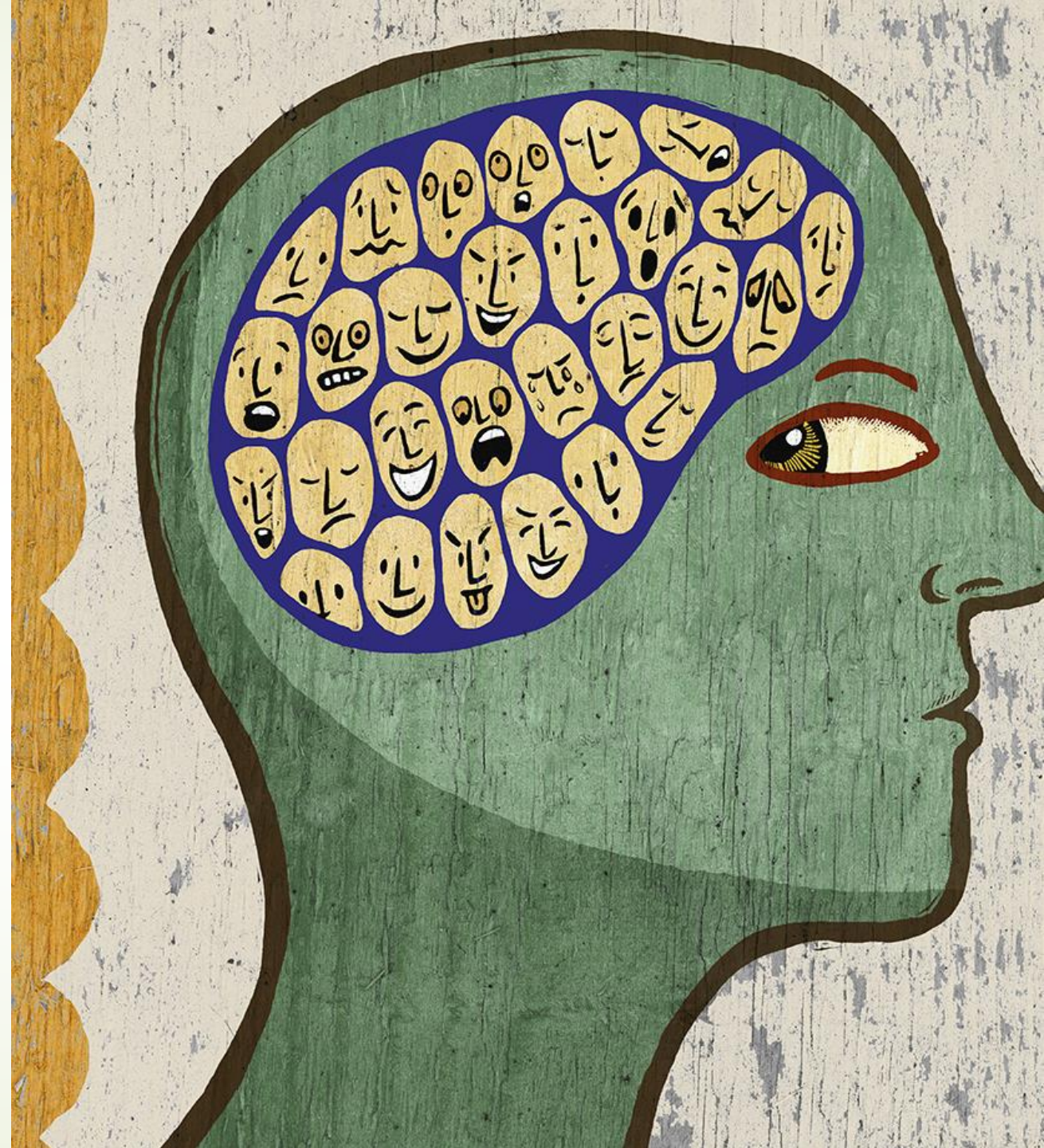


**Αρνητικά  
συμπτώματα:  
η αθεράπευτη  
ανάγκη  
στη σχιζοφρένεια.  
Βιβλιογραφική  
ανασκόπηση**

Σπουδάστρια: Φαίδρα Λουκή  
Επόπτης:  
Ιωάννης Χρυσόπουλος



# Σχιζοφρένεια

- ❑ Επιπολασμός: 7,2/1000
- ❑ Σύμφωνα με την μελέτη παγκόσμιας επιβάρυνσης από τις ασθένειες του 2017 παγκοσμίως υπήρχαν 1.13 εκατομμύρια περιστατικά με σχιζοφρένεια και 12.66 εκατομμύρια DALYs λόγω της σχιζοφρένειας.



# Έκβαση

Σε μελέτη παρακολούθησης 15 και 25 ετών σε 15 χώρες βρέθηκε ότι μόλις το ένα έκτο περίπου του συνόλου των ασθενών είχαν πλήρη ανάρρωση [Harrison et al., 2001]



Η κοινωνική έκβαση είναι χειρότερη από αυτή που αφορά την πορεία των συμπτωμάτων [Morgan et al., 2014]



Αυξημένη θνησιμότητα. Οι άντρες με σχιζοφρένεια πεθαίνουν 20 χρόνια πιο πρόωρα και οι γυναίκες 15.



## Τα αρνητικά συμπτώματα

συναισθηματική  
άμβλυνση

αλογία

ανηδονία

κοινωνική  
απόσυρση

αβουλησία

# The Different Types of Negative Schizophrenia Symptoms

**Affective deficits**  
(lacking facial expression)



**Communicative deficits**  
(lacking in speech)



**Relational deficits**  
(lack of interest in socializing)



**Avolition**  
(lack of motivation)





## Τα αρνητικά συμπτώματα

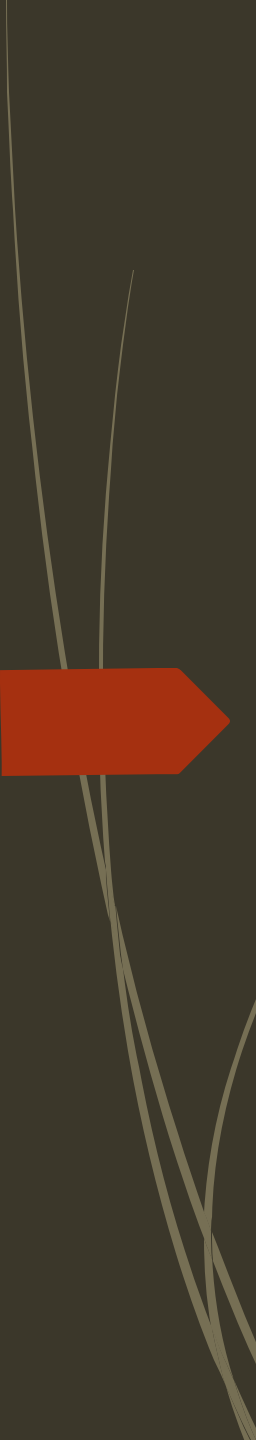


Αποτελούν μία κεντρική ομάδα συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας και μία σημαντική αιτία επιβάρυνσης των ασθενών με σχιζοφρένεια, καθώς επηρεάζουν τόσο την ποιότητα ζωής όσο και την λειτουργικότητά τους, ενώ αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες της εξέλιξης της κοινωνικής τους λειτουργικότητας.



## Επιπτώσεις των αρνητικών συμπτωμάτων στην λειτουργικότητα

Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Santesteban-Echarri και συν. (2017) η βελτίωση των αρνητικών συμπτωμάτων μεταξύ άλλων (όπως η βελτίωση των θετικών συμπτωμάτων και η διάρκεια μη θεραπευθείσας ψύχωσης) σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα της αποκατάστασης της λειτουργικότητάς τους.



# 1. Η ορολογία των αρνητικών συμπτωμάτων

- ✓ Πρωτοπαθή και δευτεροπαθή αρνητικά συμπτώματα

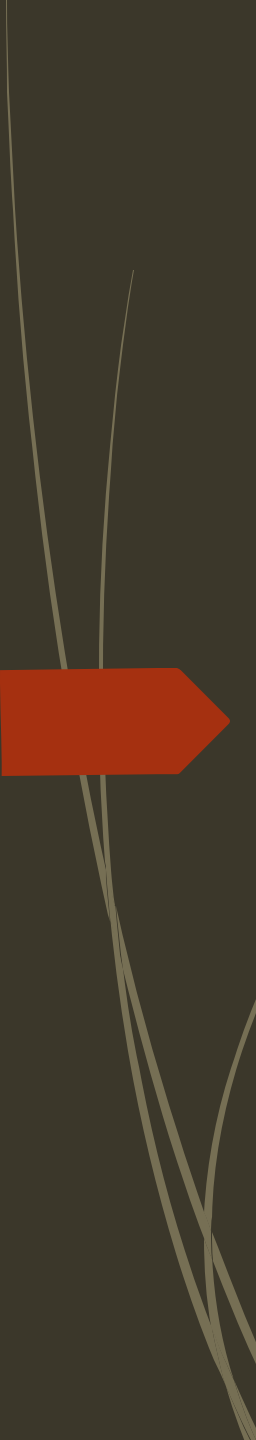
# Πρωτοπαθή και δευτεροπαθή αρνητικά συμπτώματα

## Πρωτοπαθή Αρνητικά Συμπτώματα

- ❖ Πυρηνικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας
- ❖ Δύσκολη αντιμετώπιση.
- ❖ Επίπτωση στην κοινωνική λειτουργικότητα.

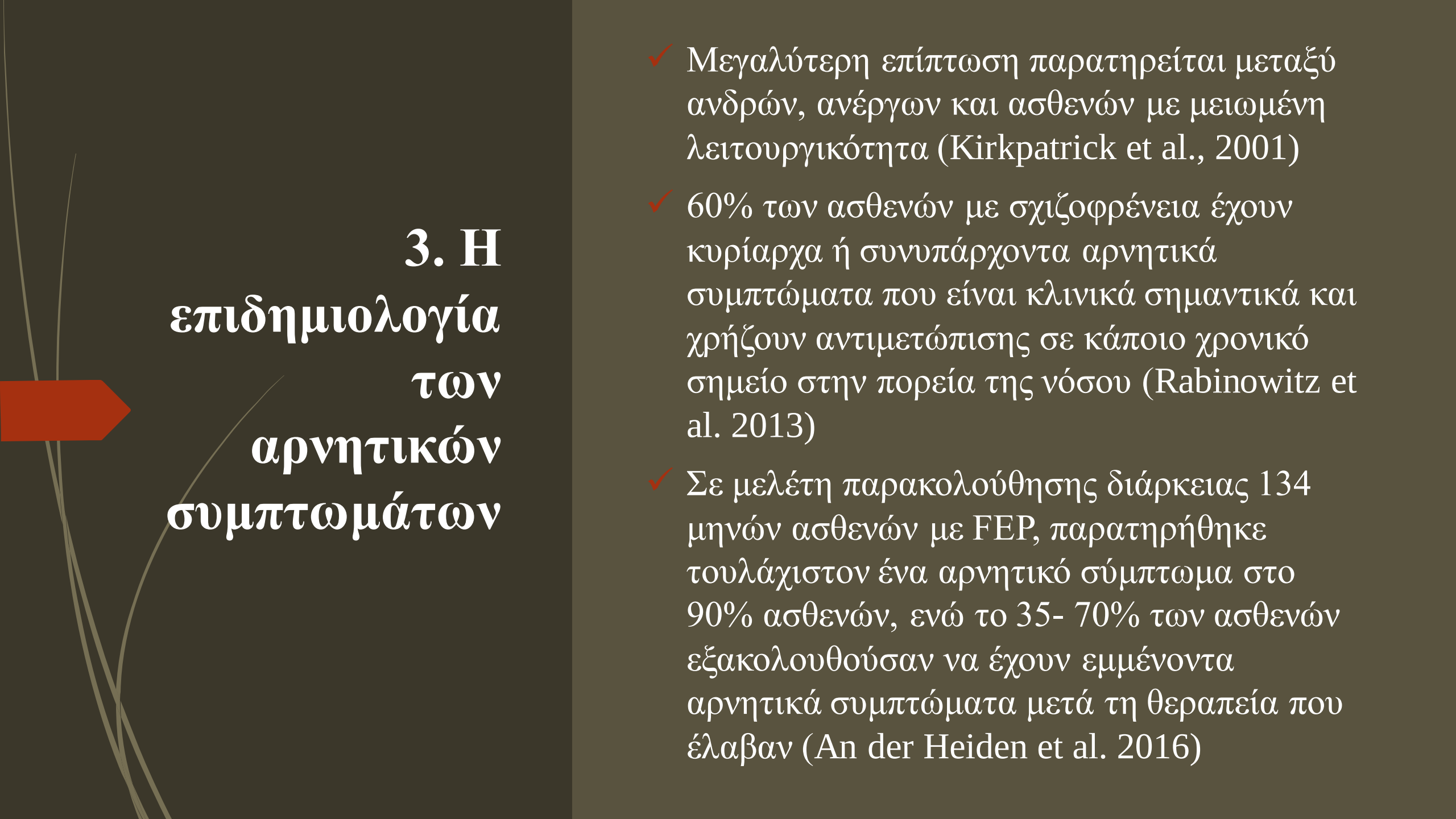
## Δευτεροπαθή Αρνητικά Συμπτώματα

- ❖ Συμπτώματα που οφείλονται σε άλλους παράγοντες όπως: θετικά συμπτώματα, καταθλιπτικά συμπτώματα, περιβαλλοντική αποστέρηση, καταστολή, εξωπυραμιδικά συμπτώματα, χρήση ψυχοδραστικών ουσιών και σωματική νόσος.
- ❖ Ανταποκρίνονται στη θεραπεία της εκάστοτε αιτίας.



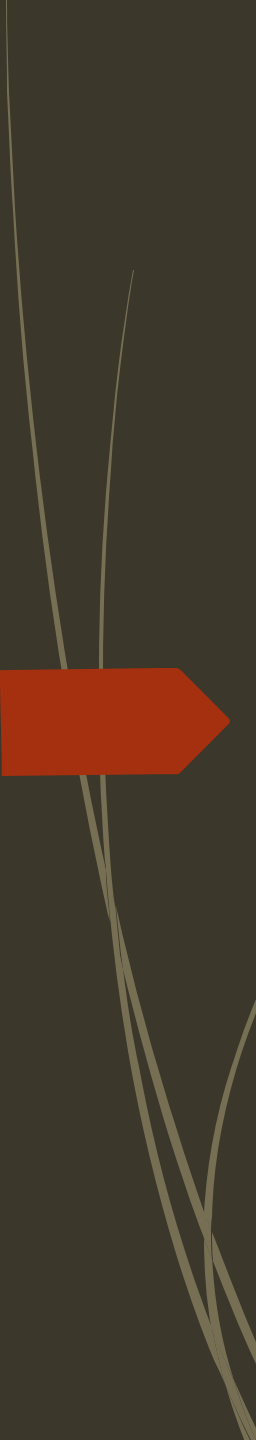
## 2. Η πορεία των αρνητικών συμπτωμάτων

- ✓ Ανάμεσα στα πρώτα συμπτώματα που παρατηρούνται σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια
- ✓ Γενετικοί, περιγεννητικοί παράγοντες και πτωχή προνοσηρή λειτουργικότητα φαίνεται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη των αρνητικών συμπτωμάτων
- ✓ Συχνά τα αρνητικά συμπτώματα παρουσιάζονται στην πρόδρομη φάση της σχιζοφρένειας και πριν το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.



### 3. Η επιδημιολογία των αρνητικών συμπτωμάτων

- ✓ Μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρείται μεταξύ ανδρών, ανέργων και ασθενών με μειωμένη λειτουργικότητα (Kirkpatrick et al., 2001)
- ✓ 60% των ασθενών με σχιζοφρένεια έχουν κυρίαρχα ή συνυπάρχοντα αρνητικά συμπτώματα που είναι κλινικά σημαντικά και χρήζουν αντιμετώπισης σε κάποιο χρονικό σημείο στην πορεία της νόσου (Rabinowitz et al. 2013)
- ✓ Σε μελέτη παρακολούθησης διάρκειας 134 μηνών ασθενών με FEP, παρατηρήθηκε τουλάχιστον ένα αρνητικό σύμπτωμα στο 90% ασθενών, ενώ το 35- 70% των ασθενών εξακολουθούσαν να έχουν εμμένοντα αρνητικά συμπτώματα μετά τη θεραπεία που έλαβαν (An der Heiden et al. 2016)

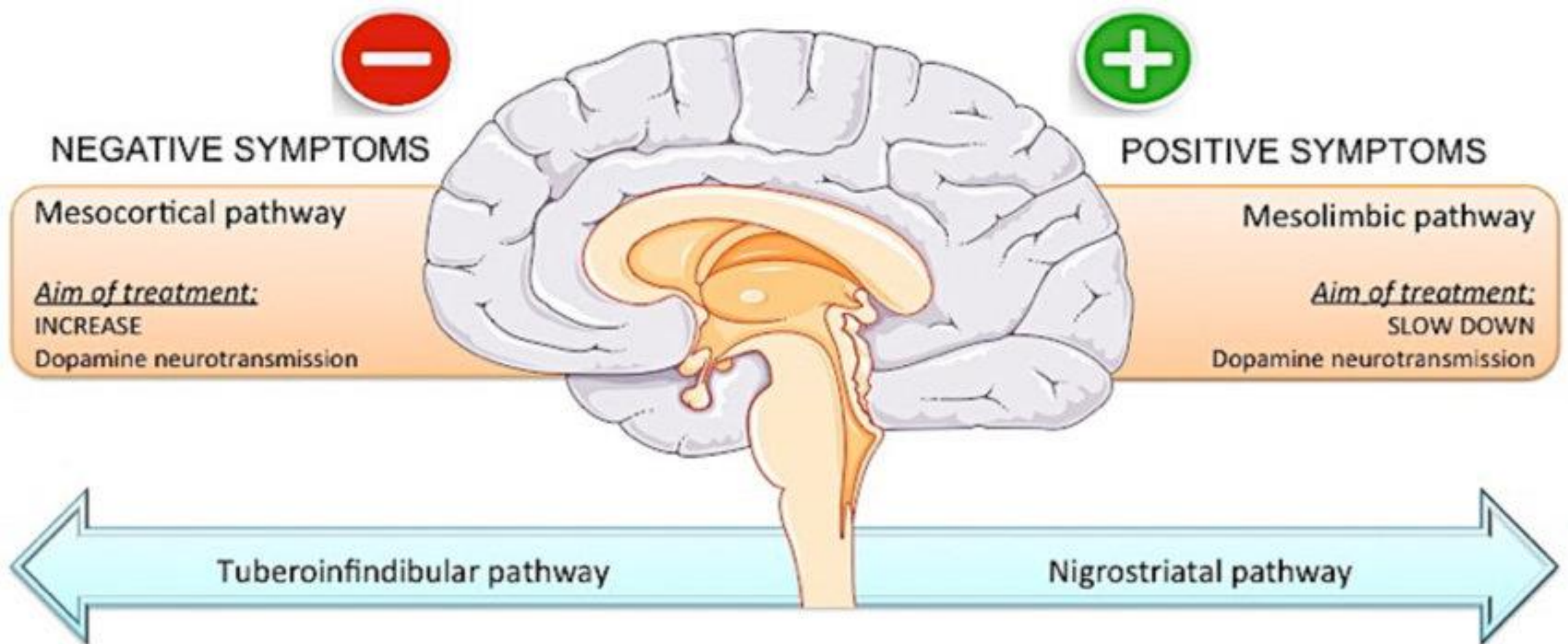


## 4. Η νευροβιολογία των αρνητικών συμπτωμάτων

- ☐ Ντοπαμινεργική Υπόθεση
- ☐ Γλουταμινεργική Υπόθεση

# Ντοπαμινεργική υπόθεση

- ❑ τα θετικά συμπτώματα είναι αποτέλεσμα υπερδραστηριότητας την ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης σε μεταιχμιακά μονοπάτια, ενώ τα αρνητικά συμπτώματα οφείλονται σε **ντοπαμινεργική υπολειτουργία στον μετωπιαίο φλοιό και άλλες μεσομεταιχμιακές δομές** (Stahl, 2013)
- ❑ Πρόσφατες απεικονιστικές μελέτες προτείνουν ωστόσο ότι η σχιζοφρένεια οφείλεται σε **ντοπαμινεργική δυσλειτουργία στο ραχιαίο παρά στο μεταιχμιακό ραβδωτό σώμα** (McCutcheon et al. 2013)
- ➡ Οι **D3 υποδοχείς** πιθανώς παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση αρνητικών συμπτωμάτων, λόγω της παρουσίας τους στις μεσομεταιχμιακές περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ανταμοιβή, το συναίσθημα και το κίνητρο (Zimnisky et al., 2013).

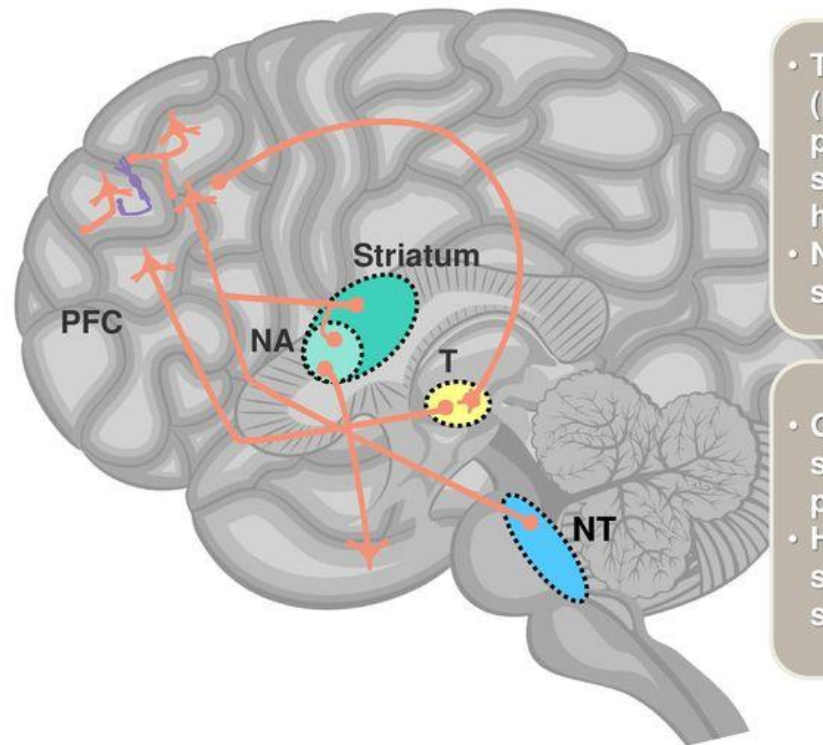




## Γλουταμινεργική Υπόθεση

- ❑ Βασίζεται στην παρατήρηση ότι ο χρόνιος αποκλεισμός της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης από NMDA ανταγωνιστές (όπως από την κεταμίνη και την φαινκυκλιδίνη) οδηγούν στην εμφάνιση κλινικής εικόνας που προσομοιάζει με αυτή της σχιζοφρένειας παράγοντας τόσο θετικά όσο και αρνητικά συμπτώματα (Coyle et al., 2012)
- ❑ Πιθανολογείται ότι η σχιζοφρένεια είναι αποτέλεσμα έλλειψης γλουταμινικού, με ελλείμματα στην λειτουργικότητα των NMDA υποδοχέων, τα οποία ίσως συνεισφέρουν στην εμφάνιση ανθεκτικών στα αντιψυχωτικά συμπτωμάτων.

# The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia



- Treatment with glutamate receptor (NMDA) antagonists ketamine or phenylcyclidine (PCP) causes symptoms of schizophrenia in healthy volunteers
- NMDAR antagonists worsen symptoms in schizophrenia patients

- Genetic abnormalities of glutamate signalling have been found in patients with schizophrenia
- Hypofunctional glutamate receptors seen in individuals with schizophrenia

Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*, Cambridge, Cambridge University Press. 2013.

# Η νευροβιολογία της σχιζοφρένειας

Πιθανόν να παίζουν και οι δύο  
νευροδιαβιβαστές (ντοπαμίνη και  
γλουταμινικό) σημαντικό ρόλο στην  
νευροβιολογία της σχιζοφρένειας.

## 5. Αξιολόγηση των αρνητικών συμπτωμάτων

Οι κλίμακες χωρίζονται:

- ✓ σε αυτές που εκτιμούν ολοκληρωμένα την ψυχοπαθολογία ασθενών με σχιζοφρένεια
- ✓ αυτές που εκτιμούν μεμονωμένα τα αρνητικά συμπτώματα
- ✓ σε αυτές που εκτιμούν συγκεκριμένη υποομάδα αυτών των συμπτωμάτων
- ✓ σε αυτές που χορηγούνται από κλινικό ή σε αυτοσυμπληρούμενες



# Κλίμακες που εκτιμούν ολοκληρωμένα την ψυχοπαθολογία ασθενών με σχιζοφρένεια

- **BPRS** (Brief Psychiatric Rating Scale): περιλαμβάνει λήμματα που αξιολογούν την απάθεια, την αεργία και την κοινωνική απόσυρση,
- **PANSS** (The Positive and Negative Syndrome Scale): ευρέως διαδεδομένη, περιλαμβάνει υποκλίμακα για τα αρνητικά συμπτώματα.



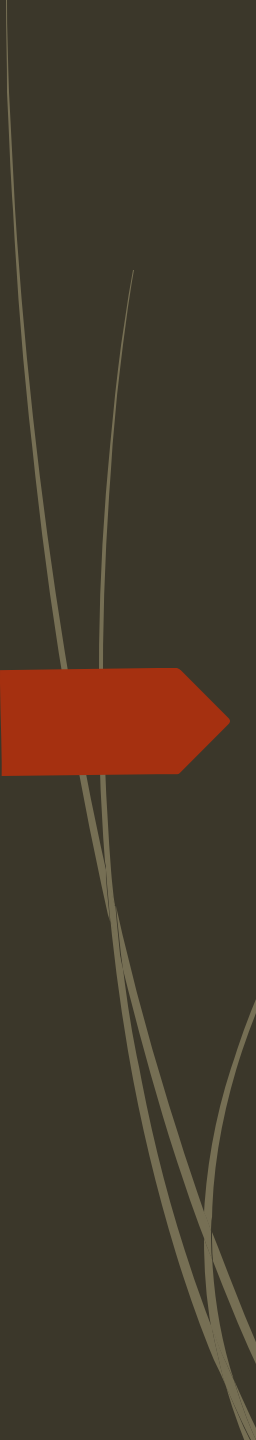
## Κλίμακες που εκτιμούν μεμονωμένα τα αρνητικά συμπτώματα

- ❖ **CAINS** (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms: εκτιμά ελλείμματα στην συναισθηματική έκφραση βάσει της παρατηρούμενης συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια της συνέντευξης καθώς και ελλείμματα στην συναισθηματική εμπειρία βασισμένα σε αναφορές των ασθενών.
- ❖ **BNSS** (Brief Negative Symptom Scale: δημιουργήθηκε με στόχο την εύκολη εφαρμογή της σε κλινικές δοκιμές ή στην κλινική πράξη.



## Κλίμακες που εκτιμούν μεμονωμένα τα αρνητικά συμπτώματα

Θεωρείται ότι οι **CAINS** και **BNSS** επιτρέπουν μία πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση των αρνητικών συμπτωμάτων και επικεντρώνονται περισσότερο στην εσωτερική εμπειρία του εξεταζόμενου.



## 6. Η θεραπεία των αρνητικών συμπτωμάτων

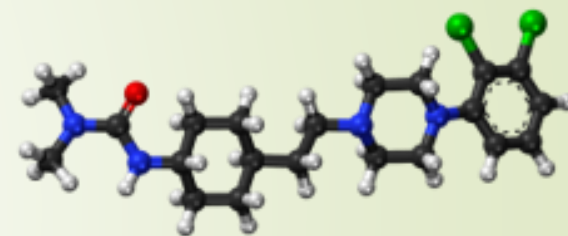
- ✓ Φαρμακευτικές θεραπείες
- ✓ Ψυχοκοινωνικές θεραπείες

# Φαρμακευτικές Θεραπείες - Αντιψυχωτικά

- ❑ Η σύγχρονη άποψη, η οποία αντικατοπτρίζεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, είναι ότι τα αντιψυχωτικά γενικά, ακόμα και τα άτυπα, έχουν μόνο μέτρια αποτελέσματα στην θεραπεία των αρνητικών συμπτωμάτων.
- ❑ Μέχρι σήμερα κανένα φάρμακο δεν έχει λάβει έγκριση από τον FDA για την συγκεκριμένη ένδειξη.
- ❑ Στην Ευρώπη, έχει δοθεί έγκριση μόνο για ένα αντιψυχωτικό, την αμισουλπρίδη.
- ❑ Οι Krause και συν. σε μετα-ανάλυση του 2018 αναφέρουν ότι υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για υπεροχή όσον αφορά την αποτελεσματικότητα έναντι των αρνητικών συμπτωμάτων συγκεκριμένων αντιψυχωτικών, όπως η αμισουλπρίδη και η καριπραζίνη, καθώς και ότι η ολανζαπίνη και η κουετιαπίνη ίσως είναι πιο αποτελεσματικές από την ρισπεριδόνη.

# Φαρμακευτικές Θεραπείες - Αντιψυχωτικά

1. Καριπραζίνη (Μερικός αγωνιστής D3/D2 υποδοχέων (κυρίως D3) και μερικός αγωνιστής 5HT1A σεροτονινεργικών υποδοχέων.)
2. Προσθήκη αριπιπραζόλης (Μερικός D2 αγωνιστής)
3. Κλοζαπίνη ( υπεροχή για την ανθεκτική στην θεραπεία σχιζοφρένεια.)



Άλλες  
φαρμακευτικές  
θεραπείες για  
τις οποίες  
υπάρχουν  
θετικά  
αποτελέσματα

## Προσθήκη:

- ☐ Αντικαταθλιπτικού (SSRI)
- ☐ Ginkgo biloba
- ☐ αναστολέα COX-2  
(αντιφλεγμονώδεις)
- ☐ Αναστολέα MAO-B
- ☐ Ωκυτοκίνης (ενδορρινική  
χορήγηση)



# Ψυχοκοινωνικές Θεραπείες

- ✓ Εκπαίδευση Κοινωνικών δεξιοτήτων (SST)
- ✓ ΓΣΘ
- ✓ Θεραπείες μέσω τέχνης
- ✓ Παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης
- ✓ CT-R

# Εκπαίδευση κοινωνικών δεξιοτήτων (SST)

- ❑ η εκπαίδευση κοινωνικών δεξιοτήτων (**Social Skills Training, SST**) στοχεύει στην κοινωνική λειτουργικότητα των θεραπευόμενων μέσω εκπαίδευσής τους στην λεκτική και εξωλεκτική επικοινωνία, καθώς και στην αντίληψη και απάντηση σε κοινωνικά ερεθίσματα.
- ❑ Σε μετα-ανάλυση του 2014 αναφέρεται μικρό έως μέτριο μέγεθος αποτελέσματος ( $g = 0,3 - 0,6$ ) υπέρ της SST συγκριτικά με άλλες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις για τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας (Turner et al., 2014).
- ❑ Σύμφωνα με τον Turner και συν. 2017, η SST παρουσιάζει μέγεθος αποτελέσματος ( $g = 0,28$ ) για τα αρνητικά συμπτώματα παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στη ΓΣΘ για τα θετικά συμπτώματα.

# ΓΣΘ

- ❑ Γενικά υπάρχουν ασαφή δεδομένα.
- ❑ Οι Jauhar και συν. σε μετα-ανάλυση του 2014, αναφέρουν ότι η συμβατική ΓΣΘ δεν είναι αποτελεσματική στην βελτίωση των αρνητικών συμπτωμάτων.
- ❑ Σε ανασκόπηση 21 μελετών, των Elis και συν. (2012) υποστηρίζεται ότι η ατομική ΓΣΘ είναι αποτελεσματική στην μείωση των αρνητικών συμπτωμάτων, σε αντίθεση με την ομαδική ΓΣΘ
- ❑ Οι Aleman και συν. (2016) προτείνουν ότι η ΓΣΘ είναι πιθανώς αποτελεσματική για τα αρνητικά συμπτώματα αλλά χρειάζονται περισσότερες ελεγχόμενες μελέτες με τα αρνητικά συμπτώματα ως πρωταρχική έκβαση



## Θεραπείες μέσω τέχνης

- ❑ υπάρχουν θετικά ευρήματα για τη μουσικοθεραπεία
- ❑ Οι Lutgens και συν. (2017) σε μεταανάλυση όπου συμπεριλήφθηκαν επτά τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες θεραπειών μέσω τέχνης βρήκαν θετικά αποτελέσματα για τη μουσικοθεραπεία (SMD 70.58, 95% CI 70.82 έως 70.33) αλλά όχι για τη θεραπεία μέσω άλλων τεχνών.
- ❑ Στις κατευθυντήριες οδηγίες NICE (2014) αναφέρεται ότι οι θεραπείες μέσω τέχνης είναι αποτελεσματικές στην μείωση των αρνητικών συμπτωμάτων συγκριτικά με οποιαδήποτε ομάδα ελέγχου.



# Παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης

- ✓ βελτίωση των νοητικών ελλειμμάτων στην σχιζοφρένεια
- ✓ Δεδομένου του ευρήματος ότι υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ νοητικών και αρνητικών συμπτωμάτων έχουν γίνει προσπάθειες προσδιορισμού της αποτελεσματικότητας παρεμβάσεων αυτής της κατηγορίας στα αρνητικά συμπτώματα.

## Παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης - CET

Οι Eack και συν. (2013) μελέτησαν τα αποτελέσματα της **Θεραπείας Νοητικής Βελτιστοποίησης (CET)** σε βάθος δύο ετών. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σημαντικό, μετρίου μεγέθους ( $d=0,61$ ) αποτέλεσμα για την CET στα αρνητικά συμπτώματα γενικά και ιδιαίτερα στην κοινωνική απόσυρση, την συναισθηματική επιπέδωση και την κινητική επιβράδυνση.

## Παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης - CR

Οι Riehle και συν. σε μετα-ανάλυση του 2020 για τις ψυχολογικές παρεμβάσεις στα αρνητικά συμπτώματα, βρήκαν μέτριο μέγεθος αποτελέσματος για την **γνωστική αποκατάσταση (CR)** ( $g=-0,59$ ), ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό βασίστηκε σε δύο μελέτες, η μία εκ των οποίων δεν ήταν τυχαιοποιημένη

## Παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης - IPT

- ❑ Το Απαρτιωτικό Θεραπευτικό Πρόγραμμα (IPT) είναι ένα γνωσιακό συμπεριφορικό ομαδικό πρόγραμμα που περιλαμβάνει την ψυχοκοινωνική αποκατάσταση, καθώς και τη νευρογνωστική και την κοινωνικογνωστική θεραπεία ασθενών με Σχιζοφρένεια.
- ❑ Σε μετα-ανάλυση του 2011 των Roder και συν. αναδείχτηκαν σημαντικά αποτελέσματα στη νευρογνωσία, στην κοινωνική γνωσία και στην λειτουργικότητα, αλλά όχι στα θετικά και στα αρνητικά συμπτώματα

## Παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης - IPT

- ❑ Η Ρακιτζή και συν. (2016) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του IPT εστιάζοντας στη νευρογνωστική και κοινωνικογνωστική θεραπεία σε ασθενείς με σχιζοφρένεια στην Ελλάδα συγκριτικά με τη συνήθη θεραπεία και ανέδειξαν μεταξύ άλλων, σημαντική μείωση των αρνητικών συμπτωμάτων
- ❑ Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τις μετα-αναλύσεις του IPT που δεν δείχνουν επίδραση σε συμπτωματολογία, παρά μόνο σε νευρογνωστικές μεταβλητές και λειτουργικότητα



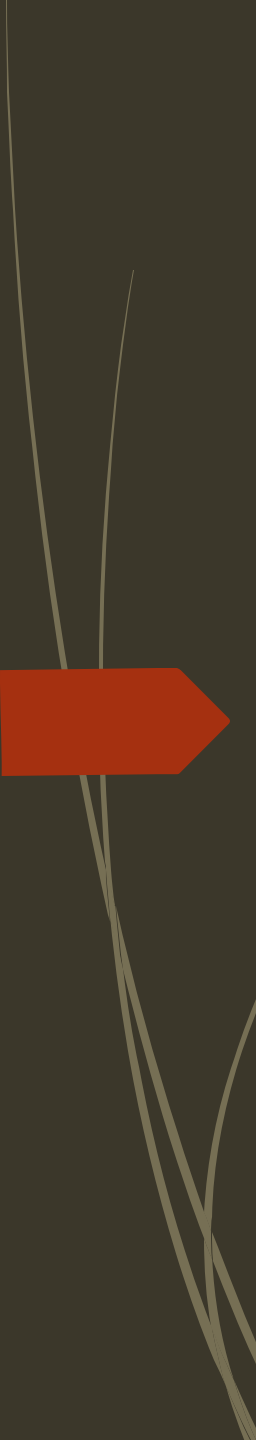
## CT-R (Γνωσιακή Θεραπεία προσανατολισμένη στην ανάρρωση)

- ❑ Χρησιμοποιεί τις αρχές της ΓΣΘ και απευθύνεται σε χρόνια πάσχοντες έχοντας σαν στόχο την μετάβασή τους σε έναν “προσαρμοστικό τρόπο λειτουργίας”.
- ❑ Οι Grant και συν. (2017) παρακολούθησαν σε διάστημα έξι μηνών την αποτελεσματικότητα της CT-R σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και αναφέρουν ότι παρατηρήθηκε μείωση στα αρνητικά συμπτώματα.



# Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις - Σύνοψη

- ❑ Υπάρχουν στοιχεία για τουλάχιστον μέτρια αποτελεσματικότητα κάποιων ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων.
- ❑ Ο μεγαλύτερος αριθμός μελετών αφορά την ΓΣΘ και την SST οι οποίες είναι πιθανώς οι πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις.
- ❑ Για τις παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν φυσική δραστηριότητα και μουσική, υπάρχουν κάποια ασθενή δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους και χρειάζονται υψηλότερης ποιότητας μελέτες.



## 7. Συζήτηση

Τα αρνητικά συμπτώματα αποτελούν μία κύρια ομάδα συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας με σοβαρές επιπτώσεις στην λειτουργικότητα των ασθενών. Τουλάχιστον οι μισοί από τους πάσχοντες από σχιζοφρένεια θα παρουσιάσουν κλινικά σημαντικά αρνητικά συμπτώματα σε κάποια χρονική περίοδο της ζωής τους.

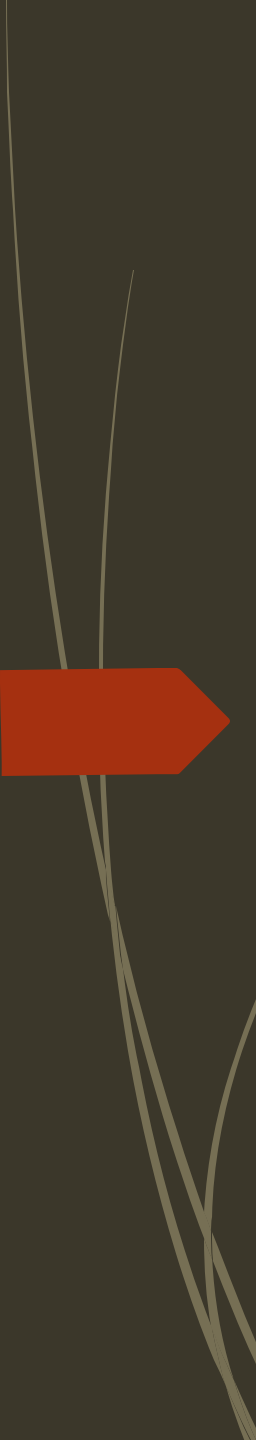


## Συζήτηση

Η **SST** προτείνεται από δύο γερμανικές κατευθυντήριες οδηγίες

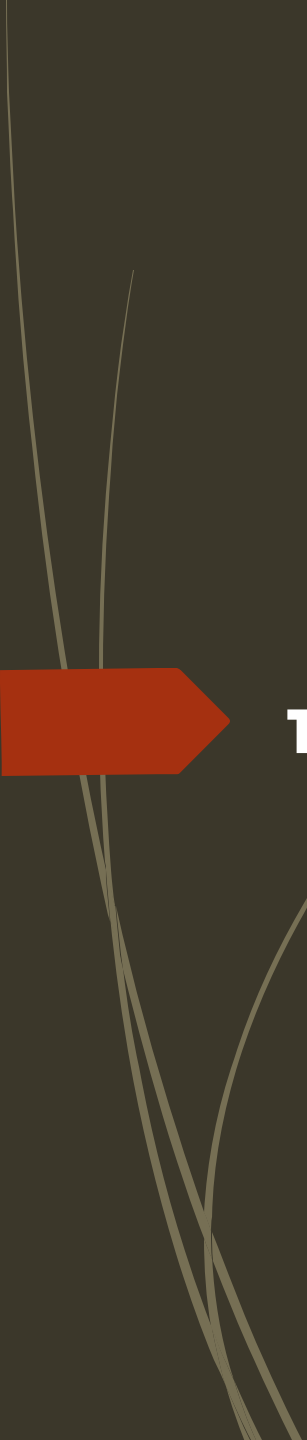
Σύμφωνα με τις Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες NICE συνιστάται η **θεραπεία μέσω τέχνης** (συμπεριλαμβάνοντας την μουσικοθεραπεία και την θεραπεία με προσανατολισμό στο σώμα)

Όσον αφορά τις φαρμακευτικές θεραπείες υπάρχουν κάποια δεδομένα για την **προσθήκη αντικαταθλιπτικού, αριπιπραζόλης** ή για **μονοθεραπεία με καριπραζίνη** αλλά χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.



## Πρόταση για την διαχείριση των αρνητικών συμπτωμάτων (1)

- Σε εμμένοντα αρνητικά συμπτώματα μετά την αντιμετώπιση του ψυχωτικού επεισοδίου, **διερεύνηση για δευτεροπαθή αρνητικά συμπτώματα** (δηλαδή για εξωπυραμιδικά συμπτώματα, όπως βραδυκινησία, ή καταθλιπτικά συμπτώματα, καθώς και διερεύνηση των περιβαλλοντικών παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν τον ασθενή, π.χ. ιδρυματοποίηση, έλλειψη ερεθισμάτων) **και αντιμετώπισή τους.**



## Πρόταση για την διαχείριση των αρνητικών συμπτωμάτων (2)

- Για τα πρωτοπαθή αρνητικά συμπτώματα προτείνεται η δοκιμή κάποιας φαρμακευτικής επιλογής για την οποία υπάρχουν δεδομένα από RCTs (π.χ. Προσθήκη στην αγωγή αντικαταθλιπτικού ή αριπιπραζόλης) και επιλογή ψυχοκοινωνικής παρέμβασης για την οποία υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα (π.χ. SST, μουσικοθεραπεία, ΓΣΘ εστιασμένη στα αρνητικά συμπτώματα).

Ευχαριστώ  
πολύ!

