

Νευροβιολογική βάση ψυχιατρικών/
νευρολογικών ασθενειών

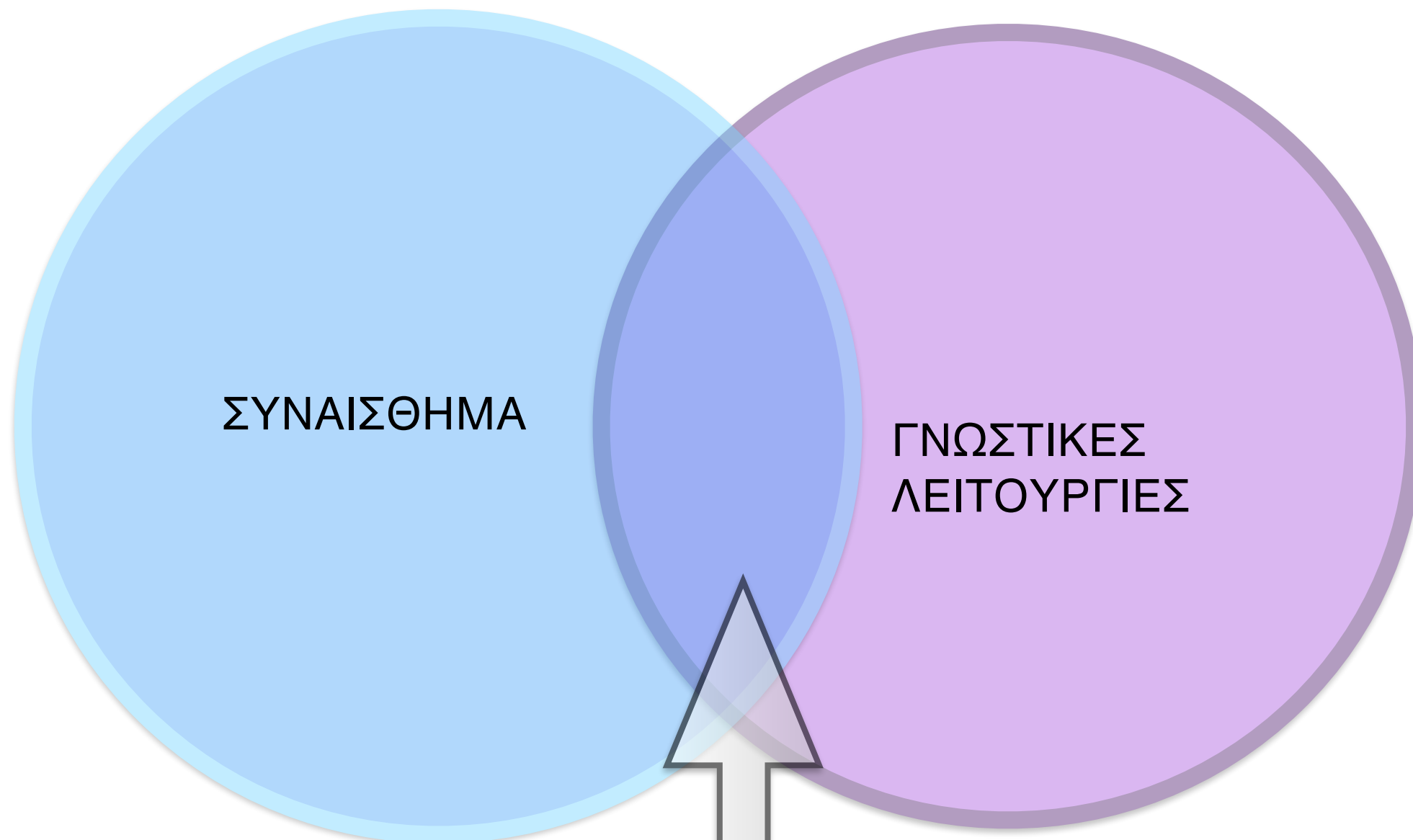
ΝΟΥΣ

- Ψυχιατρικές ασθένειες
 - Σχιζοφρένεια
 - Κατάθλιψη
 - Άγχος
 - Εθισμός



ΚΙΝΗΣΗ-ΑΙΣΘΗΣΗ

- Νευρολογικές ασθένειες
 - Μυασθένεια, σκλήρυνση κατά πλάκας, αταξίες
 - Πάρκινσον'ς
 - Χάντινγκτον'ς
 - Επιληψία



ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ
ΣΥΣΤΗΜΑ

Θεωρία James-Lange

ΕΡΕΘΙΣΜΑ



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ
π.χ. ταχυκαρδία, ιδρώτας



Επεξεργασία από το φλοιό
ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑ (ΦΟΒΟΣ)

Θεωρία Cannon-Bard

ΕΡΕΘΙΣΜΑ



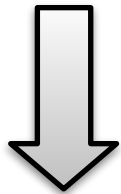
ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ (ομοιόσταση)



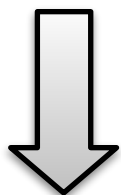
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ
ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑ

Σύστημα υποθαλάμου-υπόφυσης

ΕΚΛΥΤΙΚΟΣ
ΟΡΜΟΝΗ ΤΗΣ
ΚΟΡΤΙΚΟΤΡΟΠΙΝΗΣ

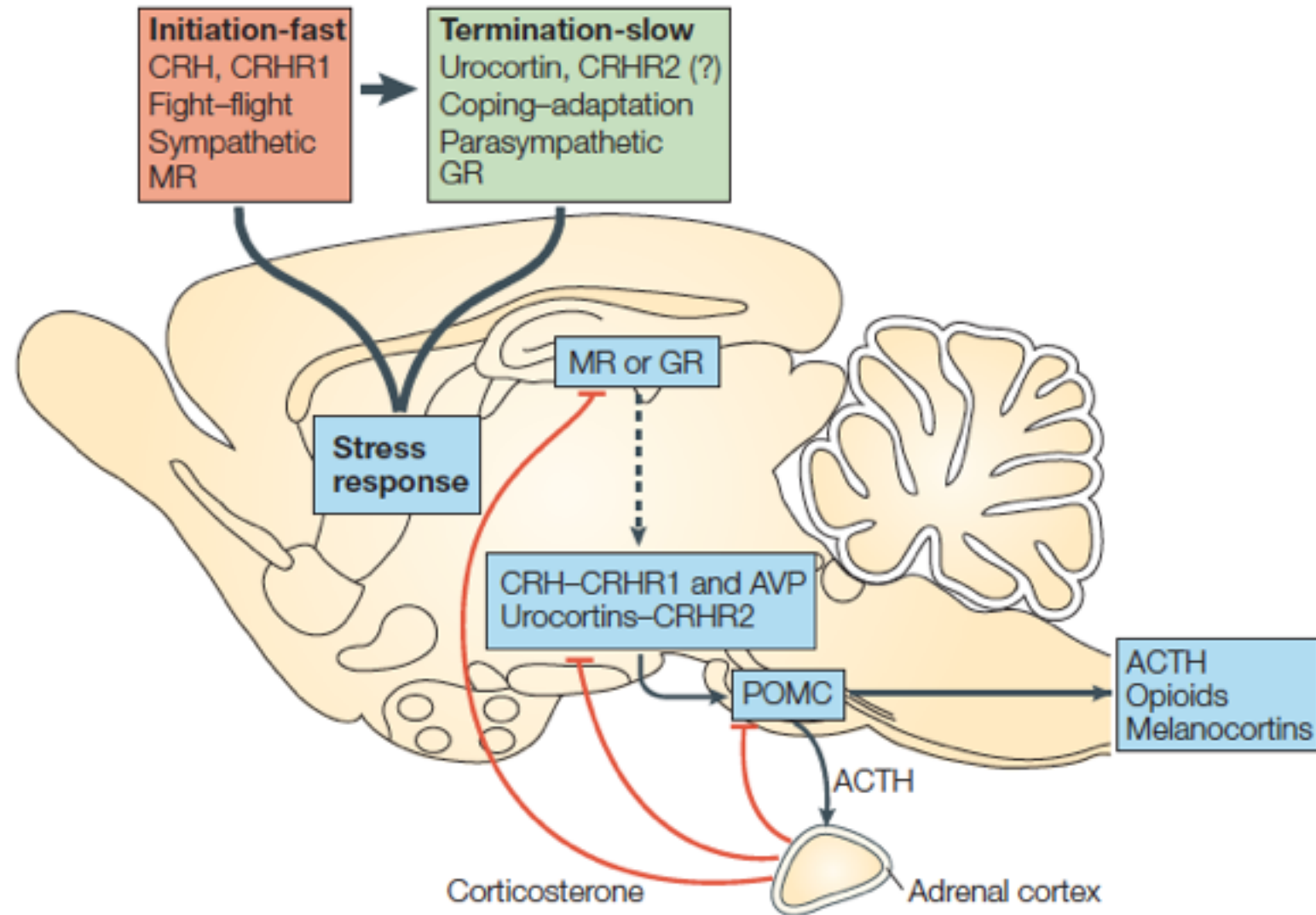


ΚΟΡΤΙΚΟΤΡΟΠΙΝΗ



ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ,
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΝΗ

Box 1 | **The brain as an inducer and target of corticosteroids**



Επέκταση της θεωρία Cannon-Bard από τους Papez-MacLean

ΕΡΕΘΙΣΜΑ



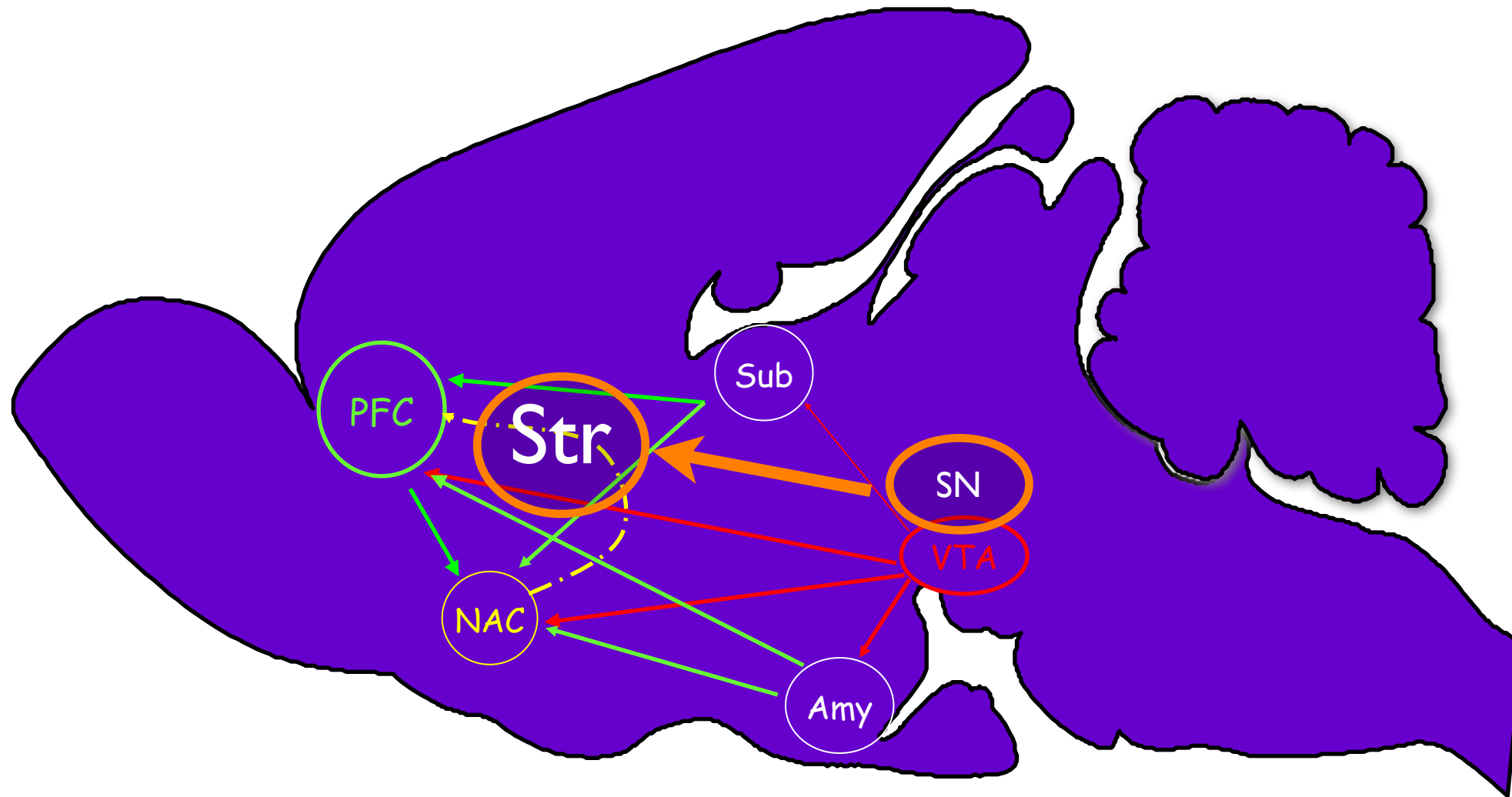
ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ
ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑ

Ο εγκέφαλος συμμετέχει ενεργά στην έκφραση των συναισθημάτων
Το σύστημα των συναισθημάτων είναι άμεσα συνδεδεμένο με το σύστημα της ανταμοιβής

Μεταχιμικό σύστημα - Σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου



PFC: προμετωπιαίος φλοιός

NAC: επικληνής πυρήνας

Sub: υπόθεμα του ιπποκάμπου

Amy: αμυγδαλή

VTA: κοιλιακή καλυπτρική περιοχή

Υποθάλαμος

SN: μέλαινα ουσία

Str: ραβδωτό

ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- ΠΡΟΜΕΤΩΠΙΑΙΟΣ ΦΛΟΙΟΣ
- ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΣ/ΥΠΟΘΕΜΑ
- ΑΜΥΓΔΑΛΗ
- ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΡΑΒΔΩΤΟ
- ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΚΑΛΥΠΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

Ντοπαμίνη

- Νευροδιαβιβαστής της ευφορίας
- Συμμετέχει και στην κίνηση

- Νόσος του Πάρκινσον
- Εθισμός
- Σχιζοφρένεια

Νευρωνικό κύκλωμα ευχαρίστησης

- Κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (ventral tegmental area, VTA)
- Επικληνής πυρήνας
- Προμετωπιαίος φλοιός

Νευρωνικό κύκλωμα κίνησης/ κινητοποίησης

- Μέλαινα περιοχή
- Ραχιαίο ραβδωτό

Τρόποι πυροδότησης νευρώνων ντοπαμίνης

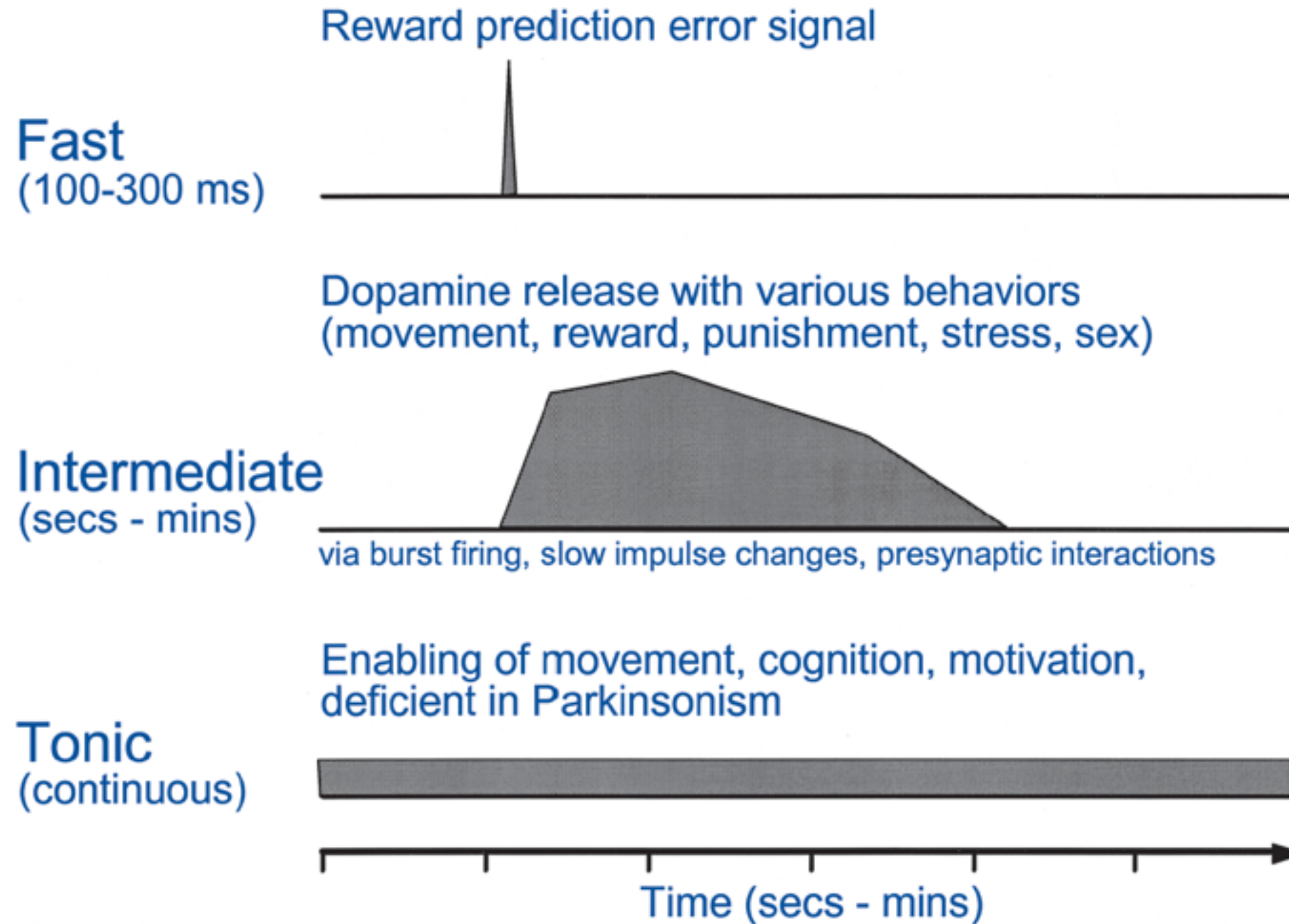
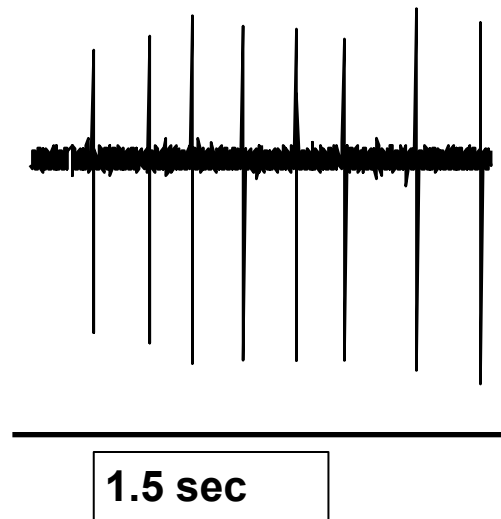


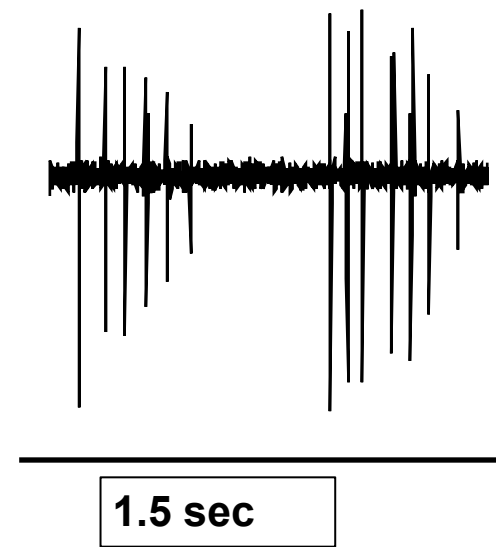
Fig. 5. Different temporal operating modes for different dopamine functions.

Η πυροδότηση των νευρώνων ντοπαμίνης προβλέπει την παρουσία ανταμοιβής

Τονική πυροδότηση



Πυροδότηση με ριπές



Familiar

first 5 trials



Learning

before criterion



after criterion: trials 1-5



trials 6-10



trials 11-15



trials 16-20



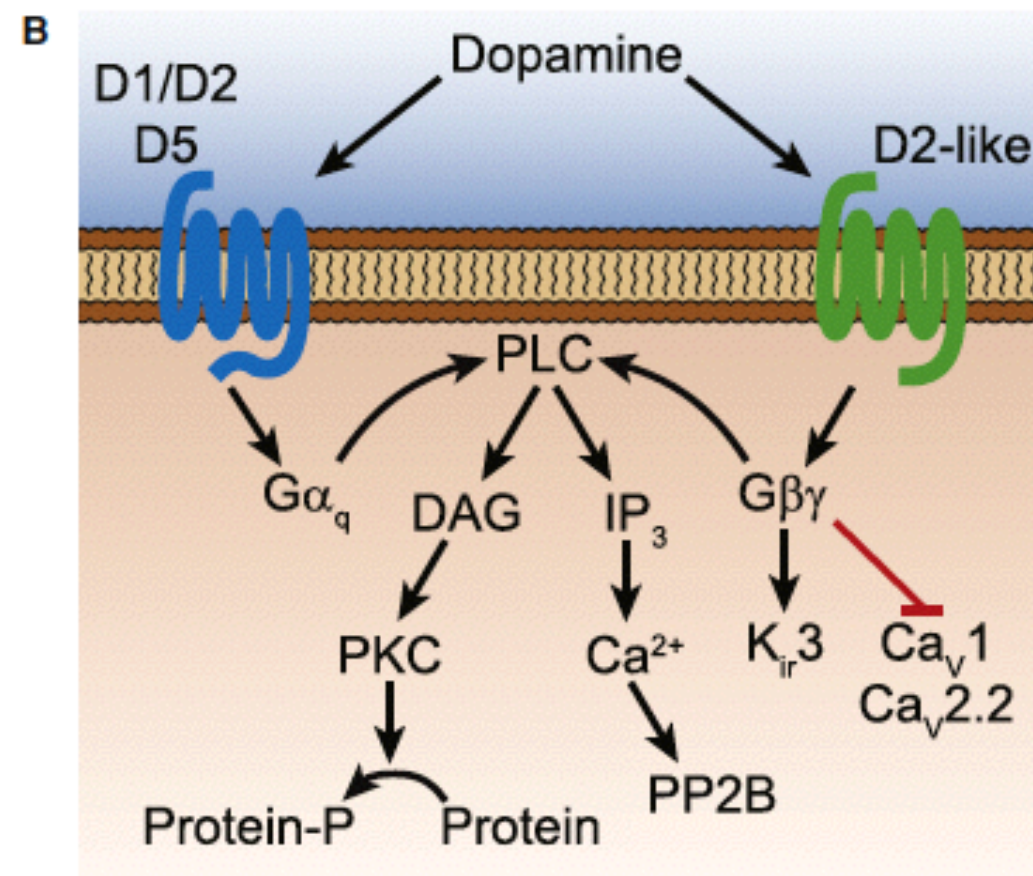
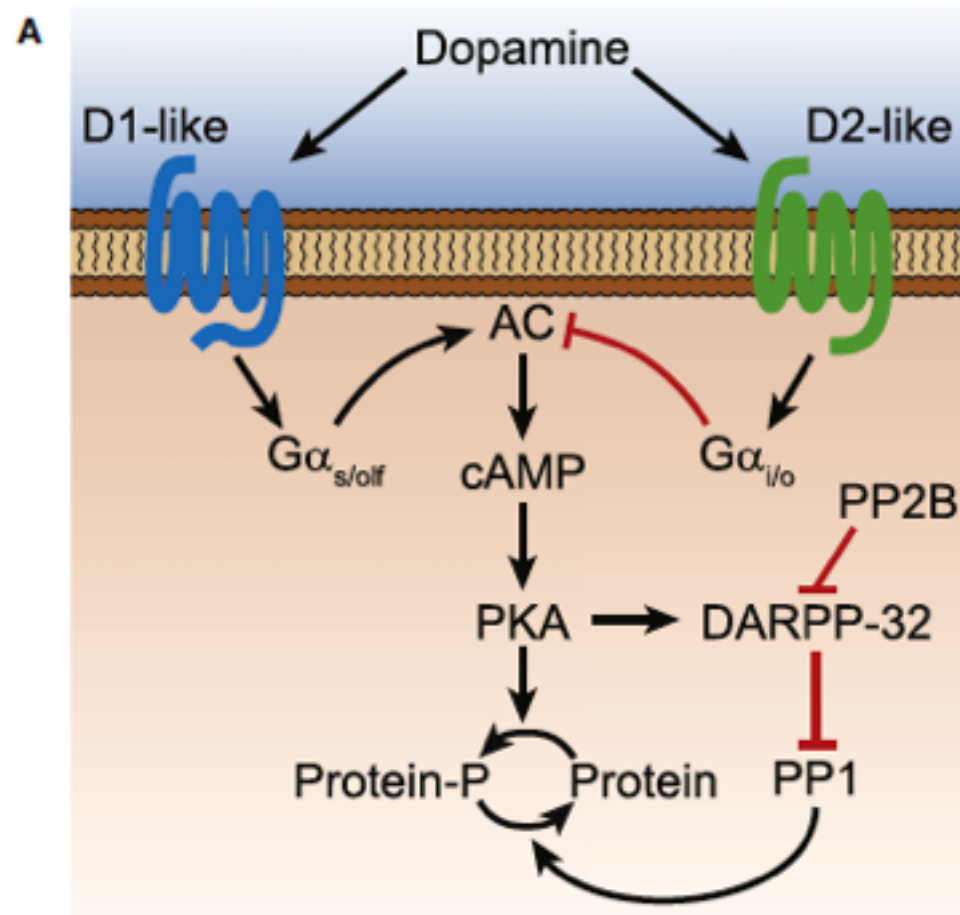
-1

0

1s

▲
Reward

Δράσεις ντοπαμίνης - Υποδοχείς ντοπαμίνης

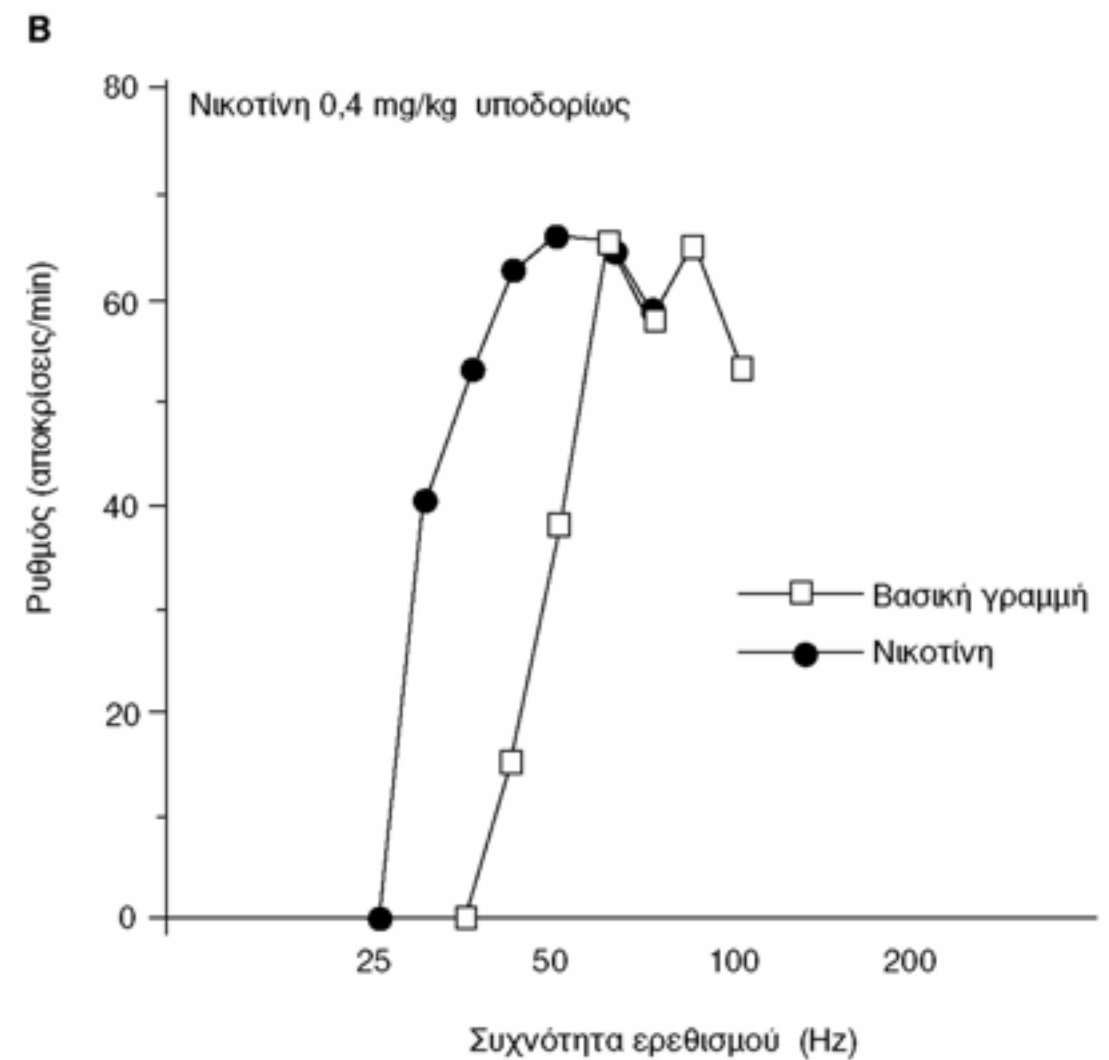
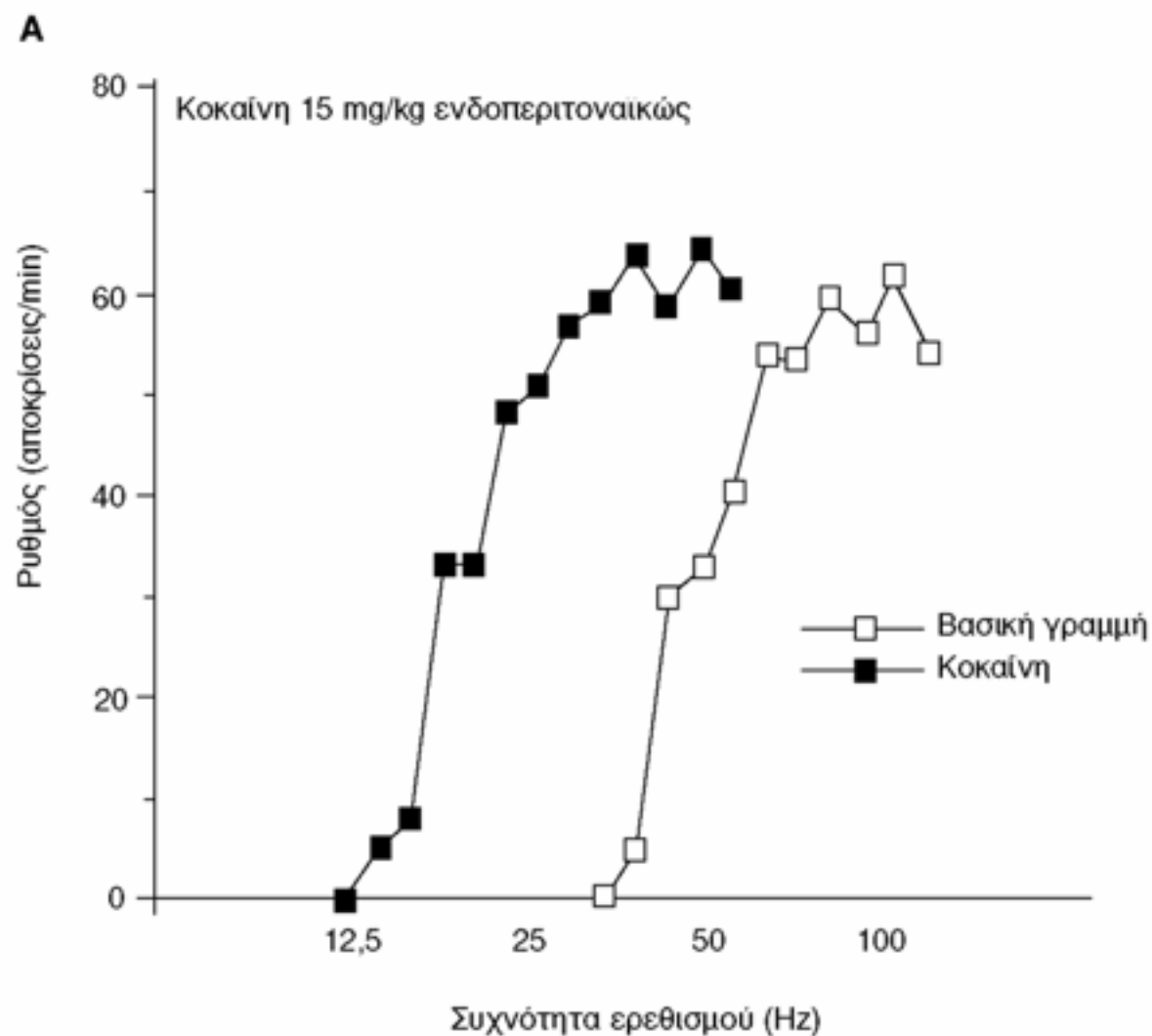


Έκλυση ντοπαμίνης

- Μικροδιάλυση
- Βολταμετρία

Παράγοντες ευχαρίστησης

- Αυτοερεθισμός (υποθάλαμος, μεσεγκέφαλος (κύτταρα ντοπαμίνης))
- Ναρκωτικές ουσίες



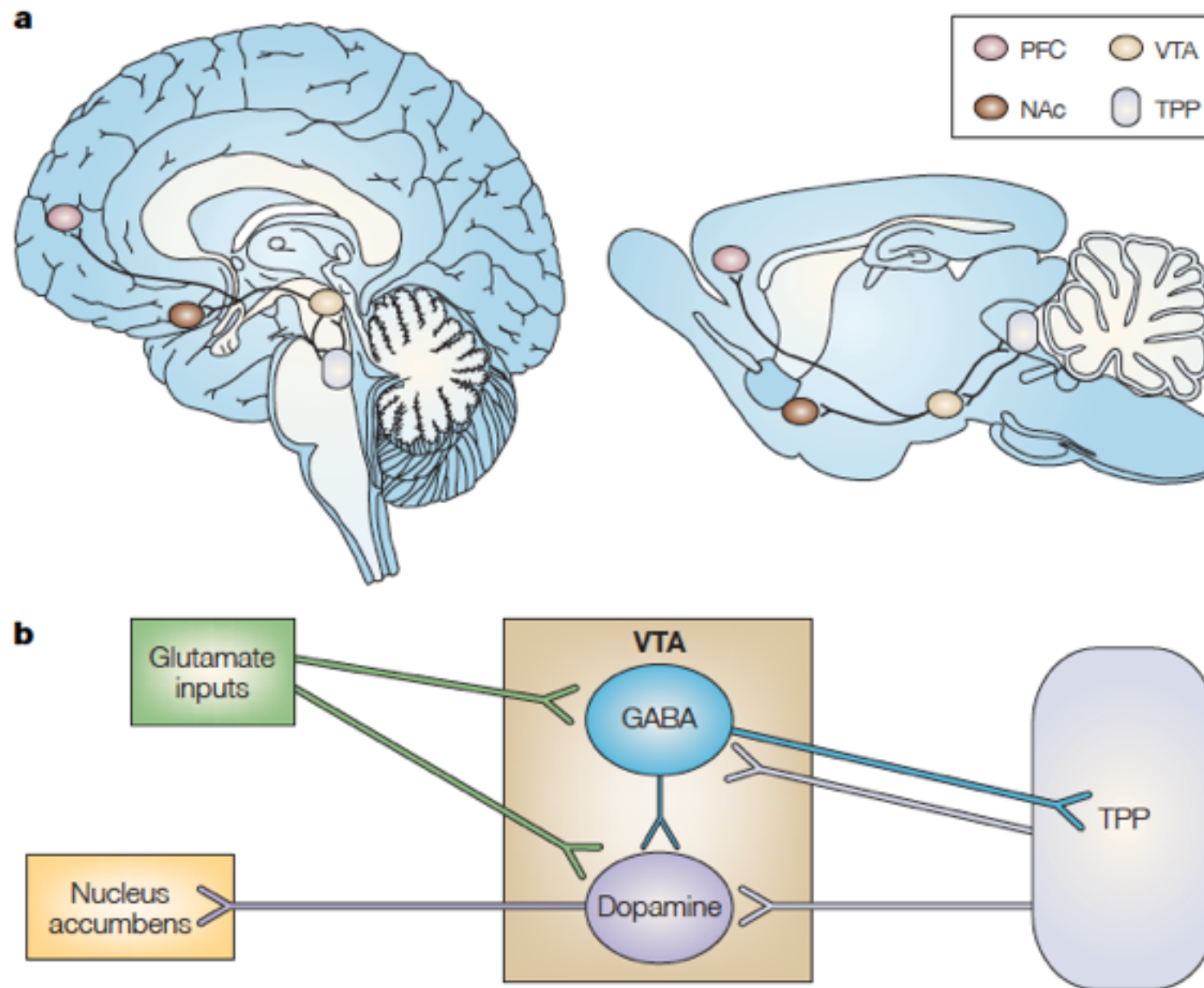
Εθισμός σε ναρκωτικές ουσίες

- Αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης (άμεσα ή έμμεσα)
- Μακροχρόνιες αλλαγές στα βασικά γάγγλια και στον προμετωπιαίο φλοιό

Εθιστικές ουσίες (ναρκωτικές)

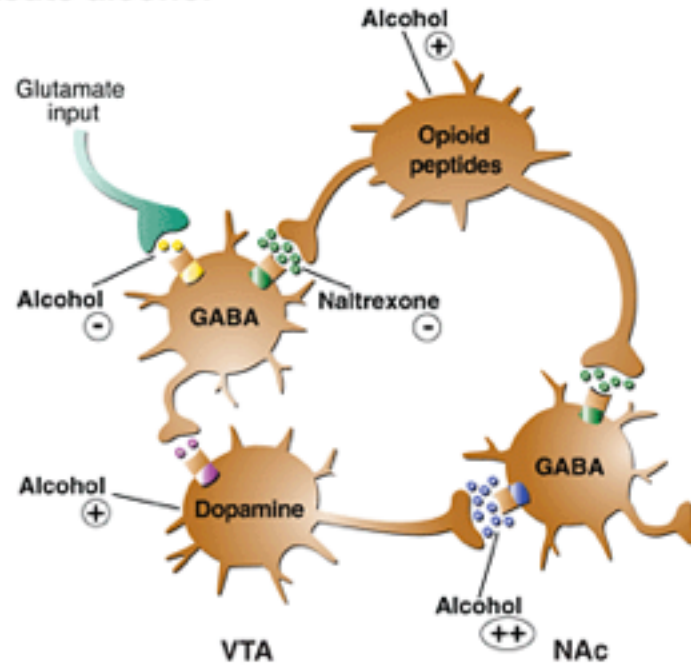
- Αμφεταμίνη: απελευθέρωση ντοπαμίνης από τα κυστίδια
- Κοκαΐνη: αναστολή του μεταφορέα ντοπαμίνης
- Αλκοόλ: πρόσδεση στο GABA υποδοχέα και ενεργοποίησή του
- Νικοτίνη
- Βαρβιτουρικά: GABA υποδοχέα
- Οπιοειδή: υποδοχείς οπιοειδών (MOR, KOR)
- Μαριχουάνα-κάνναβις: υποδοχείς CB

Νευροβιολογικό υπόβαθρο του εθισμού

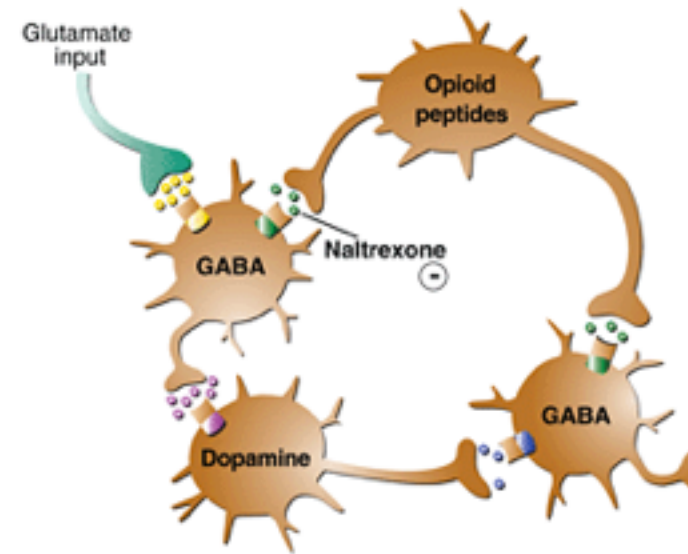


Αλληλεπίδραση νευροχημικών συστημάτων στον εθισμό

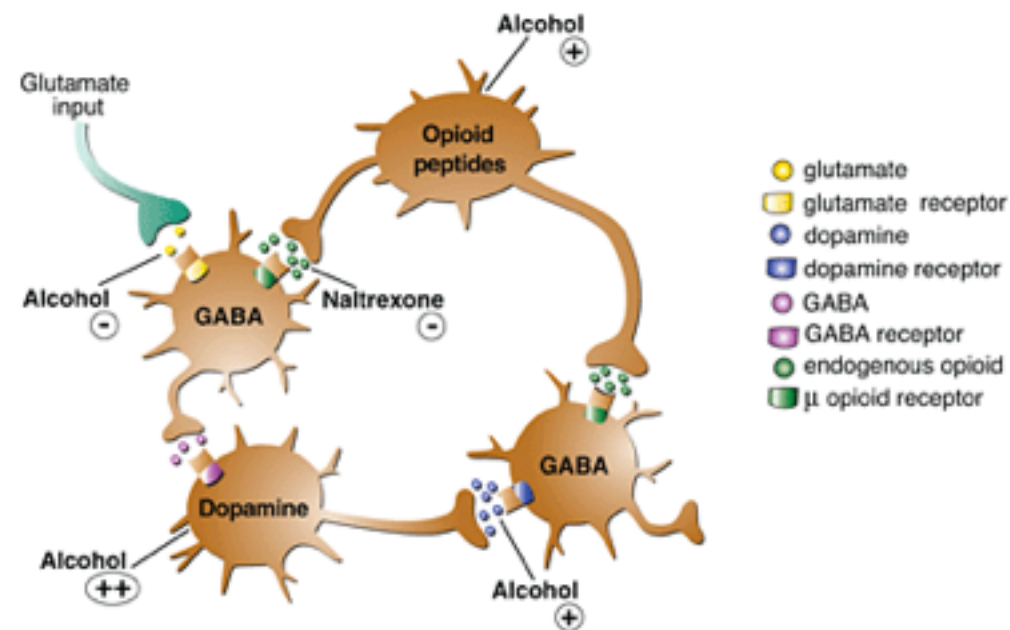
A Acute alcohol



B Alcohol dependence (in the absence of alcohol)



C Effects of alcohol on dependent systems (alcohol relapse)



Γονιδιακό υπόβαθρο του εθισμού

- Μεταβολικά ένζυμα αλκοόλ
- D2 υποδοχέας
- M2 υποδοχέας
- υπότυποι GABA υποδοχέων
- κάππα υποδοχείς οπιοειδών

Σχιζοφρένεια

- «Διχασμένος νους»
- Επηρεάζει 1% του πληθυσμού
- Επηρεάζει το ίδιο τους άνδρες και τις γυναίκες
- Η διάγνωση γίνεται νωρίτερα στους άνδρες (15-25 ετών) από τις γυναίκες (25-35 ετών)
- Γενετική προδιάθεση
 - Μεγαλύτερη πιθανότητα (15%) να εμφανίσει κάποιος σχιζοφρένεια αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό
 - 45% πιθανότητα να εμφανίσουν δυο μονοζυγωτικά δίδυμα σχιζοφρένεια
 - 15% πιθανότητα να εμφανίσουν δυο διζυγωτικά δίδυμα σχιζοφρένεια

Γενετικό υπόβαθρο σχιζοφρένειας

- Περιοχή DISC (Disrupted-in-schizophrenia-1)
- γονίδιο που ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης

Συμπτώματα – DSM IV

- Θετικά συμπτώματα (Ψυχωτικά επεισόδια)
 - Παισιθήσεις
 - Ψευδαισθήσεις
 - Formal thought disorder (διαταραχή σκέψης)
 - Ακατάλληλη συμπεριφορά / συναισθήματα
- Αρνητικά συμπτώματα
 - Μη έκφραση συναισθημάτων
 - Πρόβλημα στο λόγο/σκέψη
 - Απάθεια, απώλεια αίσθησης ευχαρίστησης
 - Κοινωνική απομόνωση

Νευροανατομικό υπόβαθρο

- Προμετωπιαίος φλοιός
- Βασικά γάγγλια
- Ακουστικό και οπτικό αισθητικό σύστημα
- Ιππόκαμπος
- Μεταχιμιακό σύστημα (νευρώνες ντοπαμίνης και δράσεις ντοπαμίνης στο ραβδωτό και στο φλοιό)

Βιολογικό υπόβαθρο

- Βιοχημικό
 - Ντοπαμίνη/Σεροτονίνη/Νοραδρεναλίνη
 - Γλουταμινικό οξύ
- Αναπτυξιακό
 - Αύξηση του όγκου του κοιλιακού συστήματος
 - Μείωση του μεγέθους του φλοιού
 - Δομικές αλλαγές στον ιππόκαμπο

Βιοχημικό υπόβαθρο

- Υπόθεση της Ντοπαμίνης
 - Η σχιζοφρένεια είναι αποτέλεσμα υπερδιέγερσης του ντοπαμινεργικού συστήματος
 - Φάρμακα που επάγουν την απελευθέρωση της ντοπαμίνης (αμφεταμίνη, κοκαΐνη) προκαλούν σχιζοτυπική συμπεριφορά
 - Τα περισσότερα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι ανταγωνιστές των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης
 - Κλασσικά αντιψυχωσικά - Αλοπεριδόλη
 - Άτυπα αντιψυχωσικά - Κλοζαπίνη

Αντιψυχωσικά φάρμακα

- Κλασσικά (Αλοπεριδόλη)
 - Ανταγωνιστές των D2 υποδοχέων
 - Κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο
- Παρενέργειες
 - Κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο (Tardive dyskinesia)
 - Εξωπυραμιδικό σύνδρομο
 - Δυσκαμψία, πυρετός, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
 - 20% θανατηφόρα
 - Απαιτεί άμεση διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής
 - Πιο πιθανό να εμφανιστεί σε ψηλές δόσεις

Αντιψυχωσικά φάρμακα

- Άτυπα (Κλοζαπίνη, ολανζαπίνη)
 - Ανταγωνιστές νοραδρενεργικών και σεροτονεργικών υποδοχέων
 - Πιο δραστικά έναντι των αρνητικών συμπτωμάτων
 - Αντίθετα, τα κλασσικά αντιψυχωσικά είναι πιο δραστικά έναντι των θετικών συμπτωμάτων
 - Δεν παρουσιάζουν το κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο

Βιοχημικό υπόβαθρο-Μονοαμίνες

- Μεταχιαμικό ντοπαμινεργικό σύστημα
 - Υπερδιέγερση προκαλεί τα θετικά συμπτώματα
- Φλοιικό ντοπαμινεργικό σύστημα
 - Υποδιέγερση προκαλεί τα αρνητικά συμπτώματα

Προμετωπιαίος φλοιός

Μεταχιαμικές περιοχές

Εγκεφαλικό στέλεχος

Υπόθεση της ντοπαμίνης- Προβλήματα

- Βασίζεται καθαρά σε φαρμακολογικές μελέτες
- Η άμεση μείωση της ντοπαμινεργικής δράσης δεν επηρεάζει τα συμπτώματα
- Αντίθετα, η βελτίωση των συμπτωμάτων εμφανίζεται μετά από μέρες/βδομάδες
- Ρόλος της γονιδιακής έκφρασης που είναι αποτέλεσμα της μείωσης της ντοπαμινεργικής δράσης

Βιοχημικό υπόβαθρο - Γλουταμινικό οξύ

- Phencyclidine, MK-801, κεταμίνη προκαλούν σχιζοτυπικά συμπτώματα

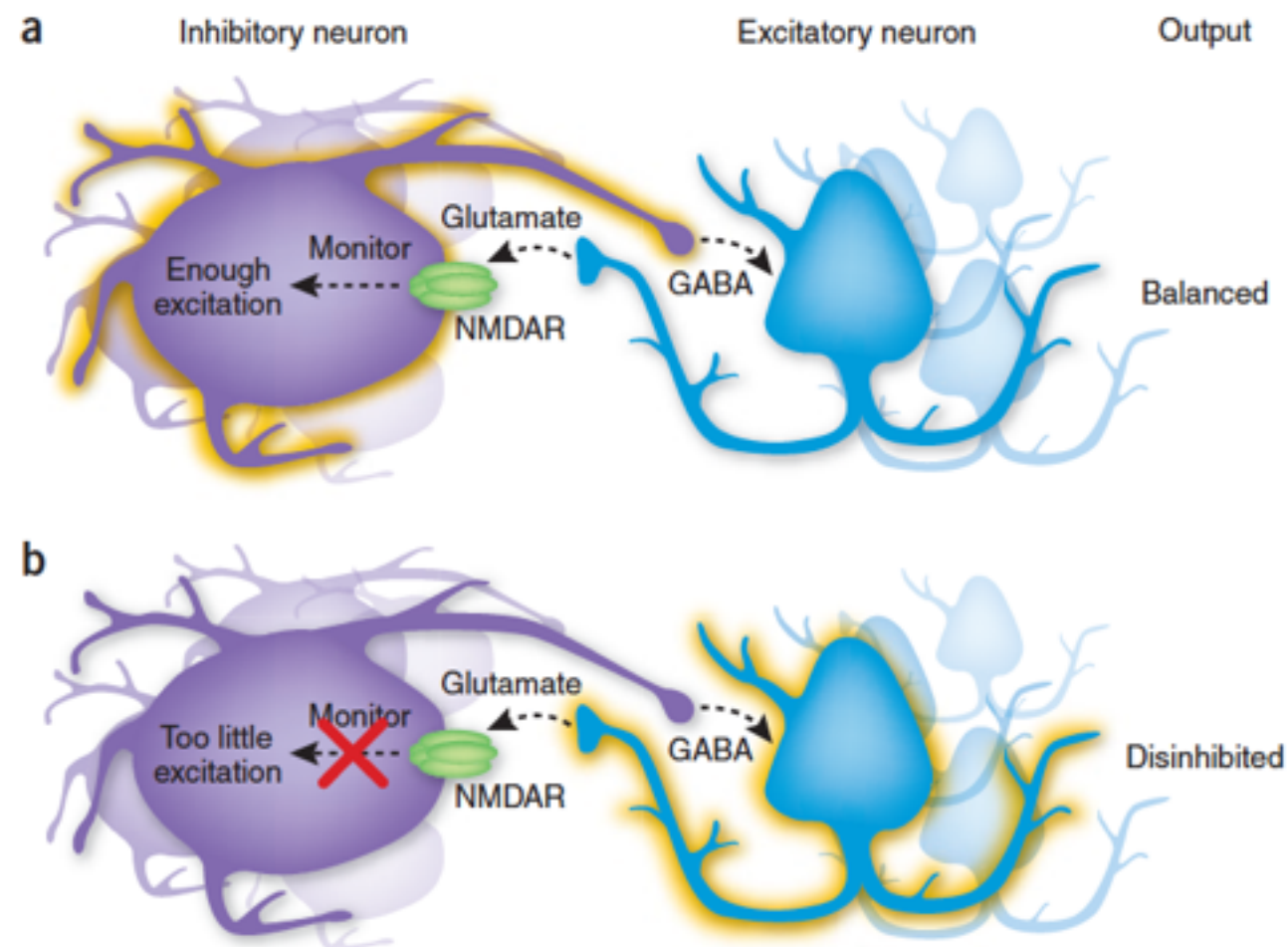
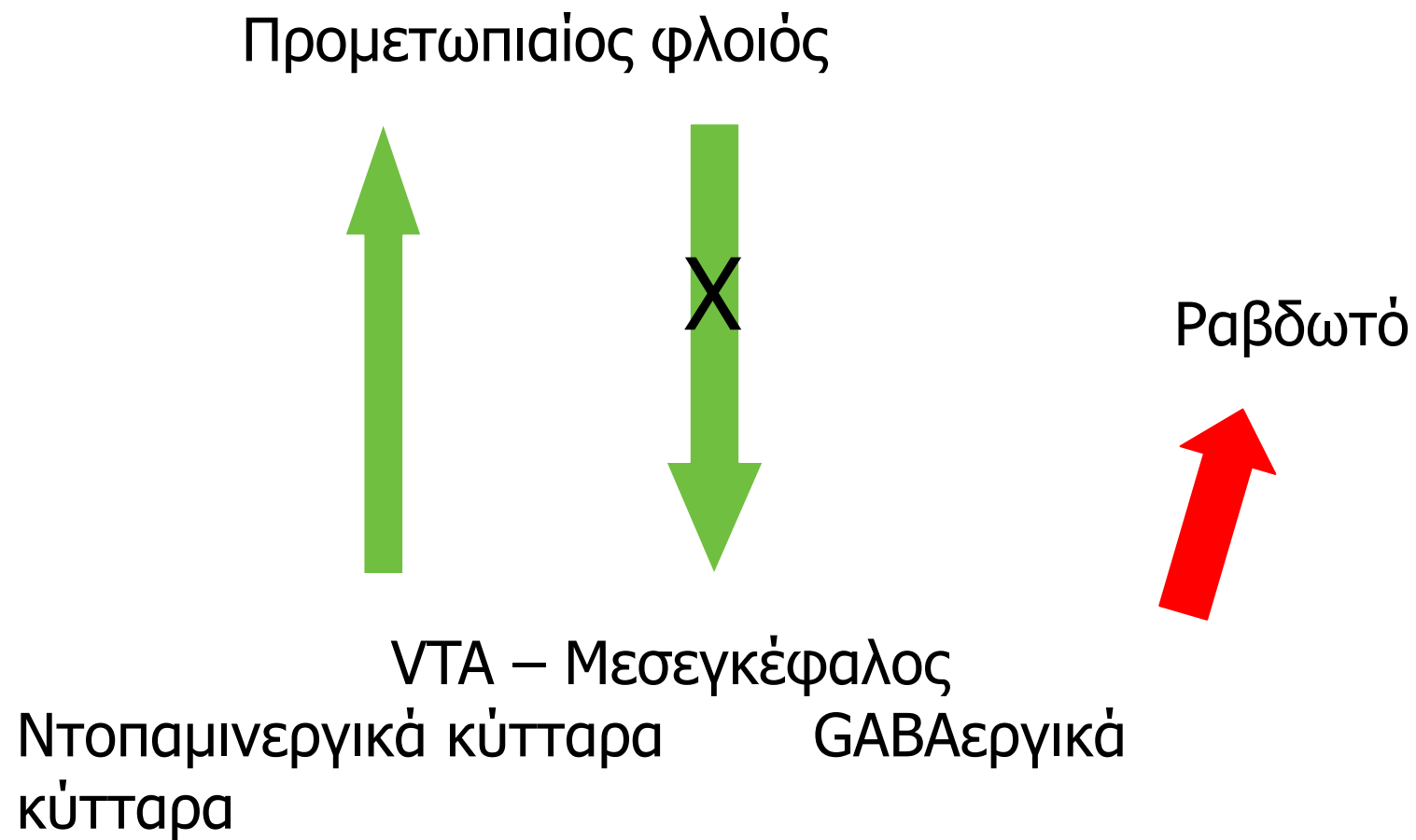


Figure 1 Glutamate hypothesis of schizophrenia pathogenesis. (a) Inhibitory neurons monitor levels of excitatory activity via NMDA receptor (NMDAR) signaling. Normally, the inhibitory neuron maintains sufficient GABA release to balance inhibition with excitation. (b) In the cortex of individuals with schizophrenia, decreased NMDA receptor signaling disrupts this monitoring function, fooling inhibitory neurons into acting as if there is insufficient excitatory activity. The inhibitory neurons downregulate their output, disinhibiting the excitatory neurons.

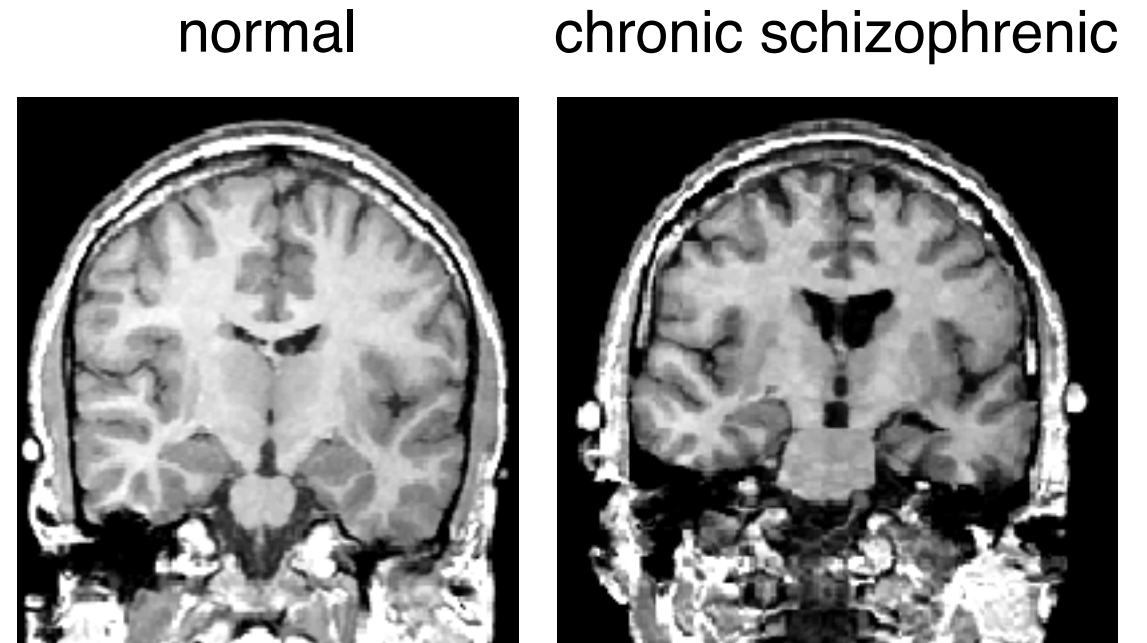
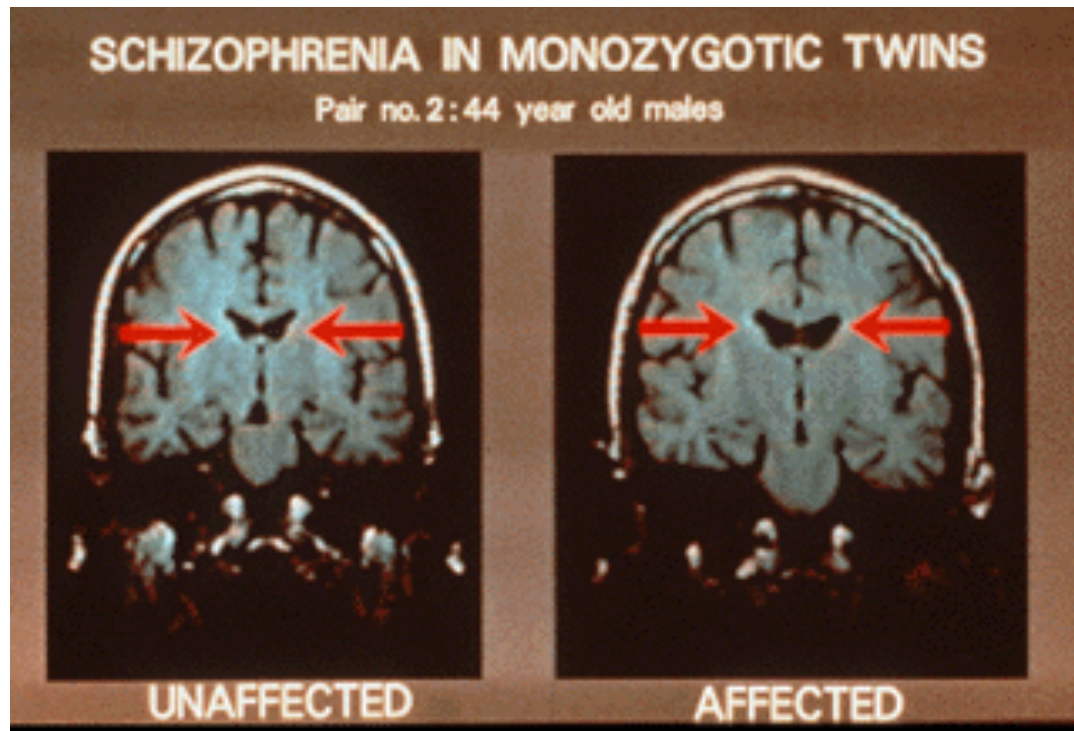
Αλληλεπίδραση των συμπτωμάτων ντοπαμίνης/γλουταμινικού οξέως



Νευροαναπτυξιακή υπόθεση της σχιζοφρένειας

- Δομικές αλλαγές
 - Κοιλίες
 - φλοιός
 - ιπποκάμπος

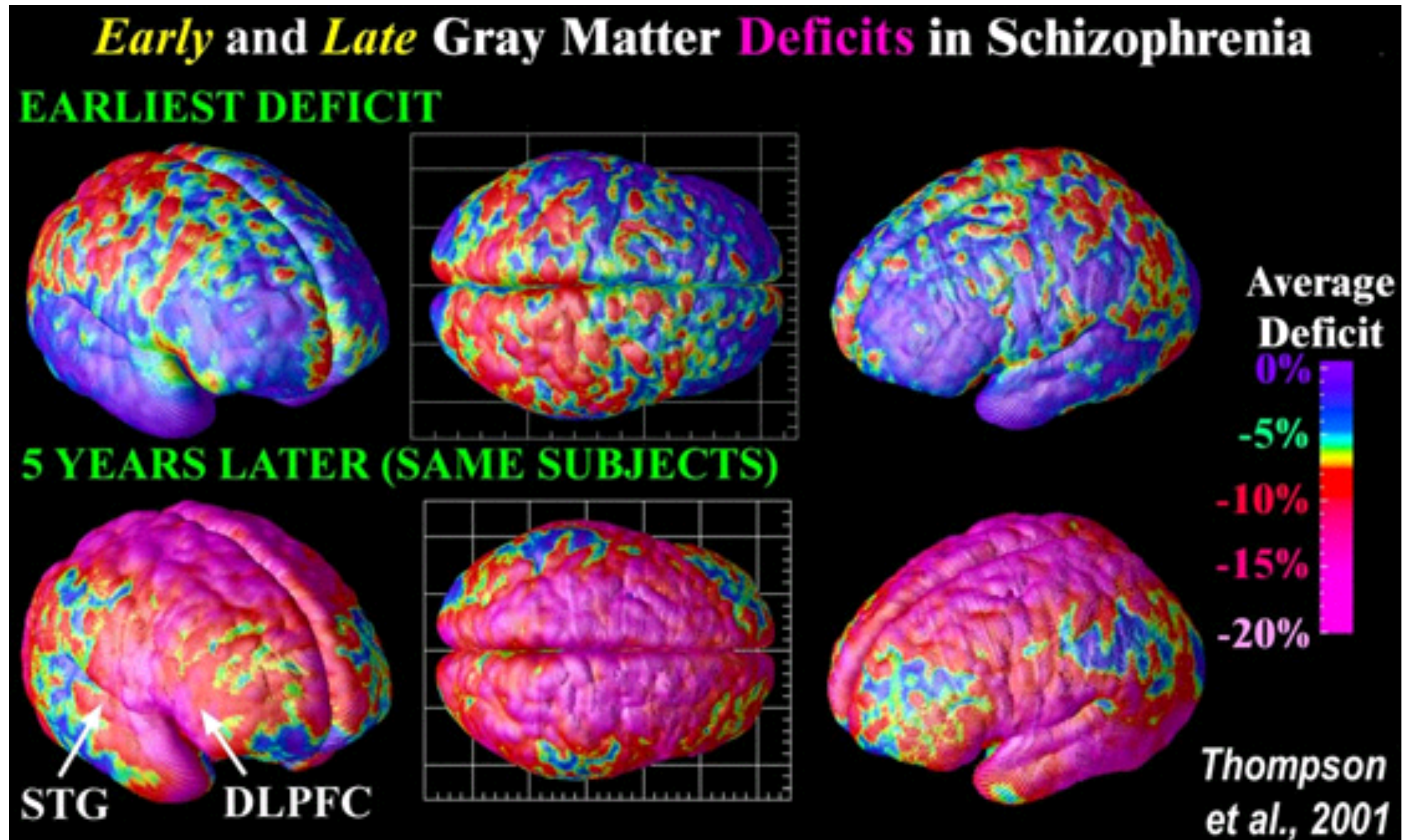
Αύξηση του όγκου του κοιλιακού συστήματος



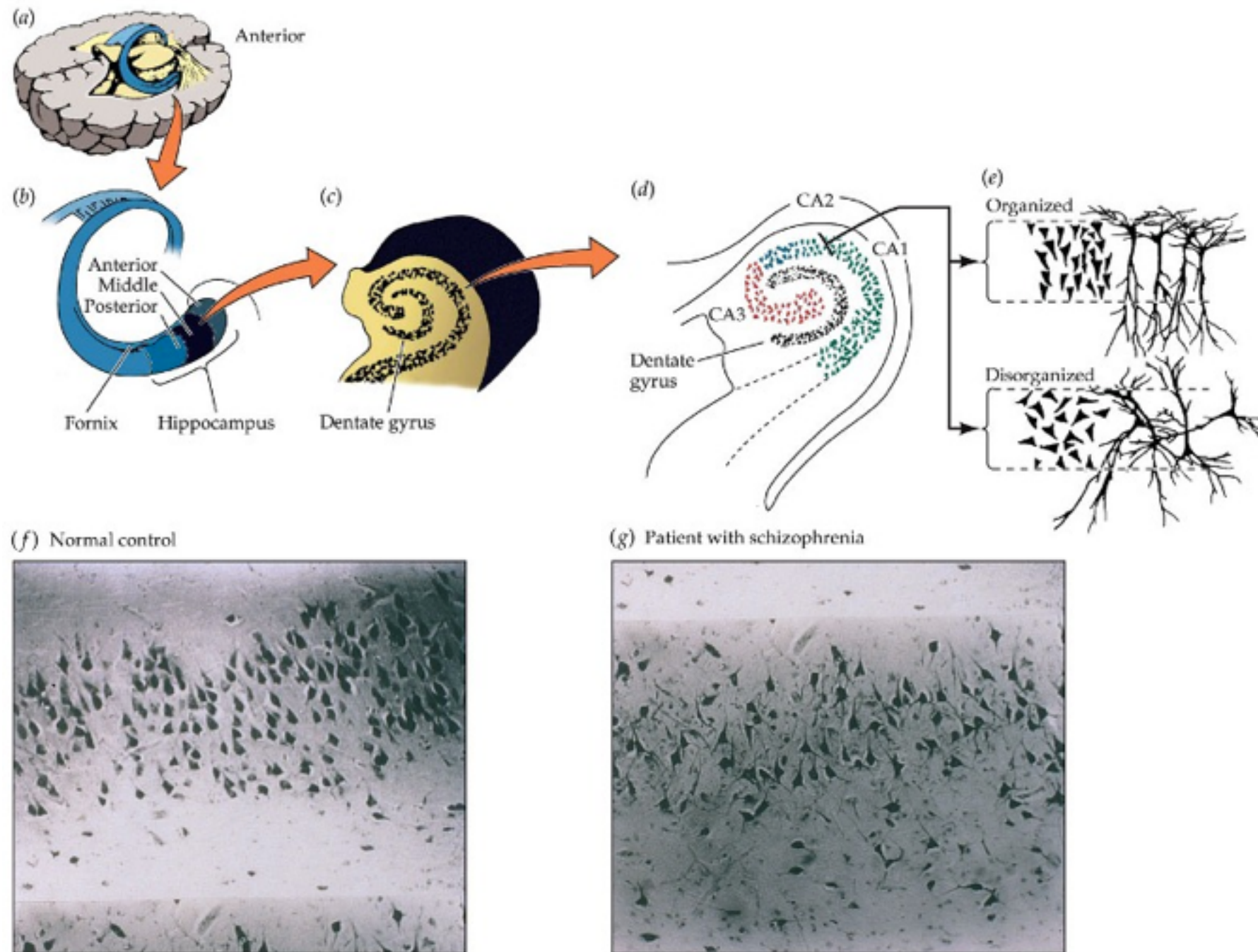
<http://www.schizophrenia.com/disease.htm#>

- Όσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση του όγκου της κοιλίας τόσο μικρότερη είναι η ανταπόκριση στη θεραπεία με αντιψυχωσικά

Μείωση της φαιάς ουσίας

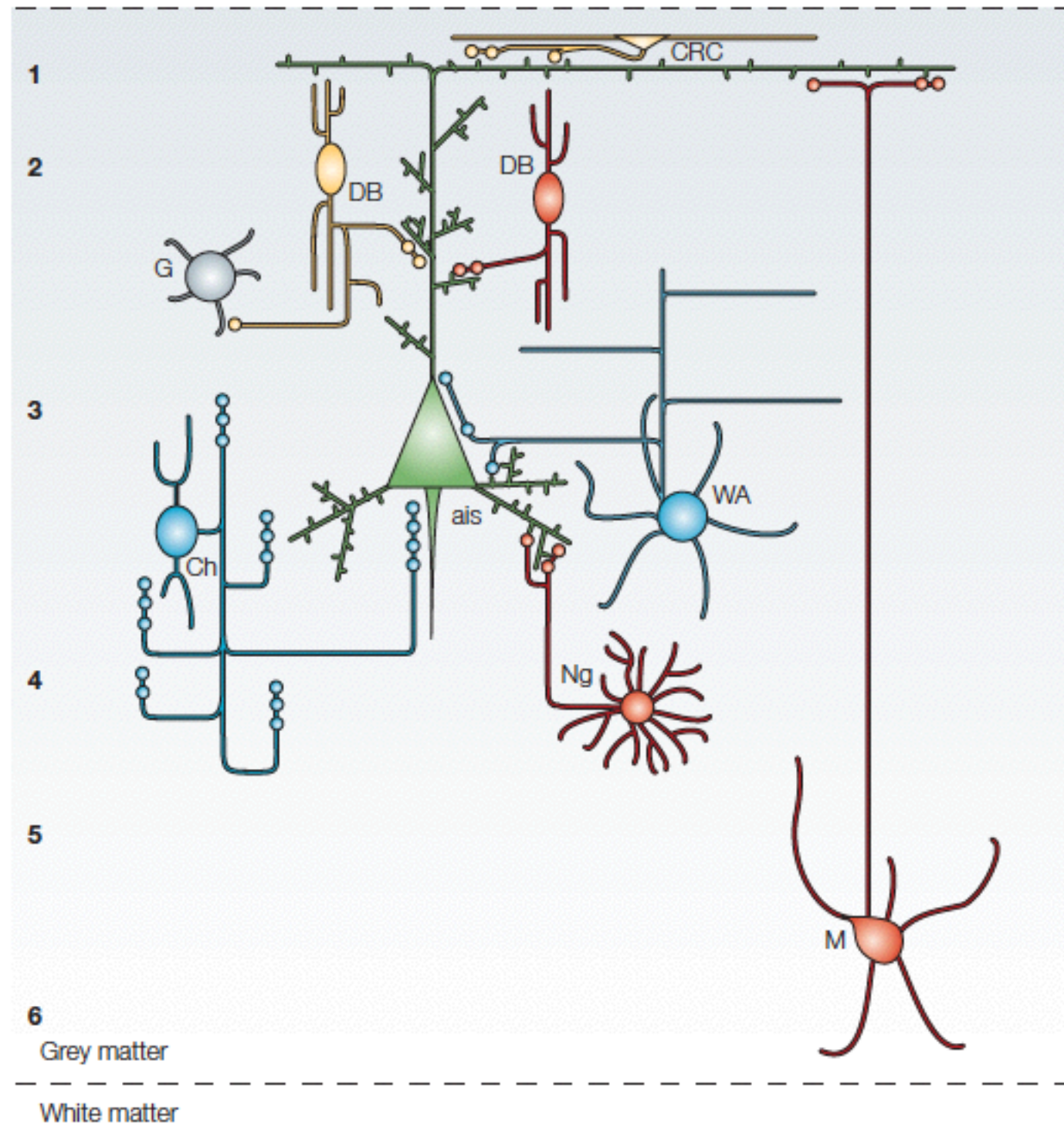


Δομικές αλλαγές στον ιππόκαμπο



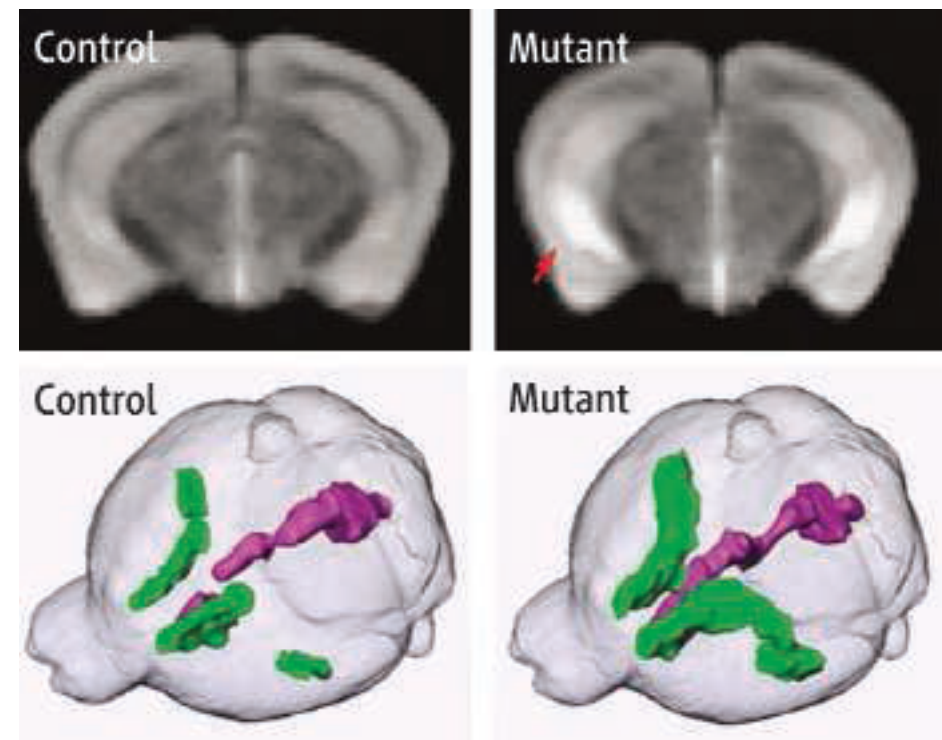
Κυτταρική δομή του εγκεφαλικού φλοιού

Πυραμιδικοί νευρώνες και ενδονευρώνες



Σύνδεση γονιδιακού - νευροαναπτυξιακού υπόβαθρου

- Σύνδεση του γονιδίου DISC1 και της νευροαναπτυξιακής θεωρίας



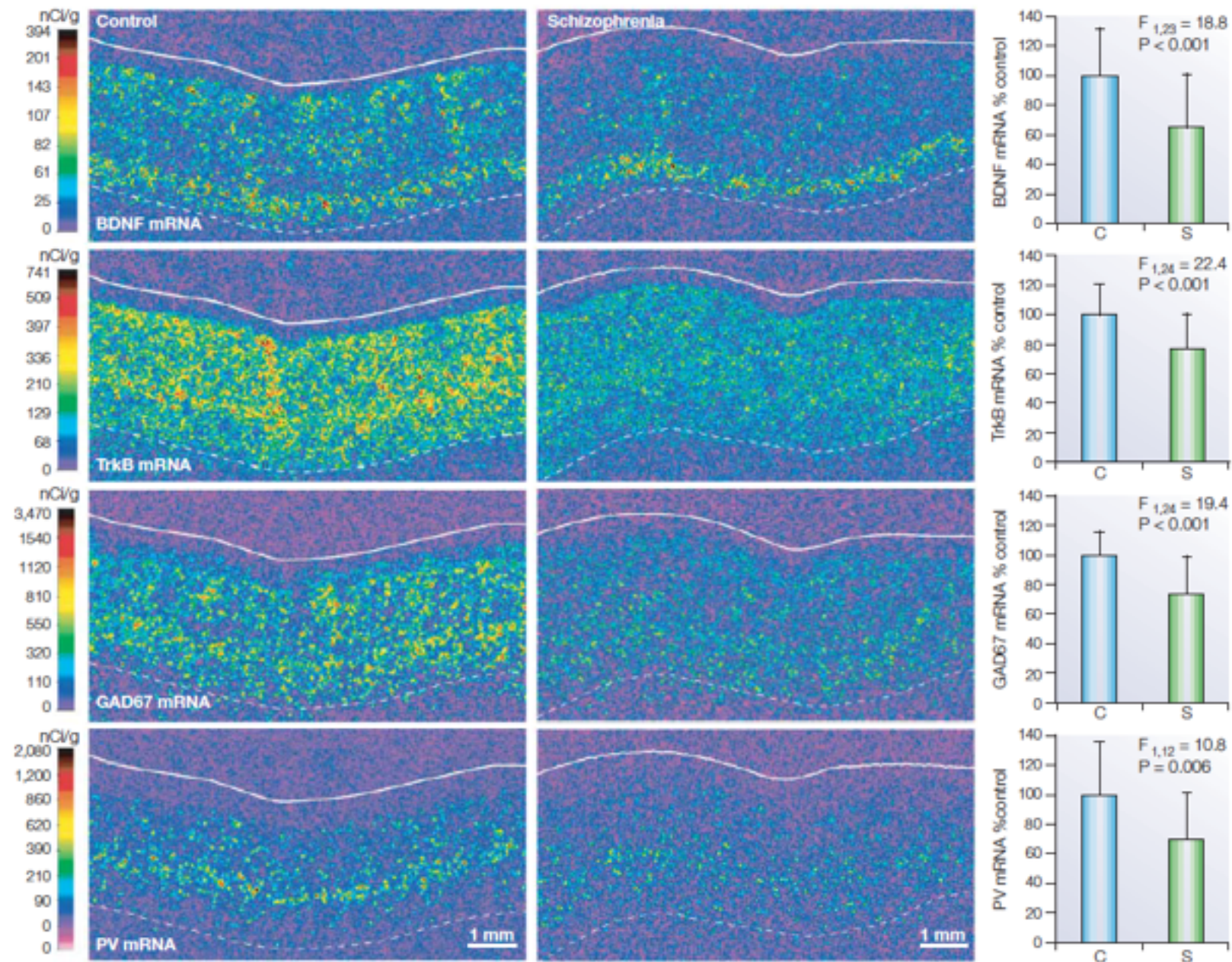
Αλλαγές στον εγκεφαλικό φλοιό σχιζοφρενών

Μείωση του TrkB, GAD67 και PV mRNA

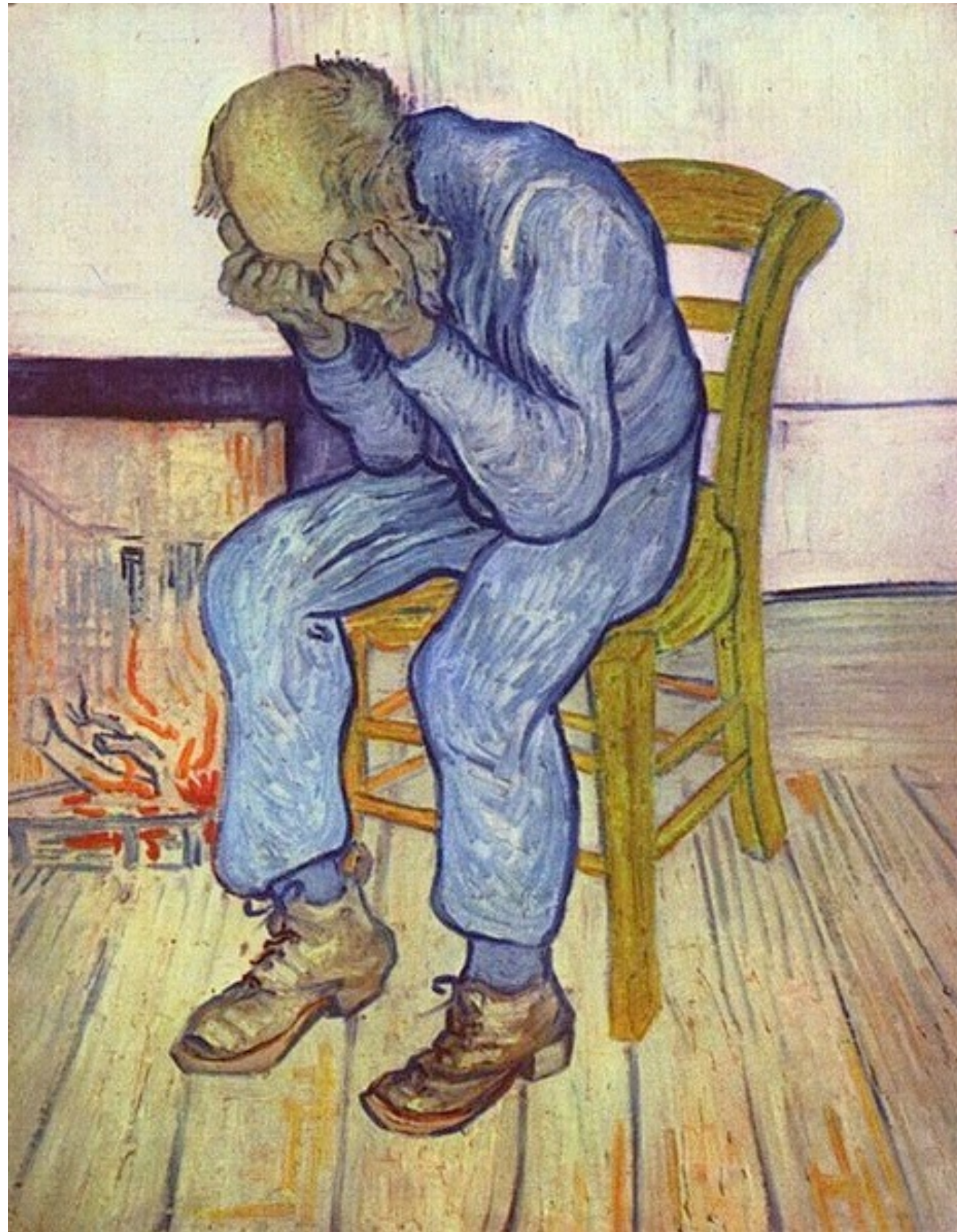
TrkB: υποδοχέας νευροτροφινών

GAD67: ένζυμο σύνθεσης GABA

PV: parvalbumin, δείκτης ενδονευρώνων



Κατάθλιψη



Είδη κατάθλιψης

- Μείζωνα κατάθλιψη
 - Μελαγχολική κατάθλιψη
 - Άτυπη κατάθλιψη
- Δυσθυμική κατάθλιψη
- Ψυχωτική κατάθλιψη
- Διπολική διαταραχή
- Γενική διαταραχή άγχους

Συμπτώματα

- Γενική δυσφορία καθημερινά
- Ανικανότητα αίσθησης ευχαρίστησης, ικανοποίησης, ανταμοιβής
- Μειωμένη όρεξη για φαγητό
- Αδιαφορία για τα καθημερινά γεγονότα
- Κόπωση
- Αϋπνία

Εγκεφαλικές περιοχές που εμπλέκονται στην κατάθλιψη

- Πυρήνας της ραφής (σεροτονίνη)
- Υπερχιασματικός πυρήνας του υποθαλάμου
- Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης
- Μέλαινα ουσία
- Ουριαία έλικα του προσαγωγίου

Χημικές διαταραχές στην κατάθλιψη

- Μειωμένη σύνθεση και/ή δράση σεροτονίνης, ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης
 - Αυξημένη δράση των ενζύμων διάσπασης ή των μεταφορέων επαναπρόσληψης

Φαρμακολογική θεραπεία

- Αναστολείς της μονοαμινικής οξειδάσης
 - Φαινυλεζίνη
- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
 - ιμιπραμίνη
- Επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης
 - Φλουοξετίνη (Πρόζακ)
- Ηλεκτρο-σπασμωδική θεραπεία

Γενική διαταραχή άγχους

- Διάφορες φοβίες
- Βενζοδιαζεπίνες
 - Αγωνιστής GABA
- Αυξάνουν τη δράση των ανασταλτικών κυττάρων

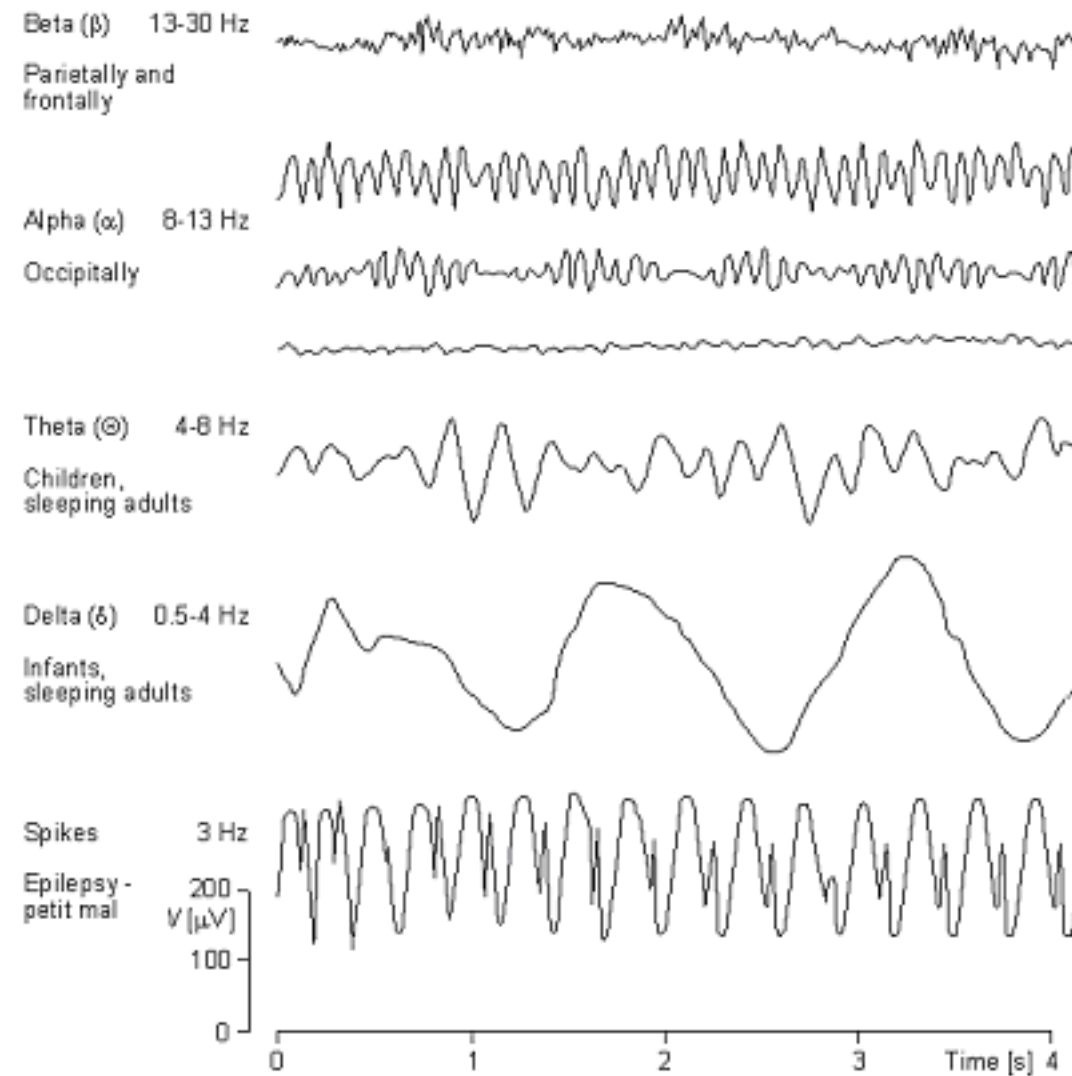
Επιληψία

- Μία από της πιο συχνές και σοβαρές νευρολογικές διαταραχές
 - 50 εκατομμύρια ασθενών ανά τον κόσμο
- Χρόνια παθολογική κατάσταση
- Συμπτώματα : επιληπτικές κρίσεις
 - Εστιακές : κροταφικές, μετωπιαίες, βρεγματικές, ηνιακές, κ.α.
 - Γενικευμένες : κρίσεις Absence, τονικές, κλονικές, μυοκλονικές, ατονικές και τονικές-κλονικές κρίσεις

Στάδια έντασης επιληψίας/Racine's scale

- 1^ο : απότομη διακοπή της συμπεριφοράς, ακινησία βλέμματος
- 2^ο : κινήσεις του στόματος και του προσώπου
- 3^ο : Επαναλαμβανόμενες κινήσεις της κεφαλής, κάμψη και χορεία του αυχένα
- 4^ο : Νευρικά τικ στα μπροστινά άκρα και παραμονή συνήθως σε καθιστή στάση
- 5^ο : Έντονες συσπάσεις, αυξανόμενης έντασης (clonic and/or tonic-clonic seizures), τα πειραματόζωα στηρίζονται στα πίσω τους άκρα (rearing)
- 6^ο : Πολύ έντονες συσπάσεις, αναπήδηση και πτώση

Επιληπτικές κρίσεις



Αίτια

○ Περιβαλλοντικά

1. Εγκεφαλικοί τραυματισμοί
2. Βλάβες στα πρώτα αναπτυξιακά στάδια
3. Εγκεφαλικά επεισόδια, εμφράγματα και καταστάσεις υποξίας
4. Λοιμώδεις νόσοι
5. Έκθεση σε χημικές ενώσεις / υπερβολικές δόσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων

○ Γενετικά

1. Μεταλλάξεις γονιδίων βασικών ή βοηθητικών υπομονάδων ιοντικών καναλιών
2. Μεταλλάξεις γονιδίων που εμπλέκεται στην πλαστικότητα, την ανάπτυξη των νευρικών δικτύων, στις οδούς μεταβολισμού των νευρώνων ή που κωδικοποιούν μόρια σε πιο πρόωρα μονοπάτια

Κατηγοριοποίηση

Με βάση τα αίτια:

- Γενετικές (Ιδιοπαθείς)
- Δομικές/Μεταβολικές
- Αγνώστου Αιτίας

Με βάση το είδος των επιληπτικών κρίσεων:

- Εστιακές (ιδιοπαθείς ή συμπτωματικές)
- Γενικευμένες (ιδιοπαθείς ή συμπτωματικές)

Παθοφυσιολογία

- Διατάραξη φυσιολογικής ισορροπίας μεταξύ αναστολής και διέγερσης – αυξημένα επίπεδα διεγερτικών διαβιβαστών ή μειωμένα επίπεδα ανασταλτικών διαβιβαστών
- Εστιακές κρίσεις: συγχρονισμένες εκπολώσεις (μεγάλη συχνότητα πυροδότησης των κυττάρων) σε συγκεκριμένη περιοχή του φλοιού που εξαπλώνονται σε γειτονικές περιοχές
- Γενικευμένες κρίσεις : ο βασικός μηχανισμός φαίνεται να στηρίζεται σε ανωμαλίες στη λειτουργία και επικοινωνία θαλαμοφλοιικών συνδέσεων

Ιδιοπαθείς επιληψίες

- Τασεο-εξαρτώμενα κανάλια : Na^+ , K^+ , Ca^{2+}
- Υποδοχείς GABA_A
- Νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης
- Γονίδια πρωτεϊνών που δεν είναι διάυλοι Ιόντων :
 - LGI1 – Οικογενής επιληψία πλάγιου κροταφικού λοβού

Επιληψία κροταφικού λοβού

- Πιο κοινή μορφή εστιακών επιληψιών
- Εγγύς και νεοφλοιική
- Συμπτώματα
- Αιτιολογία:
 - Γονίδια (LGI1, υπομονάδα GABA_B)
 - Περιβάλλον

Ζωικά μοντέλα επιληψίας

- Προσομοίωση επιληπτικών κρίσεων
- Γενετικά μοντέλα:
 - Μεταλλάξεις σε κανάλια Na^+ και Ca^{2+}
 - Απώλεια GABAεργικών ενδονευρώνων
- Επαγόμενα μοντέλα:
 - Ηλεκτρικώς ή Χημικώς
 - Οξέα ή Χρόνια