

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΛΕΥΘΕΡΝΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ



ΤΟΜΟΣ ΟΓΔΩΟΣ
ΡΕΘΥΜΝΟ 2016

Ο Ρόλος του Οξειδωτικού Στρες στην Παθοφυσιολογία της Σχιζοφρένειας

Αλέξανδρος Καλαβρής¹¹

Περίληψη

Η ύπαρξη οξειδωτικής βλάβης στη σχιζοφρένεια καταδεικνύεται ολοένα και περισσότερο. Πληθώρα κλινικών και πειραματικών μελετών έχουν διεξαχθεί με σκοπό τη διερεύνηση της εμπλοκής του οξειδωτικού στρες στην παθοφυσιολογία της. Το παρόν άρθρο, μετά από σύντομη εισαγωγή στις παραμέτρους του οξειδωτικού στρες και την κλινική εικόνα της σχιζοφρένειας, εστιάζει στα σημαντικότερα ερευνητικά δεδομένα που αφορούν στις αλλαγές της δραστηριότητας του αντιοξειδωτικού συστήματος παρουσία της νόσου. Εξετάζεται η υπόθεση που αποδίδει στις κυτοκίνες ρόλο φλεγμονώδους μεσολαβητή στην εκδήλωση σχιζοφρένειας, καθώς και το καίριο ζήτημα της επίδρασης των αντιψυχωσικών φαρμάκων στους δείκτες του οξειδωτικού στρες. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος του οξειδωτικού στρες στην ψύχωση παραμένει ασαφής.

Λέξεις κλειδιά: σχιζοφρένεια, οξειδωτικό στρες, αντιοξειδωτικό σύστημα, κυτοκίνες, αντιψυχωσικά φάρμακα

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια, νευροαναπτυξιακή διαταραχή με όχι απόλυτα γνωστά αίτια, είναι μία από τις μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές που έχει συσχετιστεί με διαταραγμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με σχιζοφρενικά συμπτώματα υποφέρουν από ανοσολογικές ανωμαλίες, όπως αλλοιωμένα επίπεδα κυτοκινών στο πλάσμα του αίματος και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Gibney & Drexhage, 2013). Επομένως, οι βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη διάγνωση και την κλινική αντιμετώπιση ασθενών με σχιζοφρένεια. Παρατίθεται εισαγωγή στην κλινική εικόνα και τις σημαντικότερες υποθέσεις για τα αίτια της νόσου και περιγράφονται σύντομα οι παράμετροι του

¹¹ Ψυχολόγος, απόφοιτος Τμήματος Ψυχολογίας Παν/μιου Κρήτης, Λυδίας 12, 11527 Αθήνα, e-mail: kalavrisalexis@yahoo.com

οξειδωτικού στρες. Μεγάλος αριθμός ερευνών προτείνει πως το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή κατέχουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας και άλλων χρόνιων ψυχικών ασθενειών (Sawa & Sedlak, 2016). Ωστόσο, το ενδεχόμενο η οξειδωτική βλάβη να αποτελεί επακόλουθο της νόσου δεν έχει πλήρως αποκλεισθεί (Jordan et al., 2016). Κλινικές μελέτες πιστοποιούν διαταραχές του βασικότερου δείκτη οξειδωτικού στρες, του αντιοξειδωτικού συστήματος, σε σχιζοφρενικούς ασθενείς. Πειραματικά μοντέλα, από την άλλη, καταδεικνύουν ότι το οξειδωτικό στρες επιφέρει συμπεριφορικές, γνωστικές και βιοχημικές ανωμαλίες παρόμοιες με αυτές που προκαλούνται στη σχιζοφρένεια.

Συγχρόνως, οι κυτοκίνες είναι ένα από τα σημαντικότερα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος. Λειτουργούν ως διαμεσολαβητές, διεγείροντας την κυτταρική απελευθέρωση ειδικών ουσιών που δρουν κατά τη διάρκεια τόσο της φλεγμονής όσο και ειδικών ανοσολογικών αντιδράσεων. Οι Watanabe, Someya και Nawa (2010) αναφέρουν πως οι μεταβολές των κυτοκινών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια μπορεί να ιδωθούν ως αποτέλεσμα της από κοινού επίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών στοιχείων στη διαμόρφωση ευπάθειας ως προς τη νόσο. Σε άτομα με γενετική προδιάθεση, η μόνιμη ενεργοποίηση των κυτοκινών και συγκεκριμένα της ιντερλευκίνης (IL)-6, μπορεί να οδηγήσει σε σχιζοφρένεια στο τέλος της εφηβείας και τις αρχές της ενηλικίωσης (Behrens & Sejnowski, 2009). Μια νέα υπόθεση αναπτύσσεται γύρω από την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, η οποία εμπλέκει τις κυτοκίνες ως τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που συμβάλλουν, τουλάχιστον σε ένα βαθμό, στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας.

Κρίσιμο χαρακτηρίζεται το ενδεχόμενο της επίδρασης των αντιψυχωσικών φαρμάκων στους δείκτες του οξειδωτικού στρες. Το ζήτημα συμπυκνώνεται στο εξής ερευνητικό ερώτημα: είναι η σχιζοφρένεια αυτή καθαυτή ή τα αντιψυχωσικά φάρμακα που ευθύνονται για την μεταβολή των δεικτών του οξειδωτικού στρες; Σε κάθε περίπτωση παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των τυπικών και των άτυπων αντιψυχωσικών ως προς τα φαρμακευτικά τους αποτελέσματα.

Οξειδωτικό Στρες

Ως οξειδωτικό στρες εκλαμβάνεται η παθοφυσιολογική επικράτηση των οξειδωτικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και αζώτου (Reactive

Nitrogen Species, RNS) έναντι του αντιοξειδωτικού αμυντικού συστήματος του οργανισμού (Ruiz-Litago et al., 2012). Οι περισσότερες ROS παράγονται σε χαμηλά επίπεδα από τον αερόβιο μεταβολισμό και οι βλάβες που προκαλούν επιδιορθώνονται συνεχώς.

Όταν, όμως, ο οργανισμός βρεθεί κάτω από ορισμένες συνθήκες, αυξάνει η συγκέντρωση των ROS και μάλιστα των πιο “επιθετικών” μορφών τους, των ελεύθερων ριζών. Αυτή η μεγάλη αύξηση χαρακτηρίζεται ως οξειδωτικό στρες. Οι κυριότεροι παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών και προκαλούν οξειδωτικό στρες είναι το άγχος, η περιβαλλοντική ρύπανση (νερού, αέρα, τροφής), η ηλικιακή (υπεριώδης) ακτινοβολία και διαφόρων τύπων ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, η καθιστική ζωή ή/και η υπερβολική άθληση, το κάπνισμα, το αλκοόλ, οι τοξικές ουσίες, η κακή διατροφή, τα φάρμακα και οι ορμονικές διαταραχές.

Η αυξημένη συγκέντρωση των ελεύθερων ριζών, οι οποίες παράγονται συνεχώς (Urso & Clarkson, 2003), μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένες κυτταρικές βλάβες. Πιο συγκεκριμένα, οι ROS μπορούν να προκαλέσουν οξειδωτική βλάβη επί των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA του κυττάρου (Adibhatla & Hatcher, 2010). Ακόμη εμπλέκονται στον καρκίνο (Ames, 1998 όπως αναφέρεται στο Ruiz-Litago et al., 2012) και σε περιπτώσεις ακραίας σωματικής άσκησης (Urso & Clarkson, 2003). Επίσης, η δομή της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων μπορεί να μεταβληθεί από τις ελεύθερες ρίζες, μέσω της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, οδηγώντας σε λειτουργικές μεταβολές. Λόγω του γεγονότος ότι αυτές οι μεμβράνες εμπεριέχουν υψηλό ποσοστό πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, το οξειδωτικό στρες μπορεί να τους προκαλέσει σοβαρές βλάβες (Mahadik, Evans & Lal, 2001).

Από την άλλη, οι ελεύθερες ρίζες εξουδετερώνονται από το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα, το οποίο εκφράζεται κυρίως μέσω διαφόρων αντιοξειδωτικών ενζύμων. Η αντιοξειδωτική κυτταρική άμυνα είναι κατά βάση ενζυματική και δευτερευόντως μη ενζυματική. Η πρώτη βασίζεται πρωτίστως στα ένζυμα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου (superoxide dismutase, SOD), της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase, GPX) και της καταλάσης. Η μη ενζυματική περιλαμβάνει την γλουταθειόνη (GSH), τις βιταμίνες C και E, τα καροτενοειδή και τα φλαβονοειδή (Do et al., 2009). Η GSH προστατεύει τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες και μάλιστα ένα γενετικό ελάττωμα της σύνθεσης της έχει συνδεθεί με την

αποτυχία της αντιοξειδωτικής άμυνας στη σχιζοφρένεια (Do et al., 2009). Το αντιοξειδωτικό σύστημα είναι ο βασικότερος δείκτης του οξειδωτικού στρες, ενώ τα αντιοξειδωτικά ένζυμα, λόγω της υψηλής εξειδίκευσης τους, αποτελούν τη σημαντικότερη άμυνα του οργανισμού έναντι του οξειδωτικού στρες.

Ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερος ευάλωτος στις οξειδωτικές βλάβες (Cui et al., 2004), εξαιτίας των σχετικά περιορισμένων αντιοξειδωτικών αμυνών του (Bitanibirwea & Woo, 2011). Χρησιμοποιεί περισσότερο από το 20% του οξυγόνου ολόκληρου του σώματος. Οι υψηλές αυτές ενεργειακές του ανάγκες που ικανοποιούνται από οξειδωτικό μεταβολισμό της γλυκόζης, σε συνδυασμό με την υψηλή συγκέντρωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και τα σχετικά χαμηλά επίπεδα των αντιοξειδωτικών, τον καθιστούν περισσότερο ευάλωτο σε οξειδωτική προσβολή από τα περισσότερα όργανα (Dringen, 2000).

Κλινική Εικόνα και Αίτια Σχιζοφρένειας

Σύγχρονα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η σχιζοφρένεια πλήττει το 0,5-1.0 % του παγκόσμιου πληθυσμού (Ζερβής, 2001), αν και επιδημιολογικοί δείκτες υποδεικνύουν μια σχετική διακύμανση ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και το πολιτισμικό υπόβαθρο αυτής (Bitanibirwe & Woo, 2011). Επίσης, παρά την ύπαρξη ατομικών διαφορών μεταξύ των πασχόντων από σχιζοφρένεια, οι οποίες δυσκολεύουν τον ακριβή καθορισμό των τυπικών χαρακτηριστικών της νόσου, τα κύρια συμπτώματά της μπορούν να ταξινομηθούν ως “θετικά” και “αρνητικά” (Andreasen, 2000). Τα πρώτα αντανακλούν την παραμόρφωση ή αποδιοργάνωση ενώ τα δεύτερα την έκπτωση ή απουσία των φυσιολογικών ψυχικών λειτουργιών (Andreasen, 2000). Χαρακτηριστικά θετικά συμπτώματα είναι οι ψευδαισθήσεις ή διαταραχές της αντίληψης, οι διαταραχές της σκέψης (παραληρητικές ιδέες), η παράξενη συμπεριφορά, ο αποδιοργανωμένος λόγος και το απρόσφορο συναίσθημα, ενώ αρνητικά, το αμβλύ ή επίπεδο συναίσθημα, η αλογία, η αβουλησία, η ανηδονία και η ελλειμματική προσοχή (Νέστορος, 2012).

Σύμφωνα με το *Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο, 5^η Έκδοση* (Diagnostic and Statistical Manual-V) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (American Psychiatric Association, 2013), η διάγνωση της σχιζοφρένειας απαιτεί δύο από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια ενός μήνα (ή και λιγότερο, σε περίπτωση επιτυχούς αντιμετώπισης): α) παραισθήσεις, β) ψευδαισθήσεις, γ) αποδιοργανωμένος

λόγος, δ) σε μεγάλο βαθμό αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά και ε) αρνητικά συμπτώματα, όπως αβουλησία, αμβλύ συναίσθημα και αλογία. Η στοιχειοθέτηση διάγνωσης προϋποθέτει την παρουσία τουλάχιστον μίας εκ των τριών πρώτων κατηγοριών συμπτωμάτων (American Psychiatric Association, 2013). Ωστόσο, η διάγνωση ισχύει όταν η συμπτωματολογία έχει διάρκεια άνω των 6 μηνών (Χριστοπούλου, 2008).

Η αιτιολογία της σχιζοφρένειας έχει μελετηθεί τόσο από βιολογικές όσο και ψυχολογικές προσεγγίσεις την τελευταία εκατονταετία, γεγονός που δηλώνει ότι η εκδήλωσή της και η πορεία της ως ασθένειας επηρεάζεται από ένα σύνολο παραγόντων. Σε αυτούς περιλαμβάνονται τόσο γενετικοί (Modinos et al., 2013) και νευροανατομικοί (Boos et al., 2012) όσο και περιβαλλοντικοί και κοινωνικοί παράγοντες, όπως πρώιμες αντιξοότητες ζωής, ανατροφή σε αστικό περιβάλλον και συμμετοχή σε μειονοτική ομάδα (van Os, Kenis & Rutten, 2010). Επίσης, κρίσιμο ρόλο στη γένεση ψυχωσικών συμπτωμάτων διαδραματίζουν οι τραυματικές εμπειρίες της παιδικής ηλικίας (Morgan & Fisher, 2007) και το στρες. Μάλιστα, κατά τον Νέστορος (2012), το στρες, το οποίο μπορεί να λάβει τη μορφή άγχους, θυμού και θλίψης, συνιστά τον καθοριστικότερο παράγοντα διακύμανσης των ψυχωσικών συμπτωμάτων.

Ως προς τους γενετικούς, μετα-ανάλυση των Sullivan, Kendler και Neale (2003) ανίχνευσε ενδείξεις για σημαντικές γενετικές επιδράσεις στη σχιζοφρένεια. Το ποσοστό εμπλοκής της κληρονομικότητας ανήλθε στο 81%, ενώ οι από κοινού με την πρώτη επιδράσεις του περιβάλλοντος σε ποσοστό 11%. Ωστόσο, οικογενειακή μελέτη των Lichtensteink και συν. (2009) περιόρισε την κληρονομικότητα για τη σχιζοφρένεια στο 64%. Τα ευρήματα των μελετών που υποστηρίζουν τη γενετική βάση της σχιζοφρένειας, εντούτοις, αντιμετωπίζουν εξαιρετική δυσκολία στη διερεύνηση της, καθώς το πολύπλοκο των συμπτωμάτων εμπλέκει πλειάδα γονιδίων. Συν τοις άλλοις, η κληρονομικότητα ως δείκτης γενετικής επιρροής, μπορεί να έχει περιορισμένη ισχύ αν δεν εντάσσεται στο πλαίσιο της αλληλεπίδρασης με τις συνθήκες του περιβάλλοντος και της κοινωνίας (van Os, Kenis & Rutten, 2010). Έρευνα των Tienari και συν. (2004) αποδεικνύει ότι τα υιοθετημένα παιδιά με υψηλό γενετικό κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας είναι πιο ευαίσθητα και ευπαθή στα προβλήματα της οικογένειας των θετών γονέων, από την οποία ανατρέφονται. Αυτή η ευπάθεια συμπλέκεται τόσο με τις συγκρούσεις όσο και με τα προβληματικά όρια εντός της οικογένειας, καθώς και την επακόλουθη ψυχική ένταση και δυσφορία. Όπως προκύπτει όμως, η γενετική

προδιάθεση ενός παιδιού μπορεί να ουδετεροποιηθεί αν αυτό μεγαλώσει σε μια προστατευτική και υγιή οικογένεια (Tienari et al., 2004). Στην παρούσα ενότητα, θα εστιάσουμε στις βιοχημικές ανωμαλίες που έχουν προταθεί από μελέτες της νευροεπιστημονικής έρευνας.

Σημαντική συνεισφορά στη μελέτη της ασθένειας αλλά και την παραγωγή αντιψυχωσικής φαρμακοθεραπείας έχει υπάρξει από τη ντοπαμινεργική υπόθεση της σχιζοφρένειας. Σύμφωνα με αυτήν, τα θετικά συμπτώματα της νόσου ερμηνεύονται ως εκδηλώσεις μιας υπερδραστηριότητας του ντοπαμινεργικού συστήματος σε υποφλοιικές περιοχές και τα αρνητικά ως αποτέλεσμα ελλείμματος ντοπαμίνης (DA) στο φλοιό. Ειδικότερα, τα θετικά συμπτώματα έχουν σχετισθεί με αυξημένη συγκέντρωση DA σε υποφλοιικές περιοχές που οδηγεί στην υπερδραστηριότητα των D2 υποδοχέων, ενώ τα αρνητικά συμπτώματα καθώς και τα γνωστικά ελλείμματα προκύπτουν ως αποτέλεσμα ελλείμματος DA στο φλοιό, γεγονός που οδηγεί σε υποδιέγερση των D1 υποδοχέων σε αυτόν (Howes & Karur, 2009). Το κύριο εύρημα που ενισχύει τη ντοπαμινεργική υπόθεση είναι ότι τα αντιψυχωσικά δρουν αποκλείοντας τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, με συνέπεια την άμβλυνση των θετικών συμπτωμάτων της νόσου (Julien, 2003). Επιπλέον ερευνητικά ευρήματα που στηρίζουν την υπόθεση είναι: α) η χορήγηση αγωνιστών της ντοπαμίνης (π.χ. αμφεταμίνη, μεθαμφεταμίνη, κοκαΐνη) προκαλεί συμπτώματα παρόμοια των θετικών συμπτωμάτων (Hermens, Lubman, Ward, Naismith & Hickie, 2009) και β) άτομα με σχιζοφρένεια συμπεριλαμβανομένων αυτών που δεν έχουν εκτεθεί σε φάρμακα με αντιψυχωσική δράση, βρέθηκε να έχουν αυξημένο αριθμό D2 υποδοχέων στον κερκοφόρο πυρήνα σε *in vivo* τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Wong et al., 1986).

Ωστόσο, η ισχύς της ντοπαμινεργικής υπόθεσης αμφισβητείται καθώς τα νευροληπτικά φάρμακα είναι σχετικά αναποτελεσματικά ως προς τα αρνητικά ψυχολογικά συμπτώματα και τις επακόλουθες αυτών γνωστικές διαταραχές (Lehman & Steinwachs, 1998). Επίσης, σε ανασκόπηση της Moncrieff (2009) αναφέρεται ότι οι αντιψυχωσικές δράσεις των κλασικών νευροληπτικών δεν προέρχονται από διόρθωση της δυσλειτουργίας κάποιου ντοπαμινεργικού μηχανισμού, αλλά πιθανόν προκαλούνται από τη δημιουργία μιας γενικής κατάστασης νευρολογικής καταστολής κατά την οποία παρατηρείται άμβλυνση της συμπτωματολογίας. Υποστήριξη στο παραπάνω παρέχουν δεδομένα που συσχετίζουν τα φάρμακα αυτά και με άλλους υποδοχείς πέρα των ντοπαμινεργικών. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της κλοζαπίνης, η οποία

χορηγείται ως έσχατη λύση σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα φάρμακα (Χριστοπούλου, 2008). Έχει βρεθεί πως η δράση της έχει ελάχιστη επίδραση στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και ουσιαστικά δρα μέσω των σεροτονινεργικών υποδοχέων (Nordstrom, 1995).

Σύγχρονες μελέτες αναδεικνύουν επίσης το ρόλο του γλουταμινεργικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της νόσου. Υποστηρίζουν ότι τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά ψυχωσικά συμπτώματα σχετίζονται με την υπολειτουργία του NMDA (N-μεθυλο-D-ασπαρτικού οξέος) υποδοχέα (Χριστοπούλου, 2008). Η παρατήρηση ότι η φαινκυκλιδίνη (γνωστή ως PCP ή “αγγελόσκονη”) και η κεταμίνη προκαλούν ψευδαισθήσεις, γνωστική δυσλειτουργία και άλλα ψυχωσικά συμπτώματα (Moghaddam & Javitt, 2012) σε υγιείς χρήστες, οδήγησε στην ανάπτυξη της γλουταμινεργικής υπόθεσης της σχιζοφρένειας. Αμφότερες οι παραπάνω ουσίες δρουν επί των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος εμποδίζοντας τη νευροδιαβίβαση (Javitt, 2010). Επίσης, οι NMDA υποδοχείς εντοπίζονται και σε εγκεφαλικά κυκλώματα που εμπλέκονται με την απελευθέρωση της DA. Επομένως, η ντοπαμινεργική και η γλουταμινεργική υπόθεση της σχιζοφρένειας μπορεί να αλληλεπικαλύπτονται (Javitt, 2010).

Συνολικά, η πολλαπλή αλληλεμπλοκή των συστημάτων νευροδιαβίβασης εκ προοιμίου καθιστά ατελή κάθε υπόθεση που βασίζεται σε ένα μόνο εξ αυτών ώστε να καταδείξει τις βιοχημικές ανωμαλίες παρουσία της σχιζοφρένειας. Σε σύνδεση με την ιογενή υπόθεση της σχιζοφρένειας (βλ. Brown & Derkits, 2010 για μια ανασκόπηση) και τον εν γένει κλάδο της ψυχονευροανοσολογίας, το παρόν άρθρο μελετά το ρόλο του οξειδωτικού στρες στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.

Η αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας, παρά την αναζήτησή της σε γενετικούς και βιολογικούς παράγοντες και πέραν της κατανόησής της μέσω ψυχοδυναμικών και άλλων ψυχολογικών θεωριών, δεν είναι σαφώς προσδιορισμένη. Ωστόσο, η επίδραση πλήθους τόσο βιολογικών όσο και ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων στην εκδήλωση και την εξέλιξή της είναι αναμφισβήτητη. Όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση της, είναι σήμερα γενικά αποδεκτό πως πέραν της φαρμακοθεραπείας, θετικά συμβάλλει και η ατομική ψυχοθεραπεία (Lysaker, Glynn, Wilkniss & Silverstein, 2010).

Εμπλοκή του Αντιοξειδωτικού Συστήματος στη Σχιζοφρένεια

Το οξειδωτικό στρες έχει συσχετιστεί με τον εκφυλισμό των νευρικών κυττάρων. Ο εγκέφαλος είναι ευάλωτος σε αυτό λόγω της αυξημένης κατανάλωσης οξυγόνου και της επακόλουθης δημιουργίας μεγάλων ποσών ROS (Cui et al., 2004). Ο αυξημένος αριθμός ROS, όμως, καταγράφεται ως κρίσιμος στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας (Sawa & Sedlak, 2016). Σύγχρονα στοιχεία αναφέρουν μεταβολή της δραστηριότητας των ενζυματικών και μη αντιοξειδωτικών συστημάτων παρουσία της νόσου (Bitanhirwea & Woo, 2011).

Έρευνα των Li, Chen, Ma και Zhou (2006) εξέτασε πάσχοντες από σχιζοφρένεια και ομάδα έλεγχου ανάλογης ηλικίας και φύλου. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος για μέτρηση των επιπέδων του νιτρικού οξειδίου (nitric oxide, NO) και των υπεροξειδίων των λιπιδίων στο πλάσμα. Επιπλέον, μέσω της χρήσης ειδικών φασματοφωτομετρικών τεχνικών, μετρήθηκε η δραστηριότητα των ενζύμων SOD, GPX και καταλάσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Σύγκριση των βιοχημικών παραμέτρων έδειξε ότι τα επίπεδα του NO και των υπεροξειδίων των λιπιδίων ήταν αυξημένα στην ομάδα των ασθενών, αύξηση η οποία συσχετιζόταν θετικά με την κλίμακα των θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Επίσης, σημειώθηκε μειωμένη δραστηριότητα και των τριών ενζύμων στην ομάδα των πασχόντων. Οι ερευνητές προτείνουν τη χορήγηση αντιοξειδωτικών ως αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση της σχιζοφρένειας δεδομένου ότι η ρύθμιση του μεταβολισμού των ελεύθερων ριζών και η ενεργοποίηση των αντιοξειδωτικών συστημάτων άμυνας θα συμβάλλει στη μερική άμβλυση των συμπτωμάτων της (Li et al., 2006).

Οι Reddy, Keshavan και Yao (2003) εξέτασαν, επίσης, αν οι μειώσεις των αντιοξειδωτικών δεικτών στο πλάσμα του αίματος είναι ανεξάρτητες από τη θεραπεία ή την εξέλιξη της σχιζοφρένειας. Αξιολόγησαν μικρές ομάδες ασθενών με πρώτο επεισόδιο ψύχωσης¹² (First Psychotic Episode, FEP), με διάγνωση σχιζοφρένειας ή σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής υπό φαρμακευτική αγωγή και με διαταραχή της διάθεσης (διπολική διαταραχή ή κατάθλιψη) εκτός φαρμακοθεραπείας, καθώς και αντίστοιχη ομάδα υγιών εθελοντών (ομάδα ελέγχου). Τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών

¹² Ως πρώτο επεισόδιο ψύχωσης ορίζεται η πρώτη φορά που ένας ασθενής εμφανίζει θετικά ψυχωτικά συμπτώματα, παραισθήσεις ή ψευδαισθήσεις, διάρκειας λιγότερης των έξι μηνών.

στο πλάσμα (ουρικό οξύ, λευκοματίνη και χολερυθρίνη) βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με FEP (αλλά όχι σε ασθενείς με διαταραχή διάθεσης), σε σύγκριση με την ομάδα έλεγχου. Μάλιστα, τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από παράγοντες που μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα αντιοξειδωτικών δεικτών όπως ηλικία, φύλο, διατροφή και κάπνισμα. Τα ως άνω υποδεικνύουν ότι η έναρξη των σχιζοφρενικών συμπτωμάτων συνοδεύεται από διαταραχή του αντιοξειδωτικού συστήματος. Μάλιστα, αυτή είναι ανεξάρτητη από τις επιδράσεις της φαρμακοθεραπείας (οι ασθενείς με FEP δεν είχαν λάβει μέχρι τότε φαρμακευτική αγωγή).

Σε αντίθεση με τα παραπάνω αντιοξειδωτικά, η θειορεδοξίνη, η οποία παίζει ζωτικής σημασίας ρόλο στην ικανότητα των κυττάρων να συνθέτουν νέο DNA αλλά και την προστασία των κυττάρων από το οξειδωτικό στρες, ακολουθεί την ακριβώς αντίστροφη πορεία. Συγκεκριμένα έχει καταδειχθεί από τη μελέτη των Zhang και συν. (2009) ότι η θειορεδοξίνη αυξάνει κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου. Ωστόσο, όπως αποκάλυψε η ίδια μελέτη, η μακροχρόνια αντιψυχωσική φαρμακοθεραπεία ομαλοποιεί τα επίπεδα της θειορεδοξίνης σε χρόνιους σχιζοφρενικούς ασθενείς.

Εντούτοις, τα ευρήματα χαρακτηρίζονται από ασυνέπεια. Είναι ενδεικτικό ότι τα επίπεδα των ενζύμων καταλάσης, GPX και SOD έχουν βρεθεί σε διάφορες έρευνες από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες, είτε μειωμένα είτε αυξημένα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Bitanihirwea & Woo, 2011). Επιπλέον, μελέτες όπως αυτή των Srivastava και συν. (2001) δεν έχουν αναφέρει καμία αλλαγή των ως άνω αντιοξειδωτικών ενζύμων.

Σε μετα-ανάλυση μελετήθηκαν 27 έρευνες και αξιολογήθηκαν μια σειρά από βιοδείκτες πέντε δείκτες του οξειδωτικού στρες σε σχιζοφρενείς. Έτσι επιβεβαιώθηκε η αύξηση στα επίπεδα του NO και των υπεροξειδίων των λιπιδίων στη σχιζοφρένεια, ενώ η δραστηριότητα του SOD βρέθηκε μειωμένη σημαντικά σε πάσχοντες συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό (Zhang et al., 2010). Η ίδια μελέτη έδειξε όμως, ότι οι δραστηριότητα τόσο της GPX όσο και της καταλάσης δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Εφαρμογή της γραμμικής δοκιμής παλινδρόμησης κατά Egger δεν αποκάλυψε καμία σημαντική μεροληψία δημοσίευσης στους δείκτες του οξειδωτικού στρες. Βρέθηκαν, όμως, υψηλά ποσοστά ετερογένειας ανάμεσα σε αυτούς τους

δείκτες. Αναλύσεις των υποομάδων των ερευνών ανέδειξαν ότι η εθνικότητα, το μέγεθος του δείγματος των ασθενών καθώς και η πηγή του, μπορεί να συμβάλλουν στην ετερογένεια των αποτελεσμάτων ως προς τα επίπεδα ορισμένων εξ αυτών.

Παράλληλα, πειραματικά μοντέλα υποδεικνύουν πως το οξειδωτικό στρες επάγει συμπεριφορικές, γνωστικές και βιοχημικές ανωμαλίες παρόμοιες με αυτές που εμφανίζονται στη σχιζοφρένεια (Bitanhirwea & Woo, 2011). Προκλινικές μελέτες επίμυων και σκύλων υποδηλώνουν την αρνητική επίπτωσή του στη γνωστική λειτουργία (Clausen, Doctrow & Baudry, 2010). Εστιάζοντας στο ρόλο της GSH στα νευρογνωστικά ελλείμματα σχιζοφρενών, οι Dean, Bush, Berk, Copolov και van den Buuse (2009) χορήγησαν μια ουσία (κυκλοεξανόνη, CHX) που μειώνει τα επίπεδα της GSH στον εγκέφαλο, σε πειραματόζωα. Ομάδες επίμυων και ποντικών έλαβαν CHX σε **διαβαθμισμένες δόσεις**. Αντιστοίχως, ομάδες ελέγχου έλαβαν ενδοπεριτοναϊκά ενέσεις εκδόχου. Τα ζώα θυσιάστηκαν και ελήφθησαν από αυτά το ραβδωτό σώμα και ο μετωπιαίος φλοιός.

Βρέθηκαν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των επιπέδων της GSH στο ραβδωτό σώμα και το μετωπιαίο φλοιό παρόμοιες με εκείνες των πασχόντων από σχιζοφρένεια. Δοκιμασίες λαβύρινθου σχήματος Y (Y-maze) κατέδειξαν ότι η μείωση της GSH σε αμφότερα τα είδη, οδήγησε σε εξασθένηση της βραχυπρόθεσμης χωρικής μνήμης και της μνήμης αναγνώρισης. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η εν λόγω μείωση προκαλεί γνωστική δυσλειτουργία η οποία σχετίζεται με νευρογνωστικά ελλείμματα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Dean et al., 2009).

Παρόμοια έρευνα των Cabungcal και συν. (2007) προκάλεσε παροδική μείωση της GSH στον εγκέφαλο επίμυων. Χορηγήθηκε αναστολέας σύνθεσης της GSH κατά τη μεταγεννητική περίοδο (5-16 ημέρα). Έπειτα από διακοπή χορήγησης του αναστολέα ικανής να επαναφέρει τα επίπεδα της GSH σε φυσιολογικά επίπεδα, οι ανήλικοι επίμυες παρουσίασαν μειωμένες επιδόσεις στη δοκιμασία του υδάτινου λαβυρίνθου. Έπειτα από μακρόχρονη διακοπή του, εμφάνισαν μειωμένες ικανότητες χωρικής διάκρισης στη δοκιμασία επιστροφής στο χώρο διαβίωσης μέσω σωλήνα διαφυγής (in the homing hole board task). Ομοίως, σφάλματα μνήμης στον ακτινωτό λαβύρινθο καταγράφηκαν σε ενήλικους επίμυες. Συνολικά, η χορήγηση αναστολέα σύνθεσης GSH κατά την μεταγεννητική περίοδο οδηγεί σε μειωμένη χωρική μάθηση

και μνήμη. Τα ελλείμματα αυτά μοιάζουν με τα ελλείμματα γνωστικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια.

Οι Steullet, Neijt, Cuénod και Do (2006) διερεύνησαν την επίδραση της μειωμένης GSH στη συναπτική διαβίβαση και πλαστικότητα σε λεπτές φέτες ιππόκαμπου από εγκεφάλους επίμυων, με ιδιαίτερη έμφαση στην λειτουργία του NMDA υποδοχέα. Μείωση της τάξεως του 40% στα επίπεδα της GSH στον εγκέφαλο μέσω υποδόριας χορήγησης αναστολέα σύνθεσης της, δεν επηρέασε τη βασική συναπτική διαβίβαση, αλλά επέφερε αποτελέσματα τόσο σχετικά με τους NMDA υποδοχείς όσο και ανεξάρτητα αυτών. Έλλειμμα GSH προκάλεσε αύξηση της διεγερσιμότητας των CA1 πυραμιδικών κυττάρων στον ιππόκαμπο καθώς και μεταβολή των προσυναπτικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη νευροδιαβίβαση πέραν των NMDA υποδοχέων. Η εξαρτώμενη από τους NMDA υποδοχείς μακροπρόθεσμη ενδυνάμωση (long-term potentiation, LTP) που επάγεται από υψηλής συχνότητας διέγερση, ήταν μειωμένη στις φέτες ιππόκαμπου επίμυων που είχαν λάβει αναστολέα σύνθεσης GSH. Επίσης, τα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά φαρμακολογικά αποκλεισμένων NMDA υποδοχέων ήταν σημαντικά μικρότερα στις φέτες ιππόκαμπου επίμυων που είχαν λάβει τον ως άνω αναστολέα, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου. Διαπιστώνεται συνεπώς ότι το έλλειμμα GSH, το οποίο παρατηρείται σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια, επιφέρει τόσο βραχυχρόνια όσο και μακροχρόνια μεταβολή της συναπτικής πλαστικότητας και επηρεάζει τη λειτουργία των NMDA υποδοχέων.

Πέραν των μελετών σε πειραματόζωα, το ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάζεται βιβλιογραφικά στις πρόσφατες υποθέσεις σχετικά με το ρόλο της οξειδωτικής βλάβης του DNA στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας και των συμπτωμάτων της. Οι τελευταίες υποδηλώνουν ότι οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί ανθρώπων που πάσχουν από σχιζοφρένεια μπορεί να έχουν αλλοιωμένη ικανότητα δράσης (Chowdari et al., 2011). Πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση των Raza, Tufan, Wang, Hill και Zhu (2016) κάνει αναφορά σε πλήθος μελετών που καταδεικνύουν ότι οι διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές, μεταξύ των οποίων και η σχιζοφρένεια, χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα οξειδωτικής βλάβης του DNA των νευρώνων, συνοδευόμενα από μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις. Η μελέτη των Coroglu και συν. (2015) ήταν η πρώτη που εξέτασε τις επιδράσεις του οξειδωτικού στρες επί του DNA ασθενών

με σχιζοφρένεια. Συμπεριελήφθησαν 64 ασθενείς (38 με συμπτωματική ύφεση και 26 χωρίς) και 80 υγιείς εθελοντές. Μετρήθηκε η συνολική οξειδωτική και αντιοξειδωτική κατάσταση, ενώ ως δείκτης οξείδωσης του DNA (ως αποτέλεσμα έκθεσης σε οξειδωτικό στρες) ορίστηκε η ποσότητα της 8-OHdG (8-υδροξυ-2δεσοξυγουανοσίνης) στο πλάσμα του αίματος.

Η οξειδωτική βλάβη του DNA βρέθηκε υψηλότερη σε ασθενείς χωρίς συμπτωματική ύφεση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Εντούτοις, μελέτη των Nordholm και συν. (2016) δεν αναφέρει στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς το επίπεδο της οξειδωτικής βλάβης του DNA και του RNA μεταξύ ασθενών με εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ψύχωσης, ασθενών με FEP (άνευ αντιψυχωσικής φαρμακοθεραπείας) και υγιούς πληθυσμού. Σύμφωνα, όμως, με τους συγγραφείς, αν και τα επίπεδα της οξειδωτικής βλάβης του DNA και του RNA δεν φαίνεται να αυξάνονται σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο κατά τα πρώτα στάδια της ασθένειας, θα απαιτηθούν μακροχρόνιες μελέτες ασθενών με FEP ώστε να διαλευκανθεί η πιθανότητα λειτουργίας των ως άνω επιπέδων ως προγνωστικών δεικτών της σχιζοφρένειας.

Οι Κυτοκίνες ως Φλεγμονώδεις Διαμεσολαβητές της Σχιζοφρένειας

Οι κυτοκίνες είναι πρωτεΐνες που εκκρίνονται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων και δρουν τοπικά ως αυτοκρινείς ή/και παρακρινείς παράγοντες. Ο εγκέφαλος είναι όργανο στόχος για τις κυτοκίνες, οι οποίες σε κάποιες περιπτώσεις διασπείρονται και μέσω της αιματικής κυκλοφορίας. Δεδομένου ότι παράγονται και στο ΚΝΣ από τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα αστροκύτταρα, και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Sredni-Kenigsbuch, 2002), η συμμετοχή τους στην εγκεφαλική λειτουργία και διαβίβαση αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Οι μεταβολές των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια έχουν γίνει αντικείμενο πλήθους ερευνών. Οι Zhang και συν. (2002) βρήκαν τα επίπεδα των IL-2, IL-6 και IL-8 στον ορό του αίματος στατιστικώς σημαντικά αυξημένα σε χρονίως πάσχοντες από σχιζοφρένεια. Μάλιστα, σημειώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της IL-8 και των επιπέδων της υποκλίμακας των αρνητικών συμπτωμάτων της Κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS) (Zhang et al, 2002). Αναφέρθηκε επίσης, ότι η παραγωγή της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) είναι μειωμένη στον ως άνω πληθυσμό (Arolt, Rothermundt, Wandinger & Kirchner, 2000).

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από γενετικές μελέτες, μελέτες αυτοψίας νεκροτομικού υλικού και μελέτες εγκεφαλονωτιαίου υγρού που να αποδεικνύουν τις μεταβολές των κυτοκινών στο ΚΝΣ των σχιζοφρενών ασθενών (Schuld, Hinze-Selch & Pollmächer, 2004). Ωστόσο, σε μελέτη των Toyooka και συν. (2003) στην οποία μετρήθηκαν τα πρωτεϊνικά επίπεδα και τα επίπεδα mRNA της IL-1β και του ενδογενούς ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1Ra) σε μεταθανάτιο εγκεφαλικό ιστό σχιζοφρενών, τα αποτελέσματα έδειξαν σαφώς την εμπλοκή των κυτοκινών στη νόσο. Οι ερευνητές συνάντησαν μειωμένα επίπεδα τόσο της πρωτεϊνικής έκφρασης όσο και της mRNA του IL-1Ra στον προμετωπιαίο φλοιό των ασθενών, ενώ τα επίπεδα της IL-1 παρέμειναν αμετάβλητα.

Ουσιαστικά αναπτύσσεται μια νέα υπόθεση γύρω από την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας που εμπλέκει τις κυτοκίνες ως τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που επιδρούν στην εμφάνιση της (το μοντέλο των κυτοκινών) (Girgis, Kumar & Brown, 2014). Οι κυτοκίνες είναι ένα από τα σημαντικότερα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος που ενορχηστρώνει την απόκριση του οργανισμού σε λοιμώδεις και άλλες εξωγενείς προσβολές. Συνεπώς, η εκδήλωση της σχιζοφρένειας πιθανότατα να προέρχεται εν μέρει από έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες. Σύμφωνα με τους Girgis και συν. (2014), η υπόθεση ενισχύεται από μελέτες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων οι οποίες μιλούν για ενεργό φλεγμονή σε εγκεφάλους ασθενών με ψύχωση. Μελέτες θεραπείας αντιφλεγμονωδών παραγόντων με χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με σχιζοφρενικά συμπτώματα, παρείχαν περαιτέρω στήριξη της συμβολής της νευροφλεγμονής σε αυτήν τη νόσο. Οι ίδιοι ερευνητές σχολιάζουν ότι η ανάπτυξη εγκεκριμένων βιολογικών θεραπειών για τα αυτοάνοσα νοσήματα παρέχει νέες ευκαιρίες για ευθεία στόχευση του δικτύου των κυτοκινών και επομένως, οδηγεί σε νέα στρατηγική θεραπείας της νόσου.

Η σχιζοφρένεια θα μπορούσε να συνδέεται με ανισορροπία των φλεγμονωδών κυτοκινών, οδηγώντας σε μείωση της έκκρισης των Th1 και σε αντίστοιχη αύξηση των Th2 κυτοκινών (Schwarz, Müller, Riedel & Ackenheil, 2001). Ωστόσο, τα μέχρι στιγμής πορίσματα είναι ασυνεπή. Οι Potvin και συν. (2008) στο πλαίσιο μετα-ανάλυσης επιχείρησαν να ελέγξουν αν η υπόθεση ανισορροπίας των κυτοκινών τεκμηριώνεται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες που εκτιμούσαν την *in vivo* συγκέντρωση των κυτοκινών στο πλάσμα και την *in vitro*

έκκριση τους από τα λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια και σε υγιείς εθελοντές.

Συνολικά εξετάστηκαν δεδομένα από 62 μελέτες με συμμετέχοντες 2298 ασθενείς με σχιζοφρενικά συμπτώματα και 1858 υγιείς εθελοντές. Στο πλαίσιο αυτό αξιολογήθηκαν 10 κυτοκίνες. Παρατηρήθηκε αύξηση των *in vivo* περιφερικών επιπέδων των IL-1RA, sIL-2R και IL-6 και μείωση της *in vitro* έκκρισης της IL-2 σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα για άλλες κυτοκίνες. Η απουσία σημαντικών αλλαγών της γ-ιντερφερόνης (IFN-γ) και IL-4 δεν επιβεβαιώνει την υπόθεση της ανισορροπίας των φλεγμονωδών κυτοκινών μέσω μείωσης των Th1 και αύξησης των Th2 κυτοκινών στη σχιζοφρένεια, τουλάχιστον στο περιφερικό αίμα. Οι σημαντικές αυξήσεις των *in vivo* περιφερικών επιπέδων των IL-1RA, sIL-2R και IL-6 αποκαλύπτουν όμως την ύπαρξη φλεγμονώδους αντίδρασης σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια (Potvin et al., 2008). Το παραπάνω επιβεβαιώνεται και από την αυξημένη παραγωγή της προσταγλανδίνης E2, καθώς και την αυξημένη έκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2, ευρήματα που αντανakλούν μια ήπια φλεγμονώδη διαδικασία λαμβάνουσα χώρα σε διάφορες περιοχές του ΚΝΣ (Muller & Schwarz, 2008).

Η εμπλοκή των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια υποστηρίζεται και από ευρήματα πειραματικών μοντέλων σε ζώα, στα οποία χορηγήθηκαν IL-1, IL-6 καθώς και ειδικές κυτοκίνες του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα σε εμβρυική ή νεογνική ηλικία. Παρουσίασαν σχιζοφρενικού τύπου συμπεριφορικές ανωμαλίες μετά την εφηβεία, ορισμένες εκ των οποίων βελτιώθηκαν χάρη σε αντιψυχωσική φαρμακοθεραπεία (Watanabe et al., 2010).

Μεταβολές στο δίκτυο των κυτοκινών ενδεχομένως σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας ή ακόμη και την αιτιολογία της (Potvin et al., 2008). Ωστόσο, απαιτείται προσεκτική ερμηνεία των ευρημάτων, δεδομένου του ρόλου του στρες σε αυτήν, αλλά και της επίδρασης της αύξησης του βάρους στο αναφερόμενο δίκτυο. Με άλλα λόγια, οι αλλαγές στο δίκτυο των κυτοκινών θα μπορούσαν επίσης να αποτελούν παραπροϊόν του αυξημένου στρες που συνδέεται με τη σχιζοφρένεια. Οι εν λόγω ασθενείς είναι ευαίσθητοι στο στρες, και ως εκ τούτου, επιρρεπείς σε ψυχωτικές υποτροπές (Corcoran et al., 2003). Ομοίως, οι μεταβολές των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια μπορεί να είναι απόρροια της αύξησης του σωματικού βάρους. Οι

ασθενείς με σχιζοφρένεια διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για μεταβολικές διαταραχές και παχυσαρκία, η οποία επιτείνεται από τις κακές διατροφικές συνήθειες, τον καθιστικό τρόπο ζωής και τα αντιψυχωσικά φάρμακα που λαμβάνουν, ειδικά αυτά της δεύτερης γενιάς (Wirshing, 2004).

Ενώ η ενεργοποίηση των κυτοκινών μπορεί να εμπλέκεται στις νευροπαθολογικές αλλαγές που ανιχνεύονται στο ΚΝΣ των σχιζοφρενών, σειρά μελετών αναφέρουν ότι η αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή επηρεάζει το δίκτυο τους και προκαλεί αλλαγές των επιπέδων τους. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό η επίδραση των αντιψυχωσικών στο δίκτυο των κυτοκινών να είναι έστω και μερικώς υπεύθυνη για την κλινική αποτελεσματικότητα των πρώτων (Drzyzga et al., 2006).

Η Επίδραση των Αντιψυχωσικών Φαρμάκων στους Δείκτες Οξειδωτικού Στρες

Όπως προαναφέρθηκε, η επίδραση των αντιψυχωσικών στο δίκτυο των κυτοκινών είναι πιθανή. Ωστόσο, ο προβληματισμός σχετικά με την πιθανή επίδραση τους εκτείνεται και στο αντιοξειδωτικό σύστημα και γενικά στις αλλαγές των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες στη σχιζοφρένεια. Το γεγονός ότι η πλειονότητα των μελετών που καταγράφει μεταβολή της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών συστημάτων και του δικτύου κυτοκινών στη σχιζοφρένεια διεξήχθη σε ασθενείς υπό φαρμακοθεραπεία (Raffa et al., 2009), εγείρει ζήτημα ως προς την επίδραση των αντιψυχωσικών φαρμάκων στους δείκτες οξειδωτικού στρες. Δηλαδή, είναι η νόσος αυτή καθεαυτή ή τα αντιψυχωσικά φάρμακα που ευθύνονται για την μεταβολή των δεικτών του οξειδωτικού στρες;

Σε έρευνα τους οι Raffa και συν. (2009) εστίασαν στο ζήτημα. Η δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων SOD και CAT καταγράφηκε σημαντικά χαμηλότερη μεταξύ των σχιζοφρενών, που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν. Φαίνεται λοιπόν ότι η μείωση των επιπέδων της GSH και των δραστηριοτήτων των αντιοξειδωτικών ενζύμων σε ασθενείς με διάγνωση σχιζοφρένειας δε σχετίζεται με τη φαρμακοθεραπεία τους. Οι ερευνητές προτείνουν ότι τα μειωμένα επίπεδα της GSH και της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών ενζύμων θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως βιολογικοί δείκτες του βαθμού σοβαρότητας των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας (Raffa et al., 2009).

Το γεγονός ότι η μείωση της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών συστημάτων είναι ανεξάρτητη από την αντιψυχωσική φαρμακοθεραπεία πιστοποιείται και από έρευνες που μελετούν τις αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα στα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου. Οι Kolyaskina και συν. (2014) ερεύνησαν το ανοσολογικό προφίλ ασθενών με πρόδρομες εκδηλώσεις σχιζοφρένειας και με FEP, ηλικίας 16-25 ετών. Ένα σύνολο ανοσολογικών παραμέτρων μετρήθηκαν πριν και μετά από φαρμακοθεραπεία. Διαπιστώθηκε ότι οι αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα ξεκίνησαν από τα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ενεργοποίηση προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών ιντερλευκινών και μείωση της φαγοκυττάρωσης και της κυτταροτοξικής δραστηριότητας των κυττάρων φυσικών φονέων. Τα ευρήματα επιβεβαιώνουν την ύπαρξη μεταβολών στο ανοσοποιητικό σύστημα σε περιστατικά νεανικής ψύχωσης και υποστηρίζουν τον πρώιμο χαρακτήρα τους, ο οποίος είναι ανεξάρτητος της φαρμακοθεραπείας. Υπό αυτό το πρίσμα, οι συγγραφείς συνιστούν τη χρήση ανοσορρυθμιστικών φάρμακων σε συνδυασμό με τα αντιψυχωσικά στα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου, με στόχο την καλύτερη έκβαση της (Kolyaskina et al., 2014).

Η σχετικά πρόσφατη έρευνα των Kolyaskina και συν. (2014) επιβεβαιώνει και αυτή των Micó και συν. (2011), στην οποία συμμετείχε σημαντικό δείγμα παιδιών και έφηβων με FEP. Κατεδείχθη ότι η μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα χαρακτήριζε τους εν λόγω ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκαν μειωμένα τα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης και της GSH στους ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο. Επίσης, η υπεροξείδωση λιπιδίων και η δραστηριότητα της GPX ήταν υψηλότερη στα παιδιά και τους εφήβους με FEP σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η μελέτη αποδεικνύει έλλειμμα του αντιοξειδωτικού συστήματος στην πρώιμη εκδήλωση ψυχωτικών συμπτωμάτων. Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεν ευθύνονται για τη μεταβολή των δεικτών του οξειδωτικού στρες.

Μετα-ανάλυση των δεικτών του πλάσματος του αίματος και των ερυθρών αιμοσφαιρίων διεξήχθη από τους Flatow, Buckley και Miller (2013), λαμβάνοντας υπόψη την κλινική κατάσταση και την αντιψυχωσική θεραπεία οξέων περιστατικών ψύχωσης. Αξιολογήθηκαν 44 μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων αποκάλυψαν πως η συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση μπορεί να είναι ένας δείκτης της πορείας εξέλιξης της νόσου και της επίδρασης των αντιψυχωσικών σε αυτή. Τα επίπεδα των

αντιοξειδωτικών δεικτών σε συγχρονικές μελέτες ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα στο πλάσμα του αίματος σε ασθενείς με FEP αλλά και στατιστικώς σημαντικά αυξημένα σε διαχρονικές μελέτες της αντιψυχωσικής θεραπείας για οξέα περιστατικά ψύχωσης. Επίσης, και τα επίπεδα καταλάσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του NO θεωρήθηκαν ως δείκτες της εξελικτικής πορείας και της επίδρασης των αντιψυχωσικών στη νόσο, επειδή σε συγχρονικές μελέτες βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα σε ασθενείς FEP και αυξημένα σε σταθερούς εξωτερικούς ασθενείς. Αντιθέτως, τα επίπεδα του SOD των ερυθρών αιμοσφαιρίων φάνηκε να είναι ένας γενικότερος νοσολογικός δείκτης της σχιζοφρένειας, ανεξάρτητος της φαρμακοθεραπείας. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι τα επίπεδα του σε συγχρονικές μελέτες ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα τόσο σε ασθενείς με FEP όσο και σε υποτροπιάζοντες σχιζοφρενείς αλλά και σε ρυθμισμένους εξωτερικούς ασθενείς.

Η μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε ότι οι οξειδωτικές ανωμαλίες σε ασθενείς με FEP είναι ανεξάρτητες από τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Επίσης, αποκάλυψε πως ορισμένοι δείκτες του οξειδωτικού στρες επηρεάζονται από την πορεία εξέλιξης της σχιζοφρένειας και παρουσιάζονται βελτιωμένοι χάρη στη δράση των αντιψυχωσικών (Flatow, Buckley & Miller, 2013).

Όμως, υπάρχουν διαφοροποιήσεις ως προς τα φαρμακευτικά αποτελέσματα των τυπικών έναντι των άτυπων αντιψυχωσικών στους διαμεσολαβητές του οξειδωτικού στρες. Οι Parikh, Khan και Mahadik (2003) αναφέρουν ότι απαιτείται η διερεύνηση των διαφορετικών επιπτώσεων των τυπικών και των άτυπων αντιψυχωσικών επί της έκφρασης των αντιοξειδωτικών ενζύμων, δεδομένου α) ότι τα πρώτα αυξάνουν την οξειδωτική κυτταρική βλάβη σε επίμυες και β) ότι η σχιζοφρένεια περιλαμβάνει οξειδωτική βλάβη. Σε έρευνα τους συνέκριναν την επίδραση της χρόνιας έκθεσης σε αλοπεριδόλη (τυπικό αντιψυχωσικό), με την επίδραση έκθεσης σε ρισπεριδόνη, κλοζαπίνη ή ολανζαπίνη (άτυπα αντιψυχωσικά), στα αντιοξειδωτικά ένζυμα στον εγκέφαλο επίμυος. Απέδειξαν ότι η χρόνια θεραπεία με αλοπεριδόλη τόσο για 45 όσο και για 90 ημέρες μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της μιτοχονδριακής υπεροξειδικής δισμουτάσης, της κυτταροπλασματικής υπεροξειδικής δισμουτάσης και της καταλάσης. Ωστόσο, αντίστοιχες θεραπείες με ρισπεριδόνη, κλοζαπίνη και ολανζαπίνη δεν επέφεραν μεταβολές στα επίπεδα των παραπάνω αντιοξειδωτικών ενζύμων. Μάλιστα,

έχει προταθεί ότι οι ROS διαμεσολαβούν τις νευροτοξικές επιδράσεις που προκαλούνται από την αλοπεριδόλη (Reinke et al., 2004).

Ωστόσο, ως προς την κλοζαπίνη, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που τη συνδέουν με την οξειδωτική βλάβη. Οι Reinke και συν. (2004) αξιολόγησαν την οξειδωτική βλάβη στον εγκέφαλο επίμυος και συγκεκριμένα σε περιοχές όπως ο φλοιός, ο ιππόκαμπος και το ραβδωτό σώμα, η οποία προκαλείται από χρόνια χορήγηση αλοπεριδόλης, κλοζαπίνης ή ολανζαπίνης. Καταγράφηκε αυξομείωση ορισμένων βιοδεικτών του οξειδωτικού στρες στις ως άνω εγκεφαλικές περιοχές, τέτοια που οδήγησε τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι η κλοζαπίνη προκαλεί λιγότερο οξειδωτική βλάβη από την αλοπεριδόλη. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και από τους Polydoro και συν. (2004) σύμφωνα με τα οποία η αλοπεριδόλη και η κλοζαπίνη προκαλούν οξειδωτική βλάβη στο ραβδωτό σώμα και τον ιππόκαμπο σε επίμυες.

Όσον αφορά στην ρισπεριδόνη, μελέτη των MacDowell και συν. (2013) υπέδειξε πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση της σε ενδοκυτταρικό επίπεδο. Προκλήθηκε ήπια νευροφλεγμονή σε επίμυες ύστερα από έγχυση λιποπολυσακχαρίτη (LPS) ενδοπεριτοναϊκά. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι δόσεις ρισπεριδόνης εμπόδιζαν την αύξηση φλεγμονωδών παραμέτρων που επάγονται από την LPS στον εγκεφαλικό φλοιό. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που επιβεβαιώνει ότι η ρισπεριδόνη προλαμβάνει την ανάπτυξη φλεγμονών σε ένα μοντέλο ήπιας εγκεφαλίτιδας σε επίμυες, προτείνοντας την προστατευτική δράση της επί των κυττάρων του εγκεφάλου.

Ιδιαίτερης κλινικής αξίας και αποκαλυπτική ως προς τη σύνδεση των αντιψυχωσικών φάρμακων με τη μεταβολή των δεικτών του οξειδωτικού στρες είναι η κλινική μελέτη των Dejanović και συν. (2016). Σε αυτήν ερευνήθηκε η μεσολάβηση του οξειδωτικού στρες στις πιθανές τοξικές επιδράσεις της χλωροπρομαζίνης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικές και σε εκείνους που έλαβαν υπερβολικές δόσεις αυτής. Οι τελευταίοι διαχωρίστηκαν σε υποομάδα ήπιας και υποομάδα σοβαρής υπερδοσολογίας. Παράλληλα στη μελέτη υπήρξε και ομάδα ελέγχου, απαρτιζόμενη από υγιείς εθελοντές. Μετρήθηκαν τα επίπεδα της συνολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης και της μηλονοδιαλδεύδης (MDA), ενός βιοδείκτη έκθεσης σε οξειδωτικό στρες, στο πλάσμα του αίματος καθώς και τα επίπεδα του SOD στα ερυθροκύτταρα. Καταδείχθηκε ότι η οξειδωτική βλάβη που επάγει η χλωροπρομαζίνη είναι δόσοεξαρτώμενη. Πιο αναλυτικά, παρατηρήθηκε μείωση της συνολικής

αντιοξειδωτικής κατάστασης και αύξηση της δραστηριότητας του SOD στις υποομάδες ήπιας και σοβαρής υπερδοσολογίας, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και εκείνη των ασθενών που έλαβαν θεραπευτικές δόσεις χλωροπρομαζίνης. Σημαντική αύξηση της MDA παρουσίασαν οι ασθενείς που έλαβαν σοβαρή υπερδοσολογία, σε σύγκριση με όλες τις άλλες ομάδες. Ολοκληρώνοντας, τονισμένος εμφανίζεται ο κίνδυνος οξειδωτικής βλάβης σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται υπερβολικές δόσεις χλωροπρομαζίνης.

Συμπεράσματα

Εξετάστηκαν πτυχές της επίδρασης του οξειδωτικού στρες στη σχιζοφρένεια, μιας νόσου που πλήττει περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού. Σειρά υποθέσεων έχουν εξετασθεί πειραματικά, σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου. Εκ των σημαντικότερων η ντοπαμινεργική, η γλουταμινεργική και η ιογενής υπόθεση της σχιζοφρένειας. Παρόλα αυτά, τα αίτια της ασθένειας παραμένουν άγνωστα.

Αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι το ανοσοποιητικό, το ενδοκρινικό και το νευρικό σύστημα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μέσω κυτοκινών, ορμονών και νευροδιαβιβαστών. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, ωστόσο, χάρη στη βιοϊατρική τεχνολογία που εξοπλίζει την επιστημονική κοινότητα με ισχυρά ερευνητικά εργαλεία, διευκολύνεται η ταχεία πρόοδος στο πεδίο της ψυχονευροανοσολογίας (Drzyzga, Obuchowicz, Marciniowska, & Herman, 2006). Στο πλαίσιο αυτού, ερευνητικά δεδομένα έχουν συνδέσει τη σχιζοφρένεια με την οξειδωτική βλάβη. Ειδικότερα, η οξειδωτική βλάβη επί των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και του DNA, η οποία παρατηρείται στη σχιζοφρένεια, μπορεί να ευθύνεται για την εκδήλωση και την πορεία της νόσου (Bitanirwe & Woo, 2011).

Η εμπλοκή του οξειδωτικού στρες στην παθοφυσιολογία της εν λόγω ασθένειας έχει διερευνηθεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα. Θεωρείται βέβαιο ότι τα επίπεδα της δραστηριότητας των ενζυματικών και μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών συστημάτων στην ως άνω νόσο είναι διαταραγμένα, όπως επίσης, ότι ο αυξημένος αριθμός ROS στον εγκέφαλο μπορεί να παίζει κρίσιμο ρόλο στην εμφάνιση της. Πειράματα σε ζώα έχουν επιβεβαιώσει πως συμπεριφορικές ανωμαλίες, νευρογνωστικά ελλείμματα και βιοχημικές αλλαγές στον εγκέφαλο παραπλήσιες με αυτές των σχιζοφρενών, απορρέουν από οξειδωτικές μεταβολές. Κλινικές μελέτες επίσης

επιβεβαιώνουν την οξειδωτική βλάβη του DNA σε ασθενείς χωρίς συμπτωματική ύφεση αλλά όχι σε ασθενείς με FEP.

Ερευνητικά ευρήματα αποκαλύπτουν την ύπαρξη φλεγμονώδους αντίδρασης σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια, ενώ πειράματα σε ζώα κατέδειξαν ότι η χορήγηση κυτοκινών σε εμβρυική ή νεογνική ηλικία επιφέρει σχιζοφρενικού τύπου συμπεριφορικές ανωμαλίες μετά την εφηβεία. Σε γενετικό επίπεδο, έρευνα σε μεταθανάτιο εγκεφαλικό ιστό σχιζοφρενών εντόπισε μειωμένα επίπεδα τόσο του mRNA όσο και της πρωτεϊνικής έκφρασης του IL-1Ra στον προμετωπιαίο φλοιό. Ωστόσο, οι αλλαγές στο δίκτυο των κυτοκινών θα μπορούσαν επίσης να αποτελούν παραπροϊόν του έντονου στρες και της αύξησης του σωματικού βάρους που συνδέεται με τη σχιζοφρένεια.

Ως προς την επίδραση των αντιψυχωσικών φαρμάκων στους δείκτες του οξειδωτικού στρες, πρόσφατα στοιχεία αναφέρουν ότι η μείωση των επιπέδων της GSH και των δραστηριοτήτων των αντιοξειδωτικών ενζύμων σε ασθενείς με διάγνωση σχιζοφρένειας δεν σχετίζεται με τη φαρμακοθεραπεία τους. Το ίδιο μαρτυρούν έρευνες που μελετούν το ανοσοποιητικό σύστημα στα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου και σε ασθενείς με FEP. Οι διαφοροποιήσεις ως προς τα φαρμακευτικά αποτελέσματα των τυπικών έναντι των άτυπων αντιψυχωσικών στους διαμεσολαβητές του οξειδωτικού στρες είναι καίριες. Έχει αποδειχθεί ότι η χρόνια χορήγηση αλοπεριδόλης προκαλεί οξειδωτικές βλάβες, ενώ η ρισπεριδόνη προλαμβάνει την ανάπτυξη νευροφλεγμονών. Συνολικά, κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη οξειδωτικής βλάβης φαίνεται να διαδραματίζει η χορήγηση χλωροπρομαζίνης σε υπερδοσολογία.

Πιθανότατα, η απάντηση στο ερώτημα, αν το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει σχιζοφρένεια, δεν είναι εύκολο να είναι θετική ή αρνητική. Η διατύπωση αιτιακών συσχετίσεων δεν είναι ακόμα εφικτή, εντούτοις, αυτό για το οποίο μπορούμε να έχουμε μεγαλύτερη βεβαιότητα είναι η εμπλοκή του οξειδωτικού στρες στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Αυτό πιστοποιούν και πρόσφατες κλινικές μελέτες που θέλουν την αντιοξειδωτική θεραπεία να είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση σχιζοφρενικών συμπτωμάτων (Bitanihirwea & Woo, 2011). Περαιτέρω έρευνα κρίνεται απαραίτητη καθώς πολύ ενδιαφέροντα ερευνητικά ερωτήματα αναζητούν απάντηση.

Ένα εξ αυτών συνιστά η σχέση της οξειδωτικής απορρύθμισης και των λειτουργικών αλλαγών του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου που παρατηρείται στη σχιζοφρένεια. Πρόσφατα στοιχεία από ένα πειραματικό μοντέλο της παραπάνω ασθένειας δείχνουν ότι η οξειδωτική απορρύθμιση και οι φλεγμονώδεις ανισορροπίες μπορεί να συνδέονται άμεσα με την παθοφυσιολογία της νόσου μέσω πρόκλησης αλλαγών στους διάμεσους ταχέως εκπυρσοκροτούντες νευρώνες (fast-spiking interneurons) (Behrens, & Sejnowski, 2009). Βρέθηκε ότι επαναλαμβανόμενη έκθεση σε κεταμίνη (ουσία που σε μικρές δόσεις έχει ψυχοδηλωτικές - διασχιστικές επιδράσεις και δρα ως ανταγωνιστής του NMDA υποδοχέα), αυξάνει τα επίπεδα της IL-6 στον εγκέφαλο. Τα αυξημένα επίπεδα της τελευταίας, μέσω της ενεργοποίησης του ενζύμου οξειδάση του NADPH (Nox2), οδηγεί στην απώλεια της GABAεργικής δραστηριότητας των διάμεσων νευρώνων της παρβαλβουμίνης. Το παραπάνω έχει ως συνέπεια τη μειωμένη ανασταλτική δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού, ένα συχνό βιοχημικό εύρημα που παρατηρείται στους σχιζοφρενείς. Αυτή η επίδραση, όμως, δεν παρατηρείται μετά από μία μόνο έκθεση σε κεταμίνη. Τα επιβλαβή αποτελέσματα στους διάμεσους νευρώνες της παρβαλβουμίνης εμφανίζονται μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε αυτήν.

Το ενδιαφέρον, όμως, είναι ότι οι επιδράσεις της ενεργοποίησης της IL-6 και του Nox2 στο σύστημα των διάμεσων νευρώνων της παρβαλβουμίνης είναι αναστρέψιμες στον ενήλικο εγκέφαλο, αλλά αποκτούν μόνιμο χαρακτήρα στον αναπτυσσόμενο εγκεφαλικό φλοιό. Το τελευταίο σε συνδυασμό με την αργή ανάπτυξη των διάμεσων νευρώνων της παρβαλβουμίνης, αυξάνει την ευπάθειά τους σε εξωγενείς προσβολές οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν μόνιμα τη διαδικασία ωρίμανσης τους. Έτσι, σε άτομα με γενετική προδιάθεση, η επίμονη ενεργοποίηση της οδού της IL-6/Nox2 μπορεί να είναι ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που επηρεάζει την οξειδωτική ισορροπία του εγκεφάλου τους και συνεπώς, τα οδηγεί σε εκδήλωση σχιζοφρενικών συμπτωμάτων (Behrens & Sejnowski, 2009).

Επιπλέον, η επίδραση του οξειδωτικού στρες και των μεταβλητών του είναι εμφανής κατά την εγκεφαλική ανάπτυξη τόσο στην παιδική όσο και την εφηβική ηλικία. Απεικόνιση μέσω μαγνητικής τομογραφίας έδειξε ότι τα μειωμένα επίπεδα της GSH προβλέπουν απώλεια του εγκεφαλικού όγκου σε παιδιά και εφήβους με FEP. Πιο συγκεκριμένα, έλλειμμα GSH σχετίστηκε με μεγαλύτερη απώλεια φλοιικής φαιάς

ουσίας, η οποία ανιχνεύτηκε έπειτα από δύο χρόνια σε ασθενείς με FEP (Fraguas et al., 2012).

Βιβλιογραφία

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: The fundamental questions. *Brain Research Reviews, 31*, 106-112.
- Arolt, V., Rothermundt, M., Wandinger, K.-P., & Kirchner, H. (2000). Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Molecular Psychiatry, 5*(2), 150-158.
- Behrens, M. M., & Sejnowski, T. J. (2009). Does schizophrenia arise from oxidative dysregulation of parvalbumin-interneurons in the developing cortex? *Neuropharmacology, 57*(3), 193-200.
- Bitanihirwe, B. K. Y., & Woo, T. U. W. (2011). Oxidative stress in schizophrenia: An integrated approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35*(3), 878-893.
- Boos, H. B. M., Cahn, W., van Haren, N. E. M., Derks, E. M., Brouwer, R. M., Schnack, H. G., et al. (2012). Focal and global brain measurements in siblings of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 38*(4), 814-825.
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: A review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry, 167*(3), 261-280.
- Cabungcal, J. -H., Preissmann, D., Delseth, C., Cuénod, M., Do, K. Q., & Schenk, F. (2007). Transitory glutathione deficit during brain development induces cognitive impairment in juvenile and adult rats: Relevance to schizophrenia. *Neurobiology of Disease, 26*(3), 634-645.
- Chowdari, K. V., Bamne, M. N., & Nimgaonkar, V. L. (2011). Genetic association studies of antioxidant pathway genes and schizophrenia. *Antioxidants and Redox Signaling, 15*(7), 2037-2045.

- Clausen, A., Doctrow, S., & Baudry, M. (2010). Prevention of cognitive deficits and brain oxidative stress with superoxide dismutase/catalase mimetics in aged mice. *Neurobiology of Aging*, *31*(3), 425-433.
- Copoglu, U. S., Virit, O., Kokacya, M. H., Orkmez, M., Bulbul, F., Erbagci, A. B., et al. (2015). Increased oxidative stress and oxidative DNA damage in non-remission schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, *229*(1-2), 200-205.
- Corcoran, C., Walker, E., Huot, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L., et al. (2003). The stress cascade and schizophrenia: Etiology and onset. *Schizophrenia Bulletin*, *29*(4), 671-692.
- Cui, K., Luo, X., Xu, K., & Ven Murthy, M. R. (2004). Role of oxidative stress in neurodegeneration: Recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *28*(5), 771-799.
- Dean, O., Bush, A. I., Berk, M., Copolov, D. L., & van den Buuse, M. (2009). Glutathione depletion in the brain disrupts short-term spatial memory in the Y-maze in rats and mice. *Behavioural Brain Research*, *198*(1), 258-262.
- Dejanović, B., Vuković-Dejanović, V., Stevanović, I., Stojanović, I., Gajić, G. M., & Dilber, S. (2016). Oxidative stress induced by chlorpromazine in patients treated and acutely poisoned with this drug. [Oksidativni stres izazvan hlorpromazinom kod bolesnika lečenih i akutno otrovanih ovim lekom]. *Vojnosanitetski Pregled*, *73*(4), 312-317.
- Do, K. Q., Cabungcal, J. H., Frank, A., Steullet, P., & Cuenod, M. (2009). Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*, *19*(2), 220-230.
- Dringen, R. (2000). Glutathione metabolism and oxidative stress in neurodegeneration. *European Journal of Biochemistry*, *267*(16), 4903.
- Drzyzga, Ł., Obuchowicz, E., Marcinowska, A., & Herman, Z. S. (2006). Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain, Behavior, and Immunity*, *20*(6), 532-545.

- Flatow, J., Buckley, P., & Miller, B. J. (2013). Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 74(6), 400-409.
- Fraguas, D., Gonzalez-Pinto, A., Micó, J., Reig, S., Parellada, M., Martínez-Cengotitabengoa, M., et al. (2012). Decreased glutathione levels predict loss of brain volume in children and adolescents with first-episode psychosis in a two-year longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 58-65.
- Ζερβής, Χ. (2001). *Ψυχοπαθολογία του ενήλικα* (2^η εκδ.). Αθήνα: Ηλεκτρονικές Τέχνες.
- Gibney, S. M., & Drexhage, H. A. (2013). Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 8(4), 900-920.
- Girgis, R. R., Kumar, S. S., & Brown, A. S. (2014). The cytokine model of schizophrenia: Emerging therapeutic strategies. *Biological Psychiatry*, 75(4), 292-299.
- Hermens, D. F., Lubman, D. I., Ward, P. B., Naismith, S. L., & Hickie, I. B. (2009). Amphetamine psychosis: A model for studying the onset and course of psychosis. *Medical Journal of Australia*, 190, S22-S25.
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549-562.
- Javitt, D. C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47(1), 4-16.
- Jordan, W., Dobrowolny, H., Bahn, S., Bernstein, H. -, Brigadski, T., Frodl, T., et al. (2016). Oxidative stress in drug-naïve first episode patients with schizophrenia and major depression: Effects of disease acuity and potential confounders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1-15. DOI: [10.1007/s00406-016-0749-7](https://doi.org/10.1007/s00406-016-0749-7)
- Julien, R. M. (2003). *Βασικές αρχές ψυχοφαρμακολογίας* (Κ. Βελέντζα, Μ. Φουντουλάκης, Χ. Καλαϊτζή, Μ. Νικολακάκη, & Α. Μπίμπα, Μτφρ.). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης (Αρχική δημοσίευση, 1975).
- Kolyaskina, G. I., Sekirina, T. P., Vasil'eva, E. F., Kushner, S. G., Petrakova, L. N., Barkhatova, A. S., et al. (2014). Features of the immune system and the risk of

- endogenous psychosis at juvenile age. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Imeni S. S. Korsakova*, 2014(3), 46-49.
- Lehman, A. F., & Steinwachs, D. M. (1998). At issue: Translating research into practice: The schizophrenia patient outcomes research team (PORT) treatment recommendations. *Schizophrenia Bulletin*, 24(1), 1-10.
- Li, H. C., Chen, Q. Z., Ma, Y., & Zhou, J. F. (2006). Imbalanced free radicals and antioxidant defense systems in schizophrenia: A comparative study. *Journal of Zhejiang University. Science. B.*, 7(12), 981-986.
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in swedish families: A population-based study. *The Lancet*, 373(9659), 234-239.
- Lysaker, P. H., Glynn, S. M., Wilkniss, S. M., & Silverstein, S. M. (2010). Psychotherapy and recovery from schizophrenia: A review of potential applications and need for future study. *Psychological Services*, 7(2), 75-91.
- MacDowell, K. S., García-Bueno, B., Madrigal, J. L. M., Parellada, M., Arango, C., Micó, J. A., et al. (2013). Risperidone normalizes increased inflammatory parameters and restores anti-inflammatory pathways in a model of neuroinflammation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 121-135.
- Mahadik, S. P., Evans, D., & Lal, H. (2001). Oxidative stress and role of antioxidant and ω -3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 25(3), 463-493.
- Micó, J. A., Rojas-Corrales, M. O., Gibert-Rahola, J., Parellada, M., Moreno, D., Fraguas, D., et al. (2011). Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: A case-control study. *BMC Psychiatry*, 11, 26. DOI: [10.1186/1471-244X-11-26](https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-26).
- Modinos, G., Iyegbe, C., Prata, D., Rivera, M., Kempton, M. J., Valmaggia, L. R., et al. (2013). Molecular genetic gene–environment studies using candidate genes in schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 150(2-3), 356-365.

- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From revolution to evolution: The glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 4-15.
- Moncrieff, J. (2009). A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis. *Harvard Review of Psychiatry*, 17(3), 214-225.
- Morgan, C., & Fisher, H. (2007). Environment and schizophrenia: Environmental factors in schizophrenia: Childhood trauma - A critical review. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 3-10.
- Νέστορος, Ι.Ν. (2012). *Στον κόσμο της ψύχωσης* (2η εκδ.). Αθήνα: Πεδίο.
- Nordholm, D., Poulsen, H. E., Hjorthøj, C., Randers, L., Nielsen, M. Ø., Wulff, S., et al. (2016). Systemic oxidative DNA and RNA damage are not increased during early phases of psychosis: A case control study. *Psychiatry Research*, 241, 201-206.
- Nordstrom, A. , Farde, L., Nyberg, S., Karlsson, P., Halldin, C., & Sedvall, G. (1995). D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: A PET study of schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 152(10), 1444-1449.
- Ohnuma, T., & Arai, H. (2011). Significance of NMDA receptor-related glutamatergic amino acid levels in peripheral blood of patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(1), 29-39.
- Parikh, V., Khan, M. M., & Mahadik, S. P. (2003). Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *Journal of Psychiatric Research*, 37(1), 43-51.
- Polydoro, M., Schröder, N., Lima, M. N. M., Caldana, F., Laranja, D. C., Bromberg, E., et al. (2004). Haloperidol- and clozapine-induced oxidative stress in the rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78(4), 751-756.
- Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A. A., Gendron, A., Bah, R., & Kouassi, E. (2008). Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: A systematic quantitative review. *Biological Psychiatry*, 63(8), 801-808.

- Raffa, M., Mechri, A., Othman, L. B., Fendri, C., Gaha, L., & Kerkeni, A. (2009). Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *33*(7), 1178-1183.
- Raza, M. U., Tufan, T., Wang, Y., Hill, C., & Zhu, M. -Y. (2016). DNA damage in major psychiatric diseases. *Neurotoxicity Research*, *30*(2), 251-267.
- Reddy, R., Keshavan, M., Yao, J. K., (2003). Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *62*, 205–212.
- Reinke, A., Martins, M. R., Lima, M. S., Moreira, J. C., Dal-Pizzol, F., & Quevedo, J. (2004). Haloperidol and clozapine, but not olanzapine, induces oxidative stress in rat brain. *Neuroscience Letters*, *372*(1-2), 157-160.
- Ruiz-Litago, F., Seco, J., Echevarría, E., Martínez-Cengotitabengoa, M., Gil, J., Irazusta, J., et al. (2012). Adaptive response in the antioxidant defence system in the course and outcome in first-episode schizophrenia patients: A 12-months follow-up study. *Psychiatry Research*, *200*(2-3), 218-222.
- Sawa, A., & Sedlak, T. W. (2016). Oxidative stress and inflammation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *176*(1), 1-2.
- Schuld, A., Hinze-Selch, D., & Pollmächer, T. (2004). Cytokine networks in patients with schizophrenia and their possible role in its pathophysiology [Zytokinnetzwerke bei patienten mit schizophrenie und ihre bedeutung für die pathophysiologie der erkrankung]. *Nervenarzt*, *75*(3), 215-226.
- Schwarz, M. J., Müller, N., Riedel, M., & Ackenheil, M. (2001). The Th2-hypothesis of schizophrenia: A strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Medical Hypotheses*, *56*(4), 483-486.
- Sredni-Kenigsbuch, D. (2002). Th1/Th2 cytokines in the central nervous system. *International Journal of Neuroscience*, *112*(6), 665-703.
- Srivastava, N., Barthwal, M. K., Dalal, P. K., Agarwal, A. K., Nag, D., Srimal, R. C., et al. (2001). Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. *Psychopharmacology*, *158*(2), 140-145.

- Steullet, P., Neijt, H. C., Cuénod, M., & Do, K. Q. (2006). Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: Relevance to schizophrenia. *Neuroscience*, *137*(3), 807-819.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, *60*(12), 1187-1192.
- Tienari, P., Wynne, L. C., Sorri, A., Lahti, I., Läksy, K., Moring, J., et al. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder: Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *British Journal of Psychiatry*, *184*, 216-222.
- Tourjman, V., Kouassi, E., Koué, M. -E., Rocchetti, M., Fortin-Fournier, S., Fusar-Poli, P., et al. (2013). Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *151*(1-3), 43-47.
- Toyooka, K., Watanabe, Y., Iritani, S., Shimizu, E., Iyo, M., Nakamura, R., et al. (2003). A decrease in interleukin-1 receptor antagonist expression in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Neuroscience Research*, *46*(3), 299-307.
- Urso, M. L., & Clarkson, P. M., (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, *189*(1-2), 41-54.
- Watanabe, Y., Someya, T., & Nawa, H. (2010). Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: Evidence from human studies and animal models. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*, *64*(3), 217-230.
- Wirshing, D. A. (2004). Schizophrenia and obesity: Impact of antipsychotic medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(Suppl. 18), 13-26.
- Wong, D. F., Wagner, H. N., Tune, L. E., Dannals, R. F., Pearlson, G. D., Links, J. M., et al. (1986). Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*, *234*(4783), 1558-1563.
- Χριστοπούλου Α. (2008). *Εισαγωγή στην ψυχοπαθολογία του ενήλικα*. Αθήνα: Εκδόσεις «Γόπος».
- Zhang, X. Y., Zhou, D. F., Zhang, P. Y., Wu, G. Y., Cao, L. Y., & Shen, Y. C. (2002). Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in

- neuroleptic-free schizophrenia: Association with psychopathology. *Schizophrenia Research*, 57(2-3), 247-258.
- Zhang, X. Y., Tan, Y. L., Cao, L. Y., Wu, G. Y., Xu, Q., Shen, Y., et al. (2006). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 81 (2-3), 291-300.
- Zhang, X. Y., Chen, D. C., Xiu, M. H., Wang, F., Qi, L. Y., Sun, H. Q., et al. (2009). The novel oxidative stress marker thioredoxin is increased in first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 113, 151-157.
- Zhang, M., Zhao, Z., He, L., & Wan, C. (2010). A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Science China Life Sciences*, 53(1), 112-124.

The Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Schizophrenia

Alexandros Kalavris¹³

Abstract

Research evidence increasingly suggests the presence of oxidative damage in schizophrenia. Numerous clinical and experimental studies have been conducted to investigate the involvement of oxidative stress in the pathophysiology of above mentioned disease. In this paper, after a brief introduction on the parameters of oxidative stress and the clinical picture of schizophrenia, an overview of the most important research data on changes of the antioxidant system activity in schizophrenia is given. The role of cytokines in inflammatory mediators that affect the appearance of schizophrenia as well as the key issue of the effect of antipsychotic drugs on oxidative stress markers is discussed. However, further research is needed to establish the exact role of oxidative stress in psychosis.

Keywords: schizophrenia, oxidative stress, antioxidant system, cytokines, atypical antipsychotics

¹³ Psychologist, B.Sc., Dept. Psychology, University of Crete
Lydias 12, 11527 Athens, e-mail: kalavrisalexis@yahoo.com