



Νευροφυσιολογία και Αισθήσεις

Διάλεξη 20
Ψυχασθένειες
(Mental Illness)

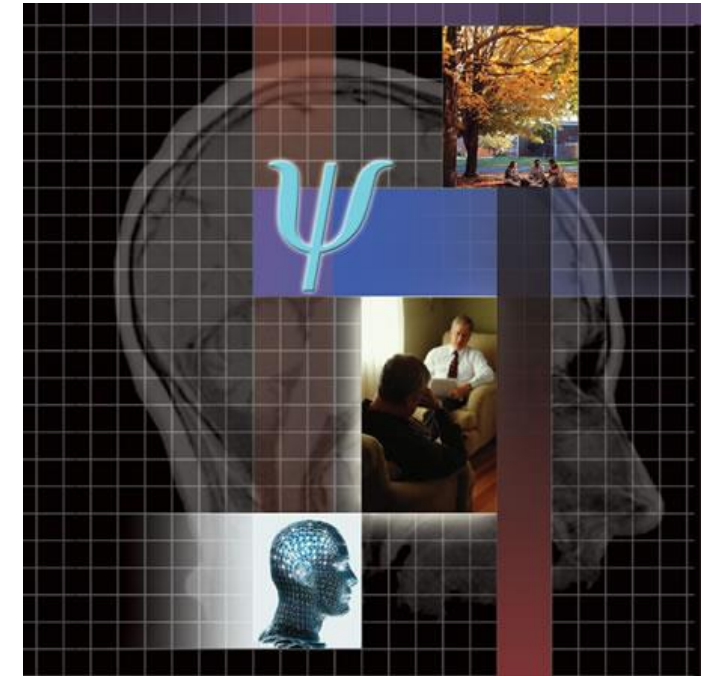


- **Νευρολογία (Neurology)**

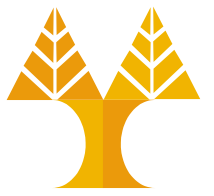
- Κλάδος της ιατρικής που ασχολείται με τη διάγνωση και θεραπεία ασθενειών του νευρικού συστήματος
- Νευρολογικές (Neurological) ασθένειες
 - Παραδείγματα: Σκλήρυνση κατά πλάκα (πολλαπλή σκλήρυνση), μυϊκή δυστροφία, κλπ.
 - Ασχολείται με τους μηχανισμούς της φυσιολογίας που επηρεάζουν τη ομαλή λειτουργία του εγκεφάλου

- **Ψυχιατρική (Psychiatry)**

- Κλάδος της ιατρικής που ασχολείται με τη διάγνωση και θεραπεία ασθενειών που επηρεάζουν το μυαλό ή την πνευματική κατάσταση
- Ψυχιατρικές (Psychiatric) ασθένειες
 - Παραδείγματα: Διαταραχές του Άγχους (Anxiety disorders), συναισθηματικές ασθένειες (affective disorders), σχιζοφρένεια (schizophrenia)



Ψυχασθένειες και ο Εγκέφαλος



- **Πνευματικές (Mental) Ασθένειες**

- Διαταραχή
 - Σκέψης (thought)
 - Διάθεσης (mood)
 - Συμπεριφοράς (behavior)

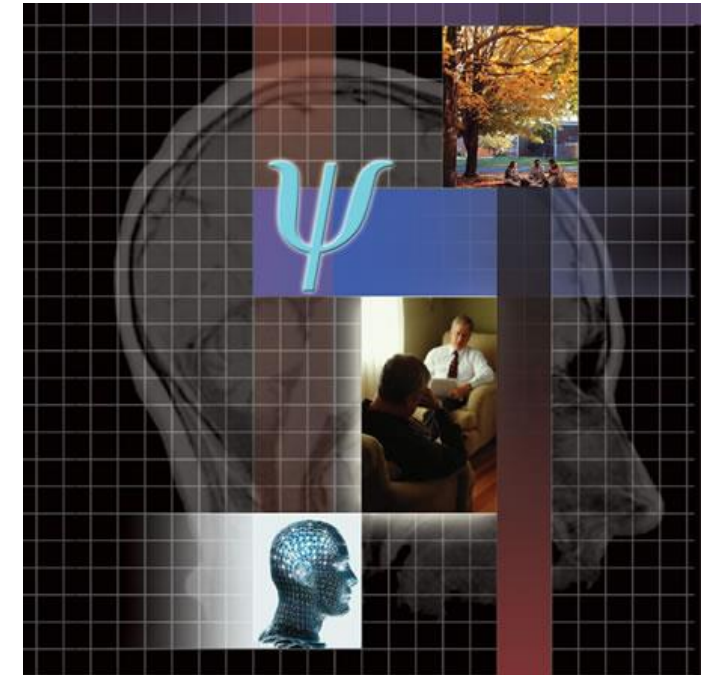
η οποία προκαλεί καταπόνηση (distress) ή μειωμένη λειτουργικότητα (functioning)

- **Παλαιότερη πεποίθηση**

- Διαταραχές του σώματος
- Διαταραχές του πνεύματος

- **Σήμερα**

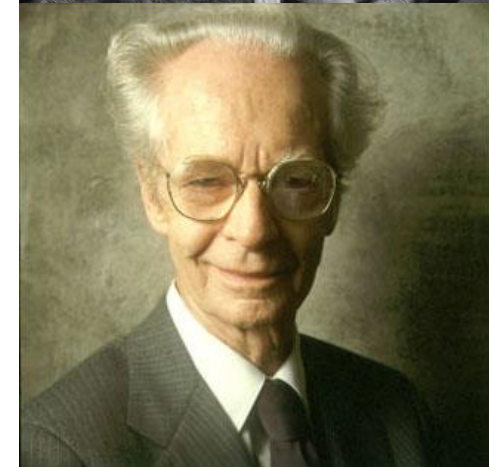
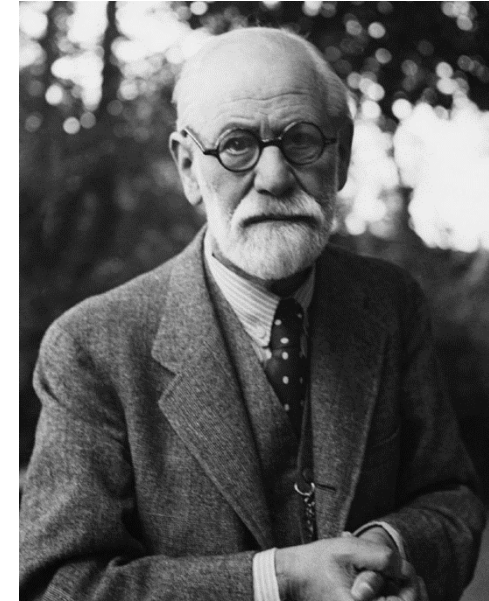
- Ανθρώπινη συμπεριφορά ως αποτέλεσμα της δραστηριότητας του εγκεφάλου
- Αποτέλεσμα δύο αλληλοεπιδρόντων παραγόντων
 - Κληρονομικότητα (η γενετική και το DNA καθορίζει ιδιαιτερότητες)
 - Εμπειρίες (Experiences)



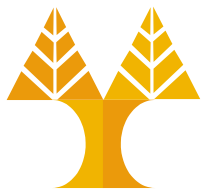
Ψυχασθένειες και ο Εγκέφαλος



- **Ψυχοκοινωνική (Psychosocial) προσέγγιση των ψυχασθενειών**
 - Θεωρία του Freud
 - Ψυχασθένεια – Συνειδητά και υποσυνείδητα στοιχεία του πνεύματος (psyche) συγκρούονται
 - Skinner
 - Πολλές συμπεριφορές είναι επίκτητες αντιδράσεις (learned responses) στο περιβάλλον
 - Οι ψυχασθένειες μπορούν να θεωρηθούν επίκτητες “δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές” (“maladaptive behaviors”)
 - Ψυχοθεραπεία (Psychotherapy)
 - Προσπάθεια να αλλάξει η απόκριση του ασθενούς, μέσα από λεκτική (verbal) επικοινωνία
 - Έχει βιολογική βάση αλλά είναι αποτελεσματική για κάθε ψυχασθένεια.

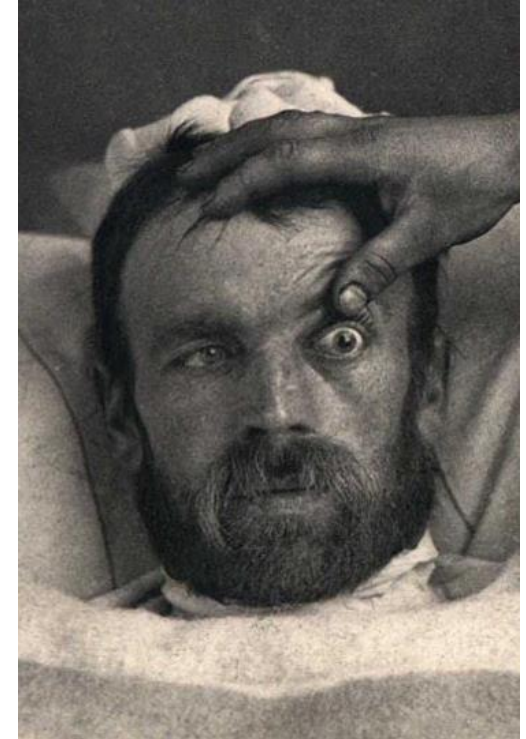


Ψυχασθένειες και ο Εγκέφαλος



- **Βιολογική προσέγγιση των ψυχασθενειών**

- Η ψυχασθένεια αποδίδεται σε βιολογικά αίτια
 - Γενική πάρεση των φρενοβλαβών (General paresis of the insane)
 - Συμπτώματα: Μανία (Mania), νοητικός εκφυλισμός (cognitive deterioration)
 - Αίτιο: Μόλυνση με *T. pallidum* (προκαλεί σύφιλη (syphilis))
- Πρωταρχικά αίτια των ψυχασθενειών
 - Αλλαγές στην ανατομία, χημεία και λειτουργία του εγκεφάλου



Διαταραχές Άγχους (Anxiety Disorders)

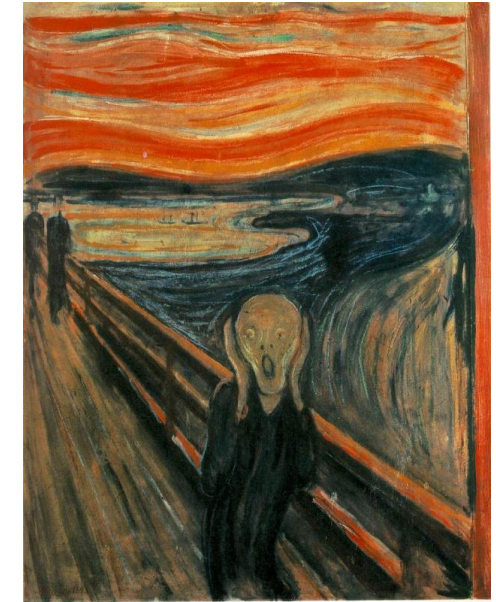


- **Φόβος (Fear)**

- Μια προσαρμοστική (adaptive) αντίδραση σε απειλητικές καταστάσεις
- Έμφυτες (innate) και χαρακτηριστικές για το είδος (species-specific)
- Επίκτητες (learned)

- **Διαταραχές Άγχους (Anxiety Disorders)**

- Προκαλούνται από ακατάλληλη (inappropriate) έκφραση φόβου
- Συνήθεις Διαταραχές Άγχους
 - Διαταραχή πανικού (Panic disorder)
 - Αγοραφοβία (Agoraphobia)
 - Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή (Obsessive-Compulsive Disorder)
 - Διαταραχή Γενικευμένου Άγχους (Generalized anxiety disorder)
 - Ειδικές φοβίες (Specific phobias)
 - Κοινωνική φοβία (Social phobia)
 - Μετατραυματική Διαταραχή Έντασης (Post-traumatic stress disorder)

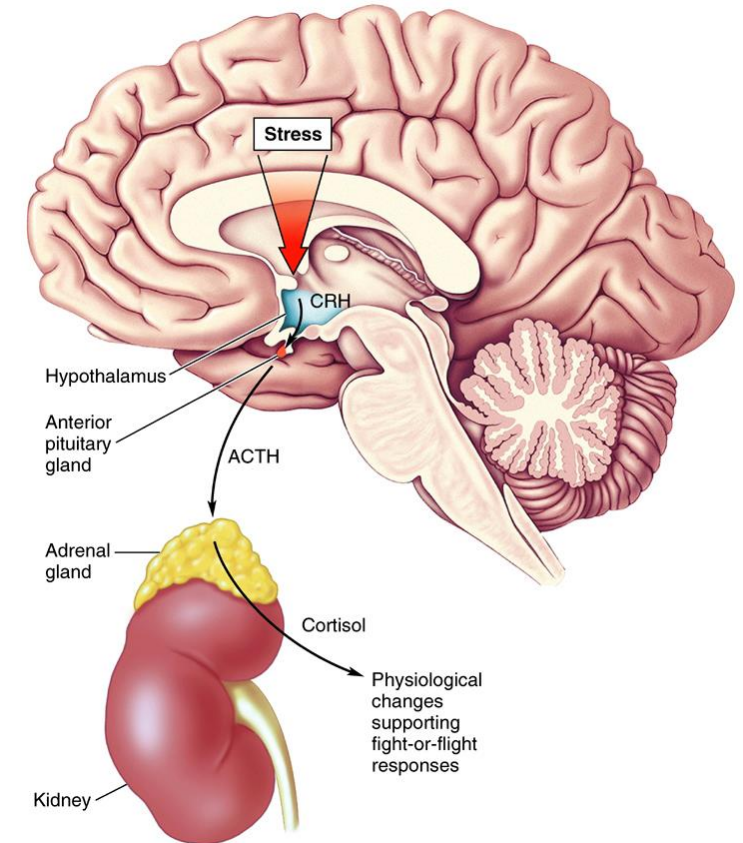


Διαταραχές Άγχους (Anxiety Disorders)



• Βιολογικές Βάσεις των Διαταραχών Άγχους

- Φόβος από απειλητικό ερέθισμα
 - Εντασιογόνος παράγοντας (Stressor)
- Εκδηλώνεται με Απόκριση Έντασης (stress response)
 - Συμπεριφορά αποφυγής (avoidance behavior)
 - Αυξημένη επαγρύπνηση (vigilance) και αφύπνιση (arousal)
 - Ενεργοποίηση του Συμπαθητικού ΝΣ
 - Απελευθέρωση κορτιζόλης (cortisol) από τα επινεφρίδια (adrenal glands)
 - Κορτικοεκλυτίνη (Corticotropin-releasing hormone - CRH) → κορτικοτροπίνη (adrenocorticotrophic hormone - ACTH) → κορτιζόλη (cortisol)
- Η σχέση Ερεθίσματος-Απόκρισης ενδυναμώνεται ή αποδυναμώνεται ανάλογα με τις εμπειρίες

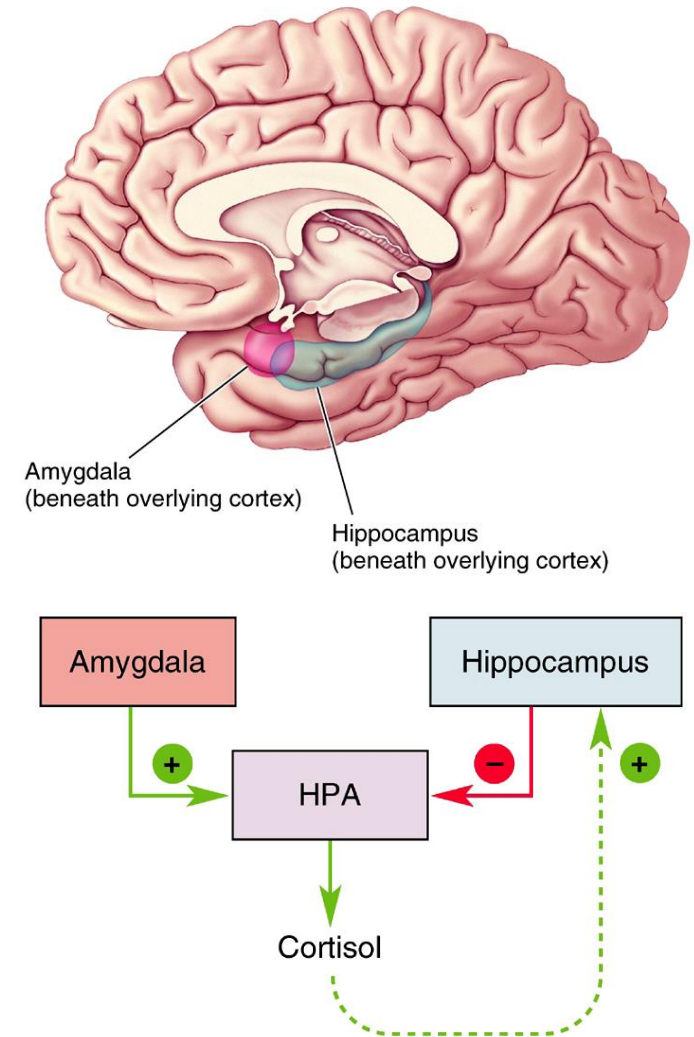


Διαταραχές Άγχους (Anxiety Disorders)

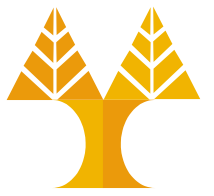


• Βιολογικές Βάσεις των Διαταραχών Άγχους

- Έλεγχος του άξονα Υποθάλαμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (HPA Axis)
 - Η Αμυγδαλή και ο Ιππόκαμπος ελέγχουν τους νευρώνες που απελευθερώνουν CRH
 - Η Αμυγδαλή ενεργοποιεί τον άξονα ΥΥΕ
 - Ο Ιππόκαμπος απενεργοποιεί τον άξονα ΥΥΕ
 - Διαθέτει υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid)
 - Χρησιμεύει και σαν βρόγχος αρνητικής ανάδρασης (negative feedback loop)
- Ελκτικο-ωστικός έλεγχος (Push-pull style regulation)

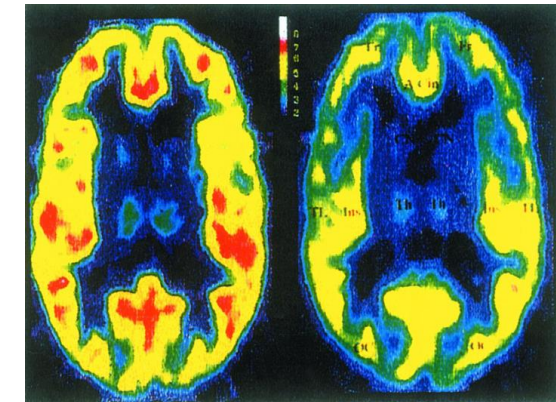
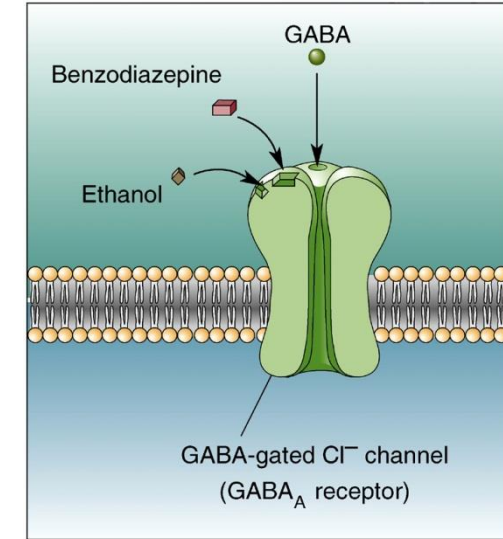


Διαταραχές Άγχους (Anxiety Disorders)



- **Θεραπείες διαταραχών άγχους**

- Ψυχοθεραπεία (Psychotherapy)
- Αγχολυτικά (Anxiolytic) Φάρμακα
 - Αγωνιστές GABA (ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής)
 - Ο υποδοχέας GABA_A έχει περιοχές δέσμησης για Βενζοδιαζεπίνες (Benzodiazepines) π.χ. Valium, και αιθανόλη (αλκοόλ)
 - Ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Serotonin-selective reuptake inhibitors, SSRIs)
 - Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία συναισθηματικών διαταραχών αλλά επίσης και OCD
 - Το αποτέλεσμα δεν είναι άμεσο
 - Αύξηση των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid receptors) στον ιππόκαμπο → ↑ ανάδραση στους νευρώνες στον υποθάλαμο → ↓CRH
- Νέοι στόχοι για φάρμακα
 - Ανταγωνιστές των υποδοχέων CRH



Diminished binding of radioactive benzodiazepine

Συναισθηματικές Διαταραχές (Affective Disorders)



- **Διαταραχές ψυχικής διάθεσης (“Mood” Disorders)**
 - Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή (Major Depression)
 - Διπολική Διαταραχή (Bipolar Disorder)
- **Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή**
 - Απώλεια όρεξης ή αυξημένη όρεξη
 - Αϋπνία (insomnia) ή υπερυπνία (hypersomnia)
 - Κούραση (fatigue)
 - Αισθήματα αναξιότητας (worthlessness) και ενοχής (guilt)
 - Μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης (concentration)
 - Επαναλαμβανόμενες σκέψεις αυτοκτονίας
- **Δυσθυμία (Dysthymia)**
 - Πιο ήπια από την Μείζονα αλλά επίσης χρόνια (chronic)



Συναισθηματικές Διαταραχές (Affective Disorders)



- **Διπολική Διαταραχή (Bipolar Disorder)**
 - Επαναλαμβανόμενα επεισόδια μανίας (mania) ή/και ανάμεικτα με κατάθλιψη
- **Μανία (Mania)**
 - Διογκωμένη αυτοεκτίμηση (self-esteem) ή μεγαλοπρέπεια (grandiosity)
 - Μειωμένη ανάγκη για ύπνο
 - Γρήγορος λόγος και ανάγκη να συνεχίσει να μιλά
 - Εναλλαγές ιδεών ή υποκειμενική εμπειρία ότι οι ιδέες τρέχουν
 - Διάσπαση της προσοχής και αδυναμία συγκέντρωσης
 - Αυξημένη δραστηριότητα προς στόχους
 - Χαμηλή κριτική ικανότητα
- **Υπομανία (Hypomania)**
- **Κυκλοθυμία (Cyclothymia)**
 - Χωρίς μείζονα κατάθλιψη

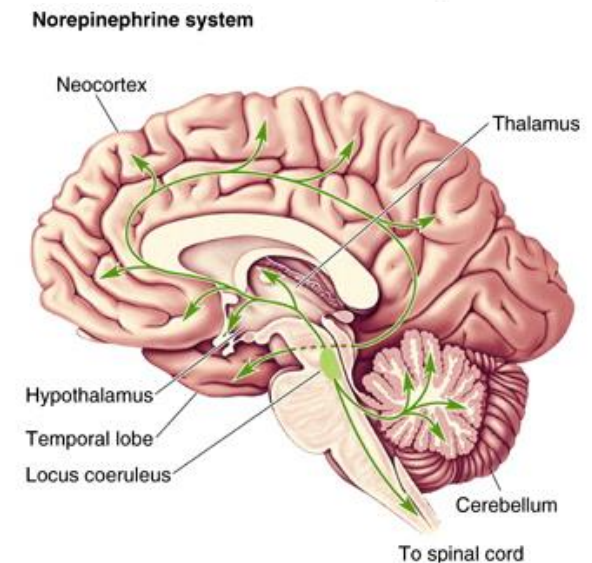
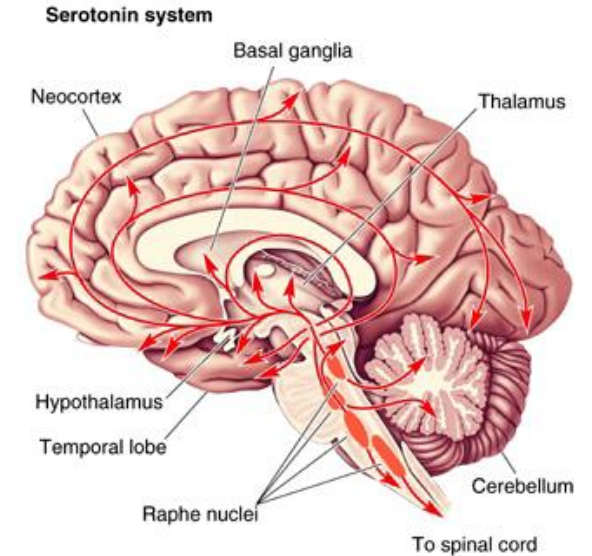


Συναισθηματικές Διαταραχές (Affective Disorders)



- **Βιολογικές Βάσεις των Συναισθηματικών Διαταραχών**

- Η υπόθεση της Μονοαμίνης (Monoamine Hypothesis)
 - Πρόβλημα με τα Διάχυτα Τροποποιητικά Συστήματα (diffuse modulatory systems) της Σεροτονίνης (serotonin, 5HT) ή/και της νορεπινεφρίνης (norepinephrine, NE)
 - Αναστολείς Οξειδάσης Μονοαμίνης (Monoamine Oxidase (MAO) inhibitors)
 - Αυξάνουν τη δραστηριότητα 5HT και NE
- Πολύπλοκη σχέση
 - Το φάρμακο επιδρά άμεσα στις συνάψεις αλλά παίρνει βδομάδες προτού εμφανιστούν αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα
 - Η κοκαΐνη (Cocaine), που αυξάνει την NE στη συναπτική σχισμή, δεν είναι αντικαταθλιπτικό
 - Αλλαγές στην έκφραση γονιδίων;

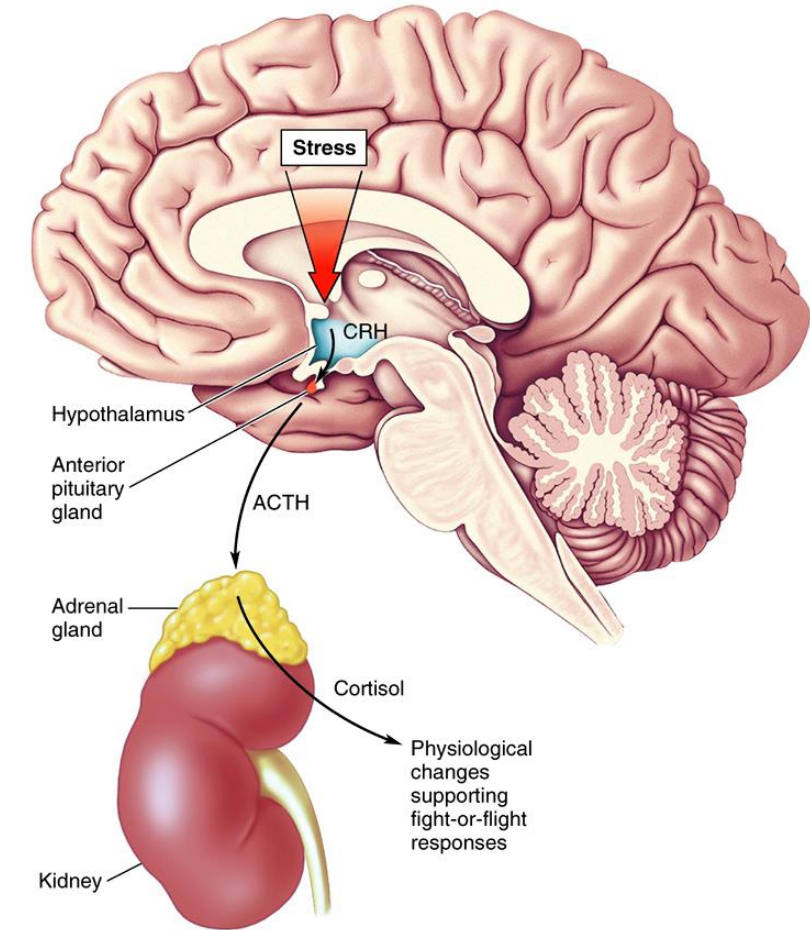


Συναισθηματικές Διαταραχές (Affective Disorders)

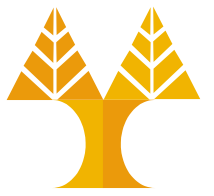


- **Βιολογικές Βάσεις των Συναισθηματικών Διαταραχών**

- Η υπόθεση Διάθεσης-Έντασης (Diathesis-Stress Hypothesis)
 - Γενετικές (Genetic) και μη-γενετικές περιβαλλοντικές (environmental) επιδράσεις (influences) → άξονας ΥΥΕ (HPA axis)
 - Αντίκτυπος CRH
 - Άγχος (Anxiety) και κατάθλιψη (depression) πολλές φορές συνυπάρχουν (coexist)
 - Υπερενεργό ΥΥΕ σύστημα φθείρει τον εγκέφαλο; (deleterious to the brain?)
 - Υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών (Glucocorticoid receptor)
 - Η έκφραση του ρυθμίζεται από πρώιμες αλλά όχι ενήλικες αισθητήριες εμπειρίες
 - Απόκριση σε απτικά (tactile) ερεθίσματα
 - Παράγοντες για διαταραχές άγχους και ψυχικής διάθεσης
 - Γονίδια (Genes)
 - Εμπειρίες στη πρώιμη παιδική ηλικία



Συναισθηματικές Διαταραχές (Affective Disorders)



- **Θεραπεία των Συναισθηματικών Διαταραχών**

- Θεραπεία με Ηλεκτροσόκ - Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Electroconvulsive Therapy, ECT)
 - Τοπική ηλεκτρική διέγερση
 - Προτερήματα: Γρήγορη θεραπεία
 - Παρενέργειες: Μερική απώλεια μνήμης και αποθήκευσης νέων πληροφοριών
 - Δομές που Συμμετέχουν: Κροταφικός λοβός
- Ψυχοθεραπεία (Psychotherapy)
 - Για ελαφριά ως μέση κατάθλιψη
 - Βοηθά του ασθενείς να ξεπερνούν τις αρνητικές απόψεις

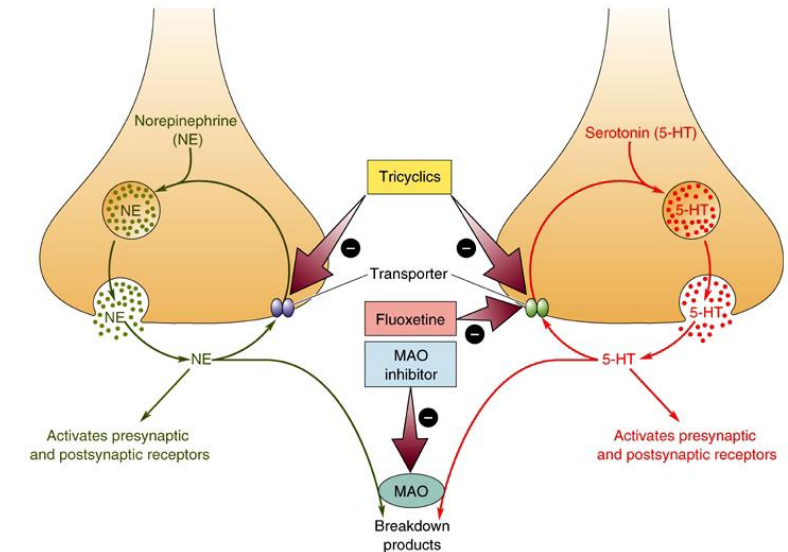


Συναισθηματικές Διαταραχές (Affective Disorders)

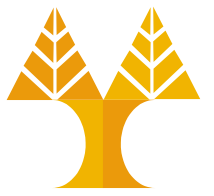


• Θεραπεία των Συναισθηματικών Διαταραχών

- Αντικαταθλιπτικά (Antidepressants)
 - ↓ δραστηριότητα ΥΥΕ, ↑ έκφραση υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο
 - Τρικυκλικά (Tricyclics)
 - Εμποδίζουν την επαναπρόσληψη τόσο της 5HT όσο και της NE
 - Ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Serotonin-selective reuptake inhibitors, SSRIs)
 - Μακροχρόνια θεραπεία → νευρογένεσης στον ιππόκαμπο
 - Ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης NE (NE-selective reuptake inhibitors)
 - Αναστολείς (inhibitors) MAO
 - Μειώνουν την ενζυματική διάσπαση (enzymatic degradation)
 - Ανταγωνιστές της CRH υπό ανάπτυξη
- Λίθιο (Lithium)
 - Παρεμβαίνει στη λειτουργία δεύτερων αγγελιοφόρων μέσα στους νευρώνες
 - Σταθεροποιεί τη διάθεση για θεραπεία διπολικής διαταραχής
 - Άγνωστος ο μηχανισμός



Σχιζοφρένεια (Schizophrenia)

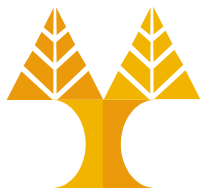


• Περιγραφή της Σχιζοφρένειας

- Σοβαρή ψυχική διαταραχή
 - Εμφανίζεται στην εφηβεία (adolescence) ή πρώιμη ενηλικίωση (early adulthood)
 - Απώλεια της επαφής με την πραγματικότητα
 - Διαταραχή της σκέψης, αντίληψης, διάθεσης, και κίνησης
- Συμπτώματα της Σχιζοφρένειας
 - Θετικά (Positive)
 - Ψευδαισθήσεις (hallucinations), παραληρητικές ιδέες (delusions), Αποδιοργανωμένη γλώσσα και σκέψη, (disorganized speech and thought), αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά (grossly disorganized or catatonic behavior)
 - Αρνητικά (Negative)
 - Έλλειψη συναισθηματικής ανταποκρισιμότητας ή αμβλύτητα (Reduced expression of emotion), φτωχό λεξιλόγιο (poverty of speech), απάθεια (difficulty in initiating goal-directed behavior), απώλεια μνήμης (memory impairment), κοινωνική απόσυρση (social withdrawal)
- Τρεις τύποι σχιζοφρένειας
 - Παρανοϊκή (Paranoid) σχιζοφρένεια
 - Αποδιοργανωμένη (Disorganized) σχιζοφρένεια (συμπεριλαμβάνει flat affect)
 - Κατατονική (Catatonic) σχιζοφρένεια

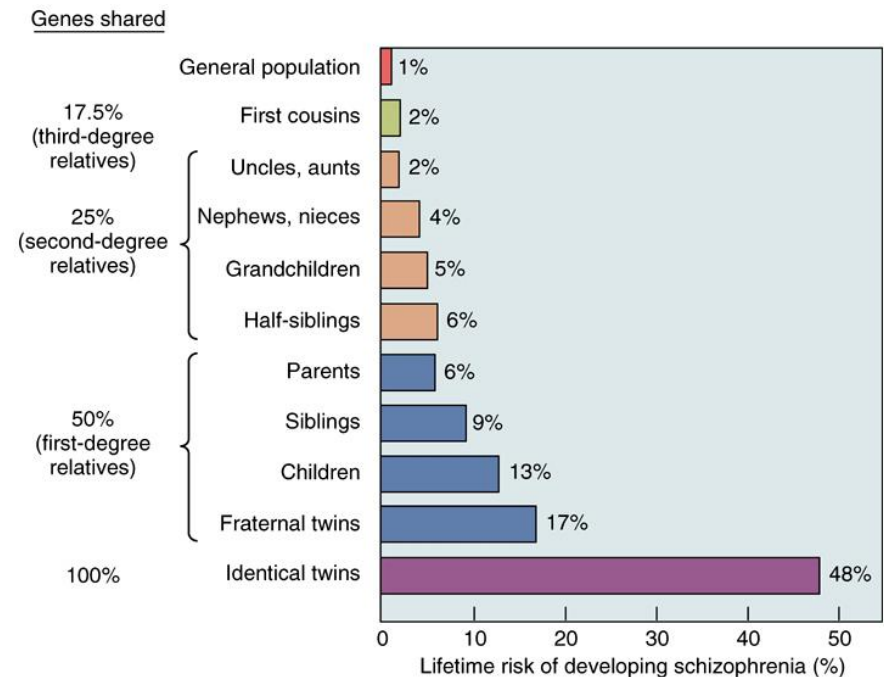


Σχιζοφρένεια (Schizophrenia)



• Βιολογικές Βάσεις της Σχιζοφρένειας

- Γονίδια (Genes) και το περιβάλλον (Environment)
 - Η σχιζοφρένεια είναι γενετική ασθένεια
 - Ανατομικές και μικροσκοπικές διαφορές
 - Λόγος μεγέθους κοιλίας-εγκεφάλου (Ventricle to-brain-size ratio)
 - Πολυστοιβαδικές μεμβράνες μυελίνης (myelin sheaths)
 - Αλλαγές στις συνάψεις και τους νευροδιαβιβαστές (ειδικά δοπαμίνη και γλουταμικό οξύ)
- Η υπόθεση της Δοπαμίνης (Dopamine Hypothesis)
 - Ψυχωτικά επεισόδια (Psychotic episodes) αρχικοποιούνται (triggered) από ενεργοποίηση δοπαμινικών υποδοχέων
 - Νευροληπτικά (Neuroleptic) φάρμακα
 - Αναστολείς D₂ υποδοχέων δοπαμίνης (D₂ dopamine receptor blockers)

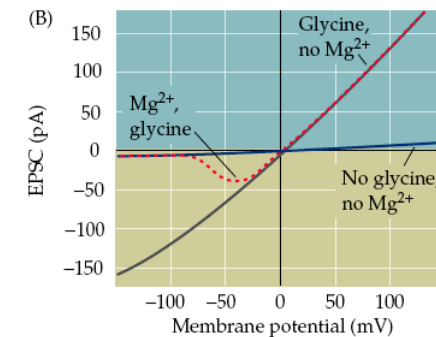
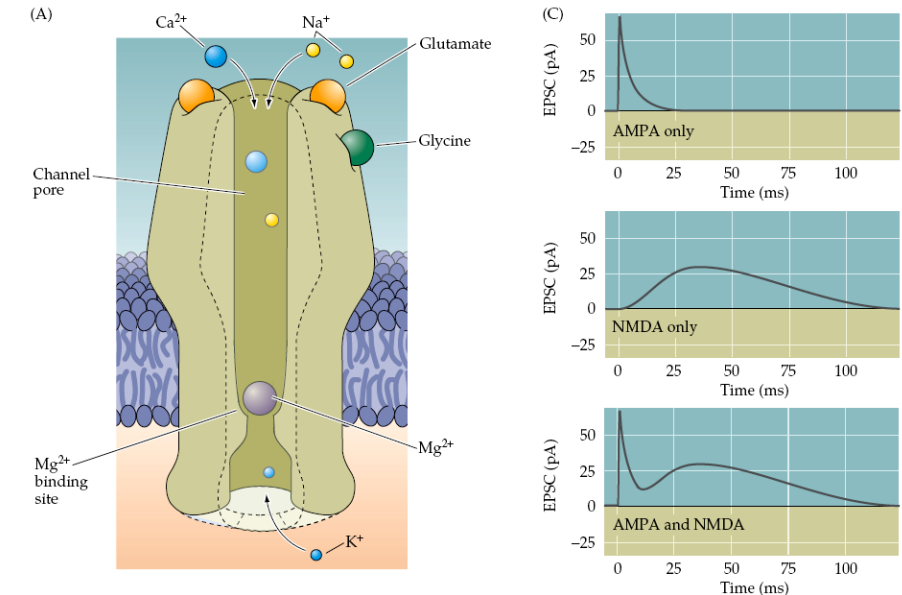


Γλουταμινικό οξύ (Glutamate)



• Βιολογικές Βάσεις της Σχιζοφρένειας

- Υπόθεση του Γλουταμικού Οξέως (The Glutamate Hypothesis)
- Γλουταμικό Οξύ (Glutamate)
 - Γρήγορα διεγερτικός (Fast excitatory) νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο
 - Δύο σημαντικοί τύποι υποδοχέων, AMPA και NMDA
- Ιονοτροπικοί (Ionotropic) Υποδοχείς (Receptors)
 - NMDA και AMPA
 - Μη-ειδικοί (non-specific) διάυλοι κατιόντων → διεγερτικοί (excitatory)
- Επιπρόσθετα χαρακτηριστικά υποδοχέα NMDA
 - Επιτρέπει είσοδο Ca^{2+} → δεύτερος αγγελιοφόρος (second messenger)
 - Τασεολεγόμενη (Voltage dependent) λειτουργία
 - Υπερπόλωση → Mg^{2+} προσδένεται και αποκλείει
 - Πόλωση → Mg^{2+} απομακρύνεται
 - Σημαντική για την μνήμη
 - Χρειάζεται συνδιαβιβαστή (co-transmitter), γλυκίνη (glycine)

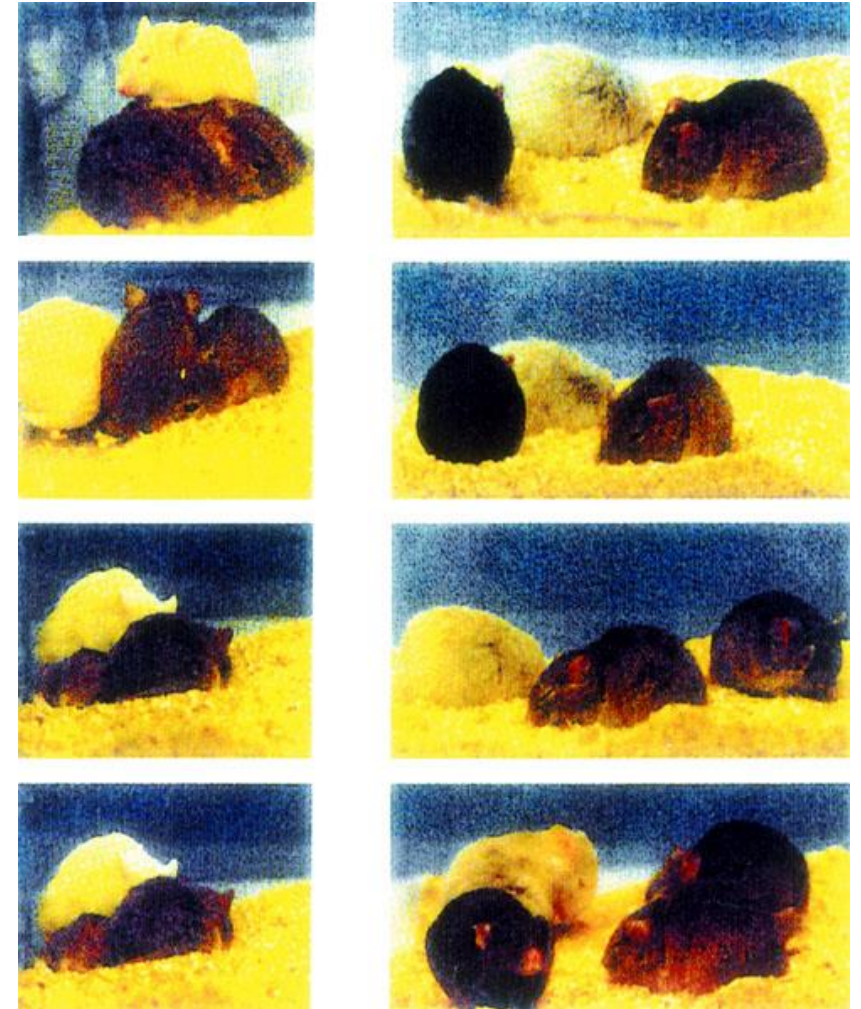


Σχιζοφρένεια (Schizophrenia)



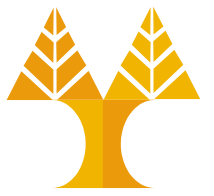
- **Βιολογικές Βάσεις της Σχιζοφρένειας**

- Υπόθεση του Γλουταμικού Οξέως (The Glutamate Hypothesis)
- Συμπεριφορικές επιπτώσεις της φενκυκλιδίνης (phencyclidine, PCP)
 - PCP = Αναστολέας υποδοχέων NMDA
 - Ψευδαισθήσεις (Hallucinations) και παράνοια (paranoia)



Mice with normal and reduced numbers of NMDA receptors

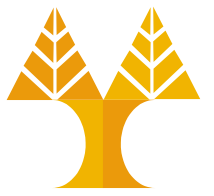
Σχιζοφρένεια (Schizophrenia)



- **Θεραπεία της Σχιζοφρένειας**

- Θεραπεία με φάρμακα σε συνδυασμό με ψυχοκοινωνική στήριξη
- Συνήθη νευροληπτικά όπως chlorpromazine και haloperidol, δρουν στους D₂ υποδοχείς
 - Μειώνουν τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας
 - Έχουν πολλαπλές παρενέργειες (side effects)
 - Συμπτώματα παρκινσονισμού (Parkinsonian symptoms) και όψιμη δυσκινησία (tardive dyskinesia)
- Έρευνα για αγωνιστές του υποδοχέα NMDA





- Αντίκτυπος της νευροεπιστήμης στη ψυχιατρική
- Τα γονίδια και το περιβάλλον παίζουν ένα σημαντικό ρόλο



Τέλος!!!

