Meyer U, Joram Feldon J, Yee B.K. A Review of the Fetal Brain Cytokine Imbalance Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2009; 35(5): 959-972.

Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA. et al. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci*. 2001a; 24: 479-486.

Mirnics K, Middleton FA, Stanwood GD, et al. Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001; 6: 293-301.

Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, et al. Selective reduction in amygdala volume in pediatric anxiety disorders: a voxel-based morphometry investigation. *Biol. Psychiatry*. 2005; 57: 961–966.

Miller B. et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr, Bull*. 2011; 37 (5): 1039-1047.

Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, Woods S.W. Prospective diagnosis of the prodrome for schizophrenia: Preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity using operational criteria and a structured interview. *American Journal of Psychiatry*. 2005; 159: 863-865.

Mittai VA, Ellman LM, Cannon TD. Gene-Environment Interaction and Covariation in Schizophrenia: The role of Obstetric Complications. *Schizophrenia Bulletin*. 2008; 34(6): 1083-1094.

- Monk, Julie Spicer, and Frances A. Champagne Linking Prenatal Maternal Adversity to Developmental Outcomes in Infants: The Role of Epigenetic Pathways. *Dev Psychopathol.* 2012; 24(4): 1361–1376.
- Morris CV, DiNieri JA, Szutorisz H, Hurd YL. Molecular mechanisms of maternal cannabis and cigarette use on human neurodevelopment. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 34 (10): 1574-1583.
- Morris DW, McGhee KA, Schwaiger S. et al. No evidence for association of the dysbindin gene [DTNBP] with schizophrenia in an Irish population based study. *Schizophr Res.* 2003; 60: 167-172.
- Mortensen EL, Mednick SA, Sorensen HI, Reinisch JM. Association Between Prenatal Exposure to Bacterial Infection and Risk of Schizophrenia. Published by Oxford University Press on behalf of the Maryland Psychiatric Research Center. *Schizophrenia Bulletin.* 2009; 35 (3): 631-637.
- Mortensen EL, Mednick SA, Reinisch JM, Sorensen HJ. Do Hypertension and Diuretic Treatment in Pregnancy Increase the Risk of Schizophrenia in Offspring. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 464-468.
- Moylan S, Eyre HA, Maes M, Baune BT, Jacka F, Berk M. Exercising the worry away: how inflammation, oxidative and nitrogen stress mediates the beneficial effect of physical activity on anxiety disorder symptoms and behaviours. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013; 37(4): 573-584.
- Mueller SC. et al. Early-life stress is associated with impairment in cognitive control in adolescence: an fMRI study. *Neuropsychologia.* 2010; 48: 3037–3044.
- Muneoka K, Nakatsu T, Fuji J, Ogawa T, Takigawa M. Prenatal administration of nicotine results in dopaminergic alterations in the neocortex. *Neurotoxicol. Teratol.* 1999; 21 (5): 603-609.
- Murray RM, Bramon A. (2005) Developmental model of schizophrenia. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th ed. Sadock BJ, Sadock VA, eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Murray RM, Grech A, Phillips P, Johnson S. (2003). What is the relationship between substance abuse and schizophrenia? In: *The Epidemiology of schizophrenia*. Murray RM, Jones PB, Susser E, Van Os J, Canon M, eds. Cambridge University Press.
- Murray RM, Lappin J, Di Forti M. Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008; 18(3): S129-134. Review.
- Myhrman A, Pantakallo P, Isohami MM et al. Unwantedness of a pregnancy and schizophrenia in the child. *British Journal of Psychiatry.* 1996; 169: 637-340.
- Naeye RL, Peters EC. Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1984; 64 (5): 601-607.

Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol. Psychiatry*. 2007; 61 (12): 1320-1328.

Nicodemus KK, Marengo S, Batten AJ. et al. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry*. 2008; 13: 873-877.

Nitsos I, Rees S. The effects of intrauterine growth retardation on the development of neuroglia in fetal guinea pigs. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Int J Dev Neurosci*. 1990; 8: 233-244.

Nooyens AC, Verschuren BM, van Gelder WM. Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Am. J. Public Health*. 2008; 98: 2244–2250.

Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T. Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[β - ^{11}C]DOPA PET. *Schizophr. Res*. 2009; 108 (1-3): 78-84.

Niu S, Yabut O, D'Arcangelo G. The Reelin signaling pathway promotes dendritic spine development in hippocampal neurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008; 28 (41): 10339–48.

Olds DL, Henderson Jr, Tatelbaum R. Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics*. 1994; 93 (2): 221-227.

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

Park DI, Kim HG, Jung WR, Shin MK, Kim KL. Mecamylamine attenuates dexamethasone-induced anxiety-like behavior in association with brain derived neurotrophic factor upregulation in rat brains. *Neuropharmacology*. 2011; 61: 276–282.

Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav. Brain Res*. 2009; 204: 313–321.

Pedersen MG, Stevens H, Pedersen CB, Norgaard-Pedersen B, Mortensen PB. Toxoplasma infection and later development of schizophrenia in mothers. *Am J Psychiatry*. 2011; 168: 814-821.

Petanjek Z, Judas M, Simic G, Rasin MR, Uylings HB, Rakic P, et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 13-13.

Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr*. 2008; 8: 36.

- Pichler G, Heinzinger J, Klaritsch P, Zotter H, Muller W, Urlesberger B. Impact of smoking during pregnancy on peripheral tissue oxygenation in term neonates. *Neonatology*. 2008; 93 (2): 132-137.
- Popov NT, Stoyanova VK, Madzhirova NP, Vachev TI. Epigenetic aspects in schizophrenia etiology and pathogenesis. *Folia Medica*. 2012; 54(2): 12-16
- Poulton R et al. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psych*. 2002; 57: 1053.
- Powell S. Models of Neurodevelopmental Abnormalities in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012; 4: 435–481.
- Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ. & Dagher A. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using raclopride. *J. Neurosci*. 2004; 24: 2825–2831.
- Pycock CJ, Kervin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature*. 1980; 286 (5768): 74-76.
- Raatikainen K, Huurinainen P, Heinonen S. Smoking in early gestation or through pregnancy: A decision crucial to pregnancy outcome. 2007; 44 (1): 59-63.
- Raedler TJ, Bymaster FP, Tandon R, Copolov D, Dean B. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007; 12(3): 232-46. Review.
- Rajkumar SR. Incidence of schizophrenia in an urban community in Mandras. *Indian J Psychiatry*. 1993; 35: 18-21.
- Ramrakha S, Caspi R, Dickson N, Moffitt TE, Paul C. Psychiatric disorders and risky sexual behaviour in young adulthood: cross sectional study in birth cohort. *BMJ* 2000; 321: 263.
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. 2005; 10: 434-449.
- Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012; 12:1228-1238.
- Rasser PE, Schall U, Peck G, Cohen M, Johnston P, Khoo K, et al. Cerebellar grey matter deficits in first-episode schizophrenia mapped using cortical pattern matching. *Neuroimage* 2010; 53: 1175–1180.
- Raza H, John A. Glutathione metabolism and oxidative stress in neonatal rat tissues from streptozotonic-induced diabetic mothers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000; 20: 27-78.

Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 499-506.

Rees E, Moskiva V, Owen MJ, O' Donovan MC, Kirov G. De novo rates and selection of schizophrenia-associated copy number variants. *Biol Psychiatry.* 2011; 70: 1109-1114.

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

Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 490-496.

Richards M, Jarvis MJ, Thompson N, Wadsworth ME. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *Am. J. Public Health.* 2003; 93: 994–998.

Roberts RC, Tamminga CA. (2005). Schizophrenia: Neuropathology. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th ed. Sadock B.J, Sadock V.A, eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Rodgers, B. Behaviour and personality in childhood as predictors of adult psychiatric disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 1990; 31: 393–414.

Rosanoff AJ, Leva M. Handy Isabel Rosanoff, Plesset, Sandye Brush. The Etology of so-called Schizophrenic Psychoses. *Am J Psychiatry.* 1934; 91: 247-286.

Rose JE. Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. *Psychopharmacology.* 2006; 184 (3-4): 274-285.

Roy TS, Seidler FJ, Slotkin TA. Prenatal nicotine exposure evokes alterations of cell structure in hippocampus and somatosensory cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 300 (1): 124-133.

Rushe TM, Temple CM, Rifkin L, et al. Lateralisation of language function in young adults born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F112-F118.

Sabia S, Elbaz A, Dugravot A, Head J, Shipley M, Hagger-Johnson G. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the whitehall II cohort study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2012; 69:627–635.

Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's. (2003). *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Lippincott Williams & Wilkins.

Saigal S. Follow-up of very low birthweight babies to adolescence. *Semin- Neonatol.* 2000; 5: 107-118.

Sameroff A, Seifer R, Zax M, Barocas R. Early indicators of developmental risk: Rochester longitudinal study. *Schizophrenia Bulletin.* 1987; 13(3): 383-394.

- Sartorius N, Jablensky A, Korten A. et al. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. *Psychol Med.* 1986; 16: 909-928.
- Scarr E, Sundram S, Keriakous D, Dean B. Altered hippocampal muscarinic M4, but not M1, receptor expression from subjects with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2007; 61(10): 1161-70.
- Schlotz W, Phillips DIW. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain, Behavior and Immunity.* 2009; 23(7): 905-916
- Schienle A, Ebner F, Schafer A. Localized gray matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011; 261: 303–307.
- Schwartzkopf SB, Nasrallah HA, Olson SC. et al. Prenatal complications and genetic loading in schizophrenia: preliminary findings. *Psychiatry Res.* 1989; 27: 233-239.
- Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry.* 2002; 47: 27-38.
- Snyder M, Gao W. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Cell Neurosci.* 2013; 7: 31
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldmanrakis PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex - a morphometric analysis of prefrontal area-9 and occipital area-17. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995; 52: 805–818.
- Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 410-421.
- Shea AK, Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tob. Res.* 2008; 10 (2): 267-278.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001; 49: 1-52.
- Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36: 1342–1356.
- Sheu YS, Polcari A, Anderson CM. & Teicher MH. Harsh corporal punishment is associated with increased T2 relaxation time in dopamine-rich regions. *Neuroimage* 2010; 53: 412–419.
- Slotkin, TA. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? *Neurotoxicol. Teratol.* 2008; 30 (1): 1-19.

Slotkin TA, MacKillop EA, Rudder CL, Ryde IT, Tate CA, Seidler FJ. Permanent, sex-selective effects of prenatal or adolescent nicotine exposure, separately or sequentially, in rat brain regions: indices of cholinergic and serotonergic synaptic function, cell signaling, and neural cell number and size at 6 months of age. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32 (5): 1082-1097.

Smith GN, MacEwan GW, Kopala LC, Lang DJ, Barr AM, Honer WG. Prenatal tobacco exposure in first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 2010; 119 (1-3): 271-272.

Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry*. 1976; 133: 197-202.

Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Early maternal stress and health behaviours and offspring expression of psychosis in adolescence. *Acta Psychiatr. Scand.* 2004; 110 (5): 356-364.

Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS Spectr.* 2007; 12(4): 265-8.

Stenninger E, Flink R, Erikson B, et al. Long-term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 79: F174-F179.

Stewart A, Rifkin L, Amess PN, et al. Brain structure and neurocognitive and behavioral function in adolescents who were born very preterm. *Lancet* 1999; 353: 1653-1657.

Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia: a synthesis and selective review. *J Psychopharm.* 2007; 21(4): 440-452.

Stone JM. Imaging the glutamate system in humans: Relevance to drug discovery for schizophrenia. *Curr Pharm Des.* 2009; 15: 2594-1602.

Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch hunger winder of 1944-1945. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49 (12): 983-988.

Suter M, Ma J, Harris A, Patterson L, Brown KA, Shope C, Showalter L, Abramovici A. Maternal tobacco use modestly alters correlated epigenome-wide placental DNA methylation and gene expression. *Epigenetics*. 2011 November; 2011; 6(11): 1284–1294.

Suter M, Abramovici A, Showalter L, Hu M, Shope CD, Varner M, Aagaard-Tillery K. In utero tobacco exposure epigenetically modifies placental CYP 1A1 expression. *Metabolism* 2010; 59 (10): 1481-1490.

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

Talvik M, Nordström AL, Olsson H, Halldin C, Farde L. Decreased thalamic D2/D3 receptor binding in drug-naïve patients with schizophrenia: a PET study with [11C]FLB 457. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2003; 6 (4): 361-370.

Tag JX, Zhou J, Fan J.B, et al. Family based association study of DTNBP1 in 6p22.3 and schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2013; 8: 717-718.

Tag JX, Chen WY, He G, et al. Polymorphisms within 5' end of neuregulin 1 gene and genetically associated with schizophrenia in the Chinese population. *Mol Psychiatry.* 2004; 9: 11-12.

Taylor SE, Eisenberger NI, Saxbe, D, Lehman BJ. & Lieberman, MD. Neural responses to emotional stimuli are associated with childhood family stress. *Biol. Psychiatry.* 2006; 60: 296–301.

Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, Harold G, Hay D. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am. J. Psychiatry.* 2003; 160 (11): 1985-1989.

Thomas F, McNeil & Lennart Kaij. Swedish High-Risk Study: Sample Characteristics at Age 6. Dept. of Psychiatry, University of Lund. 1987; 13(3): 373-381.

Thomas D. Gene-environment-wide association studies: emerging approaches. *Nature Rev. Genet.* 2010; 11: 259–272.

Tiwari Arun K, Clement C, Zai, Daniel J, Müller James L, Kennedy MD. Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2010; 12 (3): 289–303.

Toledo-Rodriguez M, Lotfipour S, Leonard G, et al. Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153B (7): 1350-1354.

Torrey EF, Miller J, Rawlings R. et al. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res.* 1997; 28: 1-38.

Torrey EF, Miller J. *The invisible plague.* (2001). The rise of mental illness from 1750 to present. Rutgers University Press, New Brunswick NJ.

Torrey EF, Rawlings R, Waldman IN. Schizophrenic births and viral diseases in two states. *Schizophr Res.* 1998; 1: 73-77.

Tsuang M, Stone W, Faraone. Genes, environment and schizophrenia. *British Journal Psychiatry.* 2001; 178: s18-s24

Vaillancourt C, Boska P. Birth insult alters dopamine-mediated behavior in a precocial species, the guinea pig: implications for schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 23: 654-666.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39: 44–84.

Van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature.* 2010; 468: 203-212

Varvarigou A, Beratis NC, Makri M, Vagenakis AG. Increased levels and positive correlation between erythropoietin and hemoglobin concentrations in newborn children of mothers who are smokers. *J. Pediatr.* 1994; 124 (3): 480-482.

Varvarigou AA, Liatsis SG, Vassilakos P, Decavalas G, Beratis NG. Effect of maternal smoking on cord blood estriol, placental lactogen, chorionic gonadotropin, FSH, LH, and cortisol. *J. Perinat. Med.* 2009; 37 (4): 364-369.

Vossbeck S, de Camargo OK, Grab D. et al. Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end- diastolic flow velocities in the umbilical artery. *Eur J Pediatr.* 2001; 160: 128-134.

Waddington JL, Jane A, Scullay PJ, et al. Neurodevelopmental and neuroprogressive processes in schizophrenia: antithetical or complementary, over a lifetime trajectory of disease? *Psychiatr Clin North Am.* 1998; 21: 123-149.

Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995; 346 (8974): 552-557.

Wehby G, Murray J. (2004). The Impact of Maternal Smoking during Pregnancy on Early Child Neurodevelopment. *Journal of human capital.*

White T, Anjum A, Charles S, Schulz MD. The schizophrenia Prodrome. *Am J Psychiatry.* 2006; 163: 376-380.

Wichers M. et al. Mechanisms of gene-environment interactions in depression: evidence that genes potentiate multiple sources of adversity. *Psychol. Med.* 2009; 39: 1077–1086.

Wilcox JA, Nasrallah HA. Perinatal insult as a risk factor in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *Psychopathology.* 1998; 20: 285-287.

Wong AHC, Hubert HM, Tol V. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2003; 27: 269-306.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 16–25.

Yamano T, Shimada M, Fujizeki Y. et al. Quantitative synaptic changes on Purkinje cell dendritic spines of rats born from streptozotonic- induced diabetic mothers. *Brain Dev.* 1986; 8: 269-273.

Yucel M. et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008; 65: 694–701.

Yung AR. Commentary. The schizophrenia prodrome: A High Risk concept. *Schizophrenia Bulletin*. 2003; 29: 859-865

Zammit S, Thomas A, Thomson A, Horwood J, Menezes P, Gunnell D, Hollis C, Wolke D, Lewis G, Harrison G. Maternal tobacco, cannabis and alcohol use during pregnancy and risk of adolescent psychotic symptoms in offspring. *Br. J. Psychiatry* 2009; 195 (4): 294-300.

Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT. Hypoxia-ischemic-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: A 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2003; 157: 196-202.

Zuckerman L, Weiner I. Post-pubertal emergence of disrupted latent inhibition following prenatal immune activation. *Psychopharmacology*. 2003; 169: 308-313.

Χριστοδούλου Γ. και συν. (2000). ‘ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ’. Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών 1ος τόμος: εκδόσεις: Βήτα, Αθήνα.