



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΜΕΤΡΗΣΗ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΠΡΙΝ
ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΜΕ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ**

ΑΝΔΡΕΑΣ Γ. ΚΑΡΑΜΠΑΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ
ΥΓΕΙΑΣ**

**ΜΕΤΡΗΣΗ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΠΡΙΝ
ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ
ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ**

ΑΝΔΡΕΑΣ Γ. ΚΑΡΑΜΠΑΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Καραμπά Ανδρέα: 23-01-2017

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 796^α/29-03-2017

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Πετρίκης Πέτρος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής

Μέλη:

Σκαπινάκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής

Βούλγαρη Παρασκευή, Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 03-05-2017

«Μέτρηση βιολογικών δεικτών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια πριν και μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1058^α/30-05-2023

1. Πετρίκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Κοινωνικής Ιατρικής και Ψυχικής Υγείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Σκαπινάκης Πέτρος, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Βούλγαρη Παρασκευή, Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Υφαντής Θωμάς, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Μπούμπα Βασιλική, Καθηγήτρια Ιατροδικαστικής-Τοξικολογίας με έμφαση στη Δικαστική Τοξικολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Μαντάς Χρήστος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Λεονταρίτης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 21-07-2023

Ιωάννινα 03-11-2023

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στην οικογένειά μου, Άννα και Γιώργο, με αγάπη

Στο Δάσκαλό μου, Πέτρο Πετρίκη, με ευγνωμοσύνη

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η συσχέτιση της σχιζοφρένειας με νευροτρόπους ιούς ανάγεται στη δεκαετία του 1920, όταν στον απόηχο της ισπανικής γρίπης διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα ψυχώσεων σε ασθενείς που ανέρρωσαν από αυτήν, ήταν οι περιβόητες post-epidemic psychoses. Αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη ψυχώσεων θα επισημανθεί σε άτομα που γεννήθηκαν άνοιξη/καλοκαίρι και των οποίων οι μητέρες ενδεχομένως είχαν προσβληθεί από νευροτρόπους ιούς της γρίπης κατά τους φθινοπωρινούς ή χειμερινούς μήνες. Τέλη της δεκαετίας του 1990, είναι η εμπλοκή ανοσολογικών παραγόντων στην πρόκληση της σχιζοφρένειας που κερδίζει έδαφος, μέσα από την αναζήτηση φλεγμονωδών παραγόντων, πρωτίστως κυτοκινών, στο περιφερικό αίμα αλλά και πολύ πιο σπάνια στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με σχιζοφρένεια.

Μια σημαντική μετατόπιση του επιστημονικού ενδιαφέροντος προς τους ασθενείς που πρωτονοσούν έχει ήδη συντελεστεί, αρχικά στην Αυστραλία και το Ηνωμένο Βασίλειο, ακολουθούν πλείστες άλλες χώρες. Το ενδιαφέρον για το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο αν και πρωτίστως αποσκοπεί στην Έγκαιρη Παρέμβαση και θεραπεία, στη βελτίωση της πρόγνωσης, στην κατά το δυνατόν εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση, στην ενημέρωση της κοινωνίας, τη μείωση του στίγματος, την κοινωνική επανένταξη δεν περιορίζεται σε αυτά. Κινείται παράλληλα το ερευνητικό ενδιαφέρον για την αναζήτηση βιοδεικτών σε ασθενείς που όντας νέοι, με μικρό σχετικά χρόνο άνευ θεραπείας, των οποίων η νόσος δεν έχει μεταβάλει τον τρόπο ζωής και οι οποίοι δεν έχουν ακόμη λάβει φαρμακευτική θεραπεία θεωρούνται ένα ιδεώδες πεδίο έρευνας. Η υπόθεση των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια θα διατυπωθεί στις αρχές του 2000, θα εμπλουτιστεί και θα τροποποιηθεί καταλήγοντας στην υπόθεση της μικρογλοίας στη σχιζοφρένεια.

Παράλληλα, η επανεισαγωγή της κλοζαπίνης μετά την έγκρισή της από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων το 1990 αυξάνει τις προσδοκίες για την αντιμετώπιση των περιπτώσεως σχιζοφρένειας που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με άλλα αντιψυχωτικά. Το ενδιαφέρον για την κλοζαπίνη αυξάνει ακόμη

περισσότερο όταν, παρά την ανακάλυψη των αντιψυχωτικών δεύτερης γενιάς στις δεκαετίες 1990-2010, οι ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις παραμένουν στο 15-20% των ασθενών τουλάχιστον. Το ερευνητικό ενδιαφέρον για τις περιπτώσεις αυτές αλλά και για τον ιδιαίτερο μηχανισμό δράσης της κλοζαπίνης που της δίνει ένα σαφές συγκριτικό πλεονέκτημα ως προς την αποτελεσματικότητα αναζωπυρώνεται, παράλληλα και υποθέσεις ότι αυτή η αποτελεσματικότητα μπορεί εν μέρει να οφείλεται σε ανοσιακές δράσεις της κλοζαπίνης. Η κλοζαπίνη διαθέτει αυτοάνοσης αρχής ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η μυοκαρδίτιδα και θα μπορούσε να διαθέτει και θεραπευτικά χρήσιμες αυτοάνοσες δράσεις.

Η στροφή του ενδιαφέροντος για τις ανθεκτικές στη θεραπεία μορφές σχιζοφρένειας και την κλοζαπίνη συνδυάζεται με μια άλλη «έγκαιρη παρέμβαση». Τη μείωση του χρόνου από τη διάγνωση μιας περίπτωσης ως ανθεκτικής στη θεραπείας μέχρι την έναρξη της θεραπείας με κλοζαπίνη. Θεωρείται ότι το «θεραπευτικό παράθυρο» είναι αρκετά στενό και η καθυστέρηση της θεραπείας με κλοζαπίνη μειώνει την αποτελεσματικότητά της.

Παράλληλα, το ενδιαφέρον για τον έλεγχο των συγκεντρώσεων αντιψυχωτικών φαρμάκων και ιδιαιτέρως της κλοζαπίνης αυξάνει με στόχο την ορθολογικότερη δοσολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής, την αποφυγή τοξικών ή υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων, την μείωση του χρόνου νοσηλείας, τον έλεγχο της τήρησης της φαρμακευτικής αγωγής, την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Περατώνοντας τη διατριβή μου, θέλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Αναπληρωτή Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Πέτρο Πετρίκη που μου εμπιστεύθηκε το θέμα της μελέτης αυτής. Δάσκαλός μου από τα χρόνια της ειδίκευσής μου στην ψυχιατρική στάθηκε πολύτιμος αρωγός κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της, προσφέροντάς μου την αμέριστη βοήθεια της γνώσης, της εμπειρίας και της φιλικής του διάθεσης.

Ευχαριστώ επίσης θερμά την Καθηγήτρια Ρευματολογίας-Ανοσολογίας κυρία Παρασκευή Βούλγαρη και τον Καθηγητή Ψυχιατρικής κύριο Πέτρο Σκαπινάκη, μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, για τη σημαντική τους συμβολή στο σχεδιασμό, την παρακολούθηση και τις υποδείξεις τους κατά τη διεξαγωγή της έρευνας.

Επίσης θερμές ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κυρία Βούλγαρη, υπό την ιδιότητα της Διευθύντριας του Ανοσολογικού Εργαστηρίου της Ρευματολογικής Κλινικής καθώς και στη βιοχημικό κυρία Δήμητρα Αρχιμανδρίτη και την παρασκευάστρια- τεχνικό του Εργαστηρίου κυρία Πολυξένη Σπύρου για την επεξεργασία και ανάλυση και επεξεργασία των δειγμάτων αίματος για τη μέτρηση των επιπέδων των κυτοκινών.

Θερμά ευχαριστώ στην Καθηγήτρια και Διευθύντρια του Εργαστηρίου Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας κυρία Βασιλική Μπούμπα για τη σημαντική συμβολή της ίδιας και του εργαστηρίου στο σχεδιασμό και την πραγματοποίηση της έρευνας. Ευχαριστώ πολύ επίσης την κυρία Δήμητρα Φλώρου, βιολόγο και μέλος του Εργαστηρίου για την επεξεργασία και ανάλυση των δειγμάτων αίματος για τη μέτρηση συγκεντρώσεων κλοζαπίνης.

Σημαντικότερη υπήρξε η συμβολή του ακαδημαϊκού Υποτρόφου και μεταδιδακτορικού Ερευνητή του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας κυρίου Γιώργου Μαρκοζάνη καθώς και του Επίκουρου Καθηγητή Φαρμακολογίας κυρίου Γιώργου Λεονταρίτη στη στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των ευρημάτων. Τους ευχαριστώ από καρδιάς.

Θερμές ευχαριστίες στον Καθηγητή και Διευθυντή της Ψυχιατρική Κλινικής κύριο Θωμά Υφαντή που ενέκρινε και ευόδωσε την πραγματοποίηση της έρευνας.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω τους ασθενείς που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.1 ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΕΓΚΑΙΡΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣ.....	13
1.1.2 ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	19
1.1.3 ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	21
1.1.4 ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ «ΨΥΧΩΣΗΣ ΕΝ ΤΩ ΓΕΝΝΑΣΘΑΙ».....	22
1.1.5 ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	24
1.1.6 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ.....	33
1.1.7 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ.....	35
1.1.8 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΤΗΣ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ.....	35
1.1.9 ΚΡΙΣΙΜΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΑΡΑΘΥΡΟ-CRITICAL WINDOW.....	48
1.1.10 ΜΕΤΡΗΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ/ΝΟΡΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ.....	52
1.2.1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ.....	53
1.2.2 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ, ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	59
1.2.3 ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ, ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ.....	60
1.2.4 ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟ ΥΓΡΟ (ENY) ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ, ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ.....	64
1.2.5 Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	65
1.2.5.1 Η ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ Th1-Th2.....	65
1.2.5.2 Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑΣ.....	65

1.2.5.3 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ, ΑΠΟ ΤΗ ΣΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ, ΣΥΜΒΑΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	68
1.2.6 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ.....	71
1.2.7 ΤΑ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΚΑΙ ΤΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ.....	72
1.2.8 ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΩΝ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΟ ΚΑΤΑ PILLINGER «ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΠΑΡΑΔΟΞΟ».....	73
1.2.9 ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ (Treatment Resistant Schizophrenia-TRS).....	74
1.3 ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΔΟΥΝ ΤΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑ ΣΤΗΝ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ.....	76
1.4 ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥΣ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	80
1.5 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	82

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΜΕΘΟΔΟΣ.....	84
2.1 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΨΥΧΩΣΗΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΞΙ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ Ή ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ.....	84
2.2 ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ.....	85
2.3 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	86
2.4 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ.....	87
2.4.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ.....	87
2.4.2 ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ, IL-4, TGF-β2 ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	88
2.4.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ/ΝΟΡΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ.....	88

2.4.4 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	90
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	91
3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΔΙΠΟΚΙΝΩΝ ΓΙΑ 40 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΠΡΙΝ ΚΑΙ 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ.....	91
3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ (ιντερλευκίνης-4, TGF-β) (N= 54), ΑΔΙΠΟΚΙΝΩΝ (αδιπονεκτίνης,ρεζιστίνης) (N=40) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΥΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΙΝ ΚΑΙ 8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΛΗΨΗ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΟΣΗ	101
3.3 ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΥΡΟΥΣ, ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ.....	106
4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	126
4.1 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΡΙΝ ΤΗ ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (drug naïve group) ΚΑΙ 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ Η ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ.....	126
4.2 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ: ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ, ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ, TGF- β2, IL-4.....	129
4.3 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ: ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ/ΝΟΡΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ.....	132
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	136
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	137
7. SUMMARY.....	139
8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	141

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.1 ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΕΓΚΑΙΡΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Σύμφωνα με τον Nicholas J. K. Breitborde και τους συνεργάτες του με τον όρο Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο που χρησιμοποιείται συχνά τόσο στη βιβλιογραφία όσο και στην κλινική πράξη αναφερόμαστε σε ένα ετερογενές σύνολο ασθενών. Συνήθως τον χρησιμοποιούμε για να προσδιορίσουμε ασθενείς που βρίσκονται νωρίς στην πορεία μιας ψυχωτικής νόσου ή στην αρχή της θεραπείας παρά για ασθενείς που βρίσκονται στην έναρξη της ασθένειας. Τόσο τα ερευνητικά όσο και τα κλινικά προγράμματα όταν αναφέρονται στο Πρώτο Ψυχωτικό επεισόδιο συνήθως μιλούν για ασθενείς που μπορούν να υπαχθούν σε κάποια από τις τρεις ακόλουθες κατηγορίες: α) πρώτη θεραπευτική επαφή β) διάρκεια της αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής γ) διάστημα της ψύχωσης (Breitborde et al., 2009).

Η πρώτη κατηγορία (πρώτη θεραπευτική επαφή) χρησιμοποιήθηκε πολύ στις πρώτες και παλαιότερες μελέτες για το Πρώτο Ψυχωτικό επεισόδιο. Ουσιαστικά σε αυτή την κατηγορία υπάγονταν ασθενείς που έρχονταν σε επαφή με υπηρεσίες ψυχικής υγείας γιατί βίωναν για πρώτη φορά ψυχωτικά συμπτώματα. Οι ασθενείς αυτοί θα έπρεπε να έχουν αρνητικό ατομικό αναμνηστικό ιστορικό για ψύχωση. Ο ορισμός αυτός ήταν ο πρώτος που χρησιμοποιήθηκε γιατί είναι εύκολος στην κατανόηση και εφαρμόζεται αξιόπιστα. Επίσης, μπορούσαν να οργανωθούν αβίαστα κλινικές υπηρεσίες για αυτή την κατηγορία ασθενών. Έχει όμως και τις αδυναμίες του. Η βασικότερη αυτών είναι ότι ο ασθενείς μπορεί να προσεγγίσει τις υπηρεσίες αρκετά μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Στη διεθνή βιβλιογραφία ο μέσος χρόνος αθεράπευτης ψύχωσης (DUP) είναι περίπου δύο έτη (Marshall M et al., 2014). Επίσης, ένα άλλο μειονέκτημα του ορισμού αυτού είναι ότι η πρώτη επαφή των ασθενών με τις υπηρεσίες ψυχικής υγείας μπορεί να προηγείται αρκετά της έναρξης ψυχωτικών συμπτωμάτων αλλά ο ασθενής να μην ενταχθεί σε μονάδα έγκαιρης παρέμβασης μέχρι να εκδηλώσει ψυχωτικά συμπτώματα (Breitborde et al., 2009).

Ο δεύτερος ορισμός (διάρκεια αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής) ουσιαστικά θέτει περιορισμούς για το χρονικό διάστημα που ένας ασθενής έχει λάβει αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή και την ένταξη του σε υπηρεσίες έγκαιρης παρέμβασης. Το διάστημα συνεχούς λήψης αγωγής διαφέρει από μελέτη σε μελέτη με το επικρατέστερο να είναι λιγότερο των 3 μηνών (Johannessen et al., 2001, Jorgensen P et al., 2000). Υπάρχουν όμως και μελέτες που αποδεκτό διάστημα θεωρούν αυτό των 3 ημερών ή λιγότερο (Emsley, 1999) καθώς και άλλες που έχουν πιο αυξημένα όρια και θεωρούν αποδεκτή την συνεχή λήψη αντιψυχωτικής αγωγής για λιγότερο από 6 μήνες (Murray et al., 2008). Το δυνατό σημείο αυτού του ορισμού είναι ότι το κριτήριο ένταξης είναι ξεκάθαρο και αντικειμενικό καθώς και ότι το δείγμα των ασθενών είναι ομοιογενές ως προς τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής άρα και ως προς την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων. Τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας αναδεικνύουν την αρνητική συσχέτιση στο DUP και την απάντηση στη φαρμακευτική αγωγή με στόχο τόσο των κλινικών ιατρών όσο και των ερευνητών την μείωση του χρόνου αθεράπευτης ψύχωσης (Marshall et al., 2014, Perkins et al., 2005). Αυτός ο ορισμός όπως και ο προηγούμενος έχει περιορισμούς. Αρχικά ασθενείς που δεν έχουν λάβει αγωγή αλλά νοσούν από ψύχωση για χρόνια δεν αποκλείονται από αυτό τον ορισμό. Επίσης, η αντιψυχωτική αγωγή χρησιμοποιείται πλέον σε μια πλειάδα διαταραχών, εκτός της ψύχωσης, στην εφηβεία και την αρχή της ενήλικης ζωής και αυτό αποτελεί άλλο ένα μειονέκτημα αυτού του ορισμού.

Ο τρίτος ορισμός που χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία (διάστημα της ψύχωσης) αναφέρεται σε ένα προκαθορισμένο χρονικό διάστημα που ο ασθενής βιώνει ψυχωτικά συμπτώματα. Αν και αυτός ο ορισμός είναι ο λιγότερο χρησιμοποιημένος στη διεθνή βιβλιογραφία κατέχει την μεγαλύτερη αξιοπιστία. Σε αντίθεση με τους δύο προηγούμενους ορισμούς με αυτόν μπορούν να ανιχνευθούν με περισσότερη ακρίβεια άτομα χωρίς στη πορεία της νόσου (Breitborde et al., 2009). Επίσης, από ερευνητικής πλευράς με αυτόν τον ορισμό αποκλείονται ασθενείς που είχαν πρώτη επαφή με υπηρεσίες ψυχικής υγείας αλλά η ψύχωση είναι προχωρημένη και συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που ενδεχομένως έχουν λάβει φαρμακευτική αγωγή αλλά είναι στην αρχή της νόσου. Από κλινικής πλευράς ο ορισμός αυτός δημιουργεί μια πρόκληση στην έγκαιρη ανίχνευση ασθενών και στην δημιουργία των αντίστοιχων υπηρεσιών για την καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου (Breitborde et al.,

2009). Ο προσδιορισμός της έναρξης της ψύχωσης γίνεται με την κλινική εξέταση, τη λήψη ιστορικού και πληροφοριών από τους οικείους καθώς και τη χρήση εργαλείων. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι : Interview for the Retrospective Assessment of Schizophrenia (IRAOS) (Hafner et al., 2003), Symptom Onset in Schizophrenia inventory (SOS) (Perkins et al., 2000), Royal Park Multidiagnostic Instrument for Psychosis (RPMIP) (McGorry et al., 1990). Η μεγαλύτερη όμως δυσκολία έγκειται στον προσδιορισμό της “λήξης” του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου και το πέρασμα σε ποιο χρόνιες μορφές ψύχωσης όπως η σχιζοφρένεια και η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή. Στη βιβλιογραφία αυτή η περίοδος κυμαίνεται από 2-5 έτη (Breitborde et al., 2009) όμως αυτό χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση.

Οι Υπηρεσίες Έγκαιρης παρέμβασης στην Ψύχωση ξεκίνησαν στα τέλη της δεκαετίας του 80 από τη Μελβούρνη. Βασίστηκαν τόσο σε ερευνητικές δημοσιεύσεις της εποχής όσο και στην ανάγκη για παροχή ειδικής θεραπείας και φροντίδας σε νέα άτομα που εκδήλωναν ψύχωση αλλά και στις οικογένειες τους (McGorry et al., 1996; McGorry et al., 2008). Αναλυτικότερα το 1988 εγκαινιάστηκε ένα πρόγραμμα που μεταγενέστερα θα γινόταν γνωστό με το όνομα EPPIIC (Early Psychosis Prevention & Intervention Centre) στη πτέρυγα Aubrey Lewis στο Royal Park Hospital της Μελβούρνης. Το πρόγραμμα αυτό ξεκίνησε με κοινοτικό προσανατολισμό αλλά ως ενδονοσοκομειακή μονάδα. Τελικά το 1992 ανέπτυξε και τη Μονάδα για εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση ασθενών. Σήμερα υπάρχουν πολυάριθμες Μονάδες Έγκαιρης Παρέμβασης σε παγκόσμιο επίπεδο καθώς και η Διεθνής Οργάνωση Έγκαιρης Παρέμβασης (IEPA).

Ο όρος Έγκαιρη Παρέμβαση είναι ένας γενικός όρος. Στην Ψυχιατρική δεν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση για τη διάγνωση των διαταραχών η οποία βασίζεται στο συνδυασμό των συμπτωμάτων. Γι' αυτό το λόγο μπορούμε να πούμε ότι η πρόληψη αυτών των διαταραχών είναι ακόμα ανέφικτη. Αυτό που είναι εφικτό και σε αυτό στοχεύουν οι Υπηρεσίες Έγκαιρης Παρέμβασης είναι η έγκαιρη “δευτερογενής” πρόληψη (McGorry et al., 2008), η πρόληψη δηλαδή των υποτροπών και η διατήρηση ή ανάκτηση της λειτουργικότητας του ασθενή. Επίσης, τίθεται το ερώτημα αν οι υπηρεσίες στόχο έχουν τη θεραπεία της Σχιζοφρένειας ή γενικότερα των ψυχώσεων (ακόμα και των συναισθηματικών διαταραχών με ψυχωτικά συμπτώματα) με τους περισσότερους ερευνητές να συμφωνούν ότι το φάσμα των ασθενών που θα ωφελούνται από τις υπηρεσίες αυτές πρέπει να είναι ευρύ (McGorry et al., 2008).

Σύμφωνα με τον McGorry (McGorry et al., 2008) και τους συνεργάτες του οι υπηρεσίες έγκαιρης παρέμβασης σταδιοποιούν τους προσερχόμενους σε τρεις ομάδες με στόχο την εξατομικευμένη θεραπεία, την μείωση της μετάπτωσης σε χρονιότητα και την ανάγκη ή όχι αντιψυχωτικής αγωγής όπως και την χρονική διάρκεια αυτής. Στην πρώτη ομάδα εντάσσονται τα άτομα σε πολύ υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση ψύχωσης (ultra-high risk for psychosis persons). Τα άτομα αυτά εμφανίζουν συμπτώματα που μοιάζουν με τα πρόδρομα συμπτώματα της ψύχωσης. Ένα ποσοστό αυτών των ατόμων θα εκδηλώσει ψύχωση, με ένα μεγαλύτερο ποσοστό να εκδηλώνει άλλες ψυχικές διαταραχές όπως διαταραχές διάθεσης και κάποιοι εν τέλει δε θα νοσήσουν από κάποια ψυχική διαταραχή σύντομα. Σε αυτήν την ομάδα υπάρχουν μελέτες που αντιμετωπίζουν τους ασθενείς με χορήγηση αντιψυχωτικών (McGlashan et al., 2006) ή με συμπεριφορικές θεραπείες (Morrison et al., 2004). Όμως, η παρέμβαση σε αυτό το στάδιο δημιουργεί ανησυχία και ενστάσεις για το αν είναι ηθικό να θεραπεύουμε “πιθανούς” ασθενείς. Στην επόμενη ομάδα περιλαμβάνεται το πρώτο επεισόδιο ψύχωσης. Εδώ εντάσσονται ασθενείς που έχουν εκδηλώσει ψυχωτικά συμπτώματα με στόχο την έγκαιρη διάγνωση. Η μείωση του χρόνου αθεράπευτης ψύχωσης (DUP) είναι σημείο κλειδί σε αυτή τη φάση καθώς έχει βρεθεί ότι όσο μεγαλύτερο είναι το διάστημα αυτό τόσο πιο φτωχό είναι το αποτέλεσμα τόσο στην καταπολέμηση των θετικών όσο και των αρνητικών συμπτωμάτων της ψύχωσης. Βασικό ρόλο στη θεραπεία παίζει η χρήση αντιψυχωτικών (προτιμώνται τα 2^{ης} γενιάς λόγω λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών). Επίσης, οι συμπεριφορικές θεραπείες σε συνδυασμό με τη φαρμακοθεραπεία έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές (Lewis et al., 2002). Τελευταία είναι η ομάδα των ασθενών που παρακολουθούνται μετά την αντιμετώπιση του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου. Αυτό το στάδιο καλείται και “κρίσιμη περίοδος” των χρόνων μετά το πρώτο επεισόδιο καθώς είναι γνωστό ότι στα πρώτα 2-5 έτη ο ασθενής είναι πιο πιθανό να διακόψει την αγωγή και την παρακολούθηση. Εδώ στόχος είναι η πρόληψη ή ελαχιστοποίηση των υποτροπών καθώς και η ανάκτηση ή διατήρηση του επιπέδου λειτουργικότητας. Η χρονική διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών κυμαίνεται με τους περισσότερους ερευνητές να καταλήγουν στην 5ετή παρακολούθηση καθώς τα οφέλη είναι περισσότερα από τα πιο βραχεία σχήματα.

Ο Dominique A. White και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν το 2015 στο Schizophrenia Research τα βασικά χαρακτηριστικά των υπηρεσιών Έγκαιρης

Παρέμβασης στις ΗΠΑ (White et al., 2015). Με βασικό προβληματισμό το όχι αν πρέπει να παρέμβουμε αλλά το πότε και πως πρέπει να παρέμβουμε, στο άρθρο αυτό γίνεται λόγος για τις παρεμβάσεις που προσφέρουν οι υπηρεσίες στις ΗΠΑ καθώς και σημεία που μπορούν να αξιοποιηθούν περισσότερο. Βασιζόμενοι σε ένα μοντέλο που ανέπτυξε ο Addington και οι συνεργάτες του το 2013 με τα βασικά στοιχεία των υπηρεσιών έγκαιρης παρέμβασης οι ερευνητές προσπάθησαν να ελέγξουν ποια από αυτά χρησιμοποιούνται κλινικά και σε τι βαθμό. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ψυχοεκπαίδευση είναι βασική παρέμβαση των περισσότερων προγραμμάτων. Ακολουθούν η παρέμβαση στην οικογένεια, η διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής, η απεξάρτηση από ουσίες καθώς και τα follow-up από τις υπηρεσίες για τουλάχιστον 2 έτη (Addington et al., 2013). Η εκπαιδευτική διαδικασία και η υποβοηθούμενη εργασία είναι παροχές που φαίνεται να χρειάζονται ενίσχυση καθώς πολλοί από τους ασθενείς εμφανίζουν ελλείμματα σε αυτούς τους τομείς. Επίσης, τα κριτήρια ένταξης στις υπηρεσίες ίσως θα έπρεπε να είναι πιο ελαστικά με τις περισσότερες να αποκλείουν ασθενείς πάνω από 45έτη, με DUP μεγαλύτερο του ενός έτους ή την προηγούμενη θεραπεία με αντιψυχωτική αγωγή (White et al., 2015).

Σύμφωνα με τον Marshall και τους συνεργάτες του υπάρχουν τρεις βασικοί λόγοι για τη μείωση του χρόνου αθεράπευτης ψύχωσης. Πρώτον η μείωση των κοινωνικών επιπτώσεων όπως είναι η απώλεια εργασίας, η κοινωνική απομόνωση και η αστεγοποίηση. Επίσης, το μικρότερο DUP σχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση. Τέλος, η μικρή διάρκεια αθεράπευτης ψύχωσης μειώνει τον κίνδυνο ο ασθενής να κάνει κακό σε αυτόν ή στους γύρω του. Στο Ηνωμένο Βασίλειο από το 2003 υπάρχει πολιτική για τις υπηρεσίες Έγκαιρης Παρέμβασης με στόχο τη μείωση του διαστήματος αθεράπευτης ψύχωσης στους τρεις μήνες και την ελαχιστοποίηση των ασθενών με DUP μεγαλύτερο των έξι μηνών (Marshall et al., 2015).

Σε άρθρο που δημοσιεύτηκε το 2019 στο Schizophrenia Research η Rosa Ayesa-Arriola και οι συνεργάτες της αναφέρουν ότι οι Υπηρεσίες Έγκαιρης Παρέμβασης είναι αποδοτικές στη μείωση των υποτροπών καθώς και οι αυξανόμενες θεραπευτικές επιλογές στον έλεγχο των συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά ο μέσος όρος πλήρους ανάκτησης της λειτουργικότητας για τη σχιζοφρένεια ανέρχεται στο 13.5% καθώς μόνο ένας στους επτά ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου αναρρώνει πλήρως. Αυτό συμβαίνει κατά βάση γιατί οι ασθενείς αυτοί υφίστανται κοινωνική και επαγγελματική απομόνωση (Arriola et al., 2019). Επίσης, η συνέπεια στη θεραπεία τα

δύο πρώτα έτη της νόσου φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο για την πρόγνωση τόσο μεσοπρόθεσμα (15έτη) όσο και μακροπρόθεσμα (25έτη) (Meneghelli et al., 2020). Στο προαναφερθέν άρθρο της Arriola που μελετά τα ποσοστά πλήρους ανάκτησης της λειτουργικότητας, οι ερευνητές παρουσιάζουν τέσσερις υποομάδες ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο (FEP). Στην πρώτη υποομάδα περιλαμβάνονται ασθενείς που ανακτούν την λειτουργικότητα από το πρώτο έτος και την διατηρούν για όλη την ζωή. Αυτοί οι ασθενείς ήταν συχνότερα γυναίκες, έγγαμοι, χωρίς ιστορικό καταχρήσεων, με μικρό DUP, υψηλό μορφωτικό επίπεδο, καλή προνοσηρή προσωπικότητα και υψηλό δείκτη νοημοσύνης και αποτελεί το 26% των περιπτώσεων. Η δεύτερη υποομάδα με ποσοστό 21% ήταν αυτή που δεν πέτυχε ανάκτηση στο πρώτο έτος αλλά στα τρία έτη. Εδώ φαίνεται να παίζει αρνητικό ρόλο ο πιο χαμηλός δείκτης νοημοσύνης και το μεγαλύτερο DUP. Σε ένα ποσοστό 10% ήταν οι ασθενείς με ασταθή ανάκτηση της λειτουργικότητας, δηλαδή πλήρη ανάκτηση στο έτος αλλά μειωμένη στην ζωή. Το χαρακτηριστικό αυτής της ομάδας ήταν τα λίγα αρνητικά συμπτώματα στην αρχή της νόσου που μπορεί να εξηγεί και την γρήγορη αλλά ασταθή ανάρρωση. Τέλος στην τέταρτη υποομάδα με το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (43%) είναι αυτοί που δεν ανακτούν πλήρως το επίπεδο λειτουργικότητας ούτε επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Σε αυτή την κατηγορία είναι ασθενείς με βαριά συμπτώματα και οι περισσότεροι φέρουν τη διάγνωση της σχιζοφρένειας (Arriola et al., 2019).

Εκτός όμως του διαστήματος αθεράπευτης ψύχωσης (DUP), που αναφέρθηκε παραπάνω η σημασία του στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας αλλά και της ανάκτησης της λειτουργικότητας των ασθενών, ένα άλλο χρονικό διάστημα έχει αρχίσει να μελετάται. Το όνομα αυτού είναι διάστημα ενεργής ψύχωσης μετά τη θεραπεία (Duration of active psychosis after treatment, DAT). Σε αυτό μελετάται η περίοδος με ενεργά ψυχωτικά συμπτώματα μετά την χορήγηση αντιψυχωτικής αγωγής (Guillermo Pardo-de-Santayana et al., 2020). Ο Pelayo-Teran και οι συνεργάτες του το 2018 δημοσίευσαν μια μελέτη που συσχετίζει το DAT με το επίπεδο λειτουργικότητας των ασθενών ανεξαρτήτως του χρόνου αθεράπευτης ψύχωσης. Για τη βαρύτητα των αρνητικών συμπτωμάτων, που μειώνουν τη λειτουργικότητα των ασθενών, προγνωστικός παράγοντας μπορεί να είναι ολόκληρο το διάστημα ενεργής ψύχωσης (DAP = DUP+DAT) (Lyne et al., 2017). Ο Guillermo Pardo-de-Santayana και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι το μεγάλο DAP έχει αρνητική

επίδραση στα επίπεδα λειτουργικότητας και βασικός στόχος θα πρέπει να είναι η μείωσή του (Santayana et al., 2020).

Τέλος αξίζει αναφοράς το κομμάτι των υπηρεσιών έγκαιρης παρέμβασης που ασχολείται με άτομα σε πολύ υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη ψύχωσης (UHR). Ο McGorry και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν το 2021 μια ανασκόπηση ερευνών σχετικά με τις παρεμβάσεις σε αυτό το στάδιο. Σε αυτή γίνεται αναφορά της επίδρασης των διάφορων παρεμβάσεων στην αναχαίτιση ή καθυστέρηση στην έναρξη της ψύχωσης. Φαίνεται σε αυτό το στάδιο βασικό ρόλο να παίζουν οι συμπεριφορικές θεραπείες και η παρέμβαση στην οικογένεια χωρίς όμως να υπάρχει σαφής υπεροχή κάποιας παρέμβασης έναντι των υπολοίπων. Στα συμπεράσματα αυτής της ανασκόπησης οι ερευνητές καταλήγουν ότι η έγκαιρη παρέμβαση σε αυτό το στάδιο μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργικότητα των ατόμων, να ανακουφίσει συμπτώματα είτε αυτά είναι συναισθηματικά είτε υποβόσκοντα ψυχωτικά και ότι η παρέμβαση θα πρέπει κατά βάση να είναι ψυχολογική (Mc Gorry et al. 2021).

1.1.2 ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Κατά την Διεθνή Ταξινόμηση Νοσημάτων (ICD-10) η Σχιζοφρένεια ορίζεται ως διαταραχή στην οποία κυριαρχούν οι διαστρεβλώσεις της σκέψης και της αντίληψης με το συναίσθημα συνήθως να είναι απρόσφορο ή αμβλύ. Στην πορεία της νόσου δεν είναι απίθανο να προκύψουν ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες οι οποίες στην αρχή της νόσου δε φαίνεται να παραβλάπτονται. Στη νόσο αυτή το άτομο συνήθως χάνει τον έλεγχο εαυτού και πραγματικότητας. Ο ασθενής συχνά αισθάνεται ότι οι σκέψεις, τα συναισθήματα και οι πράξεις του είναι είτε γνωστά σε άλλους είτε επιβάλλονται από τρίτους. Αισθάνεται ως το επίκεντρο των δράσεων που συμβαίνουν στο περιβάλλον του δίνοντας συνήθως ερμηνείες που μετατρέπονται σε ακλόνητες πεποιθήσεις και παίρνουν τη μορφή παραληρητικών ιδεών. Περιφερικά και ήσσονα χαρακτηριστικά της καθημερινότητας έρχονται στην επιφάνεια συνδέονται μεταξύ τους και ενισχύουν τις παραληρητικές σκέψεις του ασθενή ενώ άλλα στοιχεία που είναι πιο κατάλληλα για την ορθή ερμηνεία απωθούνται. Ως προϊόν της σκέψης ο λόγος διαταράσσεται, επίσης, τόσο στη δομή όσο και στο περιεχόμενο. Στην πλειοψηφία των ατόμων ανιχνεύονται και διαταραχές της αντίληψης με επικρατέστερες τις ακουστικές ψευδαισθήσεις. Αναλυτικότερα στους περισσότερους ασθενείς εμφανίζονται ακουστικές ψευδαισθήσεις με περιεχόμενο υβριστικό,

σχολιασμού ή ελέγχου. Τόσο η ηλικία έναρξης όσο και ο επιπολασμός της διαταραχής ποικίλλει στα δύο φύλα. Οι γυναίκες φαίνεται να νοσούν λίγο αργότερα από τους άνδρες. Αντίθετα οι άνδρες νοσούν πιο συχνά σε αναλογία 1.4:1 (Oxford Ψυχιατρική Βασικές Αρχές, 2020).

Για τη διάγνωση της Σχιζοφρένειας σύμφωνα με εγχειρίδιο ταξινόμησης ψυχικών διαταραχών και διαταραχών συμπεριφοράς ICD-10 θα πρέπει να περιγράφεται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα:

α) ηχώ σκέψης

β) παραληρητικές ιδέες ελέγχου, επίδρασης ή παθητικότητας

γ) ακουστικές ψευδαισθήσεις που σχολιάζουν ή μιλούν για τον ασθενή ή προέρχονται από κάποιο σημείο του σώματός του

δ) επίμονες παραληρητικές ιδέες άλλου τύπου που είναι πολιτισμικά μη αποδεκτές

ή δύο από τα παρακάτω:

ε) επίμονες ψευδαισθήσεις παντός τύπου που συνοδεύονται από παροδικές παραληρητικές ιδέες χωρίς συναισθηματικό στοιχείο

στ) Ανακοπές ή παρεμβολές σκέψης

ζ) Κατατονική συμπεριφορά

η) Αρνητικά συμπτώματα

θ) Έντονη αλλαγή στην συμπεριφορά με κυρίαρχη την απόσυρση και την μείωση ενδιαφερόντων.

Τα παραπάνω συμπτώματα θα πρέπει να υπάρχουν για τουλάχιστον ένα μήνα. Για συμπτώματα που διαρκούν κάτω του μηνός η διάγνωση που φαίνεται να ταιριάζει καλύτερα είναι η οξεία σχιζοφρενικόμορφη ψυχωτική διαταραχή και συστήνεται επανεκτίμηση της διάγνωσης για πιθανή μετάπτωση στη σχιζοφρένεια αν τα συμπτώματα αυτά διαρκούν περισσότερο από ένα μήνα.

Συνήθως στη διαταραχή αυτή υπάρχει μια περίοδος που ονομάζεται πρόδρομη στην οποία κυριαρχούν η απώλεια ενδιαφερόντων (πτώση επιδόσεων στο σχολείο,

μειωμένη αποδοτικότητα στην εργασία, μείωση φροντίδας εαυτού) καθώς και το γενικευμένο άγχος. Το κριτήριο της χρονικής διάρκειας (1 μήνας) αναφέρεται στην ύπαρξη των ψυχωτικών συμπτωμάτων.

Σύμφωνα με το ICD-10 η σχιζοφρένεια κατατάσσεται στους παρακάτω τύπους :

- Παρανοειδής Σχιζοφρένεια
- Ηβηφρενική Σχιζοφρένεια
- Κατατονική Σχιζοφρένεια
- Αδιαφοροποίητη Σχιζοφρένεια
- Υπολειμματική Σχιζοφρένεια
- Απλή Σχιζοφρένεια
- Σχιζοφρένεια μη καθοριζόμενη

Στο Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών (DSM-5) η διάγνωση της Σχιζοφρένειας περιλαμβάνεται στο κεφάλαιο Φάσμα Σχιζοφρένειας και άλλες Ψυχωτικές Διαταραχές. Οι βασικές διαφορές για τη διάγνωση βρίσκονται κυρίως στα χρονικά όρια των συμπτωμάτων και λιγότερο στο περιεχόμενο αυτών. Αναλυτικότερα, για σχιζοφρενικά συμπτώματα διάρκειας περισσότερης της μίας ημέρας και λιγότερο του ενός μήνα η διάγνωση που ταιριάζει καλύτερα είναι η βραχεία ψυχωτική διαταραχή ενώ για το διάστημα μεταξύ του ενός και των έξι μηνών η σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή. Η διάγνωση της Σχιζοφρένειας χρονικά τοποθετείται μετά τους 6 μήνες. Μια άλλη διαφορά των δύο εγχειριδίων είναι ότι στο DSM-5 τα παραπάνω χρονικά όρια δύναται να μειωθούν αν υπάρξει επιτυχής αντιμετώπιση της διαταραχής.

1.1.3 ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Σύμφωνα με τους Donald W.Black και τη Nancy C. Andreasen τα συμπτώματα στη σχιζοφρένεια χωρίζονται σε δύο μεγάλες ομάδες: τα θετικά και αρνητικά συμπτώματα. Ως θετικά ορίζονται τα συμπτώματα που δεν έπρεπε να υπάρχουν (π.χ. οι ακουστικές ψευδαισθήσεις) ενώ αρνητικά είναι αυτά που απουσιάζουν (π.χ. συναισθηματική αμβλύτητα) (Black & Andreasen, 2015). Σύμφωνα με το DSM-5 στη σχιζοφρένεια δύο αρνητικά συμπτώματα είναι ιδιαίτερα εμφανή: η συναισθηματική επιπέδωση ή αμβλύτητα και η αβουλία. Σε αυτό το ταξινομητικό εγχειρίδιο στην μειωμένη έκφραση των συναισθημάτων περιλαμβάνονται η μειωμένη προσωδία, η

μειωμένη έκφραση στη μιμική του προσώπου, η μειωμένη βλεμματική επαφή καθώς και κινήσεις των χεριών, της κεφαλής και του προσώπου που δίνουν έμφαση στην ομιλία. Η αβουλησία είναι έλλειψη κινήτρου και στοχοκατεύθυνσης. Τέλος, κατά το DSM-5 στα αρνητικά συμπτώματα περιλαμβάνονται η αλογία, δηλαδή η ελαχιστοποίηση του όγκου του αυθόρμητου λόγου και του πτωχού σε περιεχόμενο λόγο, η ανηδονία και η μειωμένη κοινωνική δραστηριότητα. Σε αυτό το σημείο χρήσιμο θεωρώ να παραθέσω τον διαχωρισμό της σχιζοφρένειας σε δυο τύπους σύμφωνα με τον Crow (Crow, 1985). Ο πρώτος τύπος έχει οξεία έναρξη κυρίως με θετικά συμπτώματα καλή ανταπόκριση στην αντιψυχωτική θεραπεία και την λειτουργικότητα σε περιόδους ύφεσης να παραμένει σχετικά καλή. Ο δεύτερος τύπος έχει ύπουλη έναρξη με τα αρνητικά συμπτώματα να κυριαρχούν, πτωχότερη ανταπόκριση στην αντιψυχωτική αγωγή και δυσμενέστερη έκβαση με την λειτουργικότητα να επηρεάζεται περισσότερο (Harrison et al., 2018).

1.1.4 ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ «ΨΥΧΩΣΗΣ ΕΝ ΤΩ ΓΕΝΝΑΣΘΑΙ»

Ο εισηγητής του όρου «ψύχωση εν τω γεννάσθε» (psychose naissante), ο Henri Grivois (1933-2021) υπήρξε από τους πιο σημαντικούς Γάλλους ψυχοπαθολόγους του δεύτερου μισού του 20^{ου} αιώνα.

Αν και το έργο του βαίνει παράλληλα με το ενδιαφέρον που αναπτύσσεται στον αγγλοσαξονικό ιδιαίτερα χώρο σχετικά με το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, διαφοροποιείται από αυτό. Η έννοια της ψύχωσης εν τω γεννάσθε βασίζεται στην κριτική της ψυχιατρικής σημειολογίας και των ταξινομήσεων οι οποίες εμποδίζουν, σύμφωνα με τον Grivois να δει κανείς το ενιαίο της υποκειμενικής εμπειρίας στην αρχόμενη ψύχωση.

Ο Grivois περιγράφει το ιδιαίτερο βίωμα των πασχόντων προσφεύγοντας σε δύο έννοιες, την έννοια της αφοροσιμότητας και αυτήν της κεντρικότητας (Troubé, 2022).

Η έννοια της αφοροσιμότητας (concernement) δεν είναι δόκιμη ούτε στα γαλλικά. Αποτελεί νεολογισμό που εισήγαγε ο Jean Starobinski, Ελβετός ψυχίατρος, συγγραφέας και κριτικός της λογοτεχνίας για να περιγράψει τα ψυχοπαθολογικά βιώματα του φιλοσόφου Jean Jaques Rousseau, όπως τα παραθέτει ο ίδιος στους διαλόγους του. Η αφοροσιμότητα συνδέεται με τη φυσική παρουσία των άλλων

ανθρώπων. Ενώ ο καθένας ασχολείται με τις δραστηριότητές του μέσα στην αδιαφορία των άλλων, οι ασθενείς αισθάνονται σχετιζόμενοι με κάθε άτομο που συναντούν. Καμία κίνηση, χειρονομία, γκριμάτσα, βρισιά που λέγεται ή σχόλιο που γίνεται δεν είναι τυχαίο. Αισθάνονται ότι τα πάντα τους αφορούν χωρίς να είναι σε θέση να εξηγήσουν το γιατί και το πώς (Grivois, 1992)

Η κεντρικότητα δεν είναι μόνο η έντονη αίσθηση ότι γύρω τους λέγονται πράγματα ή γίνονται κινήσεις που τους αφορούν, αλλά η αίσθηση ότι βρίσκονται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος συνήθως κακόβουλου όλων των ανθρώπων, είναι ο πόλος όπου συγκλίνει και απ' όπου εκκινεί μια τεράστια κίνηση. Ο αριθμός των πρωταγωνιστών δεν παίζει κανέναν ρόλο. Είτε έρχονται σε επαφή, είτε αποφεύγουν τους άλλους, οι ασθενείς σχετίζονται με έναν κόσμο που τους επιβάλλεται, έναν κόσμο πιο χειροπιαστό, αλλά λιγότερο προφανή απ' ό,τι στο παρελθόν.

Αποδεκτοί ή αποδιωγμένοι από τους άλλους, οι ασθενείς δεν είναι ποτέ μόνοι. Η γενική αδιαφορία προς το άτομό τους αποτελεί μια παράδοξη απόδειξη, το μέλλον του συνδέεται με όλους.

Η αφοροσιμότητα είναι το σύνολο των αισθήσεων και συναισθημάτων που σχετίζονται με την παρουσία των συνανθρώπων μας. Ηθελήμενα ή όχι, δεν είμαστε ποτέ αδιάφοροι στην παρουσία ενός άλλου ανθρώπου. Μοιραζόμαστε μαζί τους συμπάθεια, θαυμασμό, απογοήτευση. Ξέρουμε ότι μοιάζουμε μαζί τους σε ποικίλο βαθμό μέσα σε μια σιωπηρή και αμοιβαία αδιαφορία (Grivois, 2001, σ.88-89).

Για τον ψυχωτικό «εν των γεννάσθε» η συνύπαρξη με τους συνανθρώπους του καθίσταται ιδιαίτερα επώδυνη. Αγνοώντας ποιος είναι το δρών υποκείμενο των σκέψεων και των πράξεων τους, ο άνθρωπος που εισέρχεται στην ψύχωση δεν είναι πια ποτέ μόνος, δεν είναι πια το δρών υποκείμενο των κινήσεων και των πράξεων του. Αισθάνεται ότι όλα είναι φτιαχτά, συχνά μάλιστα χρησιμοποιεί αυτήν την έκφραση. Το ερώτημα που συχνά θέτει είναι γιατί ειδικά αυτός επελέγη ανάμεσα σε τόσους ανθρώπους. Πρόκειται για τον ασθενή για μια εμπειρική πραγματικότητα που δεν αμφισβητεί. Όταν πια η αφοροσιμότητα γενικεύεται, το κάθε τι μπορεί να την τροφοδοτήσει. Οι άνθρωποι που είναι περισσότερο εμπλεκόμενοι είναι αυτοί που υποκρίνονται ότι τον αγνοούν, αυτοί που κάνουν ότι κοιμούνται ή διαβάζουν ενώ περνά από μπροστά τους. Είναι διπλά εμπλεκόμενοι γιατί κάνουν προσπάθεια να

κρύψουν το ενδιαφέρον τους γι' αυτόν. Οι πιο σιωπηλοί ή οι πιο αδιάφοροι είναι και οι πιο επικίνδυνοι (Grivois, 2001, σ.94-98).

Ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά προκύπτουν από την εμπειρία της κεντρικότητας: Η βωβότητα, η αδυναμία να αφηγηθεί την εμπειρία του, το απρόβλεπτο των πράξεών του, η εγκατάλειψη οποιασδήποτε προσφυγής σε βοήθεια, η αίσθηση μιας αναπότρεπτης κίνησης των ανθρώπων, η αίσθηση ότι διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο, η συναισθηματική αστάθεια. Το οικογενειακό περιβάλλον αισθάνεται φόβο ή συμπόνοια, έκπληξη ή οργή. Ο Grivois τονίζει την αδυναμία των ασθενών να αφηγηθούν αυτό που τους συμβαίνει και διερωτάται αν οφείλεται σε αδυναμία να βρει τις κατάλληλες λέξεις που να εκφράζουν την πρωτόγνωρη γι' αυτόν εμπειρία, στη βεβαιότητα ότι κανείς δεν πρόκειται να τον πιστέψει ή για δυσχέρεια να επεξεργαστεί μια πληθώρα πληροφοριών (Grivois, 1992, σ. 13-15).

Η κεντρικότητα προκύπτει από την επανάληψη των διαπιστώσεων, διευρύνεται από συναντήσεις με άλλα άτομα:

«Η κυρία JC φεύγει διακοπές. Διασχίζει τη Γαλλία με το σύζυγο και τα παιδιά της. Έχει την αίσθηση ότι τη μιμούνται, αισθάνεται ότι περιβάλλεται από αγνώστους που της δείχνουν το ενδιαφέρον τους με διάφορους τρόπους, συνήθως γελοίους. Διαβάζει το βιβλίο «Τα πουλιά πεθαίνουν τραγουδώντας», το διαβάζει όλος ο κόσμος. Την κοροϊδεύουν αντιγράφοντας ό,τι κάνει. Είναι ένα σημάδι ανάμεσα σε πολλά άλλα. Είναι απομονωμένη και παραταύτα παραμένει στο επίκεντρο της προσοχής όλων. Το ταξίδι συνεχίζεται και κάθε σταθμός είναι μια ευκαιρία για την ίδια να επιβεβαιώσει το φαινόμενο και τις ακραίες διαστάσεις που έχει πάρει» (Grivois, 1992, σ.15).

Η έλλειψη διαφοροποίησης από τους άλλους είναι ένα ακόμη χαρακτηριστικό της ψύχωσης εν τω γεννάσθε. Ο ασθενής αδυνατεί να διαφοροποιήσει αυτό που προέρχεται από αυτόν και αυτό που προκύπτει σε αυτόν από τους άλλους. Είναι ένα βίωμα πρωτόγνωρο, χωρίς προηγούμενα σημεία αναφοράς. Ο ασθενής δεν γνωρίζει πλέον ποιος, αυτός ή οι άλλοι σκέφτονται αυτά που σκέφτεται, ποιος αποφασίζει για τις πράξεις του, αυτός ή οι άλλοι. (Grivois, 200, σ.155-156).

1.1.5 ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Στις προηγούμενες ενότητες αναφέρθηκα στις έννοιες του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου καθώς και της εξέλιξης αυτού που στις περισσότερες περιπτώσεις θα είναι

η σχιζοφρένεια. Σε αυτή την ενότητα θα αναφερθώ στην ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια (Treatment resistant Schizophrenia-TRS) και πιο αναλυτικά στο πως αυτή ορίζεται από τους διάφορους ερευνητές σε τι ποσοστό των ασθενών αναφέρεται καθώς και τις θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια τόσο στον ορισμό όσο και τη διαχείριση της ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένεια μεταξύ των ερευνητών. Δεν υπάρχουν καθιερωμένα κριτήρια για τη διάγνωσή της αλλά έχει επικρατήσει μεταξύ τόσο των κλινικών όσο και των ερευνητών ανθεκτική να θεωρείται η νόσος όταν έχουν χρησιμοποιηθεί δύο διαφορετικά αντιψυχωτικά (εξαιρούμενης της κλοζαπίνης) σε επαρκείς δόσεις για επαρκές διάστημα το καθένα από αυτά με την ανταπόκριση να μην είναι η αναμενόμενη κυρίως λόγω επιμονής θετικών συμπτωμάτων (Kane et al., 2019). Το επίπεδο της ανταπόκρισης στη θεραπεία καθορίζεται συνήθως με χρήση κλιμάκων όπως είναι η Κλίμακα Θετικών και Αρνητικών Συμπτωμάτων (PANSS). Σε αυτό το σημείο χρήσιμο θα ήταν να αναφέρουμε και τον όρο ψευδοανθεκτικότητα στη θεραπεία (Kane et al., 2019). Με τον όρο αυτό αναφερόμαστε συνήθως σε ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα οι οποίοι είτε δεν έχουν επαρκή συμμόρφωση με την αγωγή, είτε εμφανίζουν ιδιαιτερότητες φαρμακοκινητικής φύσης (αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, διαφορές στο μεταβολισμό των φαρμάκων κ.α.) με αποτέλεσμα τα επίπεδα του αντιψυχωτικού στο πλάσμα να είναι υποθεραπευτικά. Άλλος ένας παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδοανθεκτικότητα είναι τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενή όπως συνυπάρχουσες παθήσεις ή κατάχρηση ουσιών (Kane et al., 2019).

Σύμφωνα με τον Kane και τους συνεργάτες του οι ασθενείς με σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία χωρίζονται σε δύο ομάδες ανάλογα με το πότε ανέπτυξαν ανθεκτικότητα. Στην πρώτη ομάδα ανήκει ένα ποσοστό κοντά στο 30% των ασθενών με σχιζοφρένεια οι οποίοι είτε έχουν απαντήσει μερικώς στη αντιψυχωτική αγωγή πρώτης γραμμής, είτε δεν έχουν απαντήσει καθόλου. Στην δεύτερη ομάδα ανήκει ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται από 10-60% οι οποίοι ενώ αρχικά είχαν επαρκή απάντηση στη θεραπεία στην πορεία την νόσου έγιναν ανθεκτικοί (Kane et al., 2019). Έχουν, επίσης, διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις για τη νευροβιολογία της ειδικής αυτής κατηγορίας ασθενών. Ας ξεκινήσουμε με την υπόθεση της υπερευαισθησίας των υποδοχέων D2 ντοπαμίνης (DRD2). Σύμφωνα με την παραπάνω υπόθεση σε κάποιους ασθενείς υπάρχει αυξημένος αριθμός υποδοχέων ή οι υποδοχείς εμφανίζουν

μια ιδιαίτερα αυξημένη συγγένεια με την ντοπαμίνη. Όπως είναι γνωστό η φαρμακευτική θεραπεία της σχιζοφρένειας βασίζεται στον αποκλεισμό των D2 υποδοχέων. Έτσι ο χρόνιος αποκλεισμός δημιουργεί υπερευαισθησία στη ντοπαμίνη και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συμπτωμάτων ψύχωσης (breakthrough psychosis) και σε αύξηση των αντιψυχωτικών αγωγών για τον έλεγχο αυτής (Kane et al., 2019). Μια εναλλακτική υπόθεση για την ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια αναφέρει διαταραχές κυρίως στο γλουταμινικό σύστημα και όχι στο ντοπαμινεργικό για τους ασθενείς με ανθεκτικότητα στη θεραπεία (Demjaha et al., 2014).

Ο Potkin και οι συνεργάτες σε άρθρο που δημοσιεύτηκε στο NPJ Schizophrenia το 2020 αναφέρονται, επίσης, στον ορισμό της ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας. Σύμφωνα με τους ερευνητές για να ορίσουμε αυτή την κατηγορία της νόσου θα πρέπει ο ασθενής να έχει συμπτώματα που εμμένουν μετά την δοκιμή δύο ή περισσότερων αντιψυχωτικών (εκτός της κλοζαπίνης) σε επαρκή δόση, διάστημα και με τεκμηριωμένη συμμόρφωση άποψη που συνάδει και με τους προηγούμενους ερευνητές (Potkin et al., 2020). Όσο για τη φύση των συμπτωμάτων και εδώ υπάρχει ομοφωνία με τον Potkin να εξηγεί ότι αν και τα συμπτώματα που δεν έχουν ελεγχθεί μπορεί να είναι αρνητικά ή γνωσιακά, συνήθως αυτά που καθορίζουν αυτόν τον υπότυπο της νόσου είναι τα εμμένοντα θετικά συμπτώματα. Το ποσοστό των ασθενών που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία μπορεί να φτάσει το 34% (από αυτούς που ήδη πάσχουν από σχιζοφρένεια) σύμφωνα με την παραπάνω ερευνητική ομάδα. Από αυτούς κάποιοι δε θα απαντήσουν από το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο στις θεραπείες πρώτης γραμμής ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς θα γίνουν ανθεκτικοί στη πορεία του χρόνου (Potkin et al., 2020). Η δεύτερη ομάδα ασθενών συνήθως γίνεται ανθεκτική λόγω των πολλών υποτροπών και των συχνών διακοπών της φαρμακευτικής αγωγής. Επίσης, και ο Potkin με τους συνεργάτες του μιλούν για την ψευδοανθεκτική σχιζοφρένεια και τη σημασία του διαχωρισμού της από την TRS. Στην TRS συνήθως τα άτομα νοσούν σε νεαρή ηλικία, έχουν μεγάλο διάστημα νόσησης και έχουν δοκιμάσει αγωγές για επαρκή χρόνο και σε επαρκή δόση. Στην ψευδοανθεκτική νόσο τα αίτια μπορεί να είναι η λάθος αρχική διάγνωση, ο μη επαρκής χρόνος ή δόση σε κάθε αντιψυχωτική αγωγή, τα υποθεραπευτικά επίπεδα του αντιψυχωτικού στο πλάσμα, η κακή συμμόρφωση του ασθενούς με τη θεραπεία, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων και οι συγχωρηγήσεις καθώς και η χρήση άλλων ψυχοδραστικών ουσιών που μπορεί να πυροδοτεί ψυχωτικά επεισόδια. Η

πρόγνωση και η πορεία της TRS μπορεί να είναι καλύτερη αν αυτή διαγνωσθεί νωρίς καθώς αυτό θα μας επιτρέψει την έναρξη κλοζαπίνης που είναι η μόνη εγκεκριμένη θεραπεία για την ανθεκτική σχιζοφρένεια (Potkin et al., 2020).

Στη νευροβιολογία της ανθεκτικής σχιζοφρένειας αναφέρεται ο Potkin και πιο συγκεκριμένα στην υπόθεση υπερευαισθησίας στη ντοπαμίνη ως μηχανισμό ανάπτυξης ανθεκτικότητας σε ασθενείς που είχαν απαντήσει σε αντιψυχωτικές αγωγές πρώτης γραμμής αρχικά αλλά στην πορεία οι αγωγές αυτές φαίνεται να μην τους καλύπτουν. Σύμφωνα με τον Potkin η υπόθεση αυτή προτάθηκε για πρώτη φορά το 1978 από τον Chouinard και τους συνεργάτες του. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζει ότι η χρήση αντιψυχωτικής αγωγής για μεγάλα διαστήματα (και κατά συνέπεια ο αποκλεισμός των υποδοχέων D2 ντοπαμίνης) οδηγεί σε αύξηση της πυκνότητας των υποδοχέων και αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε ψυχωτικά συμπτώματα εκ νέου (breakthrough psychosis). Έτσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος με τους θεράποντες να αυξάνουν την αγωγή, για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, και η αύξηση αυτή να οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της πυκνότητας των υποδοχέων. Αυτή η υπόθεση δεν εξηγεί όμως γιατί τα θετικά συμπτώματα μειώνονται με τα χρόνια και δεν αυξάνονται συνεχώς (Potkin et al., 2020). Η παραπάνω υπόθεση έχει χρησιμοποιηθεί και ως μοντέλο για την όψιμη δυσκινησία, αν και αυτή δεν σχετίζεται απαραίτητα με την εμφάνιση ανθεκτικότητας στη θεραπεία. Τα αυξημένα επίπεδα ντοπαμινεργικής δραστηριότητας έχουν σχετισθεί με την εμφάνιση πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου. Όμως υπάρχει και μια ομάδα ασθενών που δεν εμφανίζει αυτή την υπερδραστηριότητα (Potkin et al., 2020) . Με βάση αυτή την ομάδα ασθενών δημιουργήθηκε η υπόθεση των ντοπαμινεργικών υποτύπων της σχιζοφρένειας η οποία στηρίζεται σε έρευνες με χρήση ποζιτρονικής τομογραφίας (PET scan). Σε αυτή την υπόθεση κυριαρχούν δύο υπότυποι ασθενών, αυτοί που αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα (hyperdopaminergic type) και αυτοί με φυσιολογική ντοπαμινεργική δραστηριότητα (normodopaminergic type). Στην πρώτη ομάδα ανήκουν οι ασθενείς που απαντούν στη θεραπεία ενώ στη δεύτερη αυτοί που είναι ανθεκτικοί. Στις έρευνες με χρήση PET scan που πραγματοποιήθηκαν οι ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια είχαν ντοπαμινεργική δραστηριότητα όμοια με την ομάδα ελέγχου (Potkin et al. 2020). Μια άλλη υπόθεση που αναφέρθηκε και παραπάνω είναι αυτή που εμπλέκει το γλουταμινικό σύστημα. Σύμφωνα με αυτή, υπάρχει διαταραχή των NMDA υποδοχέων στους GABA

ενδονευρώνες η οποία οδηγεί σε άρση του περιορισμού έκφρασης των γλουταμινικών νευρώνων στο φλοίο ή τον ιππόκαμπο. Αυτή η υπερδραστηριότητα των γλουταμινικών νευρώνων οδηγεί σε αντίστοιχη ντοπαμινεργική υπερδραστηριότητα και αυτή με τη σειρά της στα θετικά συμπτώματα της ψύχωσης. Τέλος, ο Potkin και οι συνεργάτες του αναφέρονται στην ιογενή υπόθεση της σχιζοφρένειας. Διαταραχές στα επίπεδα κυτοκινών (τόσο προ-, όσο και αντί-φλεγμονωδών) έχουν σχετισθεί με την νόσο και στις δύο μορφές της (ανθεκτική ή όχι στη θεραπεία). Με αυτή όμως την υπόθεση θα ασχοληθούμε εκτενώς σε επόμενο κεφάλαιο.

Σύμφωνα με τον Correll και τους συνεργάτες του τα πυρηνικά κριτήρια για τον ορισμό της ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας είναι η σωστή διάγνωση της νόσου (αποφυγή δηλαδή του “misdiagnosis”), ο επαρκής χρόνος που δίνουμε σε κάθε φαρμακευτική αγωγή, η επαρκής δόση και η μη απάντηση στα παραπάνω (Correll & Howes, 2021) . Στο ίδιο άρθρο οι συγγραφείς αναφέρουν και τον ορισμό της επαρκούς θεραπείας σύμφωνα με το Treatment Response and Resistance In Psychosis working group (TRRIP) κατά τον οποίο πρέπει να έχουν δοκιμασθεί τουλάχιστον 2 αντιψυχωτικοί παράγοντες για διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων ο κάθε ένας σε δόση αντίστοιχη ή μεγαλύτερη των 600mg χλωροπρομαζίνης (Correll & Howes, 2021). Η συμμόρφωση με την αγωγή θα πρέπει να ξεπερνά το 80% της συνταγογραφούμενης αγωγής και ιδανικά θα πρέπει να είναι καταμετρημένα τα επίπεδα της αντιψυχωτικής αγωγής στο πλάσμα τουλάχιστον μια φορά. Η μακράς δράσης ενέσιμη αντιψυχωτική αγωγή μπορεί να διασφαλίσει τη συμμόρφωση χωρίς να θεωρείται προαπαιτούμενη σύμφωνα με το TRRIP. Η ανταπόκριση στην θεραπεία θα πρέπει να καταγράφεται με κλίμακες με τον Correll και τους συνεργάτες του να προτείνουν τη χρήση της Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) και της Clinical Global Impression (CGI). Ανεπαρκείς ανταπόκριση στη θεραπεία θεωρούνται τα εμμένοντα συμπτώματα (όπως ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες, αποδιοργανωμένη συμπεριφορά κ.α.) και η έκπτωση λειτουργικότητας μέτριου ή μεγάλου βαθμού (Correll & Howes, 2021). Και αυτή η ερευνητική ομάδα αναφέρεται στις δυο κατηγορίες ασθενών που εμφανίζουν ανθεκτική στη θεραπεία νόσο, αυτούς δηλαδή που δεν απαντούν στην αγωγή από το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο και αυτούς που αρχικά εμφανίζουν απόκριση στη θεραπεία και γίνονται ανθεκτικοί στην πορεία της νόσου (Correll & Howes, 2021).

Οι Dold και Leucht σε ανασκόπηση τους το 2014 αναφέρουν τα κριτήρια ανθεκτικότητας στη θεραπεία κατά Kane τα οποία εισήχθησαν το 1988 και χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα. Τα κριτήρια αυτά αποτελούσαν τμήμα μιας μελέτης του Kane η οποία είναι και η πρώτη που αναδεικνύει την υπεροχή της κλοζαπίνης στην TRS. Σύμφωνα με τα παραπάνω για να θεωρήσουμε ότι ένας ασθενής πάσχει από ανθεκτική σχιζοφρένεια πρέπει : 1) Να μην απαντά επαρκώς σε τουλάχιστον 3 περιόδους θεραπείας με αντιψυχωτικά τα τελευταία πέντε έτη. Οι αντιψυχωτικοί παράγοντες πρέπει να είναι από διαφορετικές κλάσεις και να υπάρχει δοσολογική αντιστοιχία ίση ή μεγαλύτερη με 1000mg/day χλωροπρομαζίνης, με την κάθε φαρμακευτική αγωγή να δοκιμάζεται για τουλάχιστον έξι εβδομάδες. 2) Να έχει έκπτωση λειτουργικότητας τα τελευταία πέντε έτη. Επίσης, σε αυτή τη μελέτη όλοι οι ασθενείς θα έπρεπε να μην απαντήσουν σε δοκιμή με αλοπεριδόλη (60mg/day) πριν τυχαιοποιηθούν σε κλοζαπίνη ή χλωροπρομαζίνη (Dold & Leucht, 2014). Οι Dold και Leucht προτείνουν έναν αλγόριθμο μετά την αποτυχία του πρώτου αντιψυχωτικού παράγοντα κατά τον οποίο : 1) Επαναξιολόγηση της διάγνωσης της σχιζοφρένειας. Έλεγχο για πιθανή συναισθηματική διαταραχή, κατάχρηση ουσιών ή διαταραχή προσωπικότητας. 2) Έλεγχο συμμόρφωσης με την αγωγή. Η χρήση επιπέδων στο πλάσμα ή οι αγωγές μακράς δράσης μπορούν να φανούν βοηθητικές. 3) Έλεγχο αν ο χρόνος και το δοσολογικό εύρος ήταν επαρκές. 4) Έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών που καμία φορά μας δίνουν την ψευδή αίσθηση μη ανταπόκρισης (π.χ. την ακαθησία μπορούμε να την εκλάβουμε λαθεμένα ως διέγερση). 5) Έλεγχο για το αν έχουν επιτευχθεί η όχι επαρκή επίπεδα αντιψυχωτικού στο πλάσμα (Dold & Leucht, 2014). Τα σταθερά επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από πέντε χρόνους ημιζωής με την αιμοληψία να γίνεται συνήθως πριν την πρωινή δόση. Υποθεραπευτικά επίπεδα μπορεί να υποδηλώσουν αλληλεπιδράσεις με άλλους παράγοντες ή μεταβολικές διαταραχές (Dold & Leucht, 2014).

Το χρονικό διάστημα που θεωρείται επαρκές για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός αντιψυχωτικού δεν είναι ίδιο σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες. Ακολουθούν οι χρόνοι που συνιστούν μερικές από τις πιο ευρέα χρησιμοποιούμενες κατευθυντήριες οδηγίες (αυτοί οι χρόνοι είναι με το αντιψυχωτικό σε επαρκή δόση):

- American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Schizophrenia (APA, 2020): 6 εβδομάδες για καθένα αντιψυχωτικό
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2014) 4-6 εβδομάδες για καθένα αντιψυχωτικό
- Treatment Response and Resistance In Psychosis working group (2017) ≥ 6 εβδομάδες για καθένα αντιψυχωτικό
- The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry (14th Edition) : 2-3 εβδομάδες για καθένα αντιψυχωτικό

Επίσης, η γενιά του αντιψυχωτικού, αν είναι τυπικό ή άτυπο δηλαδή, πρέπει να καθορίζεται. Οι κατευθυντήριες οδηγίες σε αυτό το πεδίο εμφανίζουν μεγαλύτερη συνοχή συνιστώντας τη χρήση τουλάχιστον ενός άτυπου αντιψυχωτικού (Kane et al., 2019). Για την ημερήσια δόση του αντιψυχωτικού υπάρχει ομοφωνία καθώς αυτή καθορίζεται από φύλλο χαρακτηριστικών του κάθε φαρμάκου (SPC). Τέλος η ομάδα εργασίας TRRIP (2017) προτείνει και την χρήση ενός αντιψυχωτικού μακράς δράσης (depot) πριν τον χαρακτηρισμό της νόσου ως ανθεκτική στη θεραπεία, ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρίας (2020) συστήνουν και την μέτρηση των επιπέδων στο πλάσμα για τουλάχιστον ένα από τα αντιψυχωτικά πριν την έναρξη κλοζαπίνης.

Στην κατακλείδα αυτού του κεφαλαίου θα αναφερθώ στο κλινικό προφίλ των ασθενών με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια, στην επιβάρυνση που αυτή η νόσος επιφέρει στο άτομο αλλά και το υγειονομικό σύστημα, τις θεραπευτικές ενδείξεις και στο ποσοστό των ασθενών που απαντούν σε αυτές. Τέλος θα γίνει αναφορά στην κατηγορία των ασθενών που δεν απαντούν στη θεραπεία με κλοζαπίνη. Το 20-50% των ασθενών με σχιζοφρένεια θα αναπτύξουν ανθεκτικότητα στη θεραπεία με περίπου το 30-60% να απαντούν στην κλοζαπίνη (Nucifora et al., 2018). Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν κάποιες ομοιότητες στο κλινικό τους προφίλ. Μερικά από αυτά τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι : 1) Φτώχη προνοσηρή λειτουργικότητα 2) μεγαλύτερο διάστημα αθεράπευτης ψύχωσης (DUP) 3) πρόωμη έναρξη νόσου 4) ιστορικό κατάχρησης ουσιών. Στο ίδιο άρθρο οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια είναι συνήθως ευρωπαϊκής καταγωγής και έχουν παρανοϊκό υπότυπο. Επίσης, γίνεται αναφορά σε μια εκτενή δανική μελέτη με ασθενείς με TRS που διαγνώστηκαν σε μια περίοδο

δέκα ετών (Wimberley et al., 2016). Στην τελευταία μελέτη παρουσιάστηκε ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία ήταν πιο πιθανό να έχουν συνοσηρότητα με διαταραχή προσωπικότητας, ιστορικό απόπειρας αυτοκαταστροφής, ανώτερη εκπαίδευση (από τους ασθενείς με μη-ανθεκτική σχιζοφρένεια) και διαμονή σε αγροτικές περιοχές (Wimberley et al., 2016). Το τελευταίο εύρημα έρχεται σε αντίθεση με δεδομένα που αναφέρουν τον αυξημένο κίνδυνο νόσησης από σχιζοφρένεια σε κατοίκους αστικού περιβάλλοντος (Vassos et al., 2012). Τέλος, οι ασθενείς με TRS κατά τη χρονική περίοδο της διάγνωσης συνήθως νοσηλεύονταν, είχαν χρειασθεί περισσότερες αντιψυχωτικές αγωγές το τελευταίο έτος και είχαν περάσει περισσότερες από 30 ημέρες νοσηλείας σε ψυχιατρική κλινική (Nucifora et al., 2018). Το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με σχιζοφρένεια δε θα απαντήσουν στην αγωγή με αντιψυχωτικά εκτός κλοζαπίνης με κάποιες έρευνες να αναφέρουν ακόμα υψηλότερα ποσοστά της τάξης του 40-60% (Gillespie et al., 2017). Αυτοί οι ασθενείς επιφέρουν επιβάρυνση τόσο στην δική τους καθημερινότητα λόγω της μειωμένης λειτουργικότητας όσο και στο κοινωνικό και υγειονομικό σύστημα με τις επαναλαμβανόμενες νοσηλείες και τις ανάγκες στέγασης και πρόνοιας (Gillespie et al., 2017). Στο ίδιο άρθρο γίνεται αναφορά σε μια φράση του καθηγητή Farooq S. για την κατηγοριοποίηση της σχιζοφρένειας σύμφωνα με την οποία το να ονομάζουμε μια μορφή της νόσου ως “treatment-responsive” διασφαλίζει το γεγονός ότι η ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια όχι μόνο μένει στο κάδρο αλλά γίνεται προτεραιότητα (Gillespie et al., 2017).

Ο Kane και οι συνεργάτες του παρουσιάζουν βιβλιογραφία στην οποία αναφέρεται ότι ένα ποσοστό που αγγίζει το 75% των ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο που δεν απάντησε σε αντιψυχωτική αγωγή πρώτης γραμμής (τουλάχιστον 2 αντιψυχωτικά εξαιρουμένης της κλοζαπίνης) θα παρουσιάσει ύφεση των συμπτωμάτων με τη χρήση κλοζαπίνης με το αντίστοιχο ποσοστό σε ασθενείς με TRS να είναι 40% (Kane et al., 2019). Ο Potkin με την δική του ερευνητική ομάδα υποστηρίζουν ότι η αποτελεσματικότητα στη θεραπεία και η ανάρρωση του ασθενή σχετίζονται άμεσα με την έγκαιρη διάγνωση της TRS η οποία θα οδηγήσει στην ταχεία έναρξη κλοζαπίνης που αποτελεί την ενδεδειγμένη φαρμακευτική παρέμβαση στην TRS. Επίσης, αναφέρονται σε ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν πως η κλοζαπίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιείται και έπειτα από την αποτυχία ενός μόνο αντιψυχωτικού καταλήγοντας ωστόσο σε ένα ποσοστό περίπου 60% των ασθενών οι οποίοι δε θα

απαντήσουν επαρκώς ούτε στην κλοζαπίνη (Potkin et al. 2020). Οι Correll και Howes παρουσιάζουν ότι ένα ποσοστό 30% των ασθενών που δεν έχουν απαντήσει σε 4 αντιψυχωτικά θα ευεργετηθούν από τη χρήση κλοζαπίνης (Correll & Howes, 2021). Επίσης, αναφέρονται σε έρευνες που αναδεικνύουν την υπεροχή της κλοζαπίνης στην αντιμετώπιση των θετικών συμπτωμάτων αλλά όχι των γενικών ή αρνητικών, δεδομένου που έρχεται σε αντίθεση με τους Jaspreeet και τους συνεργάτες του (Jaspreeet et al., 1997). Τέλος, σχολιάζουν την συμβολή της κλοζαπίνης στη μείωση των νοσηλειών, των διακοπών της φαρμακευτικής αγωγής, της μείωσης της αυτοκτονικότητας καθώς και της μείωσης κατά 44% του δείκτη θνητότητας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Correll & Howes, 2021). Στον επίλογο και λόγω προηγούμενης αναφοράς, θα αναφερθώ σε άρθρο του Jaspreeet και των συνεργατών του το οποίο δημοσιεύτηκε το 1997 στο *Annals of Clinical Psychiatry* με σκοπό να αναδείξει την υπεροχή της κλοζαπίνης έναντι των λοιπών αντιψυχωτικών στην αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Αρχικά στο άρθρο αυτό γίνεται διαχωρισμός των αρνητικών συμπτωμάτων σε 2 υποκατηγορίες. Αυτές είναι τα πρωταρχικά αρνητικά συμπτώματα και τα δευτερεύοντα (Jaspreeet et al., 1997). Στα πρωταρχικά υπάγονται τα “πυρηνικά” αρνητικά συμπτώματα που θεωρείται ότι δημιουργούν μια ελλειμματική κατάσταση που δύσκολα αντιστρέφεται με τη θεραπεία. Ως δευτερεύοντα χαρακτηρίζονται συμπτώματα που είναι κυμαινόμενα και μπορεί να σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες αντιψυχωτικών (όπως ο φαρμακευτικός παρκινσονισμός), με κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, με συνοσηρότητα με άλλες ψυχικές διαταραχές (όπως κατάθλιψη) καθώς και με τη γενική ποιότητα ζωής του ασθενούς (Jaspreeet et al., 1997). Στη συνέχεια του άρθρου οι συγγραφείς αναφέρονται στην κριτική που γίνεται σε πληθώρα μελετών οι οποίες παρουσιάζουν την υπεροχή της κλοζαπίνης για τη θεραπεία των αρνητικών συμπτωμάτων. Χρησιμοποιώντας τον παραπάνω διαχωρισμό των αρνητικών συμπτωμάτων οι επικριτές των μελετών υποστηρίζουν ότι η κλοζαπίνη είναι ευεργετική κυρίως στα δευτερεύοντα αρνητικά συμπτώματα και όχι στα πυρηνικά. Σκοπός λοιπόν του Jaspreeet και των συνεργατών του ήταν να αναδείξουν την υπεροχή της κλοζαπίνης και στα πυρηνικά αρνητικά συμπτώματα. Για το λόγο αυτό συνέλεξαν δεδομένα από το Mayview State Hospital (MSH), ένα νοσοκομείο που πήρε μέρος στις δοκιμές που έγιναν για να εγκριθεί η κλοζαπίνη από τον FDA. Τα δεδομένα που συλλέχτηκαν ήταν ιατρικές καταγραφές καθώς και αποτελέσματα της κλίμακας BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Από τα αποτελέσματα της

μελέτης αυτής το ενδιαφέρον που προκύπτει αφορά ομάδα ασθενών με ήπια θετικά συμπτώματα οι οποίοι έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση σε δυο πυρηνικά αρνητικά συμπτώματα (την συναισθηματική απόσυρση και το αμβλύ συναίσθημα) (Jaspreet et al., 1997).

1.1.6 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ

Όπως εξηγήθηκε και πιο πάνω οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια θα πρέπει να τίθενται σε αγωγή με κλοζαπίνη. Σε αυτό το σημείο θα κάνουμε μια αναδρομή στην ιστορία της κλοζαπίνης, τις ενδείξεις της, την αποτελεσματικότητά της δε συνδυασμό με τον χρόνο έναρξης, καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου αυτού. Στο τέλος της ενότητας αυτής θα αναφερθούμε στη αναγκαιότητα της μέτρησης επιπέδων κλοζαπίνης στο πλάσμα.

Η δεκαετία του 1950 έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην ψυχιατρική καθώς τότε δημιουργήθηκαν οι πρώτες αντιψυχωτικές και αντικαταθλιπτικές αγωγές. Με τη χλωροπρομαζίνη, το πρώτο αντιψυχωτικό, να δημιουργείται το 1952 υπήρξαν υψηλές προσδοκίες για τις θεραπείες των ψυχωτικών διαταραχών. Την ίδια περίοδο παράχθηκε και η ιμιπραμίνη που είναι το πρώτο τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό. Το 1958 η εταιρία Sandoz-Wander με έδρα τη Βέρνη ξεκίνησε ένα πρόγραμμα δημιουργίας νέων ψυχοτρόπων παραγόντων με δομή που να ομοιάζει με αυτή της ιμιπραμίνης. Από αυτό το πρόγραμμα το 1960 παράχθηκε για πρώτη φορά η κλοζαπίνη από τον Hunziker και τους συνεργάτες του (Baldessarini & Frankenburg, 1991). Σύμφωνα με τον Hippus η δημιουργία της κλοζαπίνης τοποθετείται ένα έτος νωρίτερα το 1959 (Hippus, 1999). Από τις πρώτες κιόλας αξιολογήσεις οι δράσεις της κλοζαπίνης ήταν πιο κοντά σε αυτές της χλωροπρομαζίνης παρά της ιμιπραμίνης χωρίς όμως τις εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες της πρώτης. Έτσι στις κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκε και αξιολογήθηκε ως αντιψυχωτικός παράγοντας (Baldessarini & Frankenburg, 1991) . Την ίδια περίοδο ο Janssen δημιουργεί μια υπόθεση σχετικά με την δράση και την αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών. Σύμφωνα με αυτή η αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών είναι ένας συνδυασμός της καταληπτικής δράσης των βουτυροφαινονών και του ανταγωνισμού απομορφίνης. Με βάση την υπόθεση το 1957 παρήχθη η αλοπεριδόλη. Η κλοζαπίνη ερχόμενη σε αντίθεση με το παραπάνω δόγμα έδειξε την “ατυπία” της και έγινε το πρώτο αντιψυχωτικό αυτής της κατηγορίας, έχοντας επίσης και αναλγητική δράση

(Hippius, 1999). Το ενδιαφέρον για τη δράση και χρήση της κλοζαπίνης όμως τα πρώτα χρόνια ήταν περιορισμένο. Σε αυτό συνέβαλε τόσο το “νευροληπτικό δόγμα”, η υπόθεση δηλαδή ότι οι εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες καθόριζαν την αποτελεσματικότητα ενός αντιψυχωτικού παράγοντα, όσο και ο σχεδιασμός των μελετών. Οι αρχικές δοκιμές ήταν ανοιχτές δημοσιεύτηκαν μόνο στη Γερμανία με την πρώτη διπλή τυφλή μελέτη (σύγκριση κλοζαπίνης με λεβοπρομαζίνη) να μην δημοσιεύεται διεθνώς (Hippius, 1999). Οι πρώτοι που αμφισβήτησαν το νευροληπτικό δόγμα ήταν οι Stille και Hippius στις αρχές της δεκαετίας το 1970. Οι παραπάνω ερευνητές χρησιμοποίησαν κλινικά και ερευνητικά δεδομένα για να αποδείξουν τη θέση τους σχετικά με την αποτελεσματικότητα ενός αντιψυχωτικού που δεν εξαρτάται από την ικανότητά του να προκαλεί εξωπυραμιδικές παρενέργειες (Hippius, 1999). Όμως το 1975 δημοσιεύτηκε στο Lancet άρθρο Φιλανδών ερευνητών στο οποίο έγινε αναφορά σε οκτώ θανάτους ασθενών που λάμβαναν κλοζαπίνη και εμφάνισαν ακοκκιοκυτταραιμία (Amsler et al., 1977) . Η φιλανδική επιδημία όπως αποκαλέσθηκε έπειτα είχε ως αποτέλεσμα την απόσυρση της κλοζαπίνης στις σκανδιναβικές χώρες και τη διακοπή κλινικών δοκιμών στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες όπως και στις ΗΠΑ (Hippius, 1999). Η αναγκαιότητα της επανέναρξης της χρήσης αυτού του φαρμάκου δεν άργησε να φανεί. Ξεκίνησε από Γερμανούς ψυχιάτρους που παρατήρησαν τις σοβαρές υποτροπές ασθενών που είχαν απαντήσει θεραπευτικά στη χρήση κλοζαπίνης και ακολούθησε με μεγάλο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον τόσο στις ΗΠΑ όσο και παγκόσμια (Hippius, 1999). Ο Claghorn και οι συνεργάτες του το 1987 και ο Kane με την ερευνητική του ομάδα το 1988 ξαναέβαλαν την κλοζαπίνη στο χάρτη των αντιψυχωτικών αγωγών με τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των κλινικών ερευνών τους (Kane et al., 1988 ; Claghorn et al., 1987). Μάλιστα το άρθρο αυτό του Kane και των συνεργατών του έθεσε τις βάσεις για τη δημιουργία κριτηρίων αναφορικά με την ανθεκτικότητα της σχιζοφρένειας στη θεραπεία, με τα “Kane-criteria” όπως αποκαλούνται να χρησιμοποιούνται μέχρι και σήμερα. Τη δεκαετία το 1990 η κλοζαπίνη εδραιώθηκε ως το φάρμακο εκλογής για την ανθεκτική σχιζοφρένεια. Σε αυτό έπαιξε καθοριστικό ρόλο η έγκριση της για τον παραπάνω σκοπό από τον FDA (Food and Drug Administration) των ΗΠΑ. Εκείνη την περίοδο η συνταγογράφηση και διάθεση της κλοζαπίνης υπόκειτο σε αυστηρά πρωτόκολλα. Στις ΗΠΑ δημιουργήθηκε ένα σύστημα καταγραφής και επιτήρησης των ασθενών που βρισκόταν σε κλοζαπίνη και ονομαζόταν Clozaril National Registry (CNR) ή

Clozaril Patient Management System (CPMS) από την φαρμακευτική εταιρία που παρήγαγε το αντιψυχωτικό (Honigfeld et al., 1998; Crilly John, 2007). Το CNR κύριο στόχο είχε την έγκαιρη παρέμβαση στην ακοκκιοκυτταραιμία που μπορεί να προκληθεί από την κλοζαπίνη. Πιο αναλυτικά η μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων και των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων, με γενική αίματος, γινόταν κάθε εβδομάδα και έπειτα από 6 μήνες κάθε 14 ημέρες με το φάρμακο να διατίθεται για το χρονικό διάστημα μέχρι την επόμενη μέτρηση (με την καμπάνια να ονομάζεται No Blood No Drug) (Honigfeld et al., 1998). Παράλληλα δημοσιεύτηκαν έρευνες που αναδείκνυαν την υπεροχή της κλοζαπίνης στην ανθεκτική μορφή σχιζοφρένειας σε σχέση με την χλωροπρομαζίνη, την αλοπεριδόλη και την φλουφенаζίνη τόσο στα θετικά όσο και τα αρνητικά συμπτώματα (Hippius 1999; Honigfeld et al., 1998). Επίσης, η συνεχής χρήση και κλινική παρατήρηση ανέδειξε και άλλα πλεονεκτήματα όπως η ικανότητά της να μην προκαλεί εξωπυραμιδικά συμπτώματα, να μειώνει τον αυτοκτονικό ιδεασμό, να μην επηρεάζει την προλακτίνη, να βελτιώνει την ποιότητα ζωής και την συμμόρφωση με τη θεραπεία (Hippius 1999).

1.1.7 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ

Οι ενδείξεις της κλοζαπίνης σήμερα αναφέρονται στο φυλλάδιο περίληψης των χαρακτηριστικών του φαρμάκου (SPC) και είναι : 1) Η ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια 2) Η ψύχωση κατά τη διάρκεια της νόσου του Parkinson. Επίσης, αν και δεν αναφέρεται στο ευρωπαϊκό SPC η κλοζαπίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής σε ασθενείς με έντονο αυτοκτονικό ιδεασμό-συμπεριφορά και ιστορικό αποπειρών αυτοκτονίας στο παρελθόν καθώς και σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει σοβαρές νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε άλλα αντιψυχωτικά (Friedman & Hershkowitz, 2022).

1.1.8 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΤΗΣ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ

Από την άλλη μεριά οι ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με τον FDA (Boxed Warnings) είναι οι παρακάτω: 1) ακοκκιοκυτταραιμία 2) Επιληπτικές κρίσεις 3) Μυοκαρδίτιδα 4) Άλλες καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ορθοστατική υπόταση με ή χωρίς επεισόδιο συγκοπής, καρδιοαναπνευστική ανακοπή). Στην

τελευταία ανεπιθύμητη ενέργεια καθοριστικό ρόλο παίζει η γρήγορη τιτλοποίηση (που καλό είναι να αποφεύγεται), η διακοπή και επανέναρξη της κλοζαπίνης (που θα πρέπει να γίνεται σταδιακά αν η λήψη του φαρμάκου έχει σταματήσει για πάνω από 2 ημέρες) και η συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών που καλό θα είναι να αποφεύγεται. Εκτός όμως αυτών των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών η κλοζαπίνη ενδεχομένως μπορεί να προκαλέσει και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρακάτω θα αναφερθούμε στην πλειονότητα αυτών καθώς και στη συχνότητα τους.

Αρχικά αξιολογούμε την ανεπιθύμητη ενέργεια που έθεσε την κλοζαπίνη σε αυστηρούς περιορισμούς και αυτή δεν είναι άλλη από την ακοκκιοκυτταραιμία. Όπως ανέφερα παραπάνω “η φινλανδική επιδημία” όπως χαρακτηρίστηκε (Amsler et al., 1977) ήταν ένας από τους καθοριστικούς παράγοντες διακοπής της διάθεσης κλοζαπίνης σε αρκετές χώρες, αρχικά, και έπειτα των αυστηρών περιορισμών στη χρήση της. Ο μηχανισμός πρόκλησης αυτής της δυνητικά θανατηφόρας ανεπιθύμητης ενέργειας δεν είναι γνωστός. Αυτό που γνωρίζουμε είναι πως ούτε η κλοζαπίνη ούτε οι μεταβολίτες της είναι άμεσα κυτταροτοξικοί για τα ουδετερόφιλα, σε θεραπευτικές δόσεις (Gerson SL & Herbert Meltzer, 1992). Επίσης, αυτό που θα πρέπει να εξετάσουμε είναι αν το φάρμακο αυτό έχει κεντρική ή περιφερική δράση αναφορικά με την τοξικότητα. Ο Gerson και οι συνεργάτες του απάντησαν σε αυτό το ερώτημα μελετώντας μυελό των οστών και περιφερικό αίμα ασθενών που λάμβαναν κλοζαπίνη. Τα αποτελέσματα των ερευνών τους έδειξαν πολύ μειωμένο αριθμό πρόδρομων μυελικών κυττάρων σε ασθενείς που ανέπτυξαν επαγόμενη από την κλοζαπίνη ακοκκιοκυτταραιμία με το εύρημα αυτό να συνιστά μια μάλλον κεντρικής αιτιολογίας βλάβη η οποία ανιχνεύεται στο περιφερικά στο πλάσμα. Τα ποσοστά αυτής την ανεπιθύμητης ενέργειας έχουν, επίσης, μελετηθεί αρκετά. Οι Alvir JMJ και Lieberman JA το 1993 και το 1994 σε έρευνα τους με ασθενείς που βρισκόταν σε θεραπεία με κλοζαπίνη στις ΗΠΑ παρατήρησαν ότι το 0.8% των ασθενών εμφάνισε ακοκκιοκυτταραιμία τον πρώτο χρόνο της θεραπείας, με το 1.5-2.0% να εμφανίζει ουδετεροπενία (Alvir et al., 1993, Lieberman et al., 1994). Παραπλήσια ποσοστά δημοσίευσαν και ο Atkin με τους συνεργάτες του σε έρευνα στο βρετανικό πληθυσμό που δημοσιεύτηκε το 1996 στο British Journal of Psychiatry (Atkin et al., 1996). Η διαφορά των ποσοστών δεν ήταν στην ακοκκιοκυτταραιμία (με τις έρευνες να δίνουν 0.8%) αλλά στην ουδετεροπενία που στην βρετανική δημοσίευση ανερχόταν στο 2.9% (Atkin et al., 1996). Την ίδια περίοδο ο Honigfeld και οι συνεργάτες του

δημοσίευσαν μια 5ετή έρευνα για την αποτελεσματικότητα του εθνικού μητρώου καταγραφής ασθενών που λαμβάνουν κλοζαπίνη σχετικά με τους θανάτους που προκαλούνται από ακοκκιοκυτταραιμία. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι σε βάθος πενταετίας λευκοπενία ανέπτυξε το 2.95% των ασθενών, ακοκκιοκυτταραιμία το 0.38% και θάνατοι σχετιζόμενοι με την ακοκκιοκυτταραιμία το 0.012% (12 δηλαδή ασθενείς από τους 99502) (Honigfeld et al.,1998). Η πιθανότητα εμφάνισης ακοκκιοκυτταραιμίας μειώνεται δραστικά με την πάροδο του χρόνου. Το 75% των ασθενών που εμφάνισαν αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια την εμφάνισε τις πρώτες 24 εβδομάδες, με το 95% των ασθενών να την εμφανίζει τους πρώτους 6 μήνες (Mendelowitz et al.,1995). Το 2010 δημοσιεύτηκε στο International Journal of Psychiatry in Clinical Practice αποτελέσματα έρευνας που συνέκρινε κούρτη ασθενών που λάμβαναν κλοζαπίνη συγκριτικά με αντίστοιχη ασθενών που λάμβαναν άλλα αντιψυχωτικά και την πιθανότητα ανάπτυξης ουδετεροπενίας σε αυτές τις δύο ομάδες (Ratanajamit et al.,2010). Η έρευνα αυτή έλαβε χώρα στην Ταϊλάνδη και περιλάμβανε τόσο νοσηλεύομενους όσο και εξωτερικούς ασθενείς. Στο σχεδιασμό της εξαιρέθηκαν ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές, νεοπλασίες και HIV. Συμμετείχαν 95 ασθενείς σε κλοζαπίνη και 884 ασθενείς σε άλλες αντιψυχωτικές αγωγές. Η έρευνα έδειξε μικρή αύξηση της πιθανότητας ουδετεροπενίας στην ομάδα των ασθενών με κλοζαπίνη συγκρινόμενη με την ομάδα των ασθενών σε λοιπές αντιψυχωτικές αγωγές σε 24μηνο follow-up, με ένα συμβάν ακοκκιοκυτταραιμίας στην ομάδα των ασθενών που δεν λάμβαναν κλοζαπίνη. Επίσης, η συγχορήγηση βαλπροϊκού μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας σε αντίθεση με τη χρήση λιθίου που φαίνεται να δρα προστατευτικά (Ratanajamit et al.,2010). Το 2006 ο Peter Schulte δημοσίευσε στο The Annals of Pharmacotherapy ένα άρθρο αναφορικά με την υποχρεωτικότητα των συχνών ελέγχων του αριθμού των Λευκών Αιμοσφαιρίων (με χρήση Γενικών Αίματος). Σε αυτό το άρθρο γίνεται εκτενής ανασκόπηση των βιβλιογραφικών αναφορών που σχετίζονται με την λευκοπενία και την ακοκκιοκυτταραιμία που προκαλείται από τη χρήση κλοζαπίνης. Πιο αναλυτικά ο συγγραφέας πραγματεύεται το συχνό δίλλημα των κλινικών που ασχολούνται με την κλοζαπίνη αναφορικά με τη διακοπή αυτής ή των συχνών ελέγχων αίματος σε ασθενείς που εκφράζουν έντονα την δυσαρέσκειά τους με το συχνό “monitoring”. Σε αυτή τη φάση καλό είναι να υπενθυμίσουμε ότι στην Ελλάδα, σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών χρήσης της κλοζαπίνης (από την εταιρία που την προμηθεύει), ο έλεγχος με Γενική Αίματος είναι εβδομαδιαίος για τις πρώτες 18 εβδομάδες και έπειτα

τουλάχιστον μια φορά το μήνα. Στην Βρετανία ο έλεγχος είναι μηνιαίος αντί για δεκαπενθήμερος μετά τον έβδομο μήνα και στις ΗΠΑ γίνεται μηνιαίος μετά το πρώτο έτος (Schulte, 2006). Πολλοί ασθενείς εκφράζουν την κούραση και τη δυσαρέσκεία τους με τις συχνές αιμοληψίες ειδικά αν είναι σε μακροχρόνια θεραπεία με κλοζαπίνη. Κάποιοι από αυτούς εμφανίζονται έτοιμοι να διακόψουν ακόμα και την κλοζαπίνη ώστε να μην υποβάλλονται στον συνεχή έλεγχο. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο κλινικός πρέπει να συνυπολογίσει το κόστος-όφελος. Ο Schulte αναλύει τις πιθανότητες λευκοπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας από κλοζαπίνη και τις συγκρίνει με αυτές άλλων φαρμάκων. Στις ΗΠΑ και την Μεγάλη Βρετανία η πιθανότητα ακοκκιοκυτταραιμίας είναι 0.68% και ο κίνδυνος θανάτου από αυτή την επιπλοκή (για το γενικό πληθυσμό που είναι σε αγωγή με κλοζαπίνη) είναι 0.016%. Στο ίδιο άρθρο αναφέρεται και ο κίνδυνος σοβαρής αιματολογικής δυσκρασίας (σοβαρή λευκοπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία) που ανέρχεται στις ΗΠΑ σε 0.7/1000 ασθενείς για το δεύτερο εξάμηνο της θεραπείας με κλοζαπίνη και 0.39/1000 ασθενείς μετά το πρώτο έτος. Για την MB το αντίστοιχο ποσοστό είναι αρκετά μεγαλύτερο με 5.5/1000 ασθενείς τις εβδομάδες 19-52 και 2.41/1000 ασθενείς μετά το πρώτο έτος. Στη MB η διακοπή της κλοζαπίνης γίνεται σε σοβαρή λευκοπενία (WBC<3000, ουδετερόφιλα <1500). Η πιθανότητα αιματολογικών δυσκρασιών είναι μεγαλύτερη τις πρώτες 18 εβδομάδες και έπειτα μειώνεται εκθετικά. Αν ο αιματολογικός έλεγχος παραλειφθεί η πιθανότητα ταυτοποίησης λευκοπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας σε αρχικό στάδιο μειώνεται αρκετά καθώς η έναρξη συμπτωμάτων (με την μορφή ευκαιριακών λοιμώξεων) εμφανίζεται όταν τα κοκκιοκύτταρα πέσουν κάτω από τα 500. Από την άλλη μεριά ο συχνός έλεγχος των λευκών αιμοσφαιρίων δεν μας επιτρέπει να υπολογίσουμε την πιθανότητα αυτόματης ανάκαμψης της λευκοπενίας στους ασθενείς που είναι σε θεραπεία με κλοζαπίνη (Schulte, 2006). Η θνησιμότητα από ακοκκιοκυτταραιμία λόγω της κλοζαπίνης ανέρχονται σε 3-4% με αυτό το ποσοστό να είναι ακόμα υψηλότερο αν διακοπουν οι τακτικοί έλεγχοι. Ποσοστό που είναι αντίστοιχο με την θνησιμότητα από ακοκκιοκυτταραιμία από άλλα φάρμακα (ΜΣΑΦ κ.α.) η οποία ανέρχεται στο 4.2% (Schulte, 2006). Στην κατακλείδα του άρθρου ο συγγραφέας αναφέρει την υπεροχή της κλοζαπίνης έναντι των άλλων αντιψυχωτικών στη μείωση της αυτοκτονικότητας. Ανάλογα τη μελέτη το ρίσκο αυτοκτονίας μειώνεται από 80-86% στους ασθενείς που λαμβάνουν κλοζαπίνη συγκριτικά με αυτούς που είτε βρίσκονται σε άλλη αντιψυχωτική αγωγή είτε λάμβαναν κλοζαπίνη στο παρελθόν και έχει διακόψει (Schulte, 2006). Συνοψίζοντας ο συγγραφέας

καταλήγει στην παρατήρηση ότι μετά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας η θνησιμότητα από ακοκκιοκυτταραιμία, οφειλόμενη στην κλοζαπίνη, είναι αντίστοιχη αυτής άλλων φαρμάκων (mianserin, phenylbutazone) και ότι η διακοπή των συχνών ελέγχων με γενική αίματος αν ο ασθενής το επιθυμεί (και έχει πληροφορηθεί σωστά για τους κινδύνους) είναι ιατρικά δικαιολογήσιμη (Schulte, 2006). Στη Λατινική Αμερική και πιο συγκεκριμένα στη Χιλή δημιουργήθηκε μια μεγάλη κοόρτη 5380 ασθενών που τέθηκαν σε αγωγή με κλοζαπίνη μεταξύ το 2003 και το 2015. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας δημοσιεύτηκαν το 2019 στο *International Clinical Psychopharmacology*. Ενδιαφέρον προκαλεί το ποσοστό σοβαρής ουδετεροπενίας που ανέρχεται στο 0.61% με το 87.9% αυτών των περιστατικών να συμβαίνουν τις πρώτες 18 εβδομάδες. Η ήπια ουδετεροπενία έφτασε στο 3.9% και δεν μπόρεσε να γίνει συσχέτιση με κάποια χρονική περίοδο. Το 77.5% των ασθενών με μέτρια και σοβαρή ουδετεροπενία την εμφάνισαν “ακαριαία” χωρίς να διαπιστωθεί πριν ήπια ουδετεροπενία. Τέλος το 4.2% των ασθενών διέκοψαν την κλοζαπίνη λόγω αιματολογικής δυσκρασίας (Mena et al., 2019).

Μια άλλη κατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών, όχι συχνών, αλλά δυνητικά θανατηφόρων είναι αυτές από το καρδιαγγειακό σύστημα και πιο συγκεκριμένα η μυοκαρδίτιδα και η μυοκαρδιοπάθεια. Η διεθνής βιβλιογραφία γι’ αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αρκετά πιο περιορισμένη σε σχέση με την αντίστοιχη για τις αιματολογικές. Ο ακριβής επιπολασμός της μυοκαρδίτιδας και της μυοκαρδιοπάθειας από κλοζαπίνη αποτελεί ακόμα πεδίο διχογνωμίας μεταξύ των ερευνητών. Για να ερευνησουμε αυτές τις παρενέργειες θα πρέπει να ξεκινήσουμε από μια από τις πρώτες δημοσιεύσεις που αναφέρονται σε αυτές. Το 1999 δημοσιεύει στο *Lancet* ο Kilian και οι συνεργάτες έρευνα στην οποία γίνεται αναφορά για 2 περιστατικά αιφνίδιων θανάτων σε ασθενείς που λάμβαναν κλοζαπίνη. Αρχικά οι ερευνητές παρουσιάζουν την κοόρτη των ασθενών. Αυτή αποτελείται από 8000 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν κλοζαπίνη μεταξύ του Ιανουαρίου του 1993 και του Μαρτίου του 1999. Αυτοί οι ασθενείς καταχωρήθηκαν στο υποχρεωτικό αρχείο παρακολούθησης ασθενών που λαμβάνουν κλοζαπίνη στην Αυστραλία. Από τους ασθενείς αυτούς δεν υπήρξε αναφορά για θάνατο σχετιζόμενο από ουδετεροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία. Σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 9-25% των ασθενών παρατηρήθηκαν ήπιες, μη κλινικής σημασίας ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό όπως ορθοστατική υπόταση και ταχυκαρδία. Σε 23 ασθενείς με μέση

ηλικία 36 έτη εκ των οποίων οι 20 ήταν άνδρες και οι 3 γυναίκες υπήρξαν ευρήματα μυοκαρδίτιδας ή μυοκαρδιοπάθειας. Οι 6 από αυτούς τους ασθενείς απεβίωσαν. Από τους παραπάνω ασθενείς οι 15 εμφάνισαν μυοκαρδίτιδα νωρίς μετά την χορήγηση κλοζαπίνης (μέχρι την 3^η εβδομάδα χορήγησης). Οι 6 από τους ασθενείς εμφάνισαν ηωσινοφιλία ενώ 5 παρουσίασαν συμπτώματα που ομοιάζαν με γριπώδη συνδρομή. Τέλος 5 από τους ασθενείς με μυοκαρδίτιδα κατέληξαν λόγω αυτής. Από τους οκτώ ασθενείς που εμφάνισαν μυοκαρδιοπάθεια ένας κατέληξε με το χρόνο εμφάνισης αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας να κυμαίνεται από 2-36 μήνες μετά την έναρξη κλοζαπίνης. Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η αλλεργική αντίδραση τύπου 1 με IgE-υπερευαισθησία [σε αυτό συνηγορούν ο χρόνος εμφάνισης της μυοκαρδίτιδας (10-21 ημέρες) καθώς και η ηωσινοφιλία] ή αλλεργική αντίδραση τύπου 3 με ορονοσία η οποία ταιριάζει χρονικά αλλά συνήθως δεν προκαλεί καταστροφή των οργάνων (Kilian et al., 1999). Το προηγούμενο άρθρο ακολουθεί έρευνα Σουηδών ερευνητών η οποία δημοσιεύτηκε στο Journal of Clinical Psychopharmacology το 2001 (Hagg et al., 2001). Στο άρθρο αυτό οι ερευνητές συνέλλεξαν δεδομένα αναφορικά με περιπτώσεις ασθενών σε κλοζαπίνη που εμφάνισαν καρδιοτοξικότητα και αιφνίδιο θάνατο από τις παρακάτω πηγές. Αρχικά έγινε συλλογή από την σουηδική επιτροπή ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων (SADRAC) τη χρονική περίοδο μεταξύ του Ιανουαρίου 1983 και Νοεμβρίου 1999, επίσης, από μηχανές αναζήτησης επιστημονικών άρθρων (αναζητήθηκαν case-reports) και τέλος από το διεθνές πρόγραμμα παρακολούθησης φαρμάκων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Από τη σουηδική βάση δεδομένων προέκυψαν 8 περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν κλοζαπίνη (οι 6 ήταν άνδρες και οι 2 γυναίκες με μέση ηλικία 33 έτη). Η μυοκαρδίτιδα εμφανίστηκε στο 75% των ασθενών τον πρώτο μήνα θεραπείας. Τρεις από τους παραπάνω ασθενείς κατέληξαν και διενεργήθηκε και στους 3 νεκροτομή. Τα κοινά μικροσκοπικά ευρήματα των νεκροτομών ανέδειξαν διήθηση του μυοκαρδίου από φλεγμονώδη κύτταρα με τις εξετάσεις περιφερικού αίματος να αναδεικνύουν επίπεδα κλοζαπίνης εντός φυσιολογικών ορίων. Από την αναζήτηση στις μηχανές αναζήτησης άρθρων προέκυψαν 18 περιστατικά με μυοκαρδίτιδα. Οι 14 ήταν άνδρες και οι 4 γυναίκες με μέση ηλικία τα 35 έτη. Τα συμπτώματα της μυοκαρδίτιδας εμφανίστηκαν στο 83% των ασθενών τις πρώτες 6 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής και γρήγορα υποχώρησαν με τι διακοπή της. Τα συμπτώματα ομοιάζαν με αυτά γριπώδους συνδρομής, ήταν δηλαδή μη ειδικά. Από τους 18 ασθενείς οι 9 κατέληξαν.

Οι νεκροτομές ανέδειξαν διήθηση από ηωσινοφιλα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα κύτταρα (Hagg et al., 2001). Τέλος από τη βάση δεδομένων του ΠΟΥ προέκυψαν 75 περιπτώσεις ασθενών με μυοκαρδίτιδα που υπήρξε υποψία ενοχοποίησης της κλοζαπίνης. Στην κατακλείδα του άρθρου υπογραμμίζεται ότι η μυοκαρδίτιδα από κλοζαπίνη αποτελεί μια σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρα ανεπιθύμητη ενέργεια. Επίσης, γίνεται υπόδειξη για νοσηλεία σε όποιων ασθενή υπάρχει η υποψία μυοκαρδίτιδας με ταυτόχρονη διακοπή της κλοζαπίνης και σύσταση για έναρξη κορτικοστεροειδών (Hagg et al., 2001). Το 2004 δημοσιεύεται στο Australian and New Zealand Journal of Psychiatry ένα άρθρο που πραγματεύεται αρκετούς τομείς που σχετίζονται με την μυοκαρδίτιδα και μυοκαρδιοπάθεια από τη χρήση κλοζαπίνης. Αρχικά κάνοντας μια ανασκόπηση στη βιβλιογραφία παρουσιάζεται η επίπτωση της μυοκαρδίτιδας από κλοζαπίνη που κυμαίνεται από 0.03%-0.19%. Η διακύμανση αυτή πιθανά να οφείλετε σε διαφορές στον διαγνωστικό αλγόριθμο για την μυοκαρδίτιδα από κλοζαπίνη, σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων καθώς και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (Reinders et al., 2004). Στη συνέχεια αναφέρεται ο χρόνος εμφάνισης της μυοκαρδίτιδας ο οποίος κυμαίνεται από την 4 ημέρα χορήγησης κλοζαπίνης έως και 5 μήνες μετά την έναρξη της. Στο 75% των περιπτώσεων όμως η μυοκαρδίτιδα εμφανίζεται τον πρώτο μήνα με το 85% των ασθενών να την εμφανίσουν τους πρώτους 2 μήνες. Η μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να εμφανιστεί αρκετά αργότερα με χρόνο έναρξης μετά τους 5 μήνες χορήγησης κλοζαπίνης έως και 4 έτη (Reinders et al., 2004). Στην κλινική εικόνα της μυοκαρδίτιδας τα συμπτώματα είναι μη ειδικά με αυτά να αποτελούνται από δυσφορία, ξηρό βήχα, πόνο στο στήθος, χαμηλή πυρετική κίνηση και μυαλγία συμπτώματα δηλαδή που ομοιάζουν με γριπώδη συνδρομή. Από το εργαστηριακό έλεγχο συνήθως προκύπτει αύξηση της Ταχύτητας Καθίζησης Ερυθρών, της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, της τροπονίνης καθώς και του καρδιακού ισοενζύμου της κινάσης της κρεατίνης (CK-MB). Επίσης συχνά παρατηρείται ηωσινοφιλία. Στον παρακλινικό έλεγχο συχνά πραγματοποιούνται ακτινογραφία θώρακα, ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχογράφημα καρδιάς. Μπορεί να αναδειχθεί μεγαλοκαρδία, ηλεκτοκαρδιογραφικές μη ειδικές αλλοιώσεις και χαμηλό κλάσμα εξώθησης με αυξημένο πάχος των καρδιακών τοιχωμάτων. Για την τελική διάγνωση της μυοκαρδίτιδας όμως χρειάζεται βιοψία δεξιάς κοιλίας (Reinders et al., 2004). Αναφορικά με τη θεραπεία της μυοκαρδίτιδας υπάρχει σχετική ομοφωνία για διακοπή της κλοζαπίνης και την αναζήτηση συμβουλής από καρδιολόγο για τη χρήση

αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, διγοξίνης, β-αναστολέα, η διουρητικών (Reinders et al., 2004). Αν και τα συμπτώματα μπορούν να αποδράμουν σε περίοδο λίγων ημερών έως κάποιων εβδομάδων ένα ποσοστό 25% που θα προσβληθεί οξέος θα καταλήξει (Reinders et al., 2004). Στο Νοσοκομείο Prince Charles της Αυστραλίας αναφέρονται 9 περιστατικά με διάγνωση μυοκαρδίτιδας από τους 94 ασθενείς που έλαβαν κλοζαπίνη σε περίοδο 3 ετών. Ο Reinders και οι συνεργάτες του επαναξιολόγησαν τις διαγνώσεις με βάση τα παραπάνω. Από αυτήν τη νέα αξιολόγηση προέκυψε ότι 3 από τους 9 ασθενείς ήταν πολύ πιθανό να νόσησαν από μυοκαρδίτιδα, τρεις πιθανό, 2 μάλλον δυνατό και ένας ίσως εμφάνισε μυοκαρδιοπάθεια. Λόγω της υπεροχής της κλοζαπίνης στη θεραπεία αυτών των ασθενών έγινε αξιολόγηση της πιθανότητας επαναχορήγησης με τους 2 ασθενείς που μάλλον εμφάνισαν μυοκαρδίτιδα να αξιολογούνται θετικά από τους καρδιολόγους. Μάλιστα στον 1 δοκιμάστηκε επαναχορήγηση 10 μήνες μετά το συμβάν με τον ασθενή να την ανέχεται καλά (Reinders et al., 2004). Στην Αυστραλία, σύμφωνα με τον Youssef και τους συνεργάτες του (Youssef et al., 2015), η επίπτωση της μυοκαρδίτιδας σε ασθενείς που βρίσκονται σε κλοζαπίνη κυμαίνεται από 0.7-1.2% όμως αυτά τα δεδομένα έρχονται σε αντίθεση με τις αναφορές μεμονωμένων υπηρεσιών ψυχικής υγείας της ίδιας χώρας με τα ποσοστά αυτών να φτάνουν το 8.5%. Τα ποσοστά μυοκαρδιοπάθειας έχουν ερευνηθεί ακόμα λιγότερο. Επίσης, η ίδια ερευνητική ομάδα αναφέρει ότι στο 75% των περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας αυτή συμβαίνει τον πρώτο μήνα με το 83% αυτών να συμβαίνει μεταξύ της 14-21 ημέρας χορήγησης. Ο Youssef και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη με σκοπό την επαναξιολόγηση της μυοκαρδίτιδας και μυοκαρδιοπάθειας σε 129 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη. Αυτά ήταν οι ασθενείς να έχουν ξεκινήσει κλοζαπίνη στις δημόσιες υπηρεσίες υγείας με ενδονοσοκομειακή η εξωνοσοκομειακή τιτλοποίηση μεταξύ του 2000-2011. Για τον ορισμό της μυοκαρδίτιδας ο ασθενής θα έπρεπε να εμφανίσει ένα σύμπτωμα όπως πόνο στο στήθος, γριπώδη συνδρομή, εμμένουσα ταχυκαρδία και/ή ένα σημείο διαταραχής καρδιακής λειτουργίας σε συνδυασμό με ένα από τα παρακάτω παρακλινικά ευρήματα: αυξημένη τροπονίνη, διαταραχή συστολικής λειτουργίας στο υπερηχογράφημα καρδιάς ή ηλεκτοκαρδιογραφικές αλλοιώσεις. Για τον ορισμό της μυοκαρδιοπάθειας νέα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα στην περίοδο επανεκτίμησης (follow-up) και μείωση κατά τουλάχιστον 10% του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας ήταν αρκετά. Από τους 129 ασθενείς οι 12 διέκοψαν την

κλοζαπίνη τις πρώτες 30 ημέρες με τους 5 να πληρούν τα κριτήρια μυοκαρδίτιδας, δηλαδή το 3.88%. Από τους 112 που συνέχισαν οι 6 ανέπτυξαν μυοκαρδιοπάθεια, δηλαδή το 4.65%. Οι 83 από τους ασθενείς της μελέτης αυτής συνέχισαν την κλοζαπίνη για πάνω από ένα έτος. Η μελέτη αυτή αναδεικνύει ένα υψηλό ποσοστό μυοκαρδίτιδας με ένα υψηλότερο και συνάμα λιγότερο αναγνωρίσιμο ποσοστό μυοκαρδιοπάθειας και τονίζει την χρησιμότητα δημιουργίας υποχρεωτικού πρωτοκόλλου παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς που είναι η θα ξεκινήσουν θεραπεία με κλοζαπίνη (Youssef et al., 2015). Από την άλλη μεριά ο Ronaldson με τους συνεργάτες του δημοσίευσαν στο *Acta Psychiatrica Scandinavica* το 2015 άρθρο που προσπαθεί να εξηγήσει την υψηλότερη επίπτωση που εμφανίζει η μυοκαρδίτιδα από κλοζαπίνη στην Αυστραλία (>1%) σε σχέση με τον υπόλοιπο κόσμο (<0.1%). Βασική πηγή πληροφοριών σε αυτή την προσπάθεια υπήρξε η μηχανή αναζήτησης επιστημονικών άρθρων Medline (Ronaldson et al., 2015). Από εκεί απομονώθηκαν 250 άρθρα αναφορικά με μυοκαρδίτιδα προκαλούμενη από κλοζαπίνη με τον πυρετό να αναφέρεται σαν σύμπτωμα που χρήζει άμεσης διερεύνησης για πιθανή μυοκαρδίτιδα. Επίσης, οι ερευνητές μένοντας στο παραπάνω σύμπτωμα αναφέρουν ότι λόγω της μη ειδικότητας του πολλές φορές πιθανά να υποαξιολογείται και να μην διερευνάται παραπάνω. Η ύπαρξη μη ειδικών συμπτωμάτων για αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια όπως, επίσης, και το γεγονός ότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένα πρωτόκολλα καρδιολογικής παρακολούθησης των ασθενών αυτών πιθανά οδηγούν στην μη ανίχνευση περιστατικών με μυοκαρδίτιδα. Οι ερευνητές ισχυρίζονται ότι το ποσοστό της μυοκαρδίτιδας από κλοζαπίνη πιθανά αγγίζει το 3% και πλησιάζει πολύ περισσότερο αυτό των Αυστραλών επιστημόνων (Ronaldson et al., 2015). Ο Knoph και οι συνεργάτες του το 2018 δημοσίευσαν στο *Schizophrenia Research* μια εκτενή ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας με σκοπό τη σύνθεση μιας ‘‘evidence-based’’ προσέγγισης για την καρδιολογική παρακολούθηση ασθενών σε κλοζαπίνη με στόχο την μείωση του κινδύνου μυοκαρδίτιδας και μυοκαρδιοπάθειας ή την έγκαιρη ανίχνευσή τους (Knoph et al., 2018). Σε αυτό το άρθρο, όπως και στα προηγούμενα οι συγγραφείς αναφέρουν τις δυσκολίες διάγνωσης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών κυρίως λόγω της μη ειδικότητας των συμπτωμάτων. Επίσης, αναφερόμενοι στη μη υποχρεωτική καρδιολογική παρακολούθηση των ασθενών βάζουν και την παράμετρο του κόστους, καθώς σε σχέση με την απλή αιμοληψία που χρειάζεται για την παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων, ο καρδιολογικός έλεγχος είναι αρκετά πιο ακριβός (χρήση

υπερηχοκαρδιογραφήματος και ηλεκτροκαρδιογραφήματος σε συνδυασμό με τον εργαστηριακό έλεγχο). Καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι κλινικοί θα πρέπει να είναι σε επιφυλακή, προς αποφυγή αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας, δίνοντας μεγάλη βαρύτητα σε όλα τα κλινικά σημεία και συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσει ένας ασθενής. Τέλος προτείνουν ότι αν και ακόμα δεν υπάρχει ενιαίο πρωτόκολλο καρδιολογικής παρακολούθησης θα πρέπει να εκτελείται ακτινολογικός και εργαστηριακός έλεγχος βάσης κατά την κλινική αξιολόγηση των ασθενών αλλά και κατά την τιτλοποίηση κλοζαπίνης (Kporh et al., 2018). Στο ίδιο κλίμα κινείται και άρθρο του Segev και των συνεργατών του που δημοσιεύτηκε το 2021 στο *British Journal of Psychiatry* (Segev et al., 2021). Σκοπό είχε την ανίχνευση των κλινικών χαρακτηριστικών της αληθούς μυοκαρδίτιδας σε σχέση με συμπτώματα που μπορεί να ομοιάζουν με αυτά της μυοκαρδίτιδας αλλά να οφείλονται σε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αναδεικνύεται η εξαιρετική διαγνωστική αξία της τροπονίνης καθώς και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) με την ταχυκαρδία να έχει πολλή χαμηλή διαγνωστική αξία. Οι ερευνητές αναφέρουν πως όλα τα περιστατικά συνέβησαν τις πρώτες 42 ημέρες από την έναρξη κλοζαπίνης. Καταλήγουν ότι η υποψία μυοκαρδίτιδας μπορεί να οδηγήσει σε εσπευσμένη και αχρείαστη διακοπή της κλοζαπίνης και τονίζουν την επαγρύπνηση που θα πρέπει να υπάρχει τις πρώτες, τουλάχιστον, 6 εβδομάδες με τη χρήση της τροπονίνης και της CRP ως τους καλύτερους δείκτες για περαιτέρω αξιολόγηση (Segev et al., 2021). Αξίζει να αναφέρουμε και ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε στο *International Journal of Cardiology* το 2018 της Brandi Bellissima και των συνεργατών της που πραγματεύεται, επίσης, την μυοκαρδίτιδα από κλοζαπίνη. Σε αυτή την ανασκόπηση επισημαίνεται η υψηλή κλινική αξία της τροπονίνης και της CRP ως βιοδείκτες και το γεγονός ότι η πλειοψηφία των συμβάντων ανιχνεύεται τις πρώτες 12 εβδομάδες. Οι ερευνητές καταλήγουν στη χρησιμότητα δημιουργίας ενιαίων πρωτοκόλλων για την αποφυγή και έγκαιρη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας και την δυσκολία ανεύρεσης διαγνωστικού αλγορίθμου ο οποίος σε καμία περίπτωση δε θα πρέπει να υποκαθιστά την κλινική εκτίμηση (Bellissima et al., 2018). Στο *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* το 2011 δημοσιεύτηκε πρωτόκολλο παρακολούθησης ασθενών πριν και κατά την τιτλοποίηση κλοζαπίνης. Σε αυτό το άρθρο αναφέρουν ότι κατά την τυπική πορεία της μυοκαρδίτιδας τα πρώτα συμπτώματα είναι τα μη ειδικά με πυρετό και γριπώδη συνδρομή με την CRP να αυξάνεται εκείνη τη χρονική περίοδο. Η αύξηση της τροπονίνης ακολουθεί αλλά

με αρκετή καθυστέρηση που μπορεί να φτάσει και τις 5 ημέρες. Σε αυτή τη χρονική περίοδο εμφανίζονται και η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, ο πόνος στο στήθος και οι ηλεκτοκαρδιογραφικές μη ειδικές αλλοιώσεις. Με τη διακοπή της κλοζαπίνης η λειτουργία της αριστερής κοιλίας επανέρχεται σε περίπου 5 ημέρες (Ronaldson et al., 2011). Το πρωτόκολλο που οι ερευνητές προτείνουν είναι το παρακάτω. Πριν την έναρξη κλοζαπίνης γίνεται υπερηχοκαρδιογράφημα και μέτρηση τροπονίνης και CRP. Τουλάχιστον κάθε δεύτερη ημέρα και για τις 28 ημέρες γίνεται μέτρηση αρτηριακής πίεσης, σφίξεων, πυρετικής κίνησης και οξυμετρία. Τις ημέρες 7, 14, 21, μέτρηση τροπονίνης και CRP με συνοδό ενημέρωση των συνοδών και των ασθενών για αναφορά στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό τυχόν ασυνήθιστα συμπτώματα. Αν ο ασθενής αναπτύξει σημεία λοίμωξης ή οι σφίξεις του υπερβούν τις 120/λεπτό ή αυξηθούν κατά 30/λεπτό ή η CRP αυξηθεί στο 50-100 mg/l ή η τροπονίνη αυξηθεί ήπια δεν χρειάζεται να διακόψουμε την κλοζαπίνη αλλά να αυξήσουμε την παρακολούθηση του ασθενούς με ημερήσιο κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο. Αν, όμως, η τροπονίνη ξεπεράσει τον διπλασιασμό του ανώτερου ορίου ή η CRP ξεπεράσει το 100 mg/l τότε συνίσταται διακοπή της κλοζαπίνης πραγματοποίηση υπερηχοκαρδιογραφήματος και συμβουλή καρδιολόγου (Ronaldson et al., 2011).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδεχομένως όχι τόσο θανατηφόρες αλλά δυνητικά επικίνδυνες είναι οι επιληπτικές κρίσεις, η δυσκοιλιότητα, η ταχυκαρδία και η σιελόρροια. Οι επιληπτικές κρίσεις συνήθως συμβαίνουν κατά τη γρήγορη τιτλοποίηση ή όταν η ημερήσια δόση υπερβεί το 600mg. Η επίπτωση της γενικευμένης τονικοκλονικής κρίσης τους πρώτους 6 μήνες ανέρχεται σε 1.3% (Young et al., 1998). Η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων κυμαίνεται από 1-3% σε χαμηλές δόσεις (100-300mg ημερησίως) και έως και 5% σε υψηλότερες δόσεις (600-900mg ημερησίως). Οι ασθενείς με ιστορικό κρίσεων ή παλαιά κρανιοεγκεφαλική κάκωση εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο ακόμα και με χαμηλές δόσεις (Young et al., 1998). Με τα παραπάνω δεδομένα συμφωνούν και ο Williams με τους συνεργάτες που δημοσίευσαν σχετικό άρθρο το 2014 (Williams & Park, 2014). Οι ερευνητές δίνουν μια επίπτωση της τάξης του 2.9% και αναφέρουν ότι το 33.8% των ασθενών που έκαναν μια γενικευμένη τονικοκλονική κρίση τους πρώτους 6 μήνες ξαναβίωσαν κρίση κάποια στιγμή με τη συνέχιση κλοζαπίνης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών θα μπορούσε να συνεχίσει τη θεραπεία μετά την ανάρρωση, αλλά γίνεται

σύσταση για προσωρινή διακοπή της κλοζαπίνης και επανέναρξη σε δόση μικρότερη κατά το ήμισυ (Williams & Park, 2014). Επίσης, θα πρέπει να διεξαχθεί νευρολογικός έλεγχος και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Ως αντιεπιληπτικός παράγοντας πιο ενδεδειγμένος είναι το βαλπροικό με την καρβαμαζεπίνη να αποφεύγεται λόγω της συσχέτισής της με ουδετεροπενία (Young et al., 1998). Από την άλλη μεριά ο Williams και οι συνεργάτες του αν και αποδέχονται το βαλπροικό ως το πιο ενδεδειγμένο αντιεπιληπτικό παράγοντα εγείρουν την ανησυχία για πιθανή ηπατοτοξικότητα, μυοκαρδίτιδα και ακοκκιοκυτταραιμία από τη συγχορήγηση (Williams & Park, 2014). Αναφορικά με την ταχυκαρδία αυτή επισυμβαίνει σε ποσοστό έως και 25% των ασθενών και έχει συσχετισθεί με την ταχεία τιτλοποίηση και τις αυξημένες δόσεις. Η αύξηση των σφίξεων είναι 10-15 ανά λεπτό και ανοχή αναπτύσσεται σε διάστημα 4-6 εβδομάδων. Ένας β-αποκλειστής όπως η προπρανολόλη είναι συχνά βοηθητικός (Young et al., 1998). Η σιελόρροια είναι μια ιδιαίτερα συχνή και κυρίως ενοχλητική ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί όμως να οδηγήσει σε διακοπή του φαρμάκου από τον ασθενή ή ακόμα και σε πνευμονία από εισρόφηση. Εμφανίζεται έως και στο 90% των ασθενών. Πιθανά σχετίζεται με δράση των μουσκαρινικών και αδρενεργικών υποδοχέων στους σιελογόνους αδένες (Stroup & Gray, 2018). Ως αντιμετώπιση αυτής της συχνής και ενοχλητικής ανεπιθύμητης ενέργειας έχουν προταθεί διάφορες παρεμβάσεις. Η αρχική πρέπει να είναι η εξατομίκευση της δόσης. Θα πρέπει το δοσολογικό σχήμα να μοιράζεται μέσα στην ημέρα με την τιτλοποίηση της δόσης να μένει στα κατώτερα αλλά επαρκή επίπεδα για κάθε ασθενή (Stroup & Gray, 2018). Επίσης, αρκετές φαρμακευτικές θεραπείες έχουν δοκιμασθεί με σαφή υπεροχή αυτή των τοπικών σκευασμάτων. Σε αυτές συγκαταλέγονται η χρήση αντιχολινεργικών οφθαλμολογικών φαρμάκων τα οποία χορηγούνται υπογλώσσια με το πιο αποτελεσματικό να είναι η ατροπίνη η οποία βέβαια λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής (περίπου 2 ώρες) μπορεί να χρειασθεί επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις εντός της νύχτας. Το ιπρατρόπιο έχει, επίσης, δοκιμασθεί με μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή όμως να μην αναδεικνύει την υπεροχή του (Stroup & Gray, 2018). Από την άλλη μεριά, αρκετά έχουν δοκιμασθεί, οι κεντρικώς δρώντες αντιχολινεργικοί παράγοντες. Δεν συστήνονται όμως ως πρώτη επιλογή λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να επιφέρουν με τη δυσκοιλιότητα να συγκαταλέγεται μεταξύ αυτών και να ανησυχεί ιδιαίτερα τους κλινικούς. Κάποιοι από αυτούς είναι η βενζοτροπίνη, η τριεξυφαινιδύλη και η πιρενζεπίνη. Η αμιτριπτυλίνη ένα τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό έχει δείξει

ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Από τους αδρενεργικούς παράγοντες έχει δοκιμασθεί η κλονιδίνη. Τέλος σε μικρές δοκιμές η σουλπιρίδη και η αμισουλπρίδη, δύο αντιψυχωτικοί παράγοντες, φαίνεται να βοηθούν (Stroup & Gray, 2018).

Κλείνοντας το κεφάλαιο των ανεπιθύμητων ενεργειών θα μιλήσουμε για τη δυσκοιλιότητα. Πιο συγκεκριμένα θα αναφερθούμε σε άρθρο του CNS Drugs το 2016 με την Susanna Every-Palmer και τους συνεργάτες της να παρουσιάζουν ένα πρωτόκολλο αντιμετώπισης της δυσκοιλιότητας από κλοζαπίνη (Palmer et al., 2016). Η επαγόμενη από κλοζαπίνη δυσκοιλιότητα, ήπια αλλά και σοβαρή, ανέρχεται σε ποσοστά 50-80% των ασθενών με σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή τον ειλεό και το τοξικό megacolon. Η θνητότητα αυτής της επιπλοκής είναι μεγαλύτερη αυτή της ακοκκιοκυτταραιμίας από κλοζαπίνη. Οι παραπάνω ερευνητές χρησιμοποίησαν ειδικές διασπώμενες κάψουλες και διενέργησαν ακτινογραφίες κοιλίας την τέταρτη και επί ενδείξεων την έβδομη ημέρα από τη λήψη της κάψουλας. Έπειτα την τέταρτη ημέρα οι ασθενείς αφού ερωτήθηκαν για τις γαστρεντερικές τους συνήθειες και αν αισθάνονται δυσκοίλιοι κλήθηκαν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο ROME III το οποίο αξιολογεί τη δυσκοιλιότητα. Σε αυτό το ερωτηματολόγιο ελέγχονται η υποκειμενική αίσθηση καταπόνησης του ασθενούς κατά την κένωση, ο αριθμός κενώσεων μέσα στην εβδομάδα, η αίσθηση ατελούς κένωσης, η ποιότητα των κοπράνων αν π.χ. είναι σκληρά ή με εξογκώματα (κοπρόλιθοι) και τέλος αν ο ασθενής κάνει χειρισμούς αποσυμφόρησης κατά την κένωση (π.χ. μάλαξη κοιλιάς). Με αυτό τον τρόπο οι ερευνητές προσπάθησαν να συγκρίνουν τους ασθενείς που νοσηλεύονται και βρίσκονται υπό αγωγή με κλοζαπίνη και δεν λαμβάνουν καθαρτικά με αυτούς που λαμβάνουν καθαρτικά σύμφωνα με το πρωτόκολλο Porirua (Palmer et al., 2016). Στα αποτελέσματα της μελέτης βρέθηκε ότι σε ασθενείς που δεν λάμβαναν καθαρτικά ο χρόνος διέλευσης των κοπράνων και συνεπώς της κένωσης τετραπλασιαζόταν του κανονικού ενώ γι' αυτούς που λάμβαναν καθαρτικά σύμφωνα με το πρωτόκολλο ο χρόνος ήταν διπλάσιος του κανονικού. Παρακάτω θα παραθέσω αναλυτικά το Porirua Protocol καθώς είναι ένα ιδιαίτερα εύκολο στη χρήση πρωτόκολλο που μπορεί να απαλλάξει τον ασθενή από τη σοβαρή δυσκοιλιότητα και τις επιπλοκές αυτής. Αν ο ασθενής αναπτύξει δυσκοιλιότητα (με την αξιολόγηση του ROME III ερωτηματολογίου) ξεκινά με 1-2 ταμπλέτες docusate&senna ανά ημέρα και παρακολούθηση των κενώσεων. Αν δεν αποδώσει αυτό το μέτρο σε 2 ημέρες μπορούμε να αυξήσουμε τη δόση με μια

ταμπλέτα κάθε δύο ημέρες μέχρι την ανώτερη δόση των 4 ταμπλετών ημερήσια. Αν εξακολουθεί η δυσκοιλιότητα πρέπει να γίνεται έλεγχος από γαστρεντερολόγο για πιθανή ύπαρξη κοπρόλιθων που μπορεί να οδηγήσουν σε αποφρακτικό ειλεό. Αν υπάρχει απόφραξη θα πρέπει να διακοπεί η αγωγή με docusate&senna και να παρέμβει γαστρεντερολόγος. Αν δεν υπάρχει απόφραξη αλλά συνεχίζει η δυσκοιλιότητα προσθέτουμε μακρογόλη 2 sachet/ημέρα. Σε περίπτωση που ο ασθενής αναπτύξει διάρροια, σε όποιο βήμα, διακόπτουμε σταδιακά τα καθαρτικά. Τέλος πάντα θα πρέπει να είμαστε σε επιφυλακή για να συμβουλευτούμε γαστρεντερολόγο αν ο ασθενής αναπτύξει ήπιο ή σοβαρό κοιλιακό άλγος, εμέτους, αιματηρές διάρροιες, απουσία ή μεγάλη αύξηση εντερικών ήχων, λευκοκυττάρωση, αιμοδυναμική αστάθεια ή άλλα σημεία σήψης (Palmer et al., 2016).

Βεβαίως, πρέπει να τονιστεί ότι παρά τις προαναφερθείσες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της κλοζαπίνης και τον υψηλό κίνδυνο αύξησης βάρους, μεταβολικού συνδρόμου και διαβήτη τύπου-2, οι ασθενείς που λαμβάνουν σταθερά κλοζαπίνη εμφανίζουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν άλλα αντιψυχωτικά και κατά συνέπεια έχουν καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης από αυτούς τους συνασθενείς τους (των οποίων ο κίνδυνος θνησιμότητας είναι κατά 2.5 φορές μεγαλύτερος από του γενικού πληθυσμού και το προσδόκιμο επιβίωσής τους 10-25 χρόνια μικρότερο) όπως διαπιστώνει πρόσφατη μεταανάλυση που περιέλαβε 24 μακροχρόνιες μελέτες. Η μείωση αυτή αποδίδεται από τους ερευνητές στην μείωση της ψυχοπαθολογίας που οδηγεί σε καλύτερη λειτουργικότητα, πιο υγιεινό τρόπο ζωής, καλύτερο κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο, αναζήτηση ιατρικής βοήθειας για ζητήματα που παρουσιάζονται, μείωση των αυτοκτονιών. Σημαντικό ρόλο πρέπει να παίζει και η συχνή ιατρική-όχι μόνο ψυχιατρική- και παρακλινική παρακολούθηση των ασθενών υπό κλοζαπίνη που αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόληψης και έγκαιρης αντιμετώπισης παθολογικών προβλημάτων υγείας (Vermeulen et al., 2019).

1.1.9 ΚΡΙΣΙΜΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΑΡΑΘΥΡΟ-CRITICAL WINDOW

Μία άλλη παράμετρος στη χρήση της κλοζαπίνης είναι το ποσοστό των ασθενών στους οποίους συνταγογραφείται καθώς και ο χρόνος έναρξης. Αναφορικά με το ποσοστό των ασθενών που θα έπρεπε να λαμβάνουν κλοζαπίνη έχει γίνει λόγος

παραπάνω. Στη συνέχεια θα δούμε τα ποσοστά συνταγογράφησης σε αρκετές χώρες (ΗΠΑ, Μεγάλη Βρετανία κ.α.). Πρώτα όμως ας αναφερθούμε στην αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης σε σχέση με το χρονικό διάστημα από την έναρξη της ψύχωσης ως την χορήγηση αυτής. Είναι γνωστό ότι η κλοζαπίνη αποτελεί το μόνο αντιψυχωτικό που είναι αποτελεσματικό στην ανθεκτική σχιζοφρένεια (Kane et al., 1998). Παρόλα αυτά δεν αξιοποιείται στο βαθμό που ενδεχομένως θα έπρεπε και όταν χρησιμοποιείται αυτό γίνεται με αρκετή καθυστέρηση (2-5 έτη από τη διάγνωση) (Yoshimura et al., 2017). Επίσης, η απάντηση στην κλοζαπίνη ως μονοθεραπεία δεν ξεπερνά το 70% δεδομένο που μπορεί να σχετίζεται με την καθυστερημένη έναρξή της (Porcelli et al., 2012; Sommer et al., 2012). Με γνώμονα τα παραπάνω σε συνδυασμό με μια έρευνα του Ucock και το συνεργατών του το 2015, η οποία ανέδειξε μειωμένη αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης στους ασθενείς που χορηγήθηκε καθυστερημένα, ο Yoshimura και οι συνεργάτες του διενέργησαν μια αναδρομική μελέτη στην οποία έγινε προσπάθεια συσχέτισης του χρόνου χορήγησης κλοζαπίνης με την αποτελεσματικότητά αυτής. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δημοσιεύτηκαν στο Psychiatry Research το 2017 (Yoshimura et al., 2017). Η έρευνα αυτή ήταν αναδρομική με συλλογή δεδομένων από ιατρικούς φακέλους 105 Ιαπώνων ασθενών με διάγνωση ανθεκτικής σχιζοφρένειας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην ανάγνωση των αποτελεσμάτων προκαλεί το ότι η καθυστερημένη έναρξη κλοζαπίνης αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα στη θεραπεία της ανθεκτικής σχιζοφρένειας αντίστοιχο με το διάστημα αθεράπευτης ψύχωσης στο Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο. Μάλιστα ο Yoshimura χρησιμοποιεί τον όρο critical treatment window για να περιγράψει το χρονικό “παράθυρο” για τη βέλτιστη θεραπευτική απάντηση στην κλοζαπίνη, το οποίο βρίσκει ότι είναι μικρότερο των 2.8 ετών και το αντιστοιχεί με την κρίσιμη περίοδο στο πρώτο επεισόδιο ψύχωσης (Yoshimura et al., 2017). Σε συνέχεια του προηγούμενου άρθρου οι Parita Shah και συνεργάτες της ερευνούν το αποτύπωμα που έχει η καθυστέρηση στην έναρξη της κλοζαπίνης στους ασθενείς με ανθεκτική σχιζοφρένεια. Τα αποτελέσματα του άρθρου δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό Psychiatry Research το 2018 (Shah et al., 2018). Στην εισαγωγή του άρθρου τονίζουν τη γενική γνώμη κλινικών και ερευνητών αναφορικά με την έναρξη κλοζαπίνης, η οποία είναι ότι η καθυστέρηση αυτής σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα (Shah et al., 2018). Μεταanalύσεις και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν αποδείξει την υπεροχή της κλοζαπίνης έναντι άλλων αντιψυχωτικών στην ανθεκτική μορφή σχιζοφρένειας σε σημεία όπως τη βελτίωση της γενικής

ψυχοπαθολογίας, τη μείωση των νοσηλειών την επιθετική ή αυτοκτονική συμπεριφορά και τη βελτίωση των εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η λήψη αντιψυχωτικών (Shah et al.,2018). Οι ακριβείς επιπτώσεις της καθυστέρησης αυτής δεν έχουν ερευνηθεί και αποτυπωθεί πλήρως. Η Parita Shah με τους συνεργάτες της για τη συγγραφή αυτού του άρθρου έκαναν μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση σε δημοσιευμένα άρθρα από το 1960 έως το 2017 τα οποία περιλάμβαναν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, συγχρονικές και διαχρονικές μελέτες, ανασκοπήσεις και παρουσιάσεις περιστατικών όπου περιγραφόταν τα αποτελέσματα της κλοζαπίνης σχετιζόμενα με το χρόνο (ή την καθυστέρηση) έναρξής της. Μετά από τη χρήση κριτηρίων αποκλεισμού της μελέτης οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες μαζί με πολλά ακόμη άρθρα αποκλείστηκαν. Στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης βρέθηκε πως η χορήγηση κλοζαπίνης σε πολλές χώρες γίνεται με καθυστέρηση 2 έως 5 ετών μετά τη διάγνωση της ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας ενώ η χρήση της ακολουθεί την αποτυχία τεσσάρων ή και περισσότερων αντιψυχωτικών (Parita Shah et al.,2018). Επίσης, η καθυστερημένη έναρξη κλοζαπίνης σχετίστηκε με πιο πτωχή κλινική απάντηση. Τέλος, ο μόνος από τους παράγοντες που μπόρεσε να συσχετισθεί με την καθυστέρηση στην κλοζαπίνη είναι η ηλικία, το γεγονός δηλαδή ότι σε μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς η κλοζαπίνη χορηγείται με μεγαλύτερη καθυστέρηση (Shah et al.,2018).

Η Thien και οι συνεργάτες της δημοσίευσαν το 2018 στο Schizophrenia Research ένα ενδιαφέρον άρθρο για τη χρήση της κλοζαπίνης στην Αυστραλία. Αρχικά γίνεται αναφορά σε πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη στη χώρα για την ανεύρεση του επιπολασμού των ψυχωτικών διαταραχών ο οποίος είναι 0.5% για τις ηλικίες 18-24 (Thien et al.,2018). Επίσης, παρουσιάζονται συνοπτικά κάποια από τα ποσοστά συνταγογράφησης κλοζαπίνης παγκοσμίως. Πιο αναλυτικά αναφέρουν ότι στις ΗΠΑ το ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν κλοζαπίνη είναι 2-3%,στον Καναδά 7%, στο Ηνωμένο Βασίλειο μόνο το 14-50% των ασθενών που είναι κατάλληλοι για κλοζαπίνη τελικά τη λαμβάνουν και στην Αυστραλία 1 στους 4 ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια τελικά θα ξεκινήσει κλοζαπίνη και αυτή με καθυστέρηση που ανέρχεται περί τα 5 έτη (Thien et al.,2018). Θυμίζω σε αυτό το σημείο ότι το ποσοστό των ασθενών που θα έπρεπε να βρίσκονται σε θεραπεία με κλοζαπίνη κυμαίνεται από το 16-30% των ασθενών με σχιζοφρένεια (ανάλογα και τη μελέτη) καθώς αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν πετύχει πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων.

Στη συνέχεια αναφέρονται στους στόχους της μελέτης οι οποίοι είναι οι παρακάτω :

- 1) Η ανεύρεση του ποσοστού των ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο που θα ήταν κατάλληλοι για έναρξη κλοζαπίνης καθώς και 2) αυτούς που είναι σε κλοζαπίνη
- 3) το μέσο χρόνο έναρξης κλοζαπίνης και την αιτία πιθανών καθυστερήσεων 4) τον αριθμό των αντιψυχωτικών που έχουν χρησιμοποιηθεί πριν την κλοζαπίνη 5) τις ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε πιθανή διακοπή της καθώς και 6) την αποτελεσματικότητα συγκρίνοντας τους ασθενείς που έλαβαν κλοζαπίνη σε σχέση με αυτούς που ήταν κατάλληλοι αλλά αντιμετωπίστηκαν με άλλο αντιψυχωτικό (Thien et al.,2018).

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν ασθενείς των Υπηρεσιών Πρώιμης και Έγκαιρης Παρέμβασης στην Ψύχωση του Orygen Youth Health Service της Μελβούρνης. Οι ηλικίες των ασθενών ήταν από 15 έως 24 έτη όπως ορίζει το καταστατικό των παραπάνω υπηρεσιών (Thien et al.,2018). Η μελέτη ήταν αναδρομική με αναζήτηση στα ιατρικά αρχεία ασθενών από τον Ιανουάριο του 2011 έως το Δεκέμβριο του 2013. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης διαφέρουν αρκετά από τη διεθνή βιβλιογραφία και παρατίθενται παρακάτω. Σε αντιδιαστολή με το ποσοστό ασθενών που θα έπρεπε να λαμβάνουν κλοζαπίνη (16-30% όπως περιγράφεται και πιο πάνω) σε αυτή την μελέτη κατάλληλοι βρέθηκαν οι 51 από τους 544 ασθενείς, δηλαδή το 9.4%. Από αυτούς οι 30 (58.8%) έλαβαν κλοζαπίνη ενώ στο 24.4% αυτών διεκόπη η αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως από το καρδιαγγειακό σύστημα) ή μη συμμόρφωσης. Ο μέσος χρόνος για έναρξη κλοζαπίνης ήταν λίγο πάνω από ένα έτος (383.3 ημέρες) με την μέση θεωρητική καθυστέρηση να ανέρχεται στις 44 περίπου εβδομάδες. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που τέθηκαν σε κλοζαπίνη είχαν δοκιμάσει άνω των δύο αντιψυχωτικών αγωγών (Thien et al.,2018). Συγκρίνοντας τους ασθενείς σε κλοζαπίνη με αυτούς που ήταν κατάλληλοι αλλά δεν έλαβαν ανιχνεύτηκαν μικρές διαφορές στη θετική συμπτωματολογία που δεν ήταν όμως στατιστικά σημαντικές με το επίπεδο λειτουργικότητας να είναι παραπλήσιο στις δύο ομάδες. Η ύπαρξη μιας τόσο οργανωμένης υπηρεσίας για την έγκαιρη παρέμβαση στην ψύχωση ενδεχομένως να σχετίζεται με την ταχύτερη έναρξη κλοζαπίνης καθώς και τη χρήση λιγότερων αντιψυχωτικών πριν την κλοζαπίνη, άποψη την οποία εκφράζουν και οι συγγραφείς στην συζήτηση αυτού του άρθρου (Thien et al.,2018) .

1.1.10 ΜΕΤΡΗΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ/ΝΟΡΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

Η Κλοζαπίνη μεταβολίζεται κυρίως με N-απομεθυλίωση, N-οξειδωση και αρωματική υδροξυλίωση. Τα ισόενζυμα CYP1A2 και CYP3A4 του κυτοχρώματος CYP450 εμπλέκονται κυρίως στο μεταβολισμό της (Ellison et al., 2015). Η κλοζαπίνη έχει δύο κύριους μεταβολίτες, τη φαρμακολογικά δραστική νορκλοζαπίνη και το μη δραστικό N-οξειδίο (Dain et al., 1997). Η νορκλοζαπίνη έχει παρόμοιες, αλλά όχι ίδιες, φαρμακολογικές ιδιότητες με την κλοζαπίνη. Είναι μερικός αγωνιστής D2/D3, ενώ η κλοζαπίνη είναι αντίστροφος αγωνιστής/ανταγωνιστής D2/D3, και συμβάλλει με τον τρόπο αυτό στην χαμηλή συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και στη βελτίωση των γνωσιακών συμπτωμάτων (Toth et al., 2017; Lameh et al., 2007).

Ο λόγος των συγκεντρώσεων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης μπορεί να παράσχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με το μεταβολισμό της κλοζαπίνης. Εξαιτίας του γεγονότος ότι η νορκλοζαπίνη έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την κλοζαπίνη, λόγος των συγκεντρώσεων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης <0.5 σημαίνει πτωχή τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής κατά το προηγηθέν 24ωρο ή ταχύ μεταβολισμό της κλοζαπίνης ενώ λόγος των συγκεντρώσεων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης μεγαλύτερος από 3 σημαίνει κορεσμό του μεταβολισμού της κλοζαπίνης ή αναστολή του μεταβολισμού της λόγω συγχορηγούμενων φαρμάκων (Couchman et al., 2010). Αυξημένες συγκεντρώσεις νορκλοζαπίνης σε σχέση με τις συγκεντρώσεις της κλοζαπίνης σχετίζονται συνήθως με αύξηση του σωματικού βάρους, του BMI, διαταραχές μεταβολικών παραμέτρων, όπως αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων και γλυκόζης νηστείας (Lu et al., 2004).

Οι συγκεντρώσεις της κλοζαπίνης στο πλάσμα φαίνεται ότι συσχετίζονται καλύτερα με την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία, παρά οι χορηγούμενη δόση της (Toth et al., 2017). Συγκεντρώσεις κλοζαπίνης στο πλάσμα κάτω από 250ng/ml συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ενώ συγκεντρώσεις πάνω από 750ng/ml με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (Ulrich et al., 2003). Παραταύτα, εξαιτίας του σύνθετου μεταβολισμού της, οι συγκεντρώσεις της κλοζαπίνης στο πλάσμα για μια συγκεκριμένη δόση φαίνεται να ποικίλουν σημαντικά. Ασθενείς που λαμβάνουν την ίδια ημερήσια δόση κλοζαπίνης έχουν 7 έως 45 φορές διαφορές μεταξύ τους ως προς τα επίπεδα στο πλάσμα (Potkin et al., 1994;

Olesen et al., 1995). Παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της κλοζαπίνης στο πλάσμα είναι μεταξύ άλλων το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα, ο καφές, το BMI, γενετικοί παράγοντες και συγχορηγούμενα φάρμακα (Anderson et al., 2015; Mayerova et al., 2018). Πέρα από τους προαναφερθέντες λόγους, η παρακολούθηση των επιπέδων κλοζαπίνης στο πλάσμα είναι απολύτως ενδεδειγμένη ώστε να ελέγξουμε την τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής, να μεγιστοποιήσουμε το θεραπευτικό όφελος, να αποφύγουμε τις υποτροπές αλλά και τις τοξικώσεις (Hiemke et al., 2011; Remington et al., 2013).

1.2.1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Η φλεγμονή αποτελεί αναγκαία απάντηση απέναντι σε λοίμωξη, καταστροφή ιστού ή βλαπτικούς εν γένει παράγοντες για τον οργανισμό. Πέρα από τον προστατευτικό της ρόλο, μπορεί να έχει βλαπτικές επιδράσεις, όπως στην περίπτωση των αυτοάνοσων παθήσεων. Ακριβώς εξαιτίας της δυνητικά βλαπτικής της επίδρασης, η δράση της φλεγμονής πρέπει να είναι ειδική, ταχεία και αυτοπεριοριζόμενη. Αυτός ο διπλός ρόλος της φλεγμονής παρατηρείται και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), όπου μπορεί να δράσει νευροπροστατευτικά ή νευροτοξικά. Η δράση της εξαρτάται από διαντιδράσεις με περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες. Οι αρνητικές δράσεις της φλεγμονής εξαρτώνται επίσης από το εάν είναι οξεία ή χρόνια. Η οξεία φλεγμονή του ΚΝΣ μπορεί να αποβεί θανατηφόρος ενώ η χρόνια να έχει αρνητικές συνέπειες για μήνες, χρόνια ή και για όλη τη διάρκεια της ζωής. Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν την οξεία και χρόνια φλεγμονή στο ΚΝΣ φαίνεται να είναι διαφορετικοί. Στην οξεία φάση μακροφάγα Β και Τ λεμφοκύτταρα εισέρχονται στο ΚΝΣ, ενώ η ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων είναι το βασικό χαρακτηριστικό της χρόνιας φλεγμονής του ΚΝΣ (Müller., 2018).

Οι ανοσολογικές αντιδράσεις διαχωρίζονται σε συγγενείς και επίκτητες. Οι συγγενείς ανοσιακές απαντήσεις υποστηρίζονται από ιστιοκύτταρα, φαγοκύτταρα, φυσικά κύτταρα φονείς και μικρογλοία και αποσκοπούν στην ταχεία απομάκρυνση του παθογόνου με μη ειδικό τρόπο και την έναρξη της προσαρμοστικής ανοσίας διεγείροντας ειδικά ως προς το αντιγόνο Β και Τ λεμφοκύτταρα. Η προσαρμοστική ανοσία αναγνωρίζει και θυμάται παθογόνα. Τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσαρμοστική ανοσιακή απάντηση, μετά την ωρίμανσή του

σε βοηθητικά I και βοηθητικά II T-κύτταρα, ως απάντηση σε ειδικούς τύπους κυτταροκινών (κυτοκινών). Τα βοηθητικά T-1 κύτταρα συμμετέχουν στην κυτταρική ανοσία καταστρέφοντας ενδοκυττάρια βακτήρια και ιούς ενώ παίζουν ρόλο και σε αυτοάνοσες παθήσεις όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Τα T-II βοηθητικά κύτταρα παίρνουν μέρος σε αλλεργικές αντιδράσεις και στη χημική ανοσία (Na et al., 2014).

Ανάλογα με την κυτταρική τους προέλευση, οι κυτοκίνες διακρίνονται σε τύπου 1 που παράγονται από τα CD4 T-βοηθητικά 1 λεμφοκύτταρα (Th cells) και περιλαμβάνουν τις ιντερλευκίνες (IL) IL-2, IL-12, την ιντερφερόνη-γ (INF-γ) και τον Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α), και σε τύπου 2 κυτοκίνες που παράγονται από τα CD4 T-2 βοηθητικά κύτταρα (Th2 cells), όπως οι ιντερλευκίνες 4, 5,6,10 και 13 (Liu et al., 2021).

Οι κυτοκίνες είναι σηματοδοτικές πρωτεΐνες που παίρνουν μέρος στις ανοσολογικές αντιδράσεις (Dawidowski et al., 2021). Η ομάδα τους περιλαμβάνει τις ιντερλευκίνες (1-40), τις ιντερφερόνες, τους Tumor Necrosis Factors, τους Transforming Growth Factors και τους Colony Stimulating Factors (CSF) (Liu et al., 2021). Υποδοχείς των κυτοκινών έχουν βρεθεί στο ΚΝΣ για πολλές κυτοκίνες, μεταξύ αυτών από τους καλύτερα μελετημένους είναι αυτοί των ιντερλευκινών 1, 6, 10 και του TNF (Conti et al., 2008).

Υποδοχείς των κυτοκινών υπάρχουν και σε διαλυτή μορφή, μπορούν να αναστείλουν (Soluble IL-2Receptor, s IL-2R) ή να ενισχύσουν (s IL-6R) τη δράση των αντίστοιχων κυτοκινών. Υπάρχουν επίσης αναστολείς των υποδοχέων των κυτοκινών που τις ανταγωνίζονται για την κατάληψη των υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης (IL-1 Receptor Antagonist, IL-1RA) (Goldsmith et al., 2016). Σε σχέση με το ρόλο τους οι κυτοκίνες διακρίνονται σε προ- και αντι-φλεγμονώδεις. Στις πρώτες, στις οποίες περιλαμβάνονται οι IL-6, IL-8, IL-12, IL-1β, TNF-α και οι ιντερφερόνες προάγουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και διεγείρουν τα ανοσιακά κύτταρα. Οι αντιφλεγμονώδεις, μεταξύ των οποίων είναι οι IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, IL-1RA και οTGF-β αναστέλλουν τη φλεγμονή και καταστέλλουν τη δράση των ανοσιακών κυττάρων. Μια κυτοκίνη μπορεί να εκκρίνεται από διαφορετικά είδη κυττάρων και να έχει άλλοτε προ και άλλοτε αντι-φλεγμονώδεις δράσεις, όπως η IL-6. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες συμβάλλουν στην έναρξη και την επέκταση της

φλεγμονής ενώ οι αντιφλεγμονώδεις στον περιορισμό της φλεγμονής και την ύφεση της οξείας φάσης μιας αυτοάνοσης διαταραχής (Liu et al., 2021).

Η IL-4 παράγεται από ενεργοποιημένα Th2 κύτταρα, από κύτταρα φυσικούς φονείς ιστοκύτταρα και βασεόφιλα. Προάγει τη διαφοροποίηση των Th σε Th2 λεμφοκύτταρα και αυξάνει την κυτταροτοξικότητά τους (Akdis et al., 2016). Επηρεάζει τα μακροφάγα και τα νευρογλοιακά κύτταρα, ασκώντας πιθανώς νευροπροστατευτική δράση και μειώνοντας την δυνατότητά τους να προκαλούν οξειδωτικό στρες (Liu et al., 2020). Θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης IL-4 και της βαρύτητας των αρνητικών συμπτωμάτων έχει διαπιστωθεί τουλάχιστον σε μία μελέτη. Μειωμένες τιμές IL-4 ανευρίσκονται σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου άνευ θεραπείας στη μετανάλυση του Goldsmith et al. (2016) ενώ σε τρεις άλλες μεταanalύσεις δεν ανευρίσκεται στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών της στην ίδια ομάδα ασθενών σε σχέση με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (Dawidowski et al., 2021).

Ο TGF-β είναι αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη που παράγεται από μακροφάγα, ουδετερόφιλα αιμοπετάλια και λεμφοκύτταρα. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των B, T λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων. Αυξάνει όμως τα T-ρυθμιστικά και τα Th 17 λεμφοκύτταρα και μειώνει την έκκριση πολλών κυτοκινών (Akdis et al., 2016). Αυξημένες συγκεντρώσεις του TGF-β έχουν βρεθεί σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, άνευ θεραπείας και σε ασθενείς με χρόνια νόσο σε υποτροπή. Φαίνεται να συσχετίζονται οι συγκεντρώσεις του θετικά με τη βαρύτητα των αρνητικών συμπτωμάτων και τη γενική ψυχοπαθολογία (Dawidowski et al., 2021). Μετά την αντιψυχωτική θεραπεία σε μια μετανάλυση διαπιστώνεται μείωση των συγκεντρώσεων του TGF-β στο περιφερικό αίμα (Miller et al., 2011), ενώ στη μετανάλυση του Romeo et al, που περιελήφθησαν μόνο χρόνιοι ασθενείς σε υποτροπή δεν ανευρίσκεται στατιστικά σημαντική μεταβολή των συγκεντρώσεων μετά την αντιψυχωτική θεραπεία (Romeo et al., 2018).

Η INF-γ παράγεται από τα T λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς και ενεργοποιείται μέσω της δράσης άλλων κυτοκινών, όπως οι ιντερλευκίνες 2,12, 18 και 21. Η INF-γ ενεργοποιεί την αντι-ικκή απάντηση και ενεργοποιεί τα μακροφάγα αυξάνοντας την κυτταροτοξικότητά τους. Επάγει την έκλυση των IL-6, IL-15 και του TNF-α. Τα ευρήματα των σχετικών μεταanalύσεων, σε ότι αφορά τις τιμές της INF-γ

σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου παραμένουν αντιφατικά, με κάποιες μελέτες να δείχνουν αυξημένες και κάποιες παρόμοιες τιμές με τις ομάδες ελέγχου. Επίσης σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση σχιζοφρένειας, οι τιμές της INF- γ ήταν παρόμοιες με αυτές των ομάδων ελέγχου (Dawidowski et al., 2021).

Η IL-6 είναι μια από τις πιο σημαντικές αλλά και τις καλύτερα μελετημένες ιντερλευκίνες. Αυξάνει την σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσης. Η σύνδεσή της με τον διαλυτό υποδοχέα της αυξάνει ακόμη περισσότερο τη βιολογική της δράση. Στις περισσότερες μετανalύσεις οι τιμές της φαίνεται να είναι αυξημένες σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο και να μειώνονται μετά τη θεραπεία με αντιψυχωτικά. Αντιθέτως, σε ασθενείς ανθεκτικούς στη θεραπεία, οι τιμές της IL-6 παραμένουν αμετάβλητες. Η θεραπεία με αντιψυχωτικά οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων του διαλυτού υποδοχέα της στους χρόνιους ασθενείς σε υποτροπή, αλλά όχι στους ασθενείς πρώτου επεισοδίου ή στους ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς με σχιζοφρένεια (Dawidowski et al., 2021).

Οι αδιποκίνες παράγονται κατά κύριο λόγο από το λιπώδη ιστό και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποθήκευση ενέργειας ενώ έχουν παράλληλα ενδοκρινικές και ανοσολογικές δράσεις. Ιδιαίτερα, η λεπτίνη, αδιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη θεωρείται ότι εμπλέκονται στην ενεργειακή ομοιόσταση του οργανισμού, στην ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης αλλά και σε ανοσιακές απαντήσεις (Ouchi et al., 2011).

Ειδικότερα, η λεπτίνη έχει προφλεγμονώδεις δράσεις, ενεργοποιεί την παραγωγή του TNF- α και της IL-6 από τα μονοκύτταρα, κινητοποιεί τα T-λεμφοκύτταρα και προκαλεί αντιδράσεις Th-1, επάγοντας την παραγωγή INF- γ και IL-2 και καταστέλλοντας την έκκριση IL-4 (Ouchi et al., 2011), ενώ ο TNF- α και η IL-1 β επάγουν την έκφραση του m RNA της λεπτίνης (Iikouni et al., 2008). Στα κύτταρα της μικρογλοίας η λεπτίνη επάγει την παραγωγή IL-6 και IL-1 β (Tang et al., 2007; Pinteaux et al., 2007).

Υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης συσχετίζονται θετικά με το μέγεθος του λιπώδους ιστού σε παχύσαρκα άτομα χωρίς την αναμενόμενη μείωση της όρεξης, γεγονός που σημαίνει ότι τα άτομα αυτά ανέπτυξαν αντίσταση στη λεπτίνη (Friedman et al., 1998). Η λεπτίνη φαίνεται επίσης να εμπλέκεται στην ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση και στην πλαστικότητα του εγκεφάλου (Carvalho et al., 2014) ασκεί δε νευροπροστατευτική επίδραση σε δομές του εγκεφάλου όπως ο φλοιός, ο

ιπόκαμπος, τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα (Tang et al., 2008). Παίρνει, επίσης, μέρος στη νευρογένεση κυττάρων του ιπόκαμπου σε ενήλικες επίμυες. Η χορήγηση εξωγενούς λεπτίνης σε άτομα με συγγενή έλλειψή της αυξάνει την πυκνότητα των κυττάρων της φαιάς ουσίας στην πρόσθια έλικα του προσαγωγίου, στο κάτω βρεγματικό λόβιο και την παρεγκεφαλίδα (Matochik et al., 2005) και προκαλεί ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού (Baicy et al., 2007).

Η αδιπονεκτίνη έχει κυρίως αντιφλεγμονώδη δράση και παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από αδιποκύτταρα (Chen et al., 2018). Φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση έναντι της εκδήλωσης σακχαρώδους διαβήτη τύπου-2, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου-2 και μεταβολικό σύνδρομο (Chen et al., 2011). Η αδιπονεκτίνη επάγει την αύξηση των β-κυττάρων του παγκρέατος, την έκκριση ινσουλίνης και την οξείδωση των λιπαρών οξέων (Rao et al., 2012; Ya & Scherer, 2013).

Η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, μεταξύ αυτών του TNF- α , και αυξάνει την έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως της IL-10. Στον ιπόκαμπο, η αδιπονεκτίνη συμμετέχει σε μεταβολές της συναπτικής λειτουργίας μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα της AdipoR2 ενώ η γονιδιακή έκφραση του ίδιου υποδοχέα και οι συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης του έχουν βρεθεί ελαττωμένες σε ιστολογικά παρασκευάσματα ατόμων με σχιζοφρένεια (Sircar & Belbin 2021). Οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης αυξάνονται σε χρόνιες αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις νόσους και οι αυξήσεις αυτές φαίνεται να οφείλονται σε αντισταθμιστικούς μηχανισμούς (Ouchi et al., 2011).

Η ρεζιστίνη παράγεται από μονοκύτταρα και μακροφάγα, έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες, επάγει την έκκριση TNF- α και IL-6 από τα μονοκύτταρα ενώ μειώνει την αντιφλεγμονώδη δράση της αδιπονεκτίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Προφλεγμονώδεις κυττοκίνες όπως η 1, 6 και ο TNF- α επάγουν τη μεταγραφή του γονιδίου της ρεζιστίνης. Η ρεζιστίνη προκαλεί ινσουλινοαντίσταση στους επίμυες, ενώ κάτι αντίστοιχο δεν έχει αποδειχθεί μέχρι στιγμής στον άνθρωπο (Ouchi et al., 2011).

Οι χεμοκίνες αποτελούν μια υποομάδα κυτοκινών των οποίων ο κύριος ρόλος είναι η προσέλκυση ανοσιακών κυττάρων στο σημείο της φλεγμονής (Frydecka et al., 2018).

Επίσης, είναι σημαντικές στο νευρωνικό κλάδεμα (pruning) και στη νευρογένεση. Η monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1, CCL2) παράγεται κυρίως από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-4, INF- γ , TNF- α). Η σύνδεσή της με τον υποδοχέα CC2 ενεργοποιεί ενδοκυττάρια μονοπάτια που καταλήγουν στη συγκέντρωση μονοκυττάρων στο πεδίο της φλεγμονής. Είναι επίσης σημαντική η συμβολή της στη διαφοροποίηση των T-βοηθητικών κυττάρων σε Th1 ή Th2 κύτταρα (Bianconi et al., 2018).

Η μακροφαγική φλεγμονώδης πρωτεΐνη (Macrophage Inflammatory Protein 1 β -MIP-1 β , CCL4) επάγει τη μετανάστευση λεμφοκυττάρων και η εοταξίνη (eotaxin, CCL1) σχετίζεται κυρίως με τα εοσινόφιλα (Dawidowski et al., 2021). Η Frydecka et al. αναφέρουν αυξημένες συγκεντρώσεις MPC-1 σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου και αυξημένες τις συγκεντρώσεις των MCP και Eotaxin σε ασθενείς με χρόνια νόσο σε υποτροπή. Αυξημένες τιμές της MCP-1 ανευρίσκονται επίσης σε άτομα υψηλού κινδύνου για ψύχωση.

Η υπόνοια ότι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων είχε τεθεί ήδη όταν στον απόηχο της ισπανικής γρίπης ακολούθησαν αναφορές για ασθενείς που εμφάνισαν post-influenza psychoses (Benros & Mortensen, 2015). Τη δεκαετία του 1980 είχε διατυπωθεί η υπόθεση ότι ιογενείς λοιμώξεις από ιούς με νευροτρόπο δράση σε εγκύους αύξαναν τον κίνδυνο των εμβρύων να προσβληθούν από σχιζοφρένεια στη διάρκεια της ζωής τους (Maurizi et al., 1984). Παιδιά που γεννιούνται άνοιξη/καλοκαίρι βρέθηκε να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης από σχιζοφρένεια και αυτό αποδόθηκε σε πιθανή λοίμωξη από νευροτρόπους ιούς της γρίπης που προσέβαλλαν τις μέλλουσες μητέρες κατά τους φθινοπωρινούς/ χειμερινούς μήνες (Meyer., 2011). Πέρα από ιούς της γρίπης, αρκετοί λοιμογόνοι παράγοντες έχουν εμπλακεί στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας. Σε σχετική μετανάλυση, αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της σχιζοφρένειας και λοίμωξης από τοξόπλασμα gondii, τον ιό Borna, τον ιό του έρπητα 2 το Chlamydomphila psittaci και την Chlamydomphila της πνευμονίας (Arias et al., 2012). Η λοίμωξη από τοξόπλασμα gondii είναι αυτή που συσχετίζεται με τη σχιζοφρένεια στις περισσότερες έρευνες, με την έρευνα των Pedersen et al. (2011) να συσχετίζει τον κίνδυνο σχιζοφρένειας ανάλογα με το πόσο υψηλός είναι τίτλος αντισωμάτων έναντι του τοξοπλάσματος. Η μετανάλυση του Zhang et al. (2018) δείχνει ότι αυξημένες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών παραγόντων

κατά την κύηση (συγκεκριμένα της IL-8, της IL-10 και της CRP) και άρα έκθεσης του κυήματος σε αυτούς, προδιαθέτουν στην εμφάνιση σχιζοφρένειας, ενδεχόμενα λόγω πρόκλησης μορφολογικών ανωμαλιών στον εγκέφαλο που τον καθιστούν ευάλωτο στην ανάπτυξη ψυχωτικών συμπτωμάτων. Ανοσοτροποποιητικώς δρώντα φάρμακα όπως η κορτιζόνη και οι ιντερφερόνες είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσουν ψυχωτικά επεισόδια (Bozikas et al., 2001; Lesco et al., 2021).

1.2.2 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ, ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένη επίπτωση αυτοάνοσων διαταραχών και λοιμώξεων σε άτομα με σχιζοφρένεια. Αυτοάνοσες διαταραχές που συνοδεύονται από παραγωγή αντισωμάτων που προσβάλλουν το ΚΝΣ και λοιμώξεις που απαιτούν νοσηλεία για την αντιμετώπισή τους είναι ακόμη πιο έντονα σχετιζόμενες με τη σχιζοφρένεια. Η συσχέτιση βαίνει και αντιστρόφως, καθώς φαίνεται ότι άτομα που νοσούν ήδη από σχιζοφρένεια έχουν αυξημένη επίπτωση αυτοάνοσων νοσημάτων και λοιμώξεων (Benros et al., 2015). Σε μεγάλη δανέζικη επιδημιολογική μελέτη ο κίνδυνος εμφάνισης σχιζοφρένειας σε άτομα με διάγνωση αυτοάνοσης νόσου στα ίδια ή σε μέλη της οικογένειάς τους ανέρχεται στο 45% (Eaton et al., 2006). Μάλιστα σε άτομα εμφάνιζαν ταυτόχρονα κάποιο αυτοάνοσο νόσημα και λοίμωξη, ο κίνδυνος εμφάνισης σχιζοφρένειας αύξανε ακόμη περισσότερο, χωρίς η αύξηση να αποδίδεται σε κάποιο συγκεκριμένο παθογόνο. Άτομα με σχιζοφρένεια έχουν 53% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κάποιο αυτοάνοσο νόσημα (Benros et al., 2011), με τον κίνδυνο να αυξάνεται κατά 90%, αν περιοριστούμε στα αυτοάνοσα νοσήματα με προσβολή του ΚΝΣ (Benros et al., 2014). Σε μια επίσης δανέζικη έρευνα το οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσης ηπατίτιδας, διαβήτη τύπου-1, συνδρόμου Sjögren, πολλαπλής σκλήρυνσης, ψωρίασης, δερματομυοσίτιδας, συστηματικού ερυθρεματοειδούς λύκου έχουν συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση σχιζοφρένειας (Eaton et al., 2010). Ψυχωτικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν στα πλαίσια προσβολής του ΚΝΣ από συστηματικό ερυθρεματοειδή λύκο, πολλαπλή σκλήρυνση, σαρκοείδωση, νόσο του Burger (Al-Diwani et al., 2017).

Λοιμώξεις της μέλλουσας μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης θεωρείται ότι αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο στο κύημα για εμφάνιση σχιζοφρένειας και ο κίνδυνος παραμένει υψηλός ακόμη και όταν εξαιρεθούν οι περιπτώσεις με κληρονομικό ιστορικό σχιζοφρένειας, σύμφωνα με τη μελέτη του Nielsen et al.

(2013) στην οποία συμμετείχαν 3,700 και πλέον άτομα με σχιζοφρένεια. Δεν υπήρχε όμως, σύμφωνα με τη μελέτη, στατιστικά σημαντική διαφορά αν οι λοιμώξεις συνέβαιναν κατά τη διάρκεια της κήσης ή εκτός αυτής, ή αφορούσαν τον μέλλοντα πατέρα και όχι τη μητέρα (Nielsen et al., 2013). Τα δεδομένα συγκλίνουν στην άποψη ότι το ιστορικό λοιμώξεων στην οικογένεια των ατόμων που αναπτύσσουν σχιζοφρένεια δείχνουν περισσότερο μια γενετική ευαλωτότητα για εμφάνιση λοιμώξεων στις οικογένειες αυτές, εύρημα που επιβεβαιώνεται και για τα άτομα με σχιζοφρένεια, όπως αναφέραμε. Επιγενετικές αλλοιώσεις που προκύπτουν μετά από έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες μπορεί επίσης να επηρεάσουν δυσμενώς το ανοσοποιητικό σύστημα και να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας. Το ψυχολογικό στρες μπορεί να καταστήσει το ανοσοποιητικό σύστημα πιο ευάλωτο στην εμφάνιση λοιμώξεων και η σχιζοφρένεια συνοδεύεται από πολύ έντονο άγχος. Θα μπορούσε επομένως η ανοσολογική διαταραχή να μη σχετίζεται αιτιολογικά με τη νόσο, αλλά να συνδέεται με ένα σύμπτωμά της. Ο αντίλογος εδώ είναι ότι δεν συσχετίζονται όλες οι αυτοάνοσες παθήσεις ή οι λοιμώξεις με την εμφάνιση της σχιζοφρένειας, αλλά κάποιες μόνο από αυτές (Benros & Mortensen, 2015).

1.2..3 ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ, ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ.

Πολλές μελέτες αναφέρουν αυξημένα επίπεδα ιντερλευκινών στο περιφερικό αίμα ασθενών με σχιζοφρένεια. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν αυτές που περιλαμβάνουν ασθενείς πρώτου επεισοδίου, που δεν έχουν λάβει ακόμη αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή, έχουν μικρό χρόνο άνευ θεραπείας και φυσιολογικό BMI, ώστε να περιορίζεται το ενδεχόμενο τα όποια ευρήματα να σχετίζονται με μεταβολικό σύνδρομο, αλλαγές στον τρόπο ζωής που επήλθαν λόγω της χρονιότητας της νόσου ή της λήψης αντιψυχωτικής αγωγής.

Ακόμη μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μεταanalύσεις και ανασκοπήσεις που αφορούν σε διαταραχές ιντερλευκινών σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου, αν και τα ευρήματά τους διαφέρουν.

Στη μετανάλυση των Miller et al. (2011) διαπιστώνεται ότι οι διαταραχές των ιντερλευκινών σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου και σε ασθενείς σε υποτροπή διακρίνονται σε αυτές που θα μπορούσαν να θεωρηθούν state markers (Ιντερλευκίνη-1β, ιντερλευκίνη-6, TGF-β), που αυξάνονται κατά το πρώτο επεισόδιο και στις

υποτροπές για να ομαλοποιηθούν κατά την ύφεση των συμπτωμάτων και σε αυτές που αποτελούν trait markers (ιντερλευκίνη-12, ιντερφερόνη- γ , TNF- α , s IL-2R), που παραμένουν αυξημένες παρά την ύφεση της θετικής τουλάχιστον συμπτωματολογίας.

Σε αυτήν των Urthegrove et al. (2014) ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα IL-1 β , IL-6, s IL-2R, TNF- α αλλά φυσιολογικά επίπεδα των ιντερλευκινών 2, 4, και της ιντερφερόνης γ , με τους ερευνητές να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η σχιζοφρένεια σχετίζεται με μια υπερβολική προ-φλεγμονώδη αντίδραση.

Αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-6, IL-1RA, s IL-2R, ανευρίσκονται στη συστηματική ανασκόπηση του Potvin et al. (2008) ενώ στην αντίστοιχη της Rodrigues-Amorim et al. (2018) αναφέρονται αυξημένες συγκεντρώσεις των IL-6, IL-2, INF- γ , IL-1RA, IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α , αυξημένοι γενετικοί πολυμορφισμοί (TNF- α rs1800629, IL-6 rs1800795, IL-1 β rs16944) και αυξημένη έκφραση mRNA των IL-6, TNFR-1, TNFR2 I και L-1 β .

Στην μετανάλυση του Goldsmith et al. (2016) συμπεριελήφθησαν 68 μελέτες οξείως πασχόντων ασθενών με σχιζοφρένεια, διπολική και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (40, 10 και 18 μελέτες αντίστοιχα) και 46 μελέτες για χρονίως πάσχοντες ασθενείς που έφεραν τις διαγνώσεις που προαναφέρθηκαν (18, 16 και 10 μελέτες αντίστοιχα). Τα επίπεδα της IL-6 και των TNF- α , s IL-2R, IL-1RA βρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς και με τις τρεις διαγνώσεις που βρίσκονταν σε υποτροπή σε σχέση με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Μετά την ύφεση των συμπτωμάτων τα επίπεδα της IL-6 μειώθηκαν στη σχιζοφρένεια και τη μείζονα κατάθλιψη, τα επίπεδα του s IL-2R αυξάνονταν στη σχιζοφρένεια και τα επίπεδα του IL-1RA μειώνονταν στη μανία. Στους χρονίως πάσχοντες ανευρέθηκαν αυξημένα επίπεδα IL-6 και στις τρεις διαγνώσεις ενώ τα επίπεδα της IL-1RA και s IL-2R ήταν αυξημένα στους ασθενείς με σχιζοφρένεια και μανία. Το γεγονός ότι παρατηρούνται παρόμοιες μεταβολές των ιντερλευκινών και στις τρεις διαγνωστικές κατηγορίες, οδήγησε τους συγγραφείς στην υπόθεση ότι υπάρχουν κοινά σημεία στην παθοφυσιολογία τους. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι οι κυτοκίνες που βρίσκονται αυξημένες στην οξεία φάση και των τριών νόσων επηρεάζονται από τον Nuclear Factor-kB, που αποτελεί σηματοδοτικό μονοπάτι κοινό τόσο στις φλεγμονώδεις όσο και τις αυτοάνοσες παθήσεις. Εφόσον το οξύ στρες μπορεί να προκαλέσει αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, θα μπορούσε να αποτελεί τον κοινό παρονομαστή της

αύξησης των κυτοκινών και στις τρεις παθήσεις. Η ύφεση της οξείας φάσης και στις τρεις παθήσεις οδηγεί σε μείωση των προφλεγμονωδών και αύξηση των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών. Ειδικότερα για την ομάδα των ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, ανευρίσκονται αυξημένα τα επίπεδα των κυτοκινών ιντερφερόνης- γ , IL-2RA, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, s IL-2R, TGF- β , TNF- α ενώ ελαττωμένα ανευρίσκονται τα επίπεδα της IL-4. Τα επίπεδα των ιντερλευκινών 2, 17 και 18 δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ασθενών πρώτου επεισοδίου και της ομάδας ελέγχου.

Στους χρόνιους ασθενείς, η αύξηση των κυτοκινών IL-6 και IL-1 β μπορεί να ερμηνευθεί σύμφωνα με τους συγγραφείς ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης μονοπύρηνων/μακροφάγων ενώ η αύξηση του s IL-2R, που παράγεται από τα ενεργοποιημένα T- λεμφοκύτταρα, ως αντιρροπιστικός μηχανισμός στην ενεργοποίηση αυτών. Το χρόνιο στρες και σε αυτήν την περίπτωση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ευαισθησία των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών, απορρύθμιση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, αύξηση των προφλεγμονωδών και καταστολή των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (Goldsmith et al., 2016).

Ο Caruzzi et al (2017) στη μετανάλυσή τους διαπιστώνουν υψηλές συγκεντρώσεις IL-2, IL-6 και IL-1 β σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου, άνευ θεραπείας, που όμως μειώνονται στατιστικά σημαντικά μετά από 4 εβδομάδες αντιψυχωτικής θεραπείας ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις των TNF- α , INF- γ και IL-17 παραμένουν σταθερά αυξημένες και δεν επηρεάζονται από την αντιψυχωτική θεραπεία. Υποθέτουν με βάση τα ευρήματά τους ότι οι κυτοκίνες των οποίων τα επίπεδα παραμένουν υψηλά αποτελούν trait markers ενώ εκείνες των οποίων τα επίπεδα μειώνονται μετά τη θεραπεία state markers.

Στην μετανάλυση των Fuagas et al. (2018) που περιέλαβε 3002 ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο από 59 μελέτες ανευρίσκονται αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης, IL-6 και TNF- α σε σχέση με ομάδα ελέγχου, δείκτες που δείχνουν έντονη φλεγμονώδη αντίδραση (Fuagas et al., 2018).

Η μετανάλυση των Romeo et al. (2018) που διενεργήθηκε σε δείγμα 763 ασθενών, έναντι 164 στη μετανάλυση των Miller et al και 521 σε αυτήν των Goldsmith et al. ανευρίσκει μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1 β , IL-6, INF- γ , TNF- α και αύξηση των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών s TNF-R2 και s IL-2R, με τους συγγραφείς

να συμπεραίνουν ότι τα ευρήματά τους συνηγορούν υπέρ μιας αντιφλεγμονώδους δράσης των αντιψυχωτικών φαρμάκων.

Ο Marcinowicz et al. (2021) στη μετανάλυσή τους αναφέρονται αυξημένες συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β, IL-6, INF-γ και TNF-α σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου πριν τη θεραπεία με αντιψυχωτική αγωγή που μειώνονταν μετά τη θεραπεία αλλά και μειωμένες συγκεντρώσεις των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών 4 και 10 μετά την αντιψυχωτική θεραπεία ενώ οι ιντερλευκίνες 2 και 17 δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά πριν και μετά την αντιψυχωτική θεραπεία. Οι ερευνητές θεωρούν ότι τα αντιψυχωτικά φάρμακα μπορεί να ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση είτε άμεσα μειώνοντας τη δράση των προφλεγμονωδών ή /και αυξάνοντας τη δράση των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, είτε αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της μικρογλοίας, είτε έμμεσα μειώνοντας το στρες που μπορεί να έχει ως συνέπεια τη μείωση των προφλεγμονωδών ιντερλευκινών.

Τα αντιψυχωτικά μπορεί να έχουν σύμφωνα με τον Kato νευροτροφικές και νευροπροστατευτικές δράσεις, μειώνοντας τη δράση της μικρογλοίας και το οξειδωτικό στρες. Η μικρογλοία διαθέτει υποδοχείς σε νευρομεταβιβαστές, περιλαμβανόμενων των υποδοχέων D2 και D3 της ντοπαμίνης. Μέσω της αναστολής των ντοπαμινεργικών υποδοχέων μπορεί τα αντιψυχωτικά να αναστέλλουν την ενεργοποίηση της νευρογλοίας (Kato et al., 2011).

Συγκεντρώσεις των κυτοκινών IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 και INF-γ έχουν συσχετιστεί θετικά ενώ οι συγκεντρώσεις των IL-2 και TNF-α αρνητικά με τη βαρύτητα των θετικών συμπτωμάτων. Οι συγκεντρώσεις των IL-1β, IL-6, TNF-α, INF-γ και TGF-β συσχετίζονται θετικά ενώ της IL-17 αρνητικά με τη βαρύτητα των αρνητικών συμπτωμάτων. Γνωσιακά συμπτώματα συσχετίζονται θετικά με τις συγκεντρώσεις των κυτοκινών IL-1β, IL-4, IL-6, IL-12 και αρνητικά με τις τιμές των ιντερλευκινών 2 και 10. (Momtazmanesh et al., 2019; Dawidowski et al., 2021)

Μέχρι σήμερα δεν είναι απολύτως ξεκάθαρο εάν η διαταραχή των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια συμβαίνει σε όλους τους ασθενείς ή σε μία υπο-ομάδα τους.

Ταυτοποιήθηκαν τέσσερις υπο-ομάδες ασθενών πρώτου επεισοδίου χωρίς αντιψυχωτική αγωγή με διαφορετικά προφίλ συμπτωμάτων και η υποομάδα με τις υψηλότερες τιμές IL-17, IL-15, TNF-α και INF-γ ήταν αυτή με τη βαρύτερη

συμπτωματολογία και η υπο-ομάδα με τα ηπιότερα συμπτώματα ήταν αυτή με τις υψηλότερες τιμές IL-8 και τις χαμηλότερες CXCL12 (Martinuzzi et al., 2019).

Βεβαίως, το γεγονός ότι ανευρίσκονται παθολογικά ευρήματα κυτοκινών στο περιφερικό αίμα ασθενών με σχιζοφρένεια δεν σημαίνει ότι αυτόματα μπορεί να εξάγει κανείς συμπεράσματα για το τί συμβαίνει στο ΚΝΣ. Το μεθοδολογικό πρόβλημα όλων των σχετικών ερευνών είναι η προσπάθεια συναγωγής συμπερασμάτων για το τί συμβαίνει στο ΚΝΣ με βάση τα ευρήματα στο περιφερικό αίμα. Οι κυτοκίνες διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ιδιαιτέρως σε καταστάσεις φλεγμονής και μπορούν να επηρεάσουν το ΚΝΣ, παραταύτα το πρόβλημα του κατά πόσο τα ευρήματα στο περιφερικό αίμα αντικατοπτρίζουν αυτά που συμβαίνουν στο ΚΝΣ παραμένει (Gallego et al., 2018; Na et al., 2014; De Picker et al., 2017).

1.2.4 ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟ ΥΓΡΟ (ΕΝΥ) ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ, ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ.

Μια απάντηση στο ζήτημα αυτό θα έδιναν μελέτες κυτοκινών στο ΕΝΥ ασθενών. Η διεξαγωγή τέτοιων μελετών είναι όμως εξαιρετικά δυσχερής λόγω της έλλειψης συνεργασίας και συγκατάθεσης των ασθενών που δεν έχουν λάβει αντιψυχωτική αγωγή σε μια εξειδικευμένη και επώδυνη εξέταση. Παρά τις δυσκολίες, τέτοιες έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς που βρίσκονταν υπό φαρμακευτική αγωγή και συγκατατέθηκαν. Πρόσφατη μετανάλυση τέτοιων μελετών συμπεριέλαβε 14 μελέτες με συνολικά 421 ασθενείς που διαχωρίστηκαν σε όσους είχαν διάρκεια νόσου μέχρι 5 χρόνια, σε αυτούς που είχαν διάρκεια νόσου πάνω από 5 χρόνια, σε αυτούς που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή και σε αυτούς που δε λάμβαναν. Στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε για τις ιντερλευκίνες 6 και 8 στους ασθενείς σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Δύο ζητήματα ανακύπτουν κατά τους συγγραφείς. Αν η αυξημένη ιντερλευκίνη 6 αποτελεί state ή trait marker και αν η λήψη αντιψυχωτικής αγωγής επηρεάζει τη συγκέντρωσή της στο ΕΝΥ (Gallego et al., 2018). Σε μια από τις ελάχιστες διαχρονικές μελέτες σε ΕΝΥ και πλάσμα ασθενών με σχιζοφρένεια, η IL-6 μειώνεται στο πλάσμα μετά τη θεραπεία με αλοπεριδόλη, ενώ παραμένει αυξημένη η συγκέντρωσή της στο ΕΝΥ (Van Kammen et al., 1999). Στη μετανάλυση (Wang & Miller, 2018) διαπιστώνονται αυξημένες

τιμές IL-1β στο ΕΝΥ ασθενών με σχιζοφρένεια και διπολική διαταραχή και αυξημένες IL-6 και IL-8 στο ΕΝΥ ασθενών με σχιζοφρένεια και κατάθλιψη. Ο μικρός αριθμός μελετών αλλά και ασθενών ανά μελέτη δυσχεραίνουν την γενίκευση των συμπερασμάτων.

1.2.5 Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

1.2.5.1 Η ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ Th1-Th2

Η ανεύρεση αυξημένων Th-2 κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 10 και μειωμένων Th-1, όπως οι ιντερλευκίνες 2 και 12, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια οδήγησε στις αρχές του 2000 στη διατύπωση της πρώτης θα λέγαμε υπόθεσης των ιντερλευκινών στη σχιζοφρένεια, σύμφωνα με την οποία υπήρχε μια στροφή προς την Th2 επίκτητη ανοσία έναντι της Th1 που ενεχόταν στην εμφάνιση της νόσου. Η αναφερθείσα μειωμένη επίπτωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας (θεωρούμενης την εποχή εκείνη Th1 διαταραχή) σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια ισχυροποίησε την προαναφερθείσα υπόθεση της ανισορροπίας Th1/ έναντι Th2 απάντησης στη σχιζοφρένεια. Το γεγονός ότι ιντερλευκίνες παράγονται και από άλλα κύτταρα, πέραν των Th1 και Th2, η ανακάλυψη και άλλων υποτύπων T βοηθητικών κυττάρων, η κατηγοριοποίηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ως Th17 διαταραχής αλλά και ευρήματα μεταγενέστερων ερευνών, που δεν συνάδουν με την υπόθεση της ανισορροπίας Th1/Th2 και της στροφής προς την Th2 ανοσιακή απάντηση έθεσαν υπό αμφισβήτηση την υπόθεση (Na et al., 2014). Η πρώτη τέτοια έρευνα ήταν η ανασκόπηση του Potvin et al. (2008) που διαπίστωσε αυξημένη IL-1RA σε ασθενείς πριν και μετά την αντιψυχωτική θεραπεία, αυξημένες τιμές IL-6 πριν τη θεραπεία και αυξημένες τιμές του s IL-2R μόνο μετά την αντιψυχωτική αγωγή.

1.2.5.2 Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑΣ

Η δράση των προφεγμονωδών κυτοκινών στο ΚΝΣ διαμεσολαβείται από τα κύτταρα της μικρογλοίας. Τα κύτταρα της μικρογλοίας αποτελούν περίπου το 20% των κυττάρων του ΚΝΣ και ανευρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στον ιππόκαμπο, τα βασικά γάγγλια και τη μέλαινα ουσία (Badoer et al., 2010). Τα κύτταρα αυτά εμπλέκονται στην πλειονότητα των ανοσιακών απαντήσεων του ΚΝΣ (Na et al., 2014). Υπό φυσιολογικές καταστάσεις, η μικρογλοία βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, σε μια ισορροπία ανασταλτικών και ευδοτικών σημάτων. Στην κατάσταση

ηρεμίας εμφανίζει ψευδοπόδια που εκτείνονται πολύ πέρα από το κυτταρικό σώμα. Στην ενεργοποιημένη κατάσταση, το κυτταρικό σώμα διογκώνεται, τα ψευδοπόδια συρρικνώνονται και το κύτταρο θυμίζει αμοιβάδα. Η μικρογλοία λειτουργικά μπορεί να είναι καλή, κακή ή σε κατάσταση ηρεμίας. Η ενεργοποιημένη M2 μορφή εκκρίνει αυξητικούς παράγοντες που προάγουν τη νευρογένεση και τη συναπτογένεση. Η ενεργοποιημένη M1 μορφή εκκρίνει προφλεγμονώδεις και προαποπτωτικούς παράγοντες που οδηγούν σε νευρωνική νέκρωση. Η μικρογλοία σε κατάσταση ηρεμίας παρέχει στα νευρωνικά κύτταρα πρόδρομες ουσίες για την ενεργειακή τους ομοιόσταση και τη νευρομεταβίβαση. Ο M2 τύπος ενεργοποίησης μπορεί να είναι επιβλαβής σε κάποιες περιπτώσεις (ογκογένεση) και ο M1 τύπος επιβλαβής σε αυτοάνοσες διαταραχές αλλά επωφελής κατά την εκκαθάριση νευρώνων που πλεονάζουν κατά τη νευροανάπτυξη ή που έχουν προσβληθεί από ιούς (Klein et al., 2015)

Όταν ανιχνεύονται από τα κύτταρά της προσβολές του ΚΝΣ από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, η μικρογλοία μεταπίπτει σε μια μορφολογικά και λειτουργικά ενεργό κατάσταση, αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων της και παράγει σημαντικές ποσότητες προφλεγμονωδών κυτοκινών (Na et al., 2014).

Σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στη συστηματική φλεγμονή, οι προφλεγμονώδεις ιντερλευκίνες στο ΚΝΣ έχουν πλειοτροπικό ρόλο, παίρνοντας μέρος στη συναπτογένεση, την νευρομεταβίβαση και τη νευρογένεση καθώς επίσης και σε φλεγμονώδεις διεργασίες (Na et al., 2014). Κατά τις ανοσιακές αντιδράσεις, οι προφλεγμονώδεις ιντερλευκίνες και η μικρογλοία μπορούν να προάγουν είτε τη νευροπροστασία είτε τη νευροτοξικότητα, αποτελώντας ένα δίκικοπο μαχαίρι («double edged sword») κατά την επιτυχή έκφραση του Ekdahl (Ekdahl et al., 2009). Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ασκούν τόσο νευροπροστατευτικές όσο και νευροτοξικές δράσεις, κάτι που εξαρτάται από σύνθετα σήματα στο μικροπεριβάλλον τους (Na et al., 2014).

Παραδείγματος χάρη, ο TNF- α μπορεί να έχει νευροτοξικό ή νευροπροστατευτικό ρόλο ανάλογα με τον τύπο του υποδοχέα του, αν συνδέεται δηλαδή με τον υποδοχέα 1 ή 2 (TNF-R1, TNF-R2) (Na et al. 2014). Η σύνδεση με τον TNF-1R οδηγεί σε νευροτοξικές δράσεις ενώ η σύνδεση με τον TNF-2R σε νευροπροστασία (Iosif et al., 2006). Η διαφορά μεταξύ των δύο υποδοχέων συνίσταται στη μοριακή τους δομή. Ο

TNF-1R διαθέτει μια «νεκρή δομή» που συνδέεται με την νευρωνική απόπτωση, περιοχή που δεν υπάρχει στον 2 (Marchetti et al., 2004).

Πέρα από την ενεργοποίηση της μικρογλοίας, πολλά χαμηλής έντασης ερεθίσματα μπορεί να την ευαισθητοποιήσουν και να προκληθεί έτσι μια υπερβολική ανοσιακή απάντηση. Μια μικρή συστηματική φλεγμονή μπορεί επιδρώντας στην ευαισθητοποιημένη μικρογλοία να προκαλέσει αύξηση των κυττάρων της και παραγωγή προ φλεγμονωδών κυτοκινών που τη σειρά τους μπορεί να επιδεινώσουν την ανοσιακή απάντηση του ΚΝΣ. Πρόκειται για το φαινόμενο kindling ή της ευαισθητοποίησης, κατά την οποία μια αρχική ανοσιακή απάντηση σε ένα ερέθισμα, στρες ή φλεγμονή, αυξάνει ή μειώνει τον ουδό της απάντησης σε μια μελλοντική έκθεση σε ανάλογης έντασης ερέθισμα. Το Kindling μπορεί να εξηγεί την υπόθεση μιας λοίμωξης στην παιδική ηλικία που ευαισθητοποιεί και συνεπάγεται μεγαλύτερη έκλυση κυτοκινών κατά την ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος μετά από λοίμωξη που συμβαίνει πολύ αργότερα (Muller., 2018).

Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας οδηγεί σε αύξηση του κυνουρενικού οξέος που με τη σειρά του οδηγεί σε υπερδραστηριότητα του μεσοφλοιώδους/λιμβικού ντοπαμινεργικού συστήματος, κατάσταση που σχετίζεται με την εμφάνιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων (Erhardt & Engberg, 2002). Το αυξημένο κυνουρενικό δρα ανασταλτικά επί των NMDA υποδοχέων που θεωρείται ότι σχετίζονται με τα αρνητικά και γνωσιακά συμπτώματα της σχιζοφρένειας (Na et al., 2014).

Βεβαίως, πέρα από τις δυσμενείς επιδράσεις τους στην ενεργοποιημένη μικρογλοία, και οι ίδιες οι προφλεγμονώδεις ιντερλευκίνες μπορούν να έχουν άμεσα τοξική δράση στη νευρογένεση. Η IL-1β για παράδειγμα, προκαλεί έντονη φλεγμονή στην περιοχή του ιππόκαμπου που οδηγεί σε καταστροφή νευροβλαστών (Na et al., 2014).

1.2.5.3 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ, ΑΠΟ ΤΗ ΣΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ, ΣΥΜΒΑΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.

Η ενεργοποιημένη μικρογλοία εκφράζει αυξημένα επίπεδα της μιτοχονδριακής πρωτεΐνης 18kDa translocator protein (TSPO). Μελέτες με κάμερα ποζιτρονίων (PET) με τη χρήση ραδιοσημασμένων ισοτόπων που στοχεύουν την πρωτεΐνη TSPO έδωσαν μέχρι στιγμής αντιφατικά αποτελέσματα με τρεις μελέτες να ανευρίσκουν ενεργοποίηση της μικρογλοίας στον κροταφικό και μετωπιαίο λοβό και τη φαιά ουσία συνολικά σε άτομα πολύ υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ψύχωσης, σε άτομα που νόσησαν κατά την τελευταία πενταετία και σε άτομα με σχιζοφρένεια σε υποτροπή, νεότερες έρευνες δεν ανευρίσκουν διαφορά στην πρόσληψη του χορηγούμενου ραδιοανιχνευτή μεταξύ ομάδας ελέγχου ατόμων πολύ υψηλού κινδύνου, ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, με πρόσφατη διάγνωση σχιζοφρένειας ή σε χρονίως πάσχοντες (De Picker et al., 2017). Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη του van Berckel et al. συνέκρινε τη δυναμική σύνδεσης του ραδιοανιχνευτή PK 11195 μεταξύ δέκα νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με σχιζοφρένεια και αντίστοιχη ομάδα ελέγχου βρήκε αυξημένη σύνδεση στην ομάδα των ασθενών σε όλη τη φαιά ουσία. Με τον ίδιο ραδιοανιχνευτή, ο Doorduyn et al. (2009) συνέκρινε επτά ασθενείς που διένυαν ένα οξύ ψυχωτικό επεισόδιο με 8 υγιή άτομα ως ομάδα ελέγχου και διαπίστωσε αυξημένη δέσμευση στον ιππόκαμπο των ασθενών, μια αυξητική τάση στα βασικά γάγγλια, τον μεσεγκέφαλο, τη γέφυρα και την παρεγκεφαλίδα. Στη συνολική φαιά ουσία η αυξημένη δέσμευση του ραδιοανιχνευτή δεν έφτανε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Στη συνέχεια, η εκλεκτικότητα της σύνδεσης του ανιχνευτή PK11195 με την TSPO και η ειδικότητα της σύνδεσής του με την ενεργοποιημένη μικρογλοία αμφισβητήθηκαν. Νεότερες μελέτες με χρήση ραδιοανιχνευτών δεύτερης γενιάς και πιο εκλεκτικής συγγένειας με την TSPO, όπως ο DAA1106 σε 14 χρόνιους ασθενείς και αντίστοιχη ομάδα ελέγχου και ο [¹⁸F]-FEPFA σε 18 χρόνιους, επίσης, ασθενείς δε διαπίστωσαν διαφορά στην πρόσληψη του ανιχνευτή (Hafizi et al., 2017; Di Biase et al., 2017). Ενδέχεται η νευροφλεγμονή να είναι, αν υπάρχει, μικρής έντασης και να απαιτεί πλέον εξειδικευμένες μεθόδους από τις υπάρχουσες σήμερα για τον εντοπισμό της, να επηρεάζεται από τη λήψη αντιψυχωτικών φαρμάκων, να λαμβάνει χώρα πριν την εκδήλωση των θετικών συμπτωμάτων ή να αφορά μόνο μια υπο-ομάδα ασθενών, οπότε απαιτούνται μελέτες

με πολύ περισσότερους ασθενείς για να καταδειχθεί (Pasternack et al., 2016; Watkins et al., 2016; De Picker et al., 2017).

Όπως εύστοχα επισημαίνει η Livia De Picker, μετά από τέσσερις αρνητικές δημοσιεύσεις σχετικά με το θέμα αυτό μέσα σε ένα χρόνο (το 2017) «το πεδίο βιώνει μια κάθαρση μετά τον αρχικό ενθουσιασμό που συνόδευσε τα πρώτα θετικά αποτελέσματα σχεδόν δέκα χρόνια νωρίτερα, και γίνεται ολοένα και λιγότερο ξεκάθαρο αν πραγματικά υπάρχει αυξημένη πρόσληψη TSPO στη σχιζοφρένεια» (De Picker et al., 2017).

Στην μετανάλυση των Marques et al. (2018) που συμπεριέλαβε 12 μελέτες με χρήση PET που διενεργήθηκαν σε 190 ασθενείς και 200 άτομα ως ομάδα ελέγχου. Πέντε μελέτες διεξήχθησαν σε χρόνιους ασθενείς, επτά σε ασθενείς που νοσούσαν από πενταετία, δύο εξ αυτών περιέλαβαν και άτομα υψηλού κινδύνου για ψύχωση. Ο αριθμός των ασθενών με πρώτο επεισόδιο ήταν 52. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν υπό αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή και τα αντιψυχωτικά επηρεάζουν την ενεργοποίηση της μικρογλοίας. Τα ευρήματα της μετανάλυσης συνηγορούν υπέρ αυξημένης σύνδεσης του ραδιοανιχνευτή της πρωτεΐνης TSPO στη συνολική φαιά ουσία. Η λύση του αινίγματος και την ύπαρξη ή όχι νευροφλεγμονής και την σημασία της TSPO θα μπορούσε να δοθεί σύμφωνα με τους συγγραφείς με στόχευσή της από ειδικό φάρμακο ή μονοκλωνικό αντίσωμα σε συνδυασμό με PET και επιβεβαίωση ή μη της βελτίωσης μετά την ύφεση των συμπτωμάτων με επανάληψη της εξέτασης.

Είναι γνωστό ότι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν μικρότερο εγκεφαλικό όγκο, ιδιαίτερα στους μετωπιαίους λοβούς και θεωρείται ότι μια παθολογική νευροαναπτυξιακή διαδικασία βρίσκεται πίσω από αυτά τα απεικονιστικά ευρήματα και ευθύνεται για την έναρξη της νόσου. Σύμφωνα με μελέτες της Andreasen et al. στην πορεία της νόσου υπάρχει περαιτέρω απώλεια εγκεφαλικής ουσίας κάτι που ονομάζουν «προϊούσα εγκεφαλική μεταβολή» (progressive brain change) και η οποία συσχετίζεται με τη βαρύτητα των ψυχωτικών και γνωσιακών συμπτωμάτων. Η εξήγηση για τα απεικονιστικά ευρήματα κατά την έναρξη της νόσου είναι ότι, δεδομένου ότι η νόσος ξεκινά στο τέλος της εφηβείας και την αρχή της ενήλικης ζωής, το «κλάδεμα» της φαιάς ουσίας και η εντατική μυελινοποίηση που συμβαίνουν κατά τις ηλικίες αυτές παραβλάπτονται εξαιτίας μιας παθολογικής νευροανάπτυξης. Η διαπίστωση όμως ότι η απώλεια εγκεφαλικής ουσίας συνεχίζεται και μετά την

έναρξη της νόσου κάνει πιθανή την υπόθεση ότι και άλλοι παράγοντες συντελούν σε αυτήν, έχοντας μια «τοξική» επίδραση στον εγκέφαλο. Κατά τους ερευνητές η διάρκεια και όχι ο αριθμός των υποτροπών καθώς και οι υψηλές δόσεις αντιψυχωτικών φαρμάκων συσχετίζονται με την απώλεια εγκεφαλικής ουσίας. Βεβαίως, επειδή η διάρκεια, άρα και η βαρύτητα των υποτροπών δεν είναι ανεξάρτητη από τις υψηλές δόσεις φαρμάκων, οι ερευνητές υποθέτουν μια τρίτη παράμετρο: Τα απεικονιστικά ευρήματα είναι πιο έντονα σε μια υποομάδα ασθενών με βαρύτερη συμπτωματολογία και φτωχότερη ανταπόκριση στην αντιψυχωτική αγωγή (Andreasen et al., 2013). Οι υποτροπές και ο άνευ θεραπείας χρόνος της ψύχωσης δρουν τοξικά στον εγκέφαλο, σύμφωνα με την υπόθεση που είχε διατυπώσει ο Wyatt το 1991.

Η εφαρμογή της Diffusion Tensor Imaging (DTI) επιτρέπει την διερεύνηση της λευκής ουσίας στο επίπεδο της μικροδομής της. Τα ευρήματα των σχετικών ερευνών κάνουν λόγο για μειωμένη κλασματική ανισοροπία (fractional anisotropy) κυρίως στο επίπεδο του μεσολοβίου και μετωποκροταφικά, εύρημα που υποδεικνύει μεταβολές στην αρτιότητα των συνδέσεων μυελίνης και μπορεί να οφείλεται σε αξονική εκφύλιση, απομυελίνωση αύξηση του εξωκυττάριου ύδατος. Η ενεργοποιημένη μικρογλοία μπορεί να επιδρά τοξικά στα ολιγοδενδροκύτταρα μέσω ελευθέρων ριζών που εκλύει, όπως το νιτρικό οξύ, αλλά και προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF-α που έχει αποδειχθεί σε καλλιέργειες ότι εμποδίζει την ωρίμανση των ολιγοδενδροκυττάρων και την έκφραση του m RNA της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης (Monji et al., 2009).

Τα κύτταρα της μικρογλοίας έχουν εξαιρετική πλαστικότητα και προσαρμόζουν τη μορφολογία και τη λειτουργία τους ανάλογα με τις συνθήκες του μικροπεριβάλλοντός τους. Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας αποτελεί ένα φάσμα, στο οποίο η παροδική μικρογλοιακή ενεργοποίηση μπορεί να επιφέρει ευεργετικές ή καταστροφικές συνέπειες. Τα μικρογλοιακά κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στο κλάδεμα των συνάψεων (pruning) κατά την ανάπτυξη των εγκεφάλου αλλά και κατά την ενήλικη ζωή, ευοδώνοντας την επικοινωνία μεταξύ των συνάψεων. Νευρωνική πλαστικότητα είναι η ικανότητα του εγκεφάλου να αναπτύξει τις νευρωνικές του συνδέσεις, και την προσαρμοστική του ικανότητα σε αλλαγές του περιβάλλοντος με αλλαγές στα νευρωνικά και τα κύτταρα της γλοίας μέσω της διαίρεσης, απόπτωσης αλλά και την συναπτική και δενδριτική τροποποίηση. Η μικρογλοία αποτελεί σημαντικό

παράγοντα της νευρωνικής πλαστικότητας κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου και στην ενήλικη ζωή (De Picker et al., 2017).

Πέρα από την ενεργοποίηση της μικρογλοίας, και τα αστροκύτταρα φαίνεται να ενεργοποιούνται στη σχιζοφρένεια. Αυτό προκύπτει από την αυξημένη έκκριση της πρωτεΐνης P100B που σχετίζεται με εγκεφαλική βλάβη στο ΕΝΥ ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο. Η πρωτεΐνη αυτή διεγείρει τα μικρογλοιακά κύτταρα στην παραγωγή προσταγλαδίνης E₂ και κυκλοξυγενάσης 2 (COX-2). Αναστολείς της COX-2, όπως θα δούμε στη συνέχεια έχουν δοκιμαστεί ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Tomasik et al., 2014).

Κάποιες από τις περισσότερο εμπλεκόμενες στη σχιζοφρένεια κυτοκίνες παράγονται και από τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα (IL-1β, IL-12, TNF-α) ή τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα (IL-6, IL-10, TGF-β) (Tomasik et al., 2014).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο κυτταρικών τύπων αυξάνει ενδεχομένως την παραγωγή κυνουρενικού οξέος από τα αστροκύτταρα και κινολονικού οξέος από τα μικρογλοιακά (Kroken et al., 2014). Τα οξέα αυτά επιδρούν τους NMDA υποδοχείς, που αποτελούν τον συνδετικό κρίκο ανάμεσα στην ανοσιακή διέγερση και την μείωση της γλουταμινεργικής νευρομεταβίβασης στη σχιζοφρένεια ως εξής: Τα νευρογλοιακά κύτταρα υπερπαραγωγή κυνουρενικό οξύ (που αποκλείει τους NMDA υποδοχείς) σε σχέση με το κινολονικό (που διεγείρει τους υποδοχείς αυτούς) και αυτή η ανισορροπία οδηγεί στην μείωση της έκλυσης γλουταμικού από τους αντίστοιχους υποδοχείς που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκλυσης GABA που είναι ο κύριος ανασταλτικός νευρομεταβιβαστής. Η μείωση αυτή θεωρείται ότι επάγει την εμφάνιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων (Tomasik et al., 2014). Τονίζουμε ότι το κυνουρενικό οξύ έχει βρεθεί αυξημένο στο ΕΝΥ ασθενών πρώτου επεισοδίου χωρίς φαρμακευτική αγωγή (Erhardt et al., 2001).

1.2.6 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ

Οι παρατηρούμενες διαταραχές των κυτοκινών στο περιφερικό αίμα ασθενών με πρώτο επεισόδιο πιθανόν να οφείλονται σε διαταραχή των ανοσιακών κυττάρων από τα οποία παράγονται. Σχετικές μελέτες σε ασθενείς πριν από την χορήγηση

αντιψυχωτικής θεραπείας δείχνουν αυξημένο αριθμό των συνολικών λεμφοκυττάρων, CD3⁺, των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων (CD4⁺), καθώς και αυξημένος λόγος των T βοηθητικών προς τα T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (CD4⁺/CD8⁺). Σε ασθενείς σε υποτροπή παρατηρήθηκε μια μεγαλύτερη αναλογία των CD4 και CD56(T βοηθητικών και κυττάρων φυσικών φονέων-natural killer cells). Μετά τη θεραπεία με αντιψυχωτικά, ο λόγος CD4/CD8 μειώθηκε όπως και η συγκέντρωση των CD56 (Miller et al., 2013).

1.2.7 ΤΑ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΚΑΙ ΤΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ.

Η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ως επιπρόσθετη στα αντιψυχωτικά θεραπεία στη σχιζοφρένεια και η ενδεχόμενη υπεροχή της συνδυαστικής θεραπείας σε σχέση με τη θεραπεία μόνο με αντιψυχωτικά ή αντιψυχωτικά και εικονικό φάρμακο, ενισχύουν την ανοσολογική υπόθεση για τη σχιζοφρένεια με πιο καλά μελετημένο από τα μη στεροειδή φάρμακα στη θεραπεία της σχιζοφρένειας είναι το celecoxib, που είναι αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) (Muller et al., 2018). Οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 φαίνεται ότι μειώνουν το κυνουρενικό οξύ (Schwieler et al., 2005), το οποίο αποτελεί προϊόν μεταβολισμού της τρυπτοφάνης και εμπλέκεται στην πρόκληση της σχιζοφρένειας ως ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων (Wonodi et al., 2011). Αντίθετα, οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης 1 (COX-1), όπως η ινδομεθακίνη φαίνεται να ευθύνονται για την εμφάνιση ψυχωτικών επεισοδίων (Tharumaratnam et al., 2000).

Η μινουκυκλίνη, αρχικά χρησιμοποιούμενη ως αντιβιοτικό, συγχορηγήθηκε επίσης σε συνδυασμό με αντιψυχωτικά στη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Η μινουκυκλίνη φαίνεται να αποκαθιστά τη νευρογένεση στον υπόκαμπο (Biscaro et al., 2012) και ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας την 38p ενεργοποιούμενη από το μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MARK), που αναστέλλει την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και ασκεί νευροπροστατευτική δράση (Levkovitz et al., 2007).

Σε πρόσφατη μετανάλυση των Jeppesen et al. (2020) φαίνεται ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη συμβάλλουν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, αν και ο μικρός αριθμός ασθενών που συμμετείχε στις επιμέρους μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετανάλυση και ο μικρός χρόνος θεραπείας θέτουν στους συγγραφείς το ερώτημα εάν τα θεραπευτικά αποτελέσματα

υπερεκτιμήθηκαν και εάν προκύπτουν από την ανοσοτροποποιητική δράση των φαρμάκων ή από άλλες ιδιότητές τους. Ιδιαίτερα αμφισβητείται η δράση της μινουκυκλίνης, της οποίας τα θεραπευτικά αποτελέσματα εμφανίζονται σε μικρότερες, παλαιότερες μελέτες και δεν επιβεβαιώνονται σε νεότερες, μεθοδολογικά αρτιότερες και με συμμετοχή μεγαλύτερου αριθμού ασθενών μελέτες. Σε άλλη μετανάλυση (Sommer et al., 2014) πάνω σε 126 διπλές-τυφλές μελέτες, αναφέρεται στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα στην ύφεση των συμπτωμάτων με τη χρήση ασπιρίνης, των οιστρογόνων και της N-ακετυλο-κυστεΐνης αλλά όχι με την προσθήκη celecoxib ή μινουκυκλίνης στην αντιψυχωτική θεραπεία.

Πολλά μονοκλωνικά αντισώματα αποτελούν εγκεκριμένες θεραπείες για αυτοάνοσες παθήσεις και καρκίνους. Τα αντισώματα αυτά δρουν είτε εξουδετερώνοντας άμεσα τις κυτοκίνες είτε έμμεσα, συνδεόμενα με υποδοχείς κυτοκινών. Παρέχουν έτσι τη δυνατότητα να εκτιμηθεί ευθέως η ανοσολογική υπόθεση στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας, αν χορηγηθούν ως θεραπεία στους νοσούντες από σχιζοφρένεια. Ο Gruber et al. (2014) διαπίστωσαν σε δύο ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων μετά την εκτός ενδείξεως χορήγηση ανασυνδυσμένης ανθρώπινης INF- γ -1b. Σε άλλη μελέτη (Miller et al., 2016) χορηγήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία το tocilizumab, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-6 για 8 εβδομάδες σε έξι ασθενείς, με τους ερευνητές να διαπιστώνουν σημαντική βελτίωση των γνωσιακών συμπτωμάτων των υπό μελέτη ασθενών. Όπως εύστοχα αναφέρουν οι Miller & Goldsmith: « Ευρήματα από τρέχουσες μελέτες με συμπληρωματική ανοσοθεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα στη σχιζοφρένεια πολλές από τις οποίες έχουν ως κριτήριο εισαγωγής αυξημένες τιμές φλεγμονωδών δεικτών στο περιφερικό αίμα ανεξαρτήτως του αποτελέσματός τους, θα παράσχουν πολύτιμη συμβολή σε ότι αφορά το ρόλο της φλεγμονής στη σχιζοφρένεια» (Miller & Goldsmith 2019).

1.2.8 ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΩΝ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΟ ΚΑΤΑ PILLINGER «ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΠΑΡΑΛΟΞΟ».

Βεβαίως, τα αντιψυχωτικά φάρμακα, πέρα από τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους, έχουν ως συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες την αύξηση του σωματικού βάρους, την πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη, μεταβολικού συνδρόμου και διαβήτη τύπου-2 (Pillinger et al., 2020). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνδυάζονται με αυξημένη

φλεγμονώδη αντίδραση στην περιφέρεια και αύξηση της IL-6 και άλλων κυτοκινών. Πολύ περισσότερο δε, που οι ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο φαίνεται να έχουν μια ευαλωτότητα στην ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου, ακόμη και πριν τη χορήγηση οποιασδήποτε αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής, ακόμη και με BMI εντός των φυσιολογικών ορίων, όπως προκύπτει από πολλές πρόσφατες μελέτες και τουλάχιστον 7 μεταanalύσεις (Perry et al., 2016; Pillinger et al., 2016; Geenhalgh et al., 2017; Pillinger et al., 2017a; Pillinger et al., 2017b, Pillinger et al., 2018; Garrido-Torres et al., 2021). Σε μία μάλιστα εξ αυτών (Pillinger et al., 2018), οι συγγραφείς αναφερόμενοι και στα ευρήματα προηγούμενων μεταanalύσεων τους κάνουν λόγο για το « μεταβολικό παράδοξο» (“lipid paradoxon”) των άνευ θεραπείας ασθενών, με φυσιολογικό το BMI, χαμηλή την ολική χοληστερόλη και την LDL, αλλά υψηλή ινσουλίνη νηστείας, αντίσταση στην ινσουλίνη και υψηλά τριγλυκερίδια. Το ιδιαίτερο αυτό μεταβολικό προφίλ, που θυμίζει κατά τους ερευνητές αυτό των αυτοάνοσων διαταραχών με έντονη προφλεγμονώδη αντίδραση, όπως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, και συνοδεύεται στους ασθενείς πρώτου επεισοδίου με αυξημένες τιμές των προφλεγμονωδών «αδιποκυτοκινών» IL-6 και TNF-α. Η IL-6 σε προκλινικές τουλάχιστον μελέτες φαίνεται να μειώνει την ολική χοληστερόλη και το παρατηρούμενο «παράδοξο» να οφείλεται, όπως και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε μια «προφλεγμονώδη κατάσταση-proinflammatory state».

1.2.9 ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ (Treatment Resistant Schizophrenia-TRS).

Πολύ λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια σε ό,τι αφορά την αναζήτηση κυτοκινών και διαταραχών τους στο περιφερικό αίμα. Ακόμη λιγότερες είναι οι μελέτες που εξετάζουν συγκεντρώσεις κυτοκινών πριν και μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη στους ασθενείς αυτούς. Σε τουλάχιστον δύο έρευνες που αφορούσαν ασθενείς σε θεραπεία με κλοζαπίνη σε σύγκριση με υγιείς ως ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές IL6 και IL-1β (Miller & Goldsmith, 2019). Σε πρόσφατη μελέτη των Young et al (2023), οι ερευνητές ανευρίσκουν σε 31 ανθεκτικούς στη θεραπεία, χρόνιους ασθενείς με σχιζοφρένεια αυξημένες τις τιμές της IL-6 αλλά όχι αυτές των IL-1α, TNF-α, και INF-γ, οι τιμές μάλιστα της IL-6 συσχετίζονταν θετικά με την PANSS-G. Δύο επίσης πρόσφατες μελέτες ανευρίσκουν αυξημένες τιμές IL-6 σε ανθεκτικούς ασθενείς (Roomguangwong et al., 2020) και σε ομάδα ανθεκτικών και

υπερ-ανθεκτικών (ultra-TRS) ασθενών (Leboyer et al., 2021). Στη συγκεκριμένη μελέτη εντάχθηκαν 195 ασθενείς με σχιζοφρένεια 73% εκ των οποίων ήταν άντρες με μέση ηλικία 32.2 έτη (ΣΑ 8.3) και μέση διάρκεια νόσου 10 (7.9) έτη. Από τους 195 ασθενείς ανθεκτικοί στη θεραπεία ήταν 39 ασθενείς (20%) και υπερ-ανθεκτικοί, οριζόμενοι ως οι ασθενείς με PANSS>70 ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με κλοζαπίνη οι 15. Η μέση διάρκεια της θεραπείας με κλοζαπίνη για τους ανθεκτικούς ασθενείς ήταν 34 μήνες (ΣΑ 42) και για τους υπερ-ανθεκτικούς 45 μήνες (ΣΑ 42). Τόσο οι ανθεκτικοί όσο και οι υπερ-ανθεκτικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερες τιμές του τμήματος p40 των ιντερλευκινών IL-12, IL-23 (IL-12/IL-23 p40), υψηλότερες τιμές των IL17A, IL-6, INF-γ και της μικροσφαιρίνης 2 (microglobulin-B2M), ενώ μόνο η υποομάδα των ανθεκτικών εμφάνισε υψηλότερες τιμές IL-10 σε σχέση με τους εκτός κλοζαπίνης ασθενείς. Το τμήμα p40 συμβάλλει μέσω της IL-12 στη διαφοροποίηση προς Th1 κύτταρα και την παραγωγή INF-γ και μέσω της IL-23 στη λειτουργία των Th 17. Οι ιντερλευκίνες 12 και 23 παράγονται από τα δενδριτικά κύτταρα και έχουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Οι ερευνητές θεωρούν, δεδομένου του γεγονότος ότι αυξημένες συγκεντρώσεις των ιντερλευκινών 17, 23, INF-γ, έχουν βρεθεί και σε μελέτες ασθενών με πρώτο επεισόδιο αλλά και σε μελέτες ασθενών με χρόνια νόσο σε υποτροπή, ότι οι συγκεντρώσεις των εμπλεκόμενων στη σχιζοφρένεια κυτοκινών αυξάνουν σε ένα συνεχές όσο περνάμε από τους ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς, στους ανθιστάμενους στη θεραπεία με άλλα αντιψυχωτικά αλλά ανταποκρινόμενους στην κλοζαπίνη και τέλος στους ανθεκτικούς και στην κλοζαπίνη ασθενείς. Οι ποιοτικές μεταβολές των κυτοκινών είναι οι ίδιες και στις τρεις υποομάδες ασθενών με σχιζοφρένεια.

Στη μελέτη της Enache et al. (2021) που πήραν μέρος 94 ασθενείς με σχιζοφρένεια, εκ των οποίων οι 47 χαρακτηρίστηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι στην αντιψυχωτική θεραπεία, υψηλότερες τιμές IL-8 μετρήθηκαν στην υποομάδα αυτή σε σχέση με τους ανταποκρινόμενους στη θεραπεία.

Ο Zhao et al. (2021) συνέκριναν τις συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β, IL-6, TNF-α, γλυκόζης νηστείας και BMI μεταξύ 20 αντρών με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια που ήταν σταθεροποιημένοι σε μονοθεραπεία με κλοζαπίνη και ισάριθμης ομάδας ελέγχου. Στην ομάδα των ασθενών βρέθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις και των τριών υπό μελέτη κυτοκινών ενώ υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών δόσεων κλοζαπίνης και των κυτοκινών IL-1β και IL-6. Οι

συγγραφείς εκτιμούν ότι οι κυτοκίνες αυτές μπορεί να αποτελούν βιοδείκτες σχετιζόμενους με το προκαλούμενο από την κλοζαπίνη μεταβολικό σύνδρομο, χωρίς να αποκλείουν το ενδεχόμενο οι ανοσοτροποποιητικές δράσεις της κλοζαπίνης να ευθύνονται για την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου και διαβήτη τύπου-2 σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με κλοζαπίνη. Σε μελέτη των Klemettila et al. (2014) σε 190 ασθενείς με TRS υπό κλοζαπίνη εκτιμήθηκαν οι IL-6, IL-1RA, high sensitive CRP, αδιπονεκτίνη και δείκτες του μεταβολικού συνδρόμου. Ανευρέθηκαν υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων, HDL, IL-1RA, hs CRP και χαμηλές τιμές αδιπονεκτίνης. Οι υψηλές τιμές IL-1RA και hs CRP συσχετιζόνταν θετικά με το BMI, οι χαμηλές τιμές αδιπονεκτίνης με τις τιμές γλυκόζης νηστείας, τις τιμές των τριγλυκεριδίων και την HDL ενώ οι τιμές της IL-6 συσχετιζόνταν μόνο με το BMI και μόνο στις γυναίκες ασθενείς. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι οι διαταραχές των κυτοκινών που παρατήρησαν οφείλονται στο μεταβολικό σύνδρομο και εξαρτώνται εν μέρει από το φύλο των ασθενών. Στη μελέτη του Kluge et al. (2009) σε ασθενείς σε θεραπεία με κλοζαπίνη, οι υψηλές τιμές TNF-α συσχετιζόνταν θετικά με το BMI. Θα μπορούσε επομένως ο TNF-α να αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη του κινδύνου ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς υπό κλοζαπίνη.

Ο O' Conell et al. (2014) σε 91 ασθενείς υπό κλοζαπίνη ανευρίσκουν μόνο στις γυναίκες ασθενείς σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου αυξημένες τιμές των ιντερλευκινών -1β, 17, 23, TNF-α, αλλά όχι της ιντερλευκίνης 6.

Ο Yuan et al. (2022) ανευρίσκουν σε ομάδα χρονίως πασχόντων ασθενών με σχιζοφρένεια, ηλικίας 35-75 ετών, που λάμβαναν σταθερή δόση κλοζαπίνης τουλάχιστον για ένα έτος πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη, αυξημένες τιμές των ιντερλευκινών 6, 17 και του TNF-α και χαμηλότερες τιμές των ιντερλευκινών 1β και 2 σε σχέση με υγιή ομάδα ελέγχου. Οι τιμές μάλιστα της ιντερλευκίνης 2 ήταν χαμηλότερες στις γυναίκες ασθενείς σε σχέση με τους άντρες και διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των τιμών της με τη χορηγούμενη δόση κλοζαπίνης.

1.3 ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΔΟΥΝ ΤΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑ ΣΤΗΝ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ

Ο μηχανισμός δράσης που δίνει το συγκριτικό πλεονέκτημα στην κλοζαπίνη σε σχέση με όλα τα άλλα αντιψυχωτικά παραμένει άγνωστος.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ

Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις της κλοζαπίνης που πιθανώς να σχετίζονται με την υπεροχή που διαθέτει ως προς τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα έναντι των άλλων αντιψυχωτικών. Η κλοζαπίνη εμποδίζει την αποκοκκίωση των ιστιοκυττάρων του ΚΝΣ που εποπτεύουν φλεγμονώδεις δράσεις και επηρεάζει τα επίπεδα πολλών κυτοκινών. Φαίνεται να αυξάνει τις συγκεντρώσεις των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών IL-10, IL-4, IL-1RA και να μειώνει τις συγκεντρώσεις της προφλεγμονώδους ιντερλευκίνης 8 στο ΕΝΥ (Bartolomeis et al., 2022). Επίσης, μειώνει την παραγωγή INF- γ από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος αναστέλλοντας τη διαφοροποίηση των Th1 κυττάρων (Chen et al., 2012).

Σε ζωικά μοντέλα απομυελίνωσης, η χορήγηση κλοζαπίνης οδήγησε σε επαναμυελίνωση μειώνοντας την ενεργοποίηση των μικρογλοιακών αλλά και των αστροκυττάρων (Templeton et al., 2019). Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα σχιζοφρένειας η χορήγηση κλοζαπίνης τροποποιεί το μεταβολισμό της τρυπτοφάνης αποτρέποντας την παραγωγή τοξικών μεταβολιτών, όπως το κινολινικό οξύ (Bartolomeis et al., 2022).

Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κλοζαπίνη επιδρά, πιθανώς μέσω του ντοπαμινεργικού υποδοχέα D1 στην αύξηση της συναπτικής πλαστικότητας στον υπόκαμπο. Η πλαστικότητα των συνάψεων αφορά κυρίως τις δενδριτικές αιχμές, τις απολήξεις των δενδριτών, των οποίων η αλλοιωμένη μορφολογία και η μείωση της πυκνότητάς τους έχει συσχετισθεί με την αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας (Bartolomeis et al., 2022).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός της χαμηλής σύνδεσης της κλοζαπίνης με τους D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, που είναι περίπου 40-60%, ποσοστό από τα χαμηλότερα μεταξύ των αντιψυχωτικών (Fakra & Azorin, 2013). Η χαμηλή αυτή σύνδεση, που εξηγεί την απουσία ή την εξαιρετική σπανιότητα εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, έχει περιγραφεί από τους Karur και Seeman ως θεωρία της ταχείας αποσύνδεσης (fast dissociation, fast-off) και οφείλεται στη χαμηλή «συγγένεια» της κλοζαπίνης αλλά και άλλων άτυπων αντιψυχωτικών για τους D2 υποδοχείς με αποτέλεσμα τη χαλαρή σύνδεση του φαρμάκου με τους υποδοχείς αυτούς και την γρήγορη αποσύνδεσή του (Karur & Seeman, 2001). Εκλεκτική και

υψηλή συγγένεια για τους D2 υποδοχείς συνοδεύεται και από γνωσιακά συμπτώματα. Αντιθέτως, η κλοζαπίνη λόγω του χαμηλού και παροδικού αποκλεισμού των D2 υποδοχέων και της αύξησης του turnover της ντοπαμίνης στις προμετωπιαίες περιοχές ομαλοποιεί τη ντοπαμινεργική μεταβίβαση στις περιοχές που συνδέονται με τα γνωσιακά συμπτώματα (Elsworth et al., 2008).

Ο ανταγωνισμός της κλοζαπίνης ως προς τους D3 και D4 υποδοχείς φαίνεται να έχει μικρή επίδραση στο θεραπευτικό της αποτέλεσμα. Η σύνδεσή της με τους D4 είναι υψηλή αλλά καμιά ουσία με δράση μόνο επί αυτών των υποδοχέων δεν αποδείχθηκε ότι έχει αντιψυχωτική δράση (Lindsley & Hopkins, 2017), ενώ η σύνδεσή της με τους D3 υποδοχείς είναι χαμηλή. Υψηλή αντιθέτως είναι η σύνδεση του μεταβολίτη της, της νορ-κλοζαπίνης με τους D3 υποδοχείς (Maggio & Millan, 2010), σύνδεση που οδηγεί σε έκλυση ακετυλοχολίνης μετωπιαία, κάτι που μπορεί να συνδέεται με τη βελτίωση των γνωσιακών συμπτωμάτων που επιφέρει η κλοζαπίνη (Nakajima et al., 2013).

Η κλοζαπίνη εμφανίζει επίσης ισχυρή σύνδεση με τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇. Αν και η σύνδεσή της με κανέναν από τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς δεν φαίνεται να εξηγεί το αντιψυχωτικό της αποτέλεσμα, η σύνδεσή της με τους 1a και 1c υποδοχείς θα μπορούσε να παίζει ρόλο στη βελτίωση του συναισθήματος και των γνωσιακών συμπτωμάτων των ασθενών (Bartolomeis et al., 2022).

Η κλοζαπίνη ασκεί επίσης τη δράση της στο GABA-εργικό σύστημα. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η κλοζαπίνη συνδέεται με τους GABA-B υποδοχείς, στη θέση σύνδεσης του GABA (Nair et al., 2020). Η σημασία της σύνδεσης αυτής επαυξάνεται από έρευνες που εμπλέκουν παραλλαγές γονιδίων σχετιζόμενων με το GABA (όπως το GAD1 και GABBR2) με την ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια. GABA-εργική δυσλειτουργία σε επίπεδο προμετωπιαίου φλοιού και ιππόκαμπου πιθανόν να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της ανθεκτικής τουλάχιστον σχιζοφρένειας και η ευόδωση της GABA-B νευρομεταβίβασης στις περιοχές αυτές να σχετίζεται με το θεραπευτικό αποτελέσματα της κλοζαπίνης (Miyazawa et al., 2022).

Η κλοζαπίνη ασκεί νευροπροστατευτική δράση αυξάνοντας τη νευρογένεση στην περιοχή του ιππόκαμπου, εμποδίζει την απόπτωση νευρώνων (Lundberg et al., 2020), μειώνει την νευρο-φλεγμονώδη αντίδραση (Green et al., 2017), αναστέλλει την

ενεργοποίηση της μικρογλοίας (Jiang et al., 2016), ρυθμίζει την αποδόμηση πρωτεϊνών και απελευθερώνει νευροτροφικούς παράγοντες, όπως ο Nerve Growth Factor (NGF) και ο Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), που προάγουν λειτουργίες επιβίωσης, διαφοροποίησης και συνδεσιμότητας των νευρώνων (Shao et al., 2006).

Η χορήγηση κλοζαπίνης επηρεάζει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη βιοσύνθεση και το μεταβολισμό της χοληστερόλης, η οποία αποτελεί βασικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων και της μυελίνης. Η κλοζαπίνη επομένως μπορεί να επηρεάζει τη σύνθεση της μυελίνης, των νευρώνων και των κυττάρων της γλοίας και αυτό να συμβάλλει στο ιδιαίτερο θεραπευτικό της προφίλ (Bartolomeis et al., 2022).

Άτομα με σχιζοφρένεια εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα Akt και μειωμένη φωσφορυλίωση του GSK3β στον εγκέφαλο και τα περιφερικά λεμφοκύτταρα σε σχέση με αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Ο Akt και το υπόστρωμά του GSK3β (γλυκογονική συνθάση κινάση 3), φωσφορυλιώνεται και αναστέλλεται από τον Akt. Ο GSK3β φωσφορυλιώνει περίπου 40 υποστρώματα μεταξύ των οποίων την Activator Protein, τον Nuclear Factor κ B (NFκB), που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που επηρεάζουν την κυτταρική επιβίωση και δομή καθώς και την αναδιαμόρφωση των δενδριτικών αιχμών (Zeng et al., 2017). Η κλοζαπίνη επάγει την ανασταλτική της δράσης του GSK3β στον προμετωπιαίο φλοιό, το ραβδωτό σώμα και την κοιλιακή περιοχή του μεσεγκεφάλου (Takaki et al., 2018). Η δράση της κλοζαπίνης στον GSK3β είναι σημαντική στη ρύθμιση της πυκνότητας και μορφολογίας των δενδριτικών αιχμών, αν και παρόμοιες δράσεις στο επίπεδο Akt-GSK3β, με πολλές όμως διαφορές σε μοριακό και ανατομικό επίπεδο φαίνεται να ασκούν και τα άλλα αντιψυχωτικά (Bartolomeis et al., 2022).

Μειωμένη πυκνότητα των δενδριτικών αιχμών στη σχιζοφρένεια θα μπορούσε να οφείλεται είτε στην απουσία του φυσιολογικού τους αριθμού είτε στην ταχύτερη απομάκρυνσή τους κατά την εφηβεία, είτε σε συνδυασμό των δύο (Mc Glashan & Hoffman, 2000). Η χορήγηση κλοζαπίνης αυξάνει την πλαστικότητα του εγκεφάλου στον ιππόκαμπο και τον προ-μετωπιαίο φλοιό, με μηχανισμό που σχετίζεται με τον υποδοχέα D1 (Matsumoto et al., 2008). Επιπλέον, η κλοζαπίνη ευοδώνει τη δράση της νεοεργκουλίνης-1 στον προμετωπιαίο φλοιό επίμυων, ενός νευροτροφικού

παράγοντα που σχετίζεται με την νευροανάπτυξη και τη νευρωνική πλαστικότητα (Chana et al., 2009).

Μελέτη με DTI σε ασθενείς που λάμβαναν κλοζαπίνη επί 12 εβδομάδες διαπίστωσε αύξηση της κλασματικής ανισοτροπίας, που χρησιμοποιείται ως μέτρο της ακεραιότητας της λευκής ουσίας σε πολλές εγκεφαλικές περιοχές. Παράλληλα βελτιώθηκαν οι επιδόσεις των ασθενών σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες, γεγονός που οδήγησε τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι η κλοζαπίνη αναστρέφει σε επίπεδο μικροδομής διαταραχές της συνδεσιμότητας που παρατηρούνται στη σχιζοφρένεια (Ozcelik-Eroglu et al., 2014).

Υπάρχει και η υπόθεση ότι η κλοζαπίνη δρα αγωνιστικά για τη θέση σύνδεσης της γλυκίνης (glycine B site) στους NMDA υποδοχείς. Συντελεί στην αύξηση της D-σερίνης και του L-Glutamate στα κύτταρα της γλοίας, παράγοντες που ενεργοποιούν τους NMDA υποδοχείς στον προμετωπιαίο φλοιό (Tanahashi et al., 2012). Η κλοζαπίνη αναστέλλει τον μεταφορέα 1 της γλυκίνης αυξάνοντας τα επίπεδα της γλυκίνης στη συναπτική σχισμή (Williams et al., 2004). Η γλυκίνη δρα ως συναγωνιστής των NMDA υποδοχέων. Επομένως η κλοζαπίνη δρα στο γλουταμινεργικό σύστημα τόσο σε επίπεδο υποδοχέων όσο και σε επίπεδο μεταφορέων. Εφόσον η υπολειτουργία των NMDA υποδοχέων παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, η υπεροχή της κλοζαπίνης έναντι των άλλων αντιψυχωτικών μπορεί να οφείλεται στη δράση της αυτή, την οποία δεν διαθέτει κανένα άλλο αντιψυχωτικό (Bartolomeis et al., 2022).

1.4 ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥΣ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.

Υπέρ μιας ανοσολογικής διαταραχής στη σχιζοφρένεια συνηγορούν μεταθανάτια ευρήματα σε εγκεφάλους ατόμων με σχιζοφρένεια, αν και τα πορίσματα των σχετικών ερευνών παραμένουν αντιφατικά, πιθανώς λόγω των διαφορετικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για την διαπίστωση της νευροφλεγμονής και των φαρμακευτικών αγωγών που θα μπορούσαν να επηρεάζουν τα ευρήματα. Αν και η πλειονότητα των νεκροτομικών μελετών δεν ανευρίσκει δείκτες νευροφλεγμονής, υπάρχουν αρκετές μελέτες με θετικά ευρήματα. Περίπου το 70% των ερευνών σχετικά με νευρογλοιακά ή αστροκύτταρα σε εγκεφάλους ασθενών με σχιζοφρένεια δεν εντοπίζουν κάποια ευρήματα, το 30% βρίσκει αύξηση ή μείωση των

αστροκυτταρικών δεικτών ή της πυκνότητας των κυττάρων της νευρογλοίας. Σε ότι αφορά τους νευρογλοιακούς δείκτες φλεγμονής, οι έρευνες είναι διχασμένες με ένα 45% να εντοπίζουν αύξηση και 40% αντίθετα καμία μεταβολή (Trépanier et al., 2016).

Δέκα νεκροτομικές μελέτες διερεύνησαν την έκφραση κυτοκινών και χεμοκινών σε εγκεφάλους ατόμων με σχιζοφρένεια. Δύο από αυτές ανευρίσκουν αυξημένες τιμές στο mRNA των IL-1RA, IL-6 και IL-8 αλλά όχι στο mRNA της IL-1β (Trépanier et al., 2016). Η INF-γ βρέθηκε αυξημένη στον προμετωπιαίο φλοιό 35 εγκεφάλων ασθενών με σχιζοφρένεια συγκριτικά με τα ευρήματα σε εγκεφάλους ομάδας ελέγχου (Harris et al., 2012). Σε μελέτη του Rao et al βρέθηκαν σημαντικά αυξημένη η IL-1β και το mRNA της στον μετωπιαίο φλοιό ατόμων με σχιζοφρένεια καθώς και ο TNF-α και το αντίστοιχο mRNA (Rao et al., 2013). Σε μελέτη που περιελήφθησαν δείγματα από εγκεφάλους 19 ατόμων με σχιζοφρένεια βρέθηκε αυξημένο το mRNA του TNF-α Receptor 1 στον ραχιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και στον φλοιό του προσαγωγίου σε σχέση με εγκεφάλους ομάδας ελέγχου ενώ οι συγκεντρώσεις του TNF-α και του υποδοχέα TNF-α 2 δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (Dean et al., 2013). Σε δύο μελέτες η χεμοκίνη CCL3 ήταν μειωμένη στον προμετωπιαίο φλοιό (Nakatani et al., 2006) και ο IL-13RA μειωμένος στον κροταφικό λοβό (Durrenberger et al., 2015).

Το πιο σταθερό εύρημα των σχετικών ερευνών είναι η αυξημένη τιμή της SERPINA3, που αποτελεί αναστολέα πρωτεάσης και παίρνει μέρος σε φλεγμονώδεις διαδικασίες, καθώς και της επαγόμενης από την ιντερφερόνη διαμεμβρανικής πρωτεΐνης (Interferon-induced transmembrane protein-IFITM) (Trépanier et al., 2016). Τέσσερις μελέτες διερεύνησαν το σηματοδοτικό μονοπάτι του NF-κB. Ο Rao et al.(2013) ανευρίσκει αυξημένο το mRNA των υποομάδων p50 και p65 του NF-κB στην περιοχή 10 κατά Brodmann, ενώ ο Volks et al. (2015) ανευρίσκουν αυξημένη την έκφραση του mRNA των NF-κB1 και 2 στον προμετωπιαίο φλοιό εγκεφάλων ατόμων με σχιζοφρένεια.

Σε πρόσφατη μετανάλυση του van Kesteren et al. (2017) αυξημένη συγκέντρωση προφλεγμονωδών πρωτεϊνών σε εγκεφάλους ατόμων με σχιζοφρένεια καθώς και αυξημένη πυκνότητα των μικρογλοιακών κυττάρων, κυρίως κροταφικά ενώ η

πυκνότητα των μακρογλοιακών κυττάρων (αστροκυττάρων, ολιγοδενδροκυττάρων) δεν διέφερε από αυτά των ομάδων ελέγχου.

Η διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου και η μείωση του όγκου του όγκου του εγκεφάλου, κυρίως μετωπιαία, είναι από τα πλέον σταθερά και επαναλαμβανόμενα ευρήματα από τις μελέτες στατικής απεικόνισης του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια, ευρήματα που φαίνεται να επιδεινώνονται στην πορεία της νόσου και σχετίζονται με τις υποτροπές της. Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων που σε συνδυασμό με την έκλυση νευροτοξικών προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως η IL-6, TNF-α και η IL-1β μπορεί να έχει ως συνέπεια την μείωση του όγκου που διαπιστώνεται απεικονιστικά (Trépanier et al., 2016).

1.5 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν:

- Μέτρηση επιπέδων αδιποκινών σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου άνευ θεραπείας, σύγκριση με σταθμισμένη ομάδα ελέγχου ως προς το φύλο, την ηλικία, το BMI και τις καπνιστικές συνήθειες, και σύγκριση με τις τιμές των αδιποκινών στους ίδιους ασθενείς έξι εβδομάδες μετά την αντιψυχωτική θεραπεία με ρισπεριδόνη ή ολανζαπίνη και αναζήτηση πιθανών συσχετίσεων με κλινικές και δημογραφικές παραμέτρους (PANSS, BMI).
- Μέτρηση επιπέδων αδιποκινών και κυτοκινών σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου προ θεραπείας που στη συνέχεια αποδείχθηκαν ανθεκτικοί στη θεραπεία με δύο άτυπα αντιψυχωτικά (ρισπεριδόνη/ολανζαπίνη) και τέθηκαν σε θεραπεία με κλοζαπίνη σε τρεις φάσεις: Προ οποιασδήποτε αντιψυχωτικής θεραπείας, μετά τη θεραπεία με δύο αντιψυχωτικά στη μέγιστη δόση για τουλάχιστον 8 εβδομάδες και 8 εβδομάδες μετά την τιτλοποίηση της κλοζαπίνης και την ύφεση της συμπτωματολογίας.
- Μέτρηση συγκεντρώσεων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης σε ασθενείς που βρίσκονταν σε μονοθεραπεία με κλοζαπίνη και σε ύφεση των συμπτωμάτων και σύγκριση των εργαστηριακών ευρημάτων με την λαμβανόμενη δόση καθώς και κλινικές και δημογραφικές παραμέτρους (PANSS, BMI κ.α.). Στις περιπτώσεις που υπήρχαν για κλινικούς λόγους μεταβολές στις χορηγούμενες

από του στόματος δόσεις της κλοζαπίνης, η μέτρηση των συγκεντρώσεων γινόταν μία τουλάχιστον εβδομάδα μετά ώστε να έχουν επιτευχθεί σταθερά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΨΥΧΩΣΗΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΞΙ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ Ή ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ:

Η έρευνα διεξήχθη στην Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος 40 ασθενείς που ήταν ενταγμένοι στην Μονάδα Έγκαιρης Παρέμβασης στην Ψύχωση από το Φεβρουάριο του 2018 έως τον Αύγουστο του 2021. Από τους παραπάνω ασθενείς οι 24 (60%) ήταν άνδρες και οι 16 (40%) γυναίκες. Τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη ήταν: α) Η διάγνωση της νόσου να είναι σχιζοφρένεια, σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή και οξύ ψυχωτικό επεισόδιο σύμφωνα με τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου για τις Ψυχικές Διαταραχές (DSM-5) β) Οι ασθενείς να βιώνουν ένα πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, ως πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο ορίσαμε την ύπαρξη για πρώτη φορά ψυχωτικών συμπτωμάτων (ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες, παράδοξη συμπεριφορά), και να έρχονται πρώτη φορά σε επαφή με υπηρεσίες ψυχικής υγείας γ) Να μην έχουν λάβει στο παρελθόν αντιψυχωτική αγωγή δ) Να έχουν φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία όπως αυτή εκφράζεται από τις φυσιολογικές τιμές της ουρίας, της κρεατινίνης, της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT), της ασπαραγινικής τρανσαμινάσης (AST) και της γάμμα-γλουταμυλτρανσπεπτιδάσης (γ-GT).

Από την άλλη μεριά τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: α) Να υπάρχει ιστορικό μείζονος ψυχικής διαταραχής στο παρελθόν (αγχώδης διαταραχή, διαταραχή της διάθεσης κ.α.) β) κατάχρηση ουσιών ή αλκοόλ σύμφωνα με κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου για τις Ψυχικές Διαταραχές (DSM-5) γ) Σακχαρώδης Διαβήτης και άλλες οργανικές νόσοι που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη δ) Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) να είναι πάνω από 25 ε) ιστορικό οργανικών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων, αλλεργιών και αυτοάνοσων νοσημάτων και η συστηματική λήψη αντιφλεγμονωδών ή αντικών φαρμάκων στ) η άρνηση των ασθενών να δώσουν συγκατάθεση για την μελέτη με την ενδεδεγμένη ενημέρωσή τους. Σε όλους τους ασθενείς έγινε τεστ ούρων για ανίχνευση

ναρκωτικών ουσιών για αν αποκλεισθεί η κατάχρηση ουσιών στην παρούσα φάση. Επίσης, η ψυχοπαθολογία των ασθενών αξιολογήθηκε από ειδικευμένο ψυχίατρο με βάση την Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS) την ημέρα λήψης των δειγμάτων περιφερικού αίματος. Μετά από έξι εβδομάδες από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής έγινε επαναξιολόγηση της ψυχοπαθολογίας με την Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS). Μετρήθηκαν ύψος (m), βάρος (kg) και δείκτης μάζας σώματος (BMI) σε κάθε ασθενή τα οποία ελέγχθηκαν ξανά μετά από έξι εβδομάδες. Οι αντιψυχωτικές αγωγές που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την ομάδα ασθενών ήταν η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη. Το δοσολογικό σχήμα κυμάνθηκε από 4-6mg ρισπεριδόνης ημερησίως και 10-20mg ολανζαπίνης ημερησίως. Οι ασθενείς έλαβαν μόνο αντιψυχωτική αγωγή χωρίς να έχει προστεθεί σταθεροποιητής της διάθεσης ή αντικαταθλιπτική αγωγή. Τέλος, όλοι οι ασθενείς αφού ενημερώθηκαν αναλυτικά για το σκοπό της μελέτης έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για να συμπεριληφθούν.

2.2 ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ:

Σε αυτή την ομάδα επιλέξαμε σαράντα άτομα που δεν είχαν ιστορικό οργανικής ή ψυχικής διαταραχής και δεν λάμβαναν συστηματικά φαρμακευτική αγωγή για οποιονδήποτε λόγο. Τα άτομα αυτά έδωσαν τη συγκατάθεση τους για να συμπεριληφθούν στην μελέτη μετά από ενδελεχή ενημέρωση. Επίσης, τα άτομα επιλέχθηκαν ώστε να υπάρχει αντιστοίχιση με τους ασθενείς ως προς το φύλο, την ηλικία (+- 4 έτη), το δείκτη μάζας σώματος (+- 1,5kg) και το κάπνισμα. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου επιλέχθηκαν μετά από διαφήμιση της μελέτης στο Πανεπιστήμιο των Ιωαννίνων και αποτελούνταν κυρίως από φοιτητές και εργαζόμενους του Πανεπιστημίου. Σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε πλήρης λήψη ιστορικού, κλινικής εξέτασης και εργαστηριακός έλεγχος και τα άτομα με οργανική νόσου η οποία προέκυψε από τον παραπάνω έλεγχο ή με ιστορικό οργανικής νόσου αποκλειστήκαν από την μελέτη. Επίσης, σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε τεστ ούρων για ανίχνευση ναρκωτικών ουσιών για αν αποκλεισθεί η κατάχρηση ουσιών στην παρούσα φάση. Στην ομάδα ελέγχου έγινε κλινική ψυχιατρική εκτίμηση από ειδικευμένο ψυχίατρο για να αποκλεισθεί η πιθανότητα μείζονος ψυχικής διαταραχής σύμφωνα με κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου για τις Ψυχικές Διαταραχές (DSM-5) στην παρούσα φάση. Τέλος, όλοι οι συμμετέχοντες αφού

ενημερώθηκαν αναλυτικά για το σκοπό της μελέτης έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για να συμπεριληφθούν σε αυτή.

2.3 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ:

Σε αυτή την ομάδα εντάχθηκαν ασθενείς που παρακολουθούνται από την Υπηρεσία Έγκαιρης Παρέμβασης στην Ψύχωση του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη ήταν: α) Οι ασθενείς να διαγιγνώσκονται από την υπηρεσία μας ως ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια, δηλαδή αφού έχουν δοκιμασθεί τουλάχιστον δυο αντιψυχωτικές αγωγές σε επαρκή δόση (ορίζεται σύμφωνα με τις φυλλάδιο περίληψης χαρακτηριστικών του εκάστοτε φαρμάκου) και για επαρκές χρονικό διάστημα (τουλάχιστον 4 εβδομάδες για κάθε αντιψυχωτικό) να μην έχουμε το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα (μείωση στην κλίμακα PANSS μεγαλύτερη του 20%) β) Η διάγνωση της ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας να έχει τεθεί σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 3 ετών από την έναρξη αγωγής με κλοζαπίνη. γ) Οι ασθενείς να είναι σε μονοθεραπεία με κλοζαπίνη. δ) Το δοσολογικό εύρος της από του στόματος θεραπείας με κλοζαπίνη να κινείται εντός συνιστώμενων ορίων (300-900 mg/day) ε) Να έχουν φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία όπως αυτή εκφράζεται από τις φυσιολογικές τιμές της ουρίας, της κρεατινίνης, της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT), της ασπαραγινικής τρανσαμινάσης (AST) και της γάμμα-γλουταμυλτρανσπεπτιδάσης (γ-GT).

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: α) κατάχρηση ουσιών ή αλκοόλ σύμφωνα με κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου για τις Ψυχικές Διαταραχές (DSM-5) β) Σακχαρώδης Διαβήτης και άλλες οργανικές νόσοι που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη γ) Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) να είναι πάνω από 25 ε) ιστορικό οργανικών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων, αλλεργιών και αυτοάνοσων νοσημάτων και η συστηματική λήψη αντιφλεγμονωδών ή αντιαρτηριακών φαρμάκων δ) η άρνηση των ασθενών να δώσουν συγκατάθεση για την μελέτη με την ενδελεχή ενημέρωσή τους. Σε όλους τους ασθενείς έγινε τεστ ούρων για ανίχνευση ναρκωτικών ουσιών για αν αποκλεισθεί η κατάχρηση ουσιών στην παρούσα φάση. Επίσης, η ψυχοπαθολογία των ασθενών αξιολογήθηκε από ειδικευμένο ψυχίατρο με βάση την Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS) την ημέρα λήψης

των δειγμάτων περιφερικού αίματος. Μετά από οκτώ εβδομάδες από την λήψη κλοζαπίνης σε θεραπευτική δόση έγινε επαναξιολόγηση της ψυχοπαθολογίας με την Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS). Μετρήθηκαν ύψος (m), κιλά (kg) και δείκτης μάζας σώματος (BMI) σε κάθε ασθενή τα οποία ελέγχθηκαν ξανά μετά από έξι εβδομάδες. Τέλος, όλοι οι ασθενείς αφού ενημερώθηκαν αναλυτικά για το σκοπό της μελέτης έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για να συμπεριληφθούν σε αυτή.

2.4 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ :

2.4.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ.

Για τις μετρήσεις των επιπέδων των παραπάνω αδιποκινών έγινε συλλογή δειγμάτων περιφερικού αίματος τόσο από την ομάδα ελέγχου όσο και από την ομάδα ασθενών. Τα δείγματα αυτά φυγοκεντρήθηκαν κατευθείαν μετά τη συλλογή τους για δέκα λεπτά και ο φυγοκεντρημένος ορός διαχωρίστηκε σε ποσότητες και καταψύχθηκε στους -30 °C μέχρι να πραγματοποιηθούν οι βιολογικές μετρήσεις. Για την ανίχνευση της ρεσιστίνης χρησιμοποιήθηκαν 15μL ορού, για την ανίχνευση της αδιπονεκτίνης και της λεπτίνης χρησιμοποιήθηκαν 10μL. Τα επίπεδα των παραπάνω κυτοκινών στο πλάσμα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Η μέθοδος αυτή αποτελεί μια βιοχημική μέθοδο ανίχνευσης της παρουσίας ενός αντισώματος ή αντιγόνου σε ένα δείγμα. Τα αντιδραστήρια (κιτ) που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μέθοδο ήταν υψηλής ευαισθησίας ειδικά για ανθρώπους (eBioscience Platinum ELISA Kits, Human Leptin Instant ELISA) και χρησιμοποιήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι συγκεντρώσεις των αδιποκινών εκφράστηκαν σε ng (αδιπονεκτίνη), pg (ρεζιστίνη, λεπτίνη) συγκέντρωσης ορμόνης/ mL ορού. Για τιμές κατώτερες του ορίου ανίχνευσης ορίστηκαν ονομαστικές συγκεντρώσεις 0.012 ng/mL (αδιπονεκτίνη) και 20 pg/mL (λεπτίνη).

2.4.2 ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ, IL-4, TGF-β2 ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.

Για τις μετρήσεις των επιπέδων των παραπάνω κυτοκινών έγινε συλλογή δειγμάτων περιφερικού αίματος από την ομάδα ασθενών με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια. Τα δείγματα αυτά φυγοκεντρήθηκαν κατευθείαν μετά τη συλλογή τους για δέκα λεπτά και ο φυγοκεντρημένος ορός διαχωρίστηκε σε ποσότητες και καταψύχθηκε στους -30 °C μέχρι να πραγματοποιηθούν οι βιολογικές μετρήσεις. Για την ανίχνευση της ρεσιστίνης χρησιμοποιήθηκαν 15μL ορού, για την ανίχνευση της αδιπονεκτίνης της IL-4 και του TGF-β2 χρησιμοποιήθηκαν 10μL. Τα επίπεδα των παραπάνω κυτοκινών στο πλάσμα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Η μέθοδος αυτή αποτελεί μια βιοχημική μέθοδο ανίχνευσης της παρουσίας ενός αντισώματος ή αντιγόνου σε ένα δείγμα. Τα αντιδραστήρια (κιτ) που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μέθοδο ήταν υψηλής ευαισθησίας ειδικά για ανθρώπους (eBioscience Platinum ELISA Kits, Human Leptin Instant ELISA) και χρησιμοποιήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι συγκεντρώσεις των αδιποκινών εκφράστηκαν σε ng (αδιπονεκτίνη), pg (ρεζιστίνη, TGF-β2, IL-4), συγκέντρωσης ορμόνης/ mL ορού. Για τιμές κατώτερες του ορίου ανίχνευσης ορίστηκαν ονομαστικές συγκεντρώσεις 0.012 ng/mL (αδιπονεκτίνη), 3.1 pg/ml (ρεζιστίνη), 6.6pg/ml (TGF-β2), 0.66 pg/ml (IL-4).

2.4.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ/ΝΟΡΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ.

Για τον προσδιορισμό των επιπέδων κλοζαπίνης/ νορκλοζαπίνης στο πλάσμα έγινε συλλογή δειγμάτων περιφερικού αίματος. Οι αιμοληψίες για τη συλλογή των δειγμάτων γινόταν στις 08.00πμ , δηλαδή, 12 ώρες μετά βραδινή λήψη της αγωγής με κλοζαπίνη και πριν την λήψη της πρωινής δόσης. Τα δείγματα φυγοκεντρούνταν αμέσως μετά τη λήψη για 10 λεπτά και ο φυγοκεντρημένος ορός χωριζόταν σε τμήματα και καταψυχόταν στους -20°C. Τα δείγματα προετοιμάστηκαν και αναλύθηκαν με την μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας με ανιχνευτή συζευγμένης φασματομετρίας μάζας σε σειρά (UHPLC-MS/MS). Πιο αναλυτικά σε 200 μl δείγματος πλάσματος ορού προστέθηκαν 20,0 μL ακετονιτριλίου και 20,0 μL εσωτερικού προτύπου. Εν συνεχεία, 50,0 μL ανθρακικού ρυθμιστικού διαλύματος (1

M, pH 9,5) προστέθηκαν στο μίγμα. Η εκχύλιση των προσδιοριζόμενων ουσιών έγινε με προσθήκη 1,0 mL methyl tert-butyl ether (ethanol stabilized) (MTBE). Το δείγμα αναδεύεται για 1 min σε συσκευή Eppendorf MixMate (Eppendorf AG) σε 2000 rpm. Μετά από φυγοκέντρηση (5 min, 9000 ×g), η οργανική στιβάδα μεταφέρεται σε σωληνάριο Eppendorf όγκου 1,5 mL όπου εξατμίζεται μέχρι ξηρού με ρεύμα N₂, σε θερμοκρασία 40°C. Το εκχύλισμα επαναδιαλύεται σε 50,0 μL ακετονιτριλίου, αναδεύεται για 30s και φυγοκεντρείται για 2min σε 4000×g. Τέλος, το εκχύλισμα μεταφέρεται σε φιαλίδιο ανάλυσης, το οποίο τοποθετείται στον αυτόματο δειγματολήπτη όπου 0,3 μL αυτού εισάγονται στο σύστημα UHPLC-MS/MS.

Συνθήκες LC-MS/Ms

Η στοχευμένη ανάλυση της κλοζαπίνης και της νορκλοζαπίνης διεξήχθη σε σύστημα Dionex UHPLC (Thermo Scientific) συνδεδεμένο με φασματομέτρο μάζας Q-Trap 5500™ (Sciex, Darmstadt, Γερμανία) που έχει τη λειτουργία παρακολούθησης πολλαπλών αντιδράσεων (MRM) και ιονισμό ηλεκτροψεκασμού (ESI) Turbo V Source σε θετική λειτουργία. Το σύστημα υγρού χρωματογράφου αποτελείται από έναν απαερωτή, μια δυαδική αντλία, αυτόματο δειγματολήπτη και κλίβανο στήλης. Η βαθμιαία έκλυση πραγματοποιήθηκε σε στήλη Accupore C18 (50 mm x 3 mm, 2,6 μm particle size) από τη Thermo Scientific, Waltham, MA, ΗΠΑ, που λειτουργεί στους 30°C εξοπλισμένη με precolumn cartridge (2,1 mm × 0,2 μm). Οι κινητές φάσεις αποτελούνταν από 10 mM υδατικό οξικό αμμώνιο (1,927 g οξικού αμμωνίου διαλυμένο σε 2,5 L νερού UHPLC-MS) ρυθμισμένο σε pH 3,5 με 0,1 % μυρμηκικό οξύ (διαλύτης έκλυσης A) και ACN UHPLC-MS με 0,1% formic acid (διαλύτης έκλυσης B) που εξαιρώθηκαν από το Elmasonic S ultrasonic, Γερμανία. Ο αυτόματος δειγματολήπτης λειτουργούσε στους 5 °C και η βελόνα του αυτόματου δειγματολήπτη ξεπλύθηκε με 200.000 μl μεθανόλης πριν και μετά από κάθε ένεση. Ο όγκος της ένεσης ήταν 5 μL. Η έκλυση βαθμίδωσης προγραμματίστηκε ως εξής: 0,00-1,00 min 12% διαλύτη έκλυσης B, 1,00-2,00 min γραμμική κύλιση σε 50% διαλύτη έκλυσης B, 2,00-3,00 min γραμμική κύλιση 50% έως 100% διαλύτη έκλυσης B, 3,00-5,00 min παρέμεινε στο 100%. Στα 5,50 λεπτά επιστρέφει στις αρχικές συνθήκες με αποτέλεσμα συνολικό χρόνο εκτέλεσης 6,50 λεπτών. Ο ρυθμός ροής ήταν 0,500 mL/min και ο κλίβανος λειτουργούσε στους 30°C. Για ανίχνευση και ποσοτικοποίηση, εφαρμόστηκαν οι ακόλουθες συνθήκες εισόδου ESI: αέριο 1, άζωτο (55 psi, 620,5 kPa). αέριο 2, άζωτο (55 psi, 620,5 kPa), ion spray voltage 5500

Υ σε θετική λειτουργία, θερμοκρασία πηγής ιόντων 450 °C, αέριο curtain άζωτο (55 psi, 379,2 kPa). Οι χρόνοι παραμονής βελτιστοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τον προγραμματισμένο αλγόριθμο MRM που ενσωματώθηκε στην έκδοση λογισμικού Sciex Analyst® 1.7.1. Συνολικός χρόνος εκτέλεσης 4.698 min. Όλες οι άλλες ρυθμίσεις προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό Analyst® στην αυτόματη λειτουργία ποσοτικής βελτιστοποίησης. Όλη η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό SciexOS 1.6.

2.4.4 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ:

Η εκτίμηση της συμπτωματολογίας στους ασθενείς έγινε με τη χρήση της Κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Η Κλίμακα αυτή συστάθηκε από τους Kay και συνεργάτες το 1986 και έχει σταθμιστεί για τον ελληνικό πληθυσμό από τους Ε. Λύκουρα, Α. Μπότση και Π. Ουλή το 1997. Αποτελεί την πιο διαδεδομένη και χρησιμοποιημένη κλίμακα για την αξιολόγηση συμπτωμάτων που ψυχωσικού φάσματος τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Το βασικό της πλεονέκτημα έναντι άλλων κλιμάκων είναι ότι περιλαμβάνει όλο το φάσμα των σχιζοφρενικών συμπτωμάτων (Ε. Λύκουρας και συν., 1997). Η Κλίμακα αυτή βασίζεται σε δομημένη κλινική συνέντευξη (SCI-PANSS) και ακολουθεί η βαθμολόγηση από τον εξεταστή σε επιμέρους υποκλίμακες. Οι υποκλίμακες αυτές είναι τρεις: η πρώτη είναι η υποκλίμακα των θετικών συμπτωμάτων που αποτελείται από 7 λήμματα με το σκορ να κυμαίνεται από 7-49 , η δεύτερη αυτή των αρνητικών συμπτωμάτων αποτελούμενη, επίσης, από 7 λήμματα με το σκορ να κυμαίνεται από 7-49 και η τρίτη είναι αυτή της γενικής ψυχοπαθολογίας η οποία περιέχει 16 λήμματα με ελάχιστο σκορ το 16 και μέγιστο το 112. Τέλος, το άθροισμα αυτών μας δίνει το συνολικό σκορ που κυμαίνεται από 30-210. Η τελευταία υποκλίμακα αυτή δηλαδή της γενικής ψυχοπαθολογικής αξιολόγησης είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς συνιστά την έμπρακτη αμφισβήτηση του διαχωρισμού της ψυχωτικής συμπτωματολογίας σε θετικά και αρνητικά συμπτώματα μόνο και προσθέτει συνιστώσες γνωσιακών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Ε. Λύκουρας και συν., 1997).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΔΙΠΟΚΙΝΩΝ ΓΙΑ 40 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΠΡΙΝ ΚΑΙ 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ:

Στατιστική Ανάλυση

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με Graphpad Prism 6 (Graphpad Software Inc., San Diego CA, USA) και STATA v14.0 (Stata Corp, Texas, USA). Τα κλινικά και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως και οι εργαστηριακές τιμές αναλύθηκαν με περιγραφική στατιστική. Τα Test κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov και D' Agostino & Pearson χρησιμοποιήθηκαν για να ελεγχθεί η κανονικότητα των δεδομένων. Όλες οι τιμές των αδιποκινών τροποποιήθηκαν λογαριθμικά, ελέγχθηκε η κανονικότητά τους και συγκρίθηκαν. Η λογαριθμική τροποποίηση έδωσε κανονική κατανομή των τιμών της ρεζιστίνης για τις οποίες χρησιμοποιήσαμε το παραμετρικό Student's test. Οι λογαριθμικά τροποποιημένες τιμές της αδιπονεκτίνης και της ρεζιστίνης δεν είχαν κανονική κατανομή και γι' αυτές χρησιμοποιήσαμε το μη παραμετρικό Mann-Whitney test. Συγκρίσεις ομάδων πραγματοποιήθηκαν με το Student's t-test και το Mann-Whitney U test για συνεχείς μεταβλητές και το χ^2 test για κατηγορικές μεταβλητές. Συνεχείς μεταβλητές (BMI, PANSS-positive, PANSS-negative, PANSS-general, PANSS-total, τιμές ρεζιστίνης) που ακολουθούσαν κανονική κατανομή συγκρίθηκαν με paired t-test και παρουσιάζονται ως μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις. Άλλες συνεχείς μεταβλητές (αδιπονεκτίνη και λεπτίνη) που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεσοι και εύρη και συγκρίθηκαν με το μη παραμετρικό Wilcoxon matched paires signed ranks test. Πολλαπλά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για να διερευνήσουμε διαφορές στις τιμές των αδιποκινών μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου. Για κάθε αδιποκίνη, το μοντέλο σταθμίστηκε ως προς το φύλο, την ηλικία, το BMI και προς τις άλλες δύο αδιποκίνες. Επιπλέον, στην ομάδα των ασθενών, εφαρμόστηκαν μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για να διερευνηθούν μεταβολές των τιμών των αδιποκινών σταθμίζοντας για φύλο, ηλικία, αλλαγή στο BMI και αντιψυχωτικό φάρμακο. Τέλος, μεταβολές στην κλίμακα PANSS και τις υποκλίμακες της εκτιμήθηκαν με τη χρήση μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης σταθμίζοντας για φύλο, ηλικία, μεταβολή του BMI, μεταβολή των

τιμών των αδιποκινών και αντιψυχωτικό φάρμακο. Τιμή $p < 0.05$ (2-tailed) θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Ο πίνακας 1 δείχνει τα κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά και τις τιμές των αδιποκινών στους 40 ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο πριν και έξι εβδομάδες μετά τη θεραπεία με ρισπεριδόνη ή ολανζαπίνη. Συνολικά, 40 ασθενείς άνευ θεραπείας και 40 άτομα ομάδας ελέγχου εισήχθησαν στη μελέτη. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία, το BMI και τις καπνιστικές συνήθειες μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου. Επίσης, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τα έτη σπουδών, το μηνιαίο εισόδημα, το αν ζούσαν σε αστικό, ημιαστικό ή αγροτικό περιβάλλον ούτε ως προς το εάν ήταν έγγαμοι ή όχι (Πίνακας 1). Η σύγκριση των τιμών των αδιποκινών έδειξε ότι η ομάδα των ασθενών προ θεραπείας είχε στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές αδιπονεκτίνης, ρεζιστίνης και λεπτίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η μέση διαφορά μεταξύ ασθενών προ θεραπείας και ομάδας ελέγχου στις λογαριθμικά τροποποιημένες τιμές των αδιποκινών ήταν 1.68 για την αδιπονεκτίνη (95% διάστημα εμπιστοσύνης), 0.48 για τη ρεζιστίνη και 0.66 για τη λεπτίνη. Οι τιμές της λεπτίνης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένες μετά από έξι εβδομάδες αντιψυχωτικής θεραπείας ($P < 0.001$). Πρέπει να σημειωθεί ότι 17/40 και 4/40 από τα δείγματα της ομάδας ελέγχου έδωσαν τιμές κάτω από το κατώτερο όριο ανίχνευσης των αντιδραστηρίων για την αδιπονεκτίνη και τη λεπτίνη αντίστοιχα. Στους ασθενείς τα αντίστοιχα δείγματα ήταν 4/40 προ θεραπείας και για τις δύο προαναφερθείσες αδιποκίνες, ενώ μετά την αντιψυχωτική θεραπεία τα δείγματα λεπτίνης που βρέθηκαν κάτω από το κατώτατο όριο ανίχνευσης για τη λεπτίνη αυξήθηκαν σε 12/40. Για τους λόγους αυτούς και για να συμπεριλάβουμε όλους τους μετέχοντες στην έρευνα στις στατιστικές αναλύσεις δώσαμε στα δείγματα αυτά την κατώτατη τιμή ανίχνευσης της αντίστοιχης αδιποκίνης. Σε κάθε περίπτωση, το στατιστικό αποτέλεσμα παρέμεινε αμετάβλητο ακόμη και μετά τον αποκλεισμό αυτών των δειγμάτων αδιπονεκτίνης και λεπτίνης. Επιπλέον, πραγματοποιήσαμε μελέτη γραμμικής παλινδρόμησης στις διαφορές των αδιποκινών μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου ώστε να ανευρεθούν πιθανοί παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα, περιλαμβανόμενης της συμπερίληψης των δύο άλλων αδιποκινών εκάστοτε, δεδομένου ότι μπορεί να μη λειτουργούν ανεξάρτητα η μία από τις άλλες.

Σταθμίζοντας για όλες τις άλλες μεταβλητές, οι διαφορές στις τιμές των αδιποκινών μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου παρέμειναν στατιστικά σημαντικές. Βρήκαμε επίσης μια αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και ρεζιστίνης τόσο στην ομάδα των ασθενών όσο και στην ομάδα ελέγχου.

Μετά την αντιψυχωτική θεραπεία, μόνο οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μείωση (Σχήμα 1 και Πίνακας 1, μέση μεταβολή: -0.40, 95% CI=-0.59 προς 0.21 W=666, $p<0.001$).

Αναλύοντας την επίδραση της αντιψυχωτικής θεραπείας με ρισπεριδόνη ή ολανζαπίνη στο BMI, διαπιστώσαμε ότι το BMI αυξήθηκε κατά 0.33kg/m^2 (95%CI=0.21 με 0.44), αύξηση που αποδίδεται κυρίως στην θεραπεία με ολανζαπίνη. Πράγματι, σύγκριση του BMI στους ασθενείς πριν και έξι εβδομάδες μετά τη θεραπεία σε κάθε ασθενή με paired t-tests (κατά ζεύγη t-tests) έδειξε στατιστικά σημαντικό θετικό αποτέλεσμα για την ολανζαπίνη ($t=6.9$ $df=20$ $p<0.0001$) με μέση αύξηση 0.44 kg/m^2 (95% CI=0.31 με 0.57). Παρόμοια σύγκριση με ρισπεριδόνη έδειξε μέση αύξηση 0.21 kg/m^2 (95% CI=0.02 με 0.39).

Επίσης, πραγματοποιήσαμε συγκρίσεις των μεταβολών των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών της λεπτίνης μετά την αντιψυχωτική θεραπεία με ρισπεριδόνη ή ολανζαπίνη (αριθμός ασθενών 19 και 21 αντίστοιχα). Στο Mann-Whitney test φάνηκε ότι η ρισπεριδόνη προκαλεί στατιστικά σημαντικότερες μειώσεις των τιμών της λεπτίνης, παραταύτα η συσχέτιση δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν σταθμίσαμε για άλλες μεταβλητές, αν και η τάση συσχέτισης παρέμεινε σταθερή ($\beta=-0.34$ 95% CI=0.77 με 0.09, $p=0.12$, Συμπληρωματικός Πίνακας 1). Παρόμοιες αναλύσεις για τις μεταβολές στις λογαριθμικά τροποποιημένες τιμές της αδιπονεκτίνης και ρεζιστίνης πριν μετά τη θεραπεία σε κάθε ασθενή δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($t=0.5$, $df=38$; $p=0.59$ και $t=0.8$, $df=38$; $p=0.42$, για την αδιπονεκτίνη και τη ρεζιστίνη αντίστοιχα). Η πολυπαραγοντική μελέτη παλινδρόμησης των μεταβολών των τιμών των αδιποκινών στους ασθενείς μετά τη θεραπεία (Συμπληρωματικός Πίνακας 2), δείχνει συσχέτιση των μεταβολών της αδιπονεκτίνης και της ρεζιστίνης μετά τη θεραπεία, συσχέτιση που δεν παρέμεινε μετά τον αποκλεισμό των πολύ χαμηλών τιμών αδιπονεκτίνης,

Ο Πίνακας 2 δείχνει την εκτίμηση της ψυχοπαθολογίας των ασθενών πριν και μετά τη θεραπεία με ολανζαπίνη ή ρισπεριδόνη. Μέση τιμή της συνολικής PANSS (PANSS-t)

ήταν πριν τη θεραπεία 78.6 (5.6) και η διάρκεια της άνευ θεραπείας νόσου 14.7 εβδομάδες. ($\Sigma A=5.6$) Μετά από έξι εβδομάδες θεραπείας, οι τιμές της συνολικής PANSS και των υποκλιμάκων της ήταν σημαντικά μειωμένες και η κλινική εικόνα των ασθενών σημαντικά βελτιωμένη (Πίνακας 2, όλες οι τιμές < 0.0001 , εκτός από την PANSS-n, όπου $p=0.03$). Πολυπαραγοντική μελέτη παλινδρόμησης των μεταβολών των υποκλιμάκων της PANSS μετά τη θεραπεία (Συμπληρωματικός Πίνακας 3) δείχνει μια ασθενή αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση των μεταβολών των τιμών της ρεζιστίνης με τη μεταβολή στην θετική υποκλίμακα της PANSS, συσχέτιση που παρέμεινε και όταν σταθμίστηκαν όλες οι μεταβλητές.

Table 1. Sociodemographic and serum adipokine levels of the study sample. Values are median or mean with the range or standard deviation (SD) in parentheses

	Control subjects (n=40)	Patients (Baseline) (n=40)	Patients (APD treatment)	Statistics and p-value (bold indicates statistical significance)
Gender (Male-Female)	24/16	24/16	n.a.	^a $\chi^2=0; p=1$
Smokers/Non-smokers	18/22	18/22	n.a.	^a $\chi^2=0; p=1$
Age (years)	31 (20-40)	32 (19-40)	n.a.	^a $U=787; p=0.90$
BMI (kg/m ²)	22.4 (1.3)	22.6 (1.1)	22.9 (1.2)	^a $t=0.7, df=78; p=0.50$ ^b $t=5.8, df=39; p<0.0001$
Adiponectin (ng/mL) ^c	2.628 (1.778-3.491)	4.410 (1.778-4.875)	4.446 (1.778-4.875)	^a $U=157; p<0.0001$ ^b $W=50.0; p=0.69$
Resistin (pg/mL) ^c	3.645 (0.295)	4.122 (0.235)	4.136 (0.290)	^a $t=8.0, df=78; p<0.0001$ ^b $t=0.32, df=39; p=0,75$
Leptin (pg/mL) ^c	3.507 (3,023-4.083)	4.298 (3.000-4.361)	4.279 (3.000-4.316)	^a $U=160; p<0.0001$ ^b $W=666; p<0.0001$
APD (OLA/RIS) ^d	n.a.	n.a.	21/19	n.a.

^a Statistics between control and patients (Chi-square test, Unpaired t-test or Mann-Whitney U test).

^bStatistics between patient baseline and APD treatment (paired t-test or nonparametricWilcoxon matched-pairs signed ranks test).

^cAll concentration values are log-transformed. For values below the limit of detection of the adipokine assay, nominal concentrations of 0.012 ng/mL (adiponectin) and 20 pg/mL (leptin) were assigned.

^dAntipsychotic drug treatment in patients. OLA, olanzapine; RIS, risperidone.

n.a., not applicable

Table 2 Psychopathology and clinical characteristics of drug-naïve, first-episode patients with psychosis, at baseline and after APD treatment (n=40). Values are means with the standard deviation (SD) in parentheses.

	Baseline	APD treatment	Paired t-test and p-value
Diagnosis			
Schizophrenia	3	n.a.	n.a.
Schizophreniform disorder	34		
Brief psychotic episode	3		
Symptoms' severity^a			
PANSS-p	32.2 (2.2)	7.5 (0.75)	<i>t=66.4, df=39; p<0.0001</i>
PANSS-n	20.2 (3.5)	18.6 (3.2)	<i>t=2.2, df=39; p=0.03</i>
PANSS-g	26.2 (2.7)	19.6 (2.7)	<i>t=10.5, df=39; p<0.0001</i>
PANSS-t	78.6 (5.6)	45.7 (5.7)	<i>t=25.5, df=39; p<0.0001</i>
DUP (weeks)^b	14.7 (6.2)	n.a.	n.a.
APD (OLA/RIS)^c	n.a.	21/19	n.a.

^aPANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS – p: positive, PANSS – n: negative, PANSS – g: general psychopathology, PANSS – t: total score)

^bDUP, duration of untreated psychosis

^cAPD, antipsychotic drug. OLA, olanzapine; RIS, risperidone

n.a., not applicable

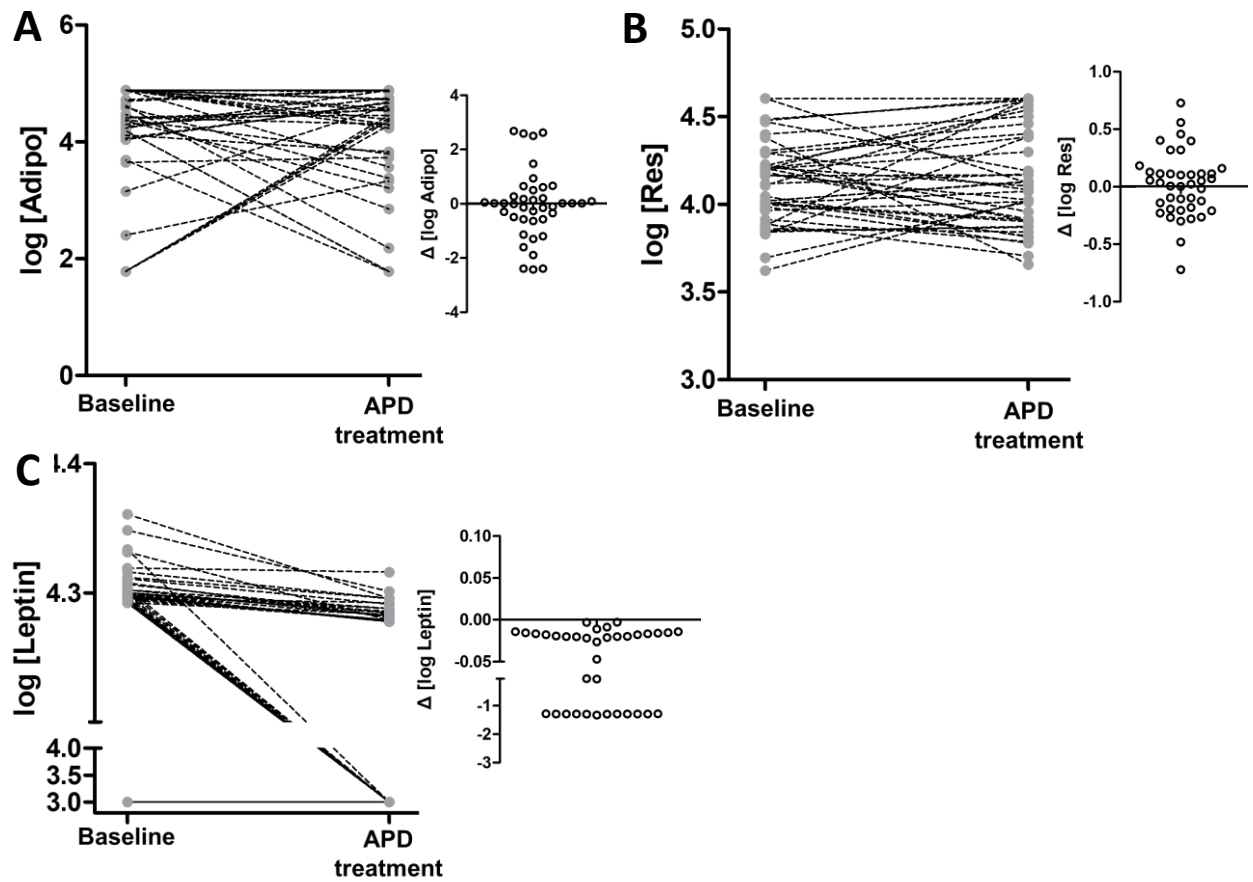


Figure 1. Paired comparisons of adipokine levels before (Baseline) and after 6 weeks of antipsychotic drug treatment (APD treatment) in the patient's group. Insets show the distribution of changes after treatment (Δ [log adipokine]). (A) Adipo, adiponectin; (B) Res, resistin; (C) Leptin, leptin. All concentration values are log-transformed. For statistics see Table 1.

Supplementary Material

Supplementary Table 1. Multivariable regression analyses for the differences in adipokines levels between patients and controls (n=40).

Covariate	Adiponectin (ng/mL) ^b		Resistin(pg/mL) ^b		Leptin (pg/mL) ^b	
	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>P</i>	β (95% CI)	<i>P</i>
Disease status						
Control ^a	0		0		0	
Patient	1.75 (1.03, 2.48)	<0.01	0.59 (0.40, 0.78)	<0.01	0.87 (0.76, 0.98)	<0.01
Sex						
Male ^a	0		0		0	
Female	-0.13 (-0.71, 0.44)	0.64	0.02 (-0.17, 0.20)	0.87	0.05 (-0.23, 0.33)	0.71
Age (years)	-0.02 (-0.04, 0.01)	0.25	0.00 (-0.00, 0.01)	0.35	-0.01 (-0.02, 0.00)	0.22
BMI (kg/m ²)	-0.19 (-0.38, 0.01)	0.06	-0.04 (-0.11, 0.04)	0.32	-0.04 (-0.14, 0.06)	0.45
Adiponectin	n.a.	n.a.	0.02 (-0.04, 0.09)	0.51	-0.03 (-0.11, 0.05)	0.42
Resistin	0.22 (-0.49, 0.92)	0.54	n.a.	n.a.	-0.31 (-0.59, -0.03)	0.03
Leptin	-0.22 (-0.67, 0.24)	0.35	-0.22 (-0.41, -0.03)	0.02	n.a.	n.a.

^a Baseline category. Note the significance increase in patient adipokine levels compared to controls after adjusting for all covariates

^b All concentration values are log-transformed.

n.a., not applicable.

Supplementary Table 2. Multivariable regression analyses for the change between baseline and follow-up measurements of adipokines levels in patients.

Covariate	Adiponectin (ng/mL) ^b		Resistin(pg/mL) ^b		Leptin (pg/mL) ^b	
	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>P</i>
Sex						
Male ^a	0		0		0	
Female	0.23 (-0.61, 1.07)	0.58	-0.12 (-0.32, 0.08)	0.22	0.32 (-0.13, 0.77)	0.16
Age (years)	0.03 (-0.03, 0.09)	0.34	0.00 (-0.02, 0.01)	0.84	0.01 (-0.02, 0.04)	0.63
BMI change (kg/m ²)	-0.29 (-1.40, 0.82)	0.59	0.00 (-0.27, 0.26)	0.98	-0.46 (-1.05, 0.13)	0.12
Adiponectin change (ng/mL) ^{b, c}	n.a.	n.a.	0.11 (0.04, 0.19)	0.01	-0.06 (-0.26, 0.14)	0.55
Resistin change (pg/mL) ^b	1.95 (0.62, 3.29)	0.01	n.a.	n.a.	0.35 (-0.46, 1.17)	0.39
Leptin change (pg/mL) ^b	-0.20 (-0.85, 0.46)	0.55	0.07 (-0.09, 0.22)	0.39	n.a.	n.a.
DUP (weeks) ^c	-0.10 (-0.18, -0.03)	0.01	0.01 (-0.00, 0.03)	0.13	0.00 (-0.04, 0.04)	0.98
Drug						
Olanzapine ^a	0		0		0	
Risperidone	-0.38 (-1.18, 0.43)	0.35	0.12 (-0.07, 0.31)	0.22	-0.34 (-0.77, 0.09)	0.12

^a Baseline category.

^b All concentration values are log-transformed.

^c These associations of adiponectin changes with resistin changes after treatment and DUP do not persist after exclusion of low adiponectin samples.

n.a., not applicable.

Supplementary Table 3. Multivariable regression analyses for the association of PANSS subscale score changes after APD treatment in patients.

Covariate	PANSS-p ^a		PANSS-n ^a		PANSS-g ^a		PANSS-t ^a	
	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>P</i>	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>p</i>
Sex								
Male ^b	0		0		0		0	
Female	-0.25 (-2.03, 1.53)	0.78	0.79 (-2.21, 3.79)	0.59	1.03 (-1.94, 4.01)	0.48	1.81 (-3.78, 7.39)	0.51
Age (years) ^c	0.08 (-0.05, 0.20)	0.23	0.28 (0.07, 0.50)	0.01	0.10 (-0.11, 0.31)	0.33	0.46 (0.07, 0.85)	0.02
BMI change (kg/m ²)	-0.93 (-3.28, 1.43)	0.43	0.02 (-3.95, 3.98)	0.99	2.38 (-1.55, 6.32)	0.23	1.60 (-5.79, 8.99)	0.66
Adiponectin change (ng/mL) ^c	0.29 (-0.47, 1.05)	0.43	0.70 (-0.58, 1.98)	0.28	0.13 (-1.14, 1.40)	0.84	1.05 (-1.34, 3.43)	0.38
Resistin change (pg/mL) ^c	-3.59 (-6.77, -0.40)	0.03	0.66 (-4.69, 6.02)	0.8	0.98 (-4.34, 6.30)	0.71	-1.31 (-11.30, 8.67)	0.79
Leptin change (pg/mL) ^c	0.34 (-1.05, 1.72)	0.62	-0.44 (-2.77, 1.89)	0.7	-0.49 (-2.81, 1.82)	0.67	-0.78 (-5.12, 3.57)	0.72
DUP (weeks) ^d	0.09 (-0.08, 0.26)	0.3	0.37 (0.08, 0.66)	0.01	0.27 (-0.01, 0.56)	0.06	0.70 (0.17, 1.24)	0.01
Drug								
Olanzapine ^b	0		0		0		0	
Risperidone	1.27 (-0.45, 2.99)	0.14	1.27 (-1.63, 4.17)	0.38	2.00 (-0.88, 4.88)	0.17	4.74 (-0.67, 10.14)	0.08

^aPANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS – p: positive, PANSS – n: negative, PANSS – g: general psychopathology, PANSS – t: total score)

^b Baseline category.

^c All concentration values are log-transformed.

^dNote association of age and DUP with changes in PANSS-negative and PANSS-total scores after treatment; these are not discussed in the text

3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ (ιντερλευκίνης-4, TGF-β) (N= 53), ΑΔΙΠΟΚΙΝΩΝ (αδιπονεκτίνης, ρεζιστίνης) (N=39) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΥΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΙΝ ΚΑΙ 8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΛΗΨΗ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΟΣΗ:

Το δείγμα αυτού του τμήματος της μελέτης μας αποτελείτο συνολικά από 53 ασθενείς. Στους 53 ασθενείς μετρήθηκαν συγκεντρώσεις IL-4 και TGF-β πριν και μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη ενώ σε 39 εξ αυτών μετρήθηκαν επίπεδα ρεζιστίνης και αδιπονεκτίνης πριν και μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη. Επιπλέον σε 18 εκ των ασθενών μετρήθηκαν τιμές ρεζιστίνης, αδιπονεκτίνης και σε 24 ιντερλευκίνης-4 και TGF-β πριν από τη χορήγηση οποιασδήποτε αντιψυχωτικής θεραπείας (όταν ήταν drug-naïve) και μετά την θεραπεία με ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη που επέβη ανεπιτυχής ως προς την ύφεση ή την σημαντική βελτίωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων.

Περιγραφική στατιστική εφαρμόστηκε για την περιγραφή των κοινωνικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων στα τρία στάδια της μελέτης. Οι συνεχείς μεταβλητές περιγράφονται ως διάμεσες (διατεταρτημοριακό εύρος [IQR]);. Οι κατηγορικές μεταβλητές περιγράφονται ως συχνότητες και ποσοστά. Το Wilcoxon signed-rank test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση του BMI, της PANSS, της IL-4, της ρεζιστίνης, της αδιπονεκτίνης και του TGF-β μεταξύ της προ οποιασδήποτε αντιψυχωτικής θεραπείας μέτρησης και μετά τη θεραπεία με δύο αντιψυχωτικά (ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη αλλά και μεταξύ της δεύτερης φάσης και των μετρήσεων μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη). Τα μοντέλα σταθμίστηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες, το BMI, τον χρόνο άνευ θεραπείας (DUP), τη συνολική PANSS και τα αντιψυχωτικά που χορηγήθηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας με κλοζαπίνη. Επίσης, εφαρμόσαμε μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης προκειμένου να εκτιμήσουμε τη συσχέτιση των δόσεων της κλοζαπίνης με τις τελικές τιμές του BMI, της συνολικής PANSS, και των υποκλιμάκων της, των συγκεντρώσεων των τεσσάρων κυτοκινών (IL-4, TGF-β, αδιπονεκτίνης και ρεζιστίνης) σταθμίζοντας για ηλικία, φύλο, DUP, κάπνισμα, αντιψυχωτικό χορηγηθέν πριν την κλοζαπίνη, την τιμή κάθε μεταβλητής πριν την έναρξη της κλοζαπίνης και τον αριθμό των μετρήσεων των επιπέδων της κλοζαπίνης. Ερευνήσαμε επίσης μεταβολές στις τιμές όλων των μεταβλητών μεταξύ των τιμών τους μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη και πριν (μετά τη θεραπεία με ρισπεριδόνη και

ολανζαπίνη) με παρόμοιο τρόπο. Εφαρμόσαμε το Wilcoxon signed-rank test για τη σύγκριση του BMI, της κλίμακας PANSS και των υποκλιμάκων της, της ρεζιστίνης, της αδιπονεκτίνης, της ιντερλευκίνης-4 και του TGF-β μεταξύ της φάσης πριν από οποιαδήποτε αντιψυχωτική θεραπεία και μετά τη θεραπεία με 2 αντιψυχωτικά. Δημιουργήσαμε ένα plot για την κατανομή των επιπέδων κλοζαπίνης, νορκλοζαπίνης και των αντίστοιχων δόσεων κλοζαπίνης για κάθε μέτρηση για κάθε ασθενή. Σχεδιάσαμε επιπλέον τις μέσες γεωμετρικές τιμές για όλες τις μεταβλητές σε σχέση με τις δόσεις της κλοζαπίνης. Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά για τιμές $p < 0.05$. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με Stata (version 16.1; StataCorp, College Station, TX, USA).

Αποτελέσματα:

Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του δείγματος. Συμπεριλάβαμε 53 ασθενείς (41 άντρες, 77%) με μέση ηλικία 26 έτη (IQR=23-35). Ο μέσος άνευ θεραπείας χρόνος ήταν 11 εβδομάδες (IQR=8-14). Η πλειονότητα ήταν καπνιστές (65.5%) και η συνηθέστερη θεραπεία πριν την έναρξη κλοζαπίνης ήταν η ολανζαπίνη (55%). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών με εξαίρεση τις καπνιστικές συνήθειες, με τους άντρες να είναι καπνιστές σε ποσοστό 75% ενώ από τις γυναίκες ήταν καπνίστριες το 35.7% ($p=0.01$) (**Συμπληρωματικός Πίνακας 1**).

Συγκρίνοντας τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων μεταξύ της άνευ θεραπείας φάσης και μετά τη θεραπεία με δύο αντιψυχωτικά (ρισπεριδόνη/ολανζαπίνη) (Πίνακας 1) το Wilcoxon signed-rank test ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές για όλες τις υπό μελέτη μεταβλητές ($p < 0.001$) με εξαίρεση τις τιμές της ρεζιστίνης και της ιντερλευκίνης 4 που δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.459$ και $p=0.668$ αντίστοιχα). Ειδικότερα, η διάμεση τιμή (IQR) της ρεζιστίνης πριν την έναρξη οποιασδήποτε αντιψυχωτικής θεραπείας ήταν 2067pg/ml (946pg/ml-3635pg/ml) και 1772pg/ml (822pg/ml-2560pg/ml) μετά την ανεπιτυχή θεραπεία με δύο αντιψυχωτικά. Αναφορικά με τις διάμεσες τιμές (IQR) της ιντερλευκίνης 4 ήταν 0.13 pg/ml (0.11 pg/ml – 0.14 pg/ml) και 0.12 pg/ml (0.14 pg/ml – 0.16 pg/ml). Ο δείκτης Μάζας-Σώματος (BMI) αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά από τη διάμεση τιμή (IQR) 22.4 kg/m² (21.9 kg/m² – 23.4 kg/m²) πριν από οποιαδήποτε αντιψυχωτική

θεραπεία σε 22.7 kg/m^2 ($22 \text{ kg/m}^2 - 23.8 \text{ kg/m}^2$) μετά τη θεραπεία με ρισπεριδόνη ή ολανζαπίνη.

Σχετικά με τις υποκλίμακες της PANSS, οι διάμεσες τιμές (IQR) στην πριν από οποιαδήποτε αντιψυχωτική θεραπεία ήταν 37 (34 - 38) για τη θετική, 28 (19 - 32) για την αρνητική, 42 (39 - 46) για την γενική υποκλίμακα και 107 (92 - 115) για τη συνολική κλίμακα και 35 (32 - 37), 30 (19 - 32), 41 (34 - 44), 102 (88 - 110) για τη θετική, αρνητική, γενική υποκλίμακα και τη συνολική κλίμακα αντίστοιχα.

Σχετικά με τις τιμές της αδιπνεκτίνης και του TGF- β μεταξύ της πριν από οποιαδήποτε θεραπεία μέτρησης και της μέτρησης μετά τη θεραπεία με ρισπεριδόνη/ολανζαπίνη, οι διάμεσες τιμές (IQR) ήταν για την αδιπνεκτίνη 75000 ng/mL ($75000 \text{ ng/mL} - 75000 \text{ ng/mL}$) και τον TGF- β 7.25 pg/mL ($6.50 \text{ pg/mL} - 10 \text{ pg/mL}$) στην πριν από οποιαδήποτε αντιψυχωτική θεραπεία μέτρηση και 28100 ng/mL ($15150 \text{ ng/mL} - 68500 \text{ ng/mL}$) για την αδιπνεκτίνη και 6.15 pg/mL ($0.18 \text{ pg/mL} - 6.50 \text{ pg/mL}$) για τον TGF- β μετά τη θεραπεία με δύο αντιψυχωτικά (ρಿಸπεριδόνη, ολανζαπίνη).

Η σύγκριση μεταξύ των τιμών των μεταβλητών μεταξύ της θεραπείας με δύο αντιψυχωτικά και μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη, έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά για όλες ($p < 0.001$) με εξαίρεση τις τιμές του TGF- β ($p = 0.202$). Η διάμεση τιμή (IQR) του TGF- β ήταν 6.15 pg/ml ($0.18 \text{ pg/ml} - 6.60 \text{ pg/ml}$) μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη.

Οι διάμεσες τιμές (IQR) των μεταβλητών που εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ της μέτρησης μετά τη θεραπεία με δύο αντιψυχωτικά και μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη έχουν ως εξής: 24.9 kg/m^2 ($23.9 \text{ kg/m}^2 - 25.9 \text{ kg/m}^2$) για το BMI, 9 (8 - 14) για την θετική υποκλίμακα της PANSS, 14 (10 - 17) για την αρνητική υποκλίμακα της PANSS, 19 (18 - 22) για τη γενική υποκλίμακα της PANSS, 45 (38 - 54) για τη συνολική PANSS, 4840 pg/mL ($3160 \text{ pg/mL} - 7500 \text{ pg/mL}$) για τη ρεξιστίνη, 600 ng/mL ($278 \text{ ng/mL} - 863 \text{ ng/mL}$) για την αδιπνεκτίνη και 0.14 pg/mL ($0.11 \text{ pg/mL} - 0.16 \text{ pg/mL}$) για την ιντερλευκίνη 4.

Table 1. Population characteristics of drug-naïve phase pro-clozapine and after clozapine at final visit.

	Drug-naïve phase		Pro-clozapine visit		Final visit (after clozapine)		p-value	
	N	Median [IQR] or Frequency (%)	N	Median [IQR] or Frequency (%)	N	Median [IQR] or Frequency (%)	Drug-naïve vs Pro-clozapine	Final vs Pro-clozapine
Age (years)		26 [23; 35]						
Sex (Female)		12 (24.1)						
Smoking (yes)		35 (65.5)						
DUP (weeks)		11 [8; 14]						
Drug before								
Olanzapine		29 (55)						
Risperidone		14 (45)						
BMI (Pro clo)		22.4 [21.9; 23.4]		22.7 [22.0; 23.8]		24.9 [23.9; 25.9]	<0.001	<0.001
PANSS-Positive		37 [34; 38]		35 [32; 37]		9 [8; 14]	<0.001	<0.001
PANSS-Negative		28 [19; 32]		30 [19; 32]		14 [10; 17]	<0.001	<0.001
PANSS-General		42 [39; 46]		41 [34; 44]		19 [18; 22]	<0.001	<0.001
PANSS-Total		107 [92; 115]		102 [88; 110]		45 [38; 54]	<0.001	<0.001
Resistin (pg/mL)	18	2067 [946; 3635]	39	1772 [822; 2560]	39	4840 [3160; 7500]	0.459	<0.001
Adiponectin (ng/mL)	18	75000 [75000; 75000]	39	28100 [15150; 68500]	39	600 [278; 863]	<0.001	<0.001
IL4 (pg/mL)	24	0.13 [0.11; 0.14]	53	0.12 [0.10; 0.16]	53	0.14 [0.11; 0.16]	0.668	0.030
TGFb (pg/mL)	24	7.25 [6.50; 10.00]	53	6.15 [0.18; 6.50]	53	6.15 [0.18; 6.60]	<0.001	0.202

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; IL4: Interleukin 4; IQR: interquartile range; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; TGFb: Transforming growth factor beta.

Statistically significant differences are presented with **bold font**.

Supplement Table 1. Descriptive characteristics of variables at baseline by sex.

	Female (n=12)		Male (n=41)		P-value
	N	Median [IQR] or Frequency (%)	N	Median [IQR] or Frequency (%)	
Age (years)	12	25.00 [23.50; 36.00]	41	26.50 [23.00; 34.25]	0.88
Smoking	12		41		0.01
No		8(64.3)		10 (25.0)	
Yes		4 (35.7)		31 (75.0)	
DUP (weeks)	12	11.00 [6.00; 14.50]	41	10.50 [8.00; 13.75]	0.81
Drug before	12		41		0.83
Olanzapine		7 (60.0)		23 (56.7)	
Risperidone		5 (40.0)		18 (33.3)	
Clozapine (mg/day)	12	350.00 [350.00; 450.00]	41	400.00 [350.00; 500.00]	0.45
CLO (ng/mL)	12	349.90 [191.75; 458.15]	41	332.40 [189.65; 436.35]	0.93
Nor-CLO (ng/mL)	12	153.20 [127.50; 178.15]	41	112.00 [52.67; 229.78]	0.36
CLO/Nor-CLO ratio	12	2.41 [1.70; 3.08]	41	2.48 [1.37; 5.49]	0.62
BMI (Pro clo)	12	23.55 [21.30; 24.32]	41	22.40 [22.00; 23.60]	0.27
PANSS-Positive	12	33.50 [32.75; 38.00]	41	35.50 [32.00; 37.00]	0.9
PANSS-Negative	12	30.00 [15.00; 31.00]	41	28.50 [19.25; 32.75]	0.24
PANSS-General	12	41.00 [34.75; 42.00]	41	41.00 [33.25; 45.00]	0.39
PANSS-Total	12	102.00 [88.00; 106.25]	41	102.00 [88.00; 111.50]	0.59
Resistin (pg/mL)	9	1772.00 [775.00; 2500.00]	30	1732.00 [786.50; 2575.00]	0.96
Adiponectin (ng/mL)	9	68500.00 [15750.00; 75000.00]	30	26550.00 [13987.50; 46000.00]	0.14
IL4 (pg/mL)	12	0.11 [0.09; 0.15]	41	0.13 [0.10; 0.16]	0.36
TGFb (pg/mL)	12	6.10 [0.14; 6.75]	41	6.15 [1.53; 6.53]	0.78

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; IQR: interquartile range; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale. Statistically significant differences are presented with **bold** font.

3.3 ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΥΡΟΥΣ, ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ.

Στατιστική ανάλυση (δείγματα κλοζαπίνης)

Περιγραφική στατιστική χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών και των εργαστηριακών δειγμάτων των ασθενών και την κατανομή τους μεταξύ πρώτης και τελευταίας εξέτασης. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσοι (ενδοτεταρτημοριακό εύρος-IQR). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστιαίες κατανομές συχνοτήτων. Ανάλογα με την κατανομή, ένα κατά ζεύγη t-test (paired t-test) ή ένα Wilcoxon signed rank test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση του BMI, της κλίμακας PANSS και των υποκλιμάκων της, των συγκεντρώσεων κλοζαπίνης, νορκλοζαπίνης και του λόγου κλοζαπίνη/νορκλοζαπίνη, των χορηγούμενων δόσεων κλοζαπίνης μεταξύ πρώτης και τελευταίας εκτίμησης. Εφαρμόσαμε μεικτά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ των συγκεντρώσεων κλοζαπίνης, νορκλοζαπίνης στο πλάσμα και του λόγου αυτών με τις χορηγούμενες δόσεις κλοζαπίνης. Τα μοντέλα σταθμίστηκαν για την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες, το BMI, το χρόνο άνευ θεραπείας (DUP), τη συνολική τιμή της PANSS και το χορηγούμενο αντιψυχωτικό πριν την έναρξη της θεραπείας με κλοζαπίνη. Εφαρμόσαμε επίσης μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για να εκτιμήσουμε την πιθανή συσχέτιση της χορηγούμενης δόσης κλοζαπίνης με τις τελικές τιμές BMI, PANSS και των υποκλιμάκων της και των αλλαγών σταθμίζοντας για την ηλικία, το φύλο, το DUP, τις καπνιστικές συνήθειες, το αντιψυχωτικό που χορηγείτο προ της έναρξης της κλοζαπίνης και τον αριθμό των εκτιμήσεων-επισκέψεων ασθενών και δειγματοληψιών. Με παρόμοιο τρόπο διερευνήσαμε τις μεταβολές των ανωτέρω μεταβλητών μεταξύ αρχικής και τελικής μέτρησης. Στις εικόνες 1-5 φαίνεται η κατανομή των συγκεντρώσεων κλοζαπίνης και νορκλοζαπίνης στο πλάσμα και η χορηγούμενη δόση κλοζαπίνης αντίστοιχα για κάθε ασθενή κατά τις διαδοχικές εκτιμήσεις. Απεικονίζονται επίσης γεωμετρικά οι μέσες τιμές για όλες τις μεταβλητές για κάθε εκτίμηση και η αντίστοιχη δόση κλοζαπίνης που λάμβανε ο ασθενής. Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά για τιμές $p < 0.05$. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση Stata (version 13.1, Statacorp, College Station, TX, USA).

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά της ομάδας των ασθενών. Συμπεριλάβαμε 38 ασθενείς (29 άντρες, 76.3%) με διάμεση ηλικία τα 26.5 χρόνια (IQR = 23.8-34.5), με διάμεσο 10 επισκέψεις-εκτιμήσεις-λήψεις δειγμάτων για μέτρηση συγκεντρώσεων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης (IQR = 5-14) και διάμεσο DUP 10 εβδομάδες (IQR = 8-12.5). Η πλειοψηφία ήταν καπνιστές (n = 25, 65.8%) και το συχνότερα χορηγούμενο αντιψυχωτικό πριν την έναρξη χορήγησης κλοζαπίνης ήταν η ολανζαπίνη (n = 21, 55.3%). Η μέση δόση κλοζαπίνης κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 400mg/day (IQR = 350mg/day to 500mg/day) και στην τελευταία μέτρηση-λήξη της μελέτης 425mg/day (IQR = 350mg/day to 600mg/day). Η p-value για τη σύγκριση μεταξύ των δύο αυτών χρονικών σημείων δείχνει στατιστική σημαντικότητα (p = 0.03). Η μέση συγκέντρωση κλοζαπίνης στο πλάσμα ήταν 334.9 ng/mL (IQR = 191.3 ng/mL to 427 ng/mL) κατά την πρώτη μέτρηση και 389.2 ng/mL (IQR = 276.4 ng/mL to 523.5 ng/mL) κατά την τελευταία. Όπως παραπάνω το p-value μεταξύ πρώτης και τελευταίας εκτίμησης ήταν στατιστικά σημαντική (p < 0.001). Οι συγκεντρώσεις νορκλοζαπίνης είχαν διάμεση τιμή 128.8 ng/mL (IQR = 61.9 ng/mL to 218.1 ng/mL) κατά την πρώτη μέτρηση και 135 ng/mL (IQR = 82.4 ng/mL to 209.1 ng/mL) κατά την τελευταία μέτρηση. Ο διάμεσος λόγος κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης ήταν 2.5 (IQR = 1.6 to 4.8) και 2.9 (IQR = 1.70 to 4.4) για την πρώτη και την τελευταία μέτρηση αντίστοιχα. Καμία από τις δύο μεταβλητές δεν είχε στατιστική σημαντικότητα με p-value>0.05 ($p_{\text{nor-clozapine}} = 0.694$ και $p_{\text{clozapine/nor-clozapine}} = 0.743$ αντίστοιχα). Το BMI, η PANSS-Positive, PANSS-Negative, PANSS-General και PANSS-Total εκτιμήθηκαν στην αρχή και το τέλος της μελέτης. Οι αντίστοιχες διάμεσες τιμές τους ήταν 22.6 kg/m² (IQR = 22 kg/m² μέχρι 23.7 kg/m²), 35 (IQR = 32 μέχρι 37), 28.5 (IQR = 16 μέχρι 32), 41 (IQR = 34 μέχρι 44) και 102 (IQR = 88 μέχρι 110) πριν την έναρξη της αντιψυχωτικής αγωγής με κλοζαπίνη και 24.9 kg/m² (IQR = 24 kg/m² μέχρι 25.8 kg/m²), 10 (IQR = 8 μέχρι 14), 14 (IQR = 10 μέχρι 17), 20 (IQR = 18 μέχρι 22) και 45 (IQR = 37 μέχρι 56) κατά την τελευταία μέτρηση της κλοζαπίνης. Για το BMI και την κλίμακα PANSS και τις υποκλίμακες της οι αντίστοιχες p-values ήταν στατιστικά σημαντικές για τη σύγκριση πριν τη χορήγηση και μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη.

Η Εικόνα 1 δείχνει τη δόση κλοζαπίνης και τα επίπεδα κλοζαπίνης και νορκλοζαπίνης στο πλάσμα για κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη στη διάρκεια των επισκέψεων. Γενικά, οι συγκεντρώσεις κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης ακολουθούν παρόμοιες τάσεις

με τη λαμβανόμενη δόση. Στους περισσότερους συμμετέχοντες, η λαμβανόμενη δόση κλοζαπίνης και τα επίπεδα κλοζαπίνης στο πλάσμα ακολουθούν παρόμοιες τάσεις. Μερικοί ασθενείς έχουν πολύ υψηλά επίπεδα κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης στο πλάσμα σε σχέση με τη λαμβανόμενη δόση. Οι Εικόνες 2-5 περιγράφουν τις μέσες τιμές (95% CI) δόσεων κλοζαπίνης και συγκεντρώσεων στο πλάσμα κλοζαπίνης και νορκλοζαπίνης κατά τις διαδοχικές μετρήσεις. Μικρές αυξήσεις στη μέση δόση κλοζαπίνης παρατηρούνται στις διαδοχικές μετρήσεις ($\text{mean}_{\text{visit1}} = 409 \text{ mg/day}$, 95% CI = 368mg/day-450mg/day; $\text{mean}_{\text{visit5}} = 474 \text{ mg/day}$, 95% CI = 431mg/day-517mg/day; $\text{mean}_{\text{visit10}} = 471 \text{ mg/day}$, 95% CI = 410mg/day-531mg/day; $\text{mean}_{\text{visit14}} = 533 \text{ mg/day}$, 95% CI = 428mg/day-638mg/day) (Εικόνα 2). Η Εικόνα 3 δείχνει ότι η μέση τιμή συγκέντρωσης κλοζαπίνης παραμένει στα ίδια επίπεδα ($\text{mean}_{\text{visit9}} = 406 \text{ ng/ml}$, 95% CI = 286 ng/ml -426 ng/ml) μέχρι τη 10^η μέτρηση, όπου παρατηρείται μια μεγάλη αύξηση ($\text{mean}_{\text{visit10}} = 487 \text{ ng/ml}$, 95% CI = 382 ng/ml -552 ng/ml). Οι Εικόνες 4-5 δείχνουν ότι οι μέσες τιμές νορκλοζαπίνης και ο λόγος των συγκεντρώσεων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης παραμένουν σχετικά σταθερά κατά τις διαδοχικές μετρήσεις.

Στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών (Πίνακας 2), καμιά από τις μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις χορηγούμενες δόσεις, αν και υπήρχε ένδειξη αντίστροφης συσχέτισης με το κάπνισμα ($p=0.087$) και ένδειξη θετικής συσχέτισης με το διάστημα αθεράπευτης ψύχωσης (DUP)($p=0.082$). Στην ανάλυση ευαισθησίας εξαιρέθηκε ένας συμμετέχων γιατί είχε μόνο μία μέτρηση και τα αποτελέσματα παρέμειναν αμετάβλητα (Συμπληρωματικός Πίνακας 1). Η χορηγούμενη δόση κλοζαπίνης συσχετίζεται με τις συγκεντρώσεις κλοζαπίνης στο πλάσμα (Πίνακας 3) και της νορκλοζαπίνης (Πίνακας 4) αλλά όχι με το λόγο κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης (Πίνακας 5). Ειδικότερα, αύξηση της δόσης της χορηγούμενης κλοζαπίνης κατά 50mg/day συσχετίζεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις κλοζαπίνης στο πλάσμα ($\beta = 28.56\text{ng/mL}$, 95% CI = 17.94ng/mL to 39.19ng/mL, $p<0.001$) και νορκλοζαπίνης ($\beta = 10.60\text{ng/mL}$, 95% CI = 3.29ng/mL to 17.91ng/mL, $p = 0.004$) αλλά με χαμηλότερο λόγο συγκεντρώσεων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης ($\beta = -0.18$, 95%CI = -0.37 to -0.00, $p=0.054$). Το DUP συσχετίζεται ανεξάρτητα με υψηλότερο λόγο συγκεντρώσεων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης ($\beta = 0.64$, 95% CI = 0.08 to 1.20, $p = 0.026$). Παρόμοια αποτελέσματα και μετά τον αποκλεισμό ενός ασθενούς με μόνο μία μέτρηση

(Συμπληρωματικοί Πίνακες 2-4). Οι συγκεντρώσεις κλοζαπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το BMI ή την κλίμακα PANSS και τις υποκλίμακες της κατά τις διαδοχικές μετρήσεις ή με τις μεταβολές της από την έναρξη της μελέτης. Παραταύτα, μια θετική συσχέτιση μεταξύ της αρχικής κλίμακας PANSS-T ($\beta = 0.68$, 95% CI = 0.41 to 0.94, $p = <0.001$), PANSS-N ($\beta = 0.40$, 95% CI = 0.22 to 0.58, $p = <0.001$) και PANSS-G ($\beta = 0.50$, 95% CI = 0.14 to 0.86, $p = 0.009$) παρατηρήθηκε με τις αντίστοιχες τελικές τιμές τους (Συμπληρωματικοί Πίνακες 5-12). Επιπλέον, οι αρχικές μετρήσεις του BMI ($\beta = 0.72 \text{ kg/m}^2$, 95% CI = 0.18 kg/m^2 to 1.27 kg/m^2 , $p = 0.012$) και ο αριθμός των μετρήσεων κλοζαπίνης ($\beta = 0.18 \text{ kg/m}^2$, 95% CI = 0.05 kg/m^2 to 0.31 kg/m^2 , $p = 0.010$) συσχετίζονταν θετικά με τις τελικές. Ο αριθμός των επισκέψεων είχε, επίσης, θετική συσχέτιση με μεταβολές του BMI πριν και μετά την χορήγηση κλοζαπίνης ($\beta = 0.17 \text{ kg/m}^2$, 95% CI = 0.04 kg/m^2 to 0.30 kg/m^2 , $p = 0.011$).

Από τους 38 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη οι 29 ήταν άνδρες και οι 9 γυναίκες. Για όλους τους ασθενείς η λήψη των δειγμάτων γινόταν μετά από 7 ημέρες από την τελευταία τροποποίηση δόσης με σκοπό να έχουν επιτευχθεί σταθερά επίπεδα στο πλάσμα. Η χορήγηση κλοζαπίνης γινόταν σε 2 ημερήσιες δόσεις (09.00 & 21.00). Τα δείγματα λαμβανόταν στις 08.00πμ και πριν τη λήψη της πρωινής φαρμακευτικής αγωγής. Οι θεραπευτικές δόσεις κλοζαπίνης κυμαινόταν από 350-850mg ανά ημέρα. Στην μελέτη όμως αυτή συμπεριλήφθηκαν και 3 ασθενείς τους οποίους έγινε λήψη δειγμάτων και κατά την τιτλοποίηση της κλοζαπίνης. Τα δείγματα των παραπάνω ασθενών ελήφθησαν όταν οι ασθενείς λάμβαναν 200mg κλοζαπίνης ημερησίως. Οι τιμές κλοζαπίνης στο πλάσμα κυμαίνονταν από 46ng/ml (σε ασθενή που βρισκόταν σε τιτλοποίηση) έως 1380ng/ml ενώ της νορκλοζαπίνης από 3ng/ml (σε ασθενή που βρισκόταν σε τιτλοποίηση) έως 672ng/ml. Από τους παραπάνω άνδρες ασθενείς πέντε λάμβαναν 400-500mg κλοζαπίνης την ημέρα με τα επίπεδα στο πλάσμα να είναι υποθεραπευτικά (<200ng/ml). Τρεις άνδρες ασθενείς που λάμβαναν 400-450mg κλοζαπίνης την ημέρα είχαν επίπεδα μεταξύ 200-300ng/ml. Επίσης, μια γυναίκα ασθενής που λάμβανε 350mg κλοζαπίνης την ημέρα είχε επίπεδα μεταξύ 200-300ng/ml. Από την άλλη πλευρά υπήρξαν και ασθενείς με τις συγκεντρώσεις κλοζαπίνης στο πλάσμα να ξεπερνούν το θεραπευτικό εύρος. Πιο αναλυτικά 2 άνδρες ασθενείς που λάμβαναν 600-700mg κλοζαπίνης την ημέρα είχαν επίπεδα άνω των 700ng/ml (751-1380ng/ml), μια γυναίκα ασθενής με 500mg από του

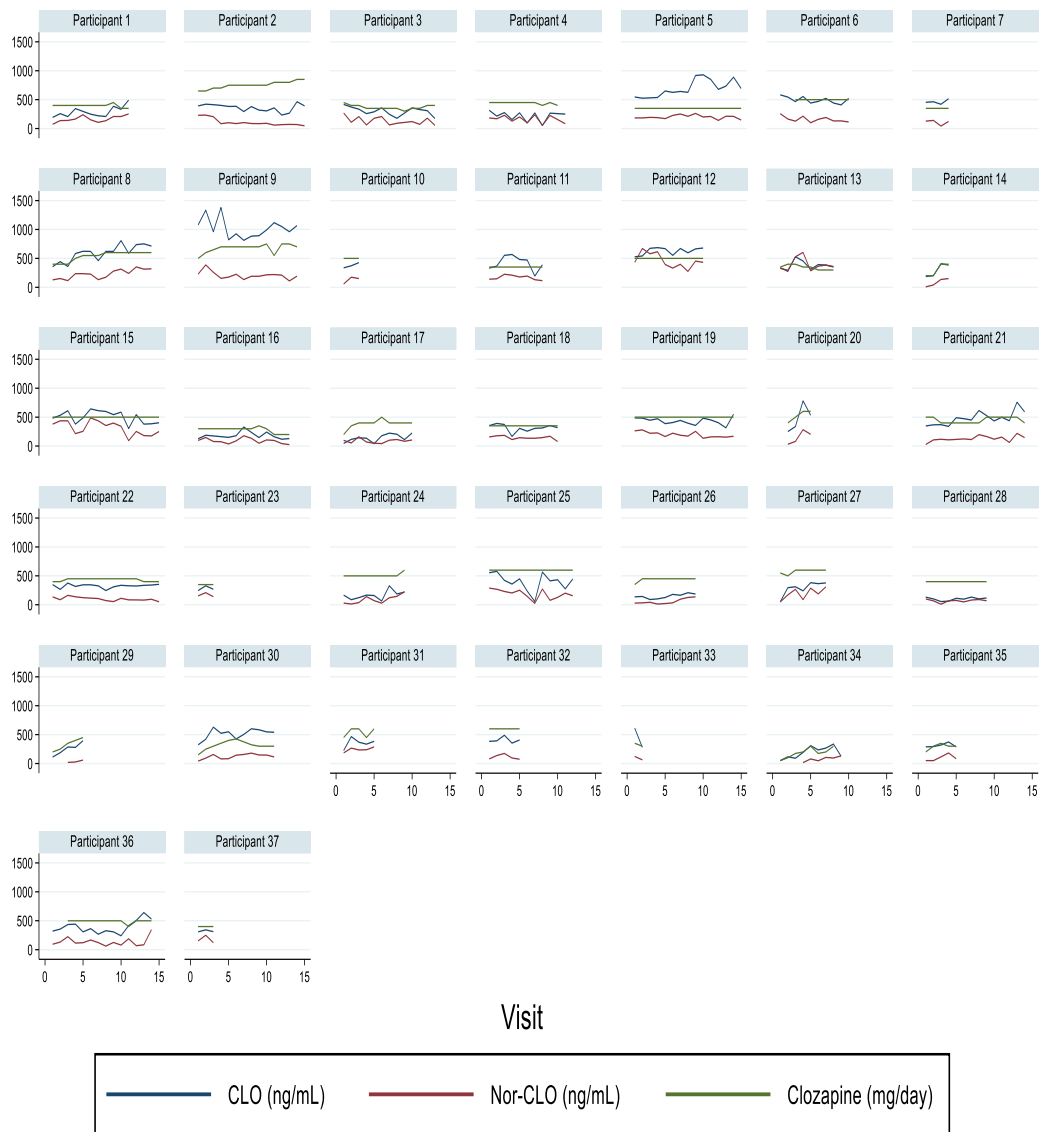
στόματος κλοζαπίνης την ημέρα εμφάνισε επίπεδα μεταξύ 600-700ng/ml καθώς και άλλη μια ασθενής που λάμβανε 350mg κλοζαπίνης και συγχορήγηση βαλπροικού εμφάνιζε επίπεδα μεταξύ 600-700ng/ml. Ο ασθενής που είχε την ανώτερη τιμή κλοζαπίνης στο πλάσμα (1380ng/ml) λάμβανε από το στόμα 850mg κλοζαπίνης την ημέρα και συγχορήγηση 1000mg βαλπροικού ανά ημέρα. Ενδιαφέρον προκαλούν οι συγκεντρώσεις και μιας ακόμα ασθενούς που λάμβανε 350mg/day κλοζαπίνης και συγχορήγηση με βαλπροικό με τα επίπεδα στο πλάσμα να είναι διπλάσια από την λαμβανόμενη δόση (620-700ng/ml). Οι καπνιστές φαίνεται να έχουν χαμηλότερα επίπεδα κλοζαπίνης στο πλάσμα συγκριτικά με τους μη καπνιστές καθώς το 1.33% αυτών έχει επίπεδα άνω των 750ng/ml έναντι του 19.38% για τους μη καπνιστές. Το 24.89% των καπνιστών έχει επίπεδα μικρότερα ή ίσα των 250ng/ml έναντι του 13.27% των μη καπνιστών. Τέλος επίπεδα μεταξύ 251-750ng/ml έχει το 73.78% των καπνιστών έναντι του 67,35% των μη καπνιστών. Από τα 342 δείγματα των 38 ασθενών τα 75 (24.3%) προέρχονταν από 9 γυναίκες και τα 267 (75.7%) από 29 άνδρες. Συγκεντρώσεις κλοζαπίνης μικρότερες ή ίσες με 250ng/ml βρέθηκαν σε 83 δείγματα (24.3%), ενώ συγκεντρώσεις μεταξύ 251-750ng/ml βρέθηκαν σε 237 δείγματα (69.3%). Συγκεντρώσεις πάνω από 750ng/ml βρέθηκαν σε 22 (6.4%) δείγματα. Για τις γυναίκες από τα 75 δείγματα τα 18 ποσοστό 24% είχαν συγκεντρώσεις μικρότερο ή ίσο των 250ng/ml και 65 (70.7%) είχαν συγκεντρώσεις από 251-750ng/ml. Μόνο 4 δείγματα (5.3%) είχαν συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 750ng/ml. Από τα 267 δείγματα των ανδρών τα 65 (24.3%) είχαν συγκεντρώσεις μικρότερες ή ίσες με 250ng/ml, 184 (68.9%) είχαν συγκεντρώσεις μεταξύ 251-750ng/ml και 18 δείγματα (6.8%) είχαν συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 750ng/ml. Τέλος από τα 342 δείγματα τα 6 (1.75%) είχαν τοξικές συγκεντρώσεις κλοζαπίνης στο πλάσμα (>1000ng/ml). Το 74% των δειγμάτων εμφάνισε θεραπευτικές και υπερθεραπευτικές συγκεντρώσεις. Χαμηλή δόση κλοζαπίνης μικρότερη ή ίση των 250mg/day αντιστοιχούσε σε 27 δείγματα (5.1%), δόση κλοζαπίνης από 251-850mg/day αντιστοιχούσε σε 317 δείγματα (94.9%). Ειδικότερα στις γυναίκες από τα 74 δείγματα δόση κλοζαπίνης μικρότερη ή ίση με 250mg/day αντιστοιχούσε σε 6 δείγματα (8.1%) ενώ για τα υπόλοιπα 68 (91.9%) η δόση ήταν μεγαλύτερη των 250mg/day. Μεταξύ των ανδρών από τα 260 δείγματα τα 11 (4.2%) αντιστοιχούσαν σε δόση μικρότερη ή ίση των 250mg/day ενώ τα υπόλοιπα 249 (95.8%) αντιστοιχούσαν σε δόσεις κλοζαπίνης μεγαλύτερες των 250mg/day και μέχρι 850mg/day.

Table 1. Descriptive characteristics of the participants at baseline and final visit.

	Baseline visit		Final visit		p-value
	N	Median [IQR] or Frequency (%)	N	Median [IQR] or Frequency (%)	
Age (years)	38	26.5 [23.8; 34.5]	-	-	
Sex	38				
Female		9 (23.7)		-	
Male		29 (76.3)		-	
Smoking	38				
No		13 (34.2)		-	
Yes		25 (65.8)		-	
DUP (weeks)	38	10.0 [8.0; 12.5]		-	
Drug before	38				
Amisulpride		1 (2.6)		-	
Aripiprazole		2 (5.3)		-	
Haloperidole		1 (2.6)		-	
Olanzapine		21 (55.3)		-	
Risperidone		13 (34.2)		-	
Clozapine dose (mg/day)	36	400 [350; 500]	36	425 [350; 600]	0.030
Clozapine (ng/mL)	38	334.9 [191.3; 427.0]	38	389.2 [276.4; 523.5]	< 0.001
Nor-clozapine (ng/mL)	36	128.8 [61.9; 218.1]	36	135.0 [82.4; 209.1]	0.694
Clozapine /Nor-clozapine ratio	36	2.5 [1.6; 4.8]	36	2.9 [1.7; 4.4]	0.743
BMI	38	22.6 [22.0; 23.7]	38	24.9 [24.0; 25.8]	< 0.001
PANSS-Positive	38	35 [32; 37]	38	10 [8; 14]	< 0.001
PANSS-Negative	38	29 [16; 32]	38	14 [10; 17]	< 0.001
PANSS-General	38	41 [34; 44]	38	20 [18; 22]	< 0.001
PANSS-Total	38	102 [88; 110]	38	45 [37; 56]	< 0.001

Abbreviations: BMI, body mass index; IL4: Interleukin 4; IQR: interquartile range; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; TGFb: Transforming growth factor beta. Statistically significant differences are presented with **bold** font.

Figure 1. Clozapine dose and blood levels from baseline visit. Participants with a single visit at baseline are not presented in the figure.



Graphs by ID

Figure 2. Distribution of mean clozapine dose across visits.

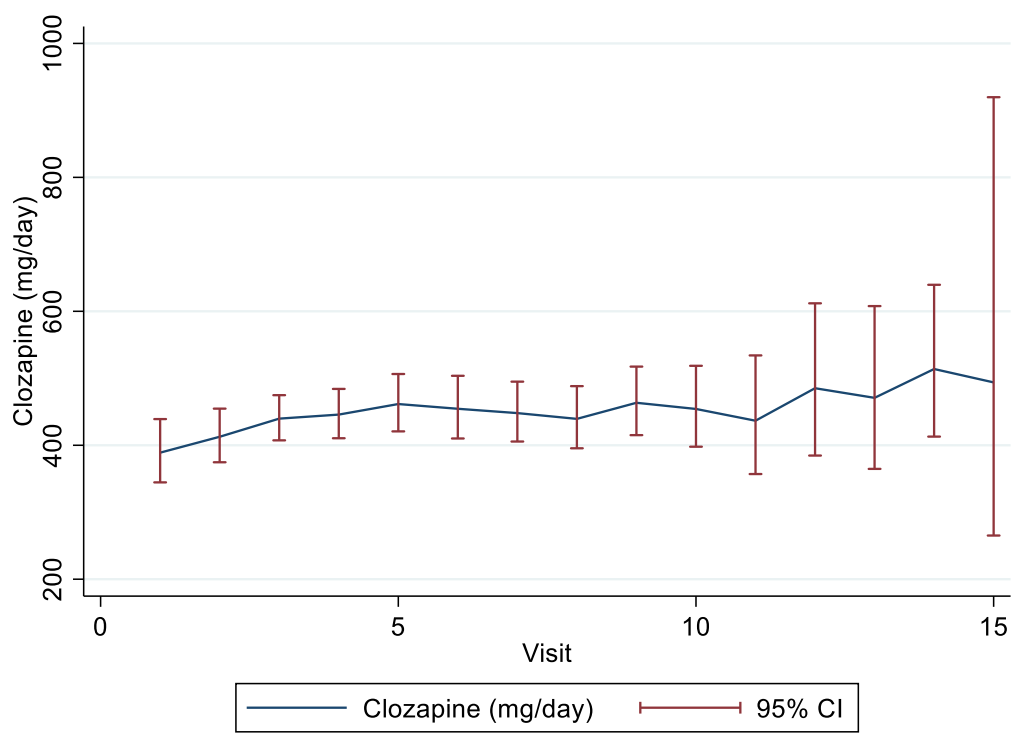


Figure 3. Distribution of mean blood clozapine levels across visits.

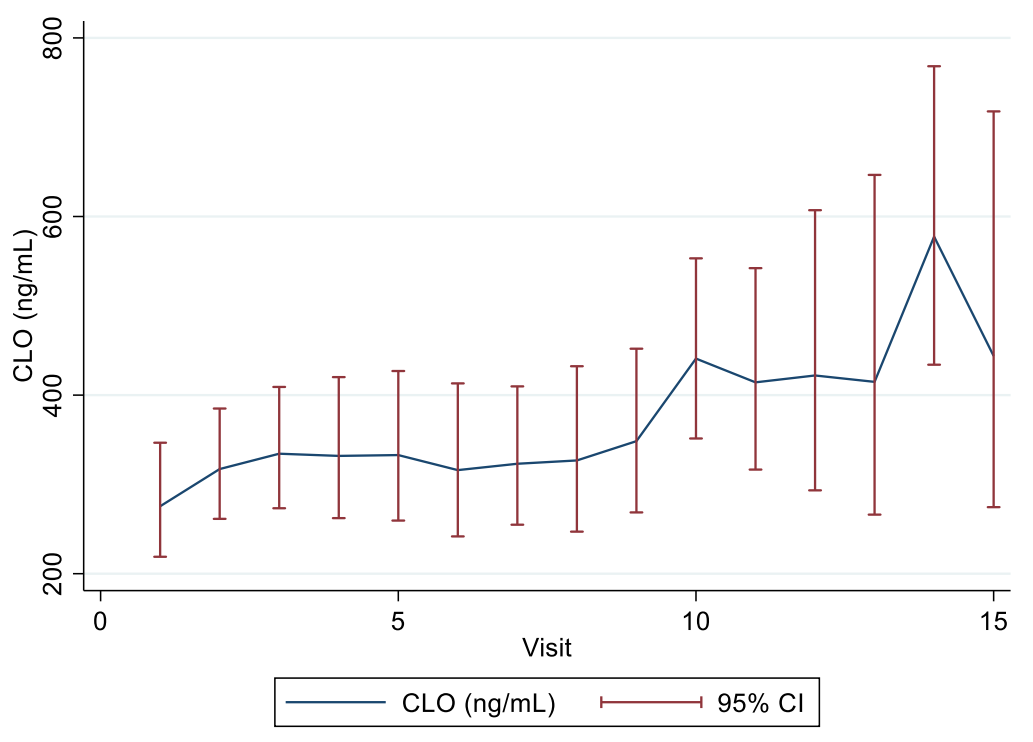


Figure 4. Distribution of mean blood nor-clozapine levels across visits.

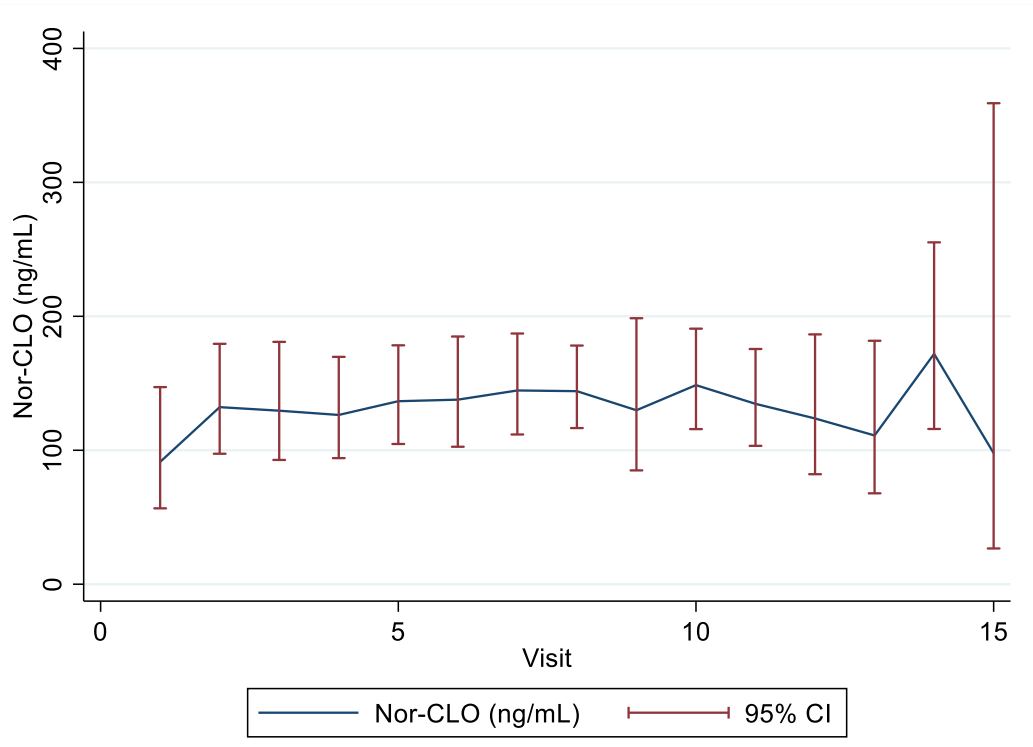


Figure 5. Distribution of mean clozapine/nor-clozapine ratio across visits.

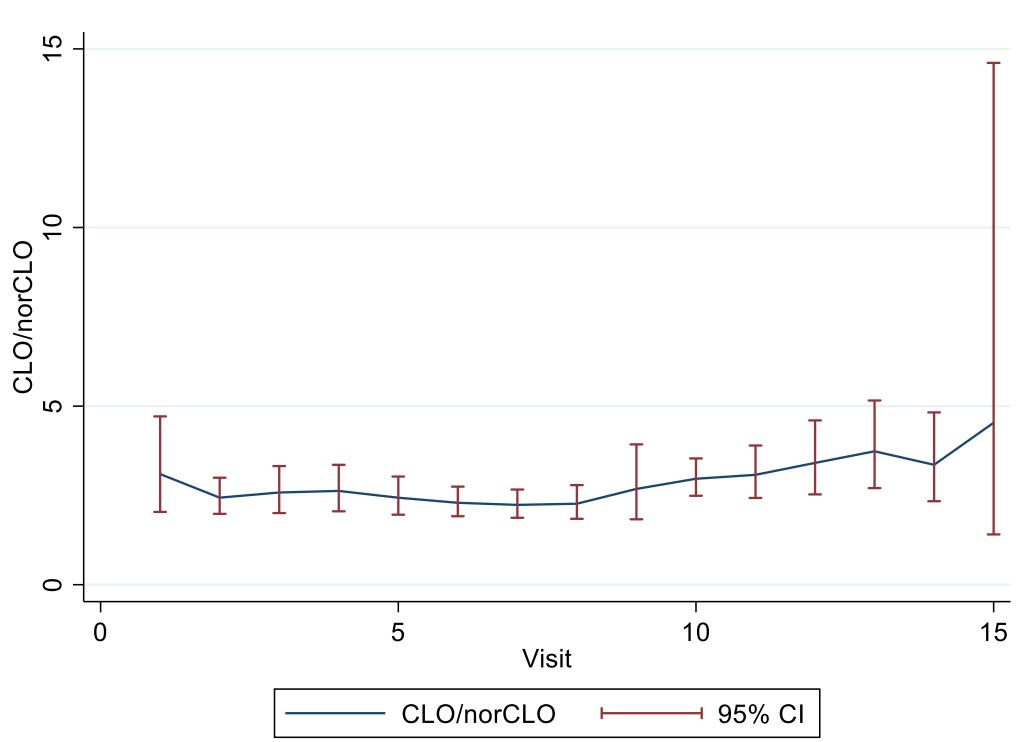


Table 2. Multivariable adjusted model for clozapine dose (mg/day) and risk factors (n =38, samples= 342).

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Age (per year)	4.39	-4.73	13.51	0.346
Sex				
Female*	0			
Male	44.83	-59.93	149.59	0.402
Smoking				
No*	0			
Yes	-90.34	-193.76	13.07	0.087
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	191.74	-211.70	595.19	0.352
Haloperidole	180.10	-236.19	596.38	0.396
Olanzapine	213.41	-124.54	551.36	0.216
Risperidone	227.06	-95.88	550.00	0.168
DUP (per week)	15.61	-2.01	33.23	0.082
BMI (before clozapine), per kg/m ²	1.39	-37.38	40.16	0.944
PANSS-Total (Before clozapine), per unit	-3.03	-6.82	0.75	0.116

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Table 3. Multivariable adjusted model for blood clozapine levels (ng/mL) and risk factors (n = 38, samples= 342).

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	28.56	17.94	39.19	<0.001
Age (per year)	-0.99	-13.48	11.50	0.876
Sex				
Female*	0			
Male	50.33	-93.04	193.71	0.491
Smoking				
No*	0			
Yes	-92.96	-235.35	49.43	0.201
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	-178.98	-728.86	370.90	0.524
Haloperidole	39.89	-525.83	605.61	0.890
Olanzapine	-184.73	-645.39	275.92	0.432
Risperidone	-51.60	-492.35	389.15	0.819
DUP (per week)	-6.79	-31.04	17.46	0.583
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-6.68	-59.41	46.04	0.804
PANSS-Total (Before clozapine), per unit	0.06	-5.12	5.25	0.980

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Table 4. Multivariable adjusted model for blood nor-clozapine levels (ng/mL) and risk factors (n = 38, samples= 342).

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	10.60	3.29	17.91	0.004
Age (per year)	-1.33	-8.23	5.58	0.706
Sex				
Female*	0			
Male	-6.71	-86.10	72.67	0.868
Smoking				
No*	0			
Yes	-28.79	-107.69	50.12	0.475
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	-123.29	-426.23	179.65	0.425
Haloperidole	109.74	-201.25	420.74	0.489
Olanzapine	-90.68	-344.24	162.88	0.483
Risperidone	-69.63	-312.41	173.16	0.574
DUP (per week)	-4.81	-18.25	8.63	0.483
BMI (before clozapine), per kg/m ²	3.80	-25.23	32.83	0.798
PANSS-Total (Before clozapine), per unit	0.75	-2.12	3.62	0.608

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Table 5. Multivariable adjusted model for clozapine/nor-clozapine ratio and risk factors (n = 38, samples= 342).

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-0.18	-0.37	0.00	0.054
Age (per year)	0.04	-0.12	0.20	0.608
Sex				
Female*	0			
Male	0.52	-1.33	2.36	0.582
Smoking				
No*	0			
Yes	0.25	-1.59	2.08	0.792
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	1.72	-5.29	8.73	0.630
Haloperidol	-0.34	-7.53	6.84	0.925
Olanzapine	1.25	-4.61	7.12	0.676
Risperidone	1.45	-4.17	7.07	0.613
DUP (per week)	0.04	-0.27	0.36	0.781
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-0.56	-1.23	0.11	0.103
PANSS-Total (Before clozapine), per unit	-0.01	-0.08	0.06	0.744

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 1. Descriptive characteristics of variables at baseline by sex.

	Female (n=9)		Male (n=29)		p-value
	N	Median [IQR] or Frequency (%)	N	Median [IQR] or Frequency (%)	
Age (years)	9	25.00 [21.00; 34.50]	29	26.50 [23.75; 33.75]	0.41
Smoking	9		29		0.01
No		6 (66.7)		6 (22.2)	
Yes		3 (33.3)		21 (77.8)	
DUP (weeks)	9	9.00 [5.00; 12.50]	29	12.00 [8.50; 16.00]	0.12
Drug before	9		29		0.74
Amisulpride		0 (0.0)		1 (2.6)	
Aripiprazole		1 (11.1)		2 (5.3)	
Haloperidole		0 (0.0)		1 (2.6)	
Olanzapine		4 (44.4)		21 (55.3)	
Risperidone		4 (44.4)		13 (34.2)	
Clozapine (mg/day)	9	350.00 [350.00; 450.00]	27	400.00 [350.00; 500.00]	0.45
CLO (ng/mL)	9	349.90 [191.75; 458.15]	29	334.85 [191.32; 427.02]	0.93
Nor-CLO (ng/mL)	8	153.20 [127.50; 178.15]	28	128.75 [61.87; 218.10]	0.36
CLO/Nor-CLO ratio	8	2.41 [1.70; 3.08]	28	2.46 [1.56; 4.78]	0.62
BMI (Pro clo)	9	23.50 [21.20; 23.90]	29	22.55 [22.00; 23.60]	0.85
PANSS-Positive	9	33.00 [32.00; 37.50]	29	35.00 [32.00; 37.00]	0.72
PANSS-Negative	9	24.00 [14.50; 30.50]	29	26.50 [15.75; 32.00]	0.20
PANSS-General	9	37.00 [32.00; 42.00]	29	40.50 [34.00; 44.25]	0.22
PANSS-Total	9	94.00 [82.00; 107.50]	29	100.00 [87.75; 110.00]	0.33

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; IQR: interquartile range; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale. Statistically significant differences are presented with **bold** font.

Supplement Table 2. Multivariable adjusted model for clozapine dose (mg/day) and risk factors in a sensitivity analysis excluding one patient with only one visit (n=37, samples=342).

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Age (per year)	3.85	-5.20	12.90	0.405
Sex				
Female*				
Male	67.12	-42.06	176.29	0.228
Smoking				
No*				
Yes	-99.75	-203.01	3.51	0.058
Drug before clozapine				
Amisulpride*				
Aripiprazole	186.84	-212.01	585.69	0.359
Haloperidole	186.71	-224.86	598.29	0.374
Olanzapine	208.73	-125.37	542.84	0.221
Risperidone	208.80	-111.66	529.25	0.202
DUP (per week)	15.22	-2.20	32.65	0.087
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-4.11	-43.37	35.15	0.837
PANSS-Total (before clozapine), per unit	-2.73	-6.50	1.04	0.155

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 3. Multivariable adjusted model for blood clozapine levels (ng/mL) and risk factors in a sensitivity analysis excluding one patient with only one visit (n=37, samples=342).

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	28.79	18.09	39.49	<0.001
Age (per year)	-0.77	-13.56	12.01	0.905
Sex				
Female*	0			
Male	40.27	-113.49	194.03	0.608
Smoking				
No*	0			
Yes	-88.24	-235.05	58.57	0.239
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	-177.42	-738.56	383.73	0.535
Haloperidole	36.18	-541.49	613.86	0.902
Olanzapine	-183.60	-653.72	286.52	0.444
Risperidone	-44.58	-495.55	406.40	0.846
DUP (per week)	-6.69	-31.43	18.05	0.596
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-4.29	-59.30	50.71	0.878
PANSS-Total (before clozapine), per unit	-0.05	-5.37	5.27	0.984

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 4. Multivariable adjusted model for nor-clozapine levels (ng/mL) and risk factors in a sensitivity analysis excluding one patient with only one visit (n=37, samples=342).

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	10.83	3.44	18.21	0.004
Age (per year)	-1.17	-8.21	5.88	0.746
Sex				
Female*	0			
Male	-13.91	-98.47	70.65	0.747
Smoking				
No*	0			
Yes	-25.49	-106.53	55.54	0.538
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	-122.37	-430.41	185.67	0.436
Haloperidole	106.60	-209.88	423.08	0.509
Olanzapine	-90.32	-348.16	167.53	0.492
Risperidone	-65.02	-312.41	182.37	0.606
DUP (per week)	-4.77	-18.43	8.90	0.494
BMI (before clozapine), per kg/m ²	5.53	-24.61	35.66	0.719
PANSS-Total (before clozapine), per unit	0.67	-2.26	3.60	0.653

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 5. Multivariable adjusted model for clozapine/nor-clozapine ratio (ng/mL) and risk factors in a sensitivity analysis excluding one patient with only one visit (n=37, samples=342).

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-0.19	-0.38	0.00	0.051
Age (per year)	0.04	-0.12	0.20	0.637
Sex				
Female*	0			
Male	0.62	-1.35	2.60	0.535
Smoking				
No*	0			
Yes	0.20	-1.69	2.10	0.836
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	1.71	-5.47	8.89	0.640
Haloperidole	-0.29	-7.65	7.07	0.938
Olanzapine	1.25	-4.75	7.26	0.682
Risperidone	1.39	-4.37	7.15	0.636
DUP (per week)	0.04	-0.28	0.36	0.787
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-0.58	-1.29	0.12	0.102
PANSS-Total (before clozapine), per unit	-0.01	-0.08	0.06	0.776

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 6. Multivariable adjusted model for PANSS-Total after clozapine and risk factors .

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-0.26	-1.56	1.04	0.683
Age (per year)	-0.40	-1.15	0.35	0.278
Sex				
Female*	0			
Male	-3.32	-11.66	5.01	0.418
Smoking				
No*	0			
Yes	2.60	-6.08	11.28	0.542
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	-7.39	-33.17	18.39	0.560
Olanzapine	-12.07	-34.22	10.07	0.272
Risperidone	-11.56	-34.60	11.47	0.311
DUP (per week)	1.00	-0.42	2.43	0.159
Number of visits (per unit)	-0.17	-0.91	0.58	0.648
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-1.69	-4.78	1.40	0.271
PANSS-Total (before clozapine), per unit	0.26	-0.05	0.57	0.101

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 7. Multivariable adjusted model for change of PANSS-Total before and after clozapine and risk factors .

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	0.48	-1.26	2.23	0.573
Age (per year)	-0.16	-1.18	0.87	0.757
Sex				
Female*	0			
Male	-1.20	-12.66	10.26	0.831
Smoking				
No*	0			
Yes	8.48	-3.02	19.99	0.141
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	0.70	-34.63	36.04	0.968
Olanzapine	-3.37	-33.56	26.83	0.820
Risperidone	0.51	-30.56	31.58	0.973
DUP (per week)	-0.93	-2.54	0.69	0.249
Number of visits (per unit)	-0.26	-1.29	0.77	0.610
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-1.68	-5.95	2.59	0.426

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 8. Multivariable adjusted model for PANSS-Positive after clozapine and risk factors.

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-0.15	-0.69	0.40	0.580
Age (per year)	-0.29	-0.60	0.02	0.065
Sex				
Female*	0			
Male	-2.45	-5.90	1.00	0.155
Smoking				
No*	0			
Yes	3.45	-0.13	7.02	0.058
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	-7.46	-18.03	3.11	0.158
Olanzapine	-10.29	-19.41	-1.17	0.029
Risperidone	-10.64	-20.02	-1.26	0.028
DUP (per week)	0.53	0.05	1.02	0.032
Number of visits (per unit)	-0.10	-0.41	0.21	0.526
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-0.61	-1.88	0.67	0.338
PANSS-Total (before clozapine), per unit	-0.03	-0.54	0.48	0.892

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 9. Multivariable adjusted model for change of PANSS-Positive before and after clozapine and risk factors.

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-0.47	-1.14	0.21	0.166
Age (per year)	-0.19	-0.58	0.21	0.337
Sex				
Female*	0			
Male	-1.66	-6.06	2.75	0.446
Smoking				
No*	0			
Yes	1.46	-2.96	5.88	0.503
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	-6.50	-20.08	7.08	0.334
Olanzapine	-7.63	-19.23	3.98	0.188
Risperidone	-7.96	-19.91	3.98	0.182
DUP (per week)	0.48	-0.14	1.10	0.121
Number of visits (per unit)	-0.20	-0.59	0.20	0.314
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-0.47	-2.11	1.17	0.563

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 10. Multivariable adjusted model for PANSS-Negative after clozapine and risk factors.

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-0.11	-0.62	0.40	0.652
Age (per year)	0.03	-0.26	0.32	0.842
Sex				
Female*	0			
Male	-2.24	-5.46	0.99	0.165
Smoking				
No*	0			
Yes	0.30	-3.20	3.80	0.861
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	1.64	-8.54	11.83	0.742
Olanzapine	0.14	-8.54	8.83	0.973
Risperidone	-0.16	-9.23	8.92	0.972
DUP (per week)	0.18	-0.35	0.71	0.488
Number of visits (per unit)	-0.03	-0.33	0.26	0.807
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-0.63	-1.83	0.58	0.293
PANSS-Total (before clozapine), per unit	0.37	0.17	0.57	0.001

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 11. Multivariable adjusted model for change of PANSS-Negative before and after clozapine and risk factors.

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	0.29	-0.51	1.09	0.466
Age (per year)	0.20	-0.27	0.67	0.400
Sex				
Female*	0			
Male	-2.04	-7.29	3.21	0.432
Smoking				
No*	0			
Yes	4.48	-0.79	9.75	0.092
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	8.67	-7.52	24.85	0.281
Olanzapine	5.85	-7.98	19.68	0.392
Risperidone	7.58	-6.65	21.81	0.283
DUP (per week)	-0.68	-1.42	0.06	0.070
Number of visits (per unit)	0.07	-0.40	0.54	0.753
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-0.69	-2.65	1.27	0.474

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 12. Multivariable adjusted model for PANSS-General after clozapine and risk factors.

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-0.09	-0.61	0.42	0.707
Age (per year)	-0.04	-0.34	0.26	0.770
Sex				
Female*	0			
Male	0.12	-3.23	3.48	0.940
Smoking				
No*	0			
Yes	-2.17	-5.82	1.48	0.232
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	0.73	-9.78	11.25	0.887
Olanzapine	-0.09	-9.01	8.83	0.984
Risperidone	-0.39	-9.71	8.93	0.932
DUP (per week)	0.59	0.06	1.12	0.032
Number of visits (per unit)	0.02	-0.29	0.32	0.906
BMI (before clozapine), per kg/m ²	-0.36	-1.62	0.90	0.556
PANSS-Total (before clozapine), per unit	0.02	-0.26	0.30	0.889

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 13. Multivariable adjusted model for change of PANSS-General before and after clozapine and risk factors .

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	0.13	-0.76	1.01	0.770
Age (per year)	0.03	-0.49	0.55	0.906
Sex				
Female*	0			
Male	-0.23	-6.02	5.56	0.935
Smoking				
No*	0			
Yes	2.70	-3.11	8.52	0.347
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	7.24	-10.61	25.09	0.411
Olanzapine	4.02	-11.24	19.27	0.593
Risperidone	6.67	-9.03	22.37	0.390
DUP (per week)	-0.25	-1.07	0.56	0.528
Number of visits (per unit)	0.12	-0.40	0.64	0.641
BMI (before clozapine), per kg/m ²	0.17	-1.99	2.33	0.873

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 14. Multivariable adjusted model for BMI after clozapine and risk factors.

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-0.13	-0.31	0.06	0.174
Age (per year)	0.02	-0.09	0.13	0.691
Sex				
Female*	0			
Male	-0.30	-1.49	0.88	0.601
Smoking				
No*	0			
Yes	-0.10	-1.34	1.13	0.865
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	1.61	-2.05	5.28	0.373
Olanzapine	0.90	-2.25	4.05	0.560
Risperidone	1.78	-1.50	5.05	0.274
DUP (per week)	-0.05	-0.25	0.15	0.633
Number of visits (per unit)	0.16	0.05	0.26	0.006
BMI (before clozapine), per kg/m²	0.74	0.30	1.18	0.002
PANSS-Total (before clozapine), per unit	0.03	-0.01	0.08	0.150

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 15. Multivariable adjusted model for change of BMI before and after clozapine and risk factors .

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-0.13	-0.31	0.06	0.173
Age (per year)	0.00	-0.10	0.11	0.932
Sex				
Female*	0			
Male	-0.30	-1.50	0.89	0.604
Smoking				
No*	0			
Yes	-0.08	-1.32	1.16	0.895
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	1.60	-2.09	5.30	0.380
Olanzapine	0.94	-2.23	4.12	0.545
Risperidone	1.91	-1.39	5.20	0.244
DUP (per week)	-0.04	-0.24	0.16	0.684
Number of visits (per unit)	0.15	0.05	0.26	0.007
PANSS-Total (before clozapine), per unit	0.03	-0.01	0.08	0.153

* Reference category.

Abbreviations: BMI, body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 16. Multivariable adjusted model for Resistin after clozapine and risk factors (n=23).

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-1628.62	-4388.31	1131.07	0.221
Age (per year)	234.56	-555.42	1024.54	0.527
Sex				
Female*	0			
Male	-4448.39	-1.4e+04	4819.69	0.313
Smoking				
No*	0			
Yes	-3005.66	-1.2e+04	5949.77	0.476
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	4510.96	-1.8e+04	26978.09	0.667
Olanzapine	-2687.18	-2.8e+04	22719.32	0.820
Risperidone	-2004.79	-9710.39	5700.81	0.578
DUP (per week)	291.87	-1322.85	1906.59	0.698
Number of visits (per unit)	139.10	-619.76	897.96	0.694
Resistin (before clozapine), per pg/mL	0.28	-0.92	1.48	0.620
PANSS-Total (before clozapine), per unit	-261.14	-843.17	320.89	0.345

* Reference category.

Abbreviations: DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Supplement Table 17. Multivariable adjusted model for change of Resistin before and after clozapine and risk factors (n=23).

Covariate	β	95% Confidence Interval		p-value
Clozapine (per 50 mg/day)	-2110.42	-4804.46	583.62	0.114
Age (per year)	412.93	-333.94	1159.79	0.252
Sex				
Female*	0			
Male	-5040.84	-1.4e+04	4361.45	0.265
Smoking				
No*	0			
Yes	-4855.56	-1.3e+04	3723.94	0.241
Drug before clozapine				
Amisulpride*	0			
Aripiprazole	5300.78	-1.8e+04	28184.17	0.623
Olanzapine	-1131.63	-2.7e+04	24654.98	0.925
Risperidone	-1709.44	-9555.26	6136.38	0.644
DUP (per week)	36.06	-1553.05	1625.17	0.961
Number of visits (per unit)	293.51	-434.94	1021.96	0.397
PANSS-Total (before clozapine), per unit	-357.43	-928.28	213.43	0.198

* Reference category.

Abbreviations: DUP: duration of untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΡΙΝ ΤΗ ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (drug naïve group) ΚΑΙ 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ Η ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ.

Σε αυτό το τμήμα της έρευνας ανιχνεύσαμε υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης, ρεξιστίνης και λεπτίνης στην ομάδα ασθενών (άνευ θεραπείας) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα λεπτίνης στην ομάδα των ασθενών έξι εβδομάδες μετά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Η μελέτη αυτή είναι μια από τις λίγες μελέτες που μετρά τρεις αδιποκίνες σε ένα δείγμα ασθενών (με μικρό διάστημα αθεράπευτης ψύχωσης) πριν και σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής και την υποχώρηση της συμπτωματολογίας. Το μεγάλο διάστημα αθεράπευτης ψύχωσης έχει συσχετισθεί με ανθυγιεινές συνήθειες διατροφής, κάπνισμα και γενικότερα καθιστική ζωή γεγονός που επηρεάζει το μεταβολικό προφίλ των ασθενών και μπορεί να έχει αντίκτυπο στα επίπεδα των αδιποκινών. Επίσης, ιδιαίτερη σημασία έχει η μέτρηση των επιπέδων των παραπάνω αδιποκινών σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής και την υποχώρηση της συμπτωματολογίας καθώς οι μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωτικών δεν έχουν προλάβει ακόμα να εγκατασταθούν. Καταλήγοντας πιστεύουμε πως οι πιθανές τροποποιήσεις των επιπέδων των αδιποκινών μπορεί να οφείλονται σε άλλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και όχι στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωτικών.

Ο Song και οι συνεργάτες του σε έρευνα που δημοσίευσαν αναφέρουν αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε μια ομάδα 96 ασθενών με πρώτο επεισόδιο ψύχωσης πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (drug naïve patients) (Song et al., 2013). Δεδομένο που συμφωνεί με τα δικά μας ευρήματα. Σύμφωνα με αυτούς τους ερευνητές εμφανίζεται ένα προφλεγμονώδες στάδιο στους ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο με αυτό να αντανακλάται και στα επίπεδα άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-1β, IL-6, και TNF-α. Έτσι ο Song με τους συνεργάτες του καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η αδιπονεκτίνη έχει και προφλεγμονώδεις ιδιότητες και προάγει την απελευθέρωση IL-6, TNF-α, IL-1β ενεργοποιώντας τον NF-kB (nuclear factor kB) ο οποίος παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την απόπτωση, την πλαστικότητα και την διαφοροποίηση.

Από την άλλη μεριά ο Misiak και οι συνεργάτες του σε μετανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2019 και συμπεριλάμβανε 4 μελέτες με ασθενείς που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή δεν ανίχνευσε διαφορές στα επίπεδα αδιπονεκτίνης στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Misiak et al.,2019). Αρκετοί μπορεί να είναι οι λόγοι αυτών των διαφορών. Πιο αναλυτικά, από τις τέσσερις μελέτες αυτή του Fernandez και των συνεργατών του περιλάμβανε ασθενείς υπέρβαρους με δείκτη μάζας σώματος που ξεπερνούσε σε ορισμένους ασθενείς το 25 και μεγαλύτερους σε ηλικία (άνω των 64 ετών). Η μελέτη του Cohe και των συνεργατών του περιλάμβανε ασθενείς (9 σε αριθμό) που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή στην παρούσα φάση, κάποιοι από τους συμμετέχοντες όμως είχαν λάβει στο παρελθόν (προ έτους), άρα δεν ήταν “παρθένοι” (παίνε) αγωγής. Επίσης, τόσο ο μικρός αριθμός μελετών που συμπεριλήφθησαν στην συγκεκριμένη μετανάλυση όσο και ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων στις αναλύμενες μελέτες (7-9 ασθενείς) μπορεί να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Τέλος, έχουν βρεθεί μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια υπό φαρμακευτική αγωγή γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με μεταβολικό σύνδρομο (Bartoli et al., 2015; Chen et al.,2011; Chen et al., 2018; Sagra et al., 2016).

Όσον αφορά τα επίπεδα λεπτίνης τα οποία στη δική μας μελέτη ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο (προ θεραπείας) συγκριτικά με αυτά της ομάδας ελέγχου και μειωμένα 6 εβδομάδες μετά τη θεραπεία η βιβλιογραφία δεν είναι ομόφωνη. Τα επίπεδα λεπτίνης σε χρόνους ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή είναι αυξημένα (Stubbs et al., 2016). Αυτό οφείλεται σε μια πλειάδα παραγόντων μερικοί από τους οποίους είναι οι εξής: ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής, το αυξημένο βάρος και το μεταβολικό σύνδρομο με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Επίσης, η λήψη αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στη λεπτίνη (Ragguett et al., 2019). Στη δική μας έρευνα παρατηρήσαμε μια διαφορά με στατιστική σημαντικότητα, αναφορικά με τα επίπεδα λεπτίνης, στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν ολανζαπίνη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν ρισπεριδόνη. Στην ομάδα της ολανζαπίνης παρατηρήσαμε ένα χαμηλότερο ρυθμό μείωσης της λεπτίνης γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε μεγαλύτερη αύξηση του δείκτη μάζας σώματος σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Αυτή η παράμετρος έρχεται σε συμφωνία με τα παραπάνω καθώς και με την διεθνή βιβλιογραφία στην οποία υπάρχουν αναφορές για αυξημένα επίπεδα λεπτίνης μετά

από χρόνια λήψη αντιψυχωτικής αγωγής η οποία με τη σειρά της συμβάλει στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου στους ασθενείς. Η ανάπτυξη αντίστασης στη λεπτίνη μετά από χρόνια λήψη αγωγής μπορεί να είναι μια πιθανή εξήγηση για τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Από την άλλη μεριά οι μελέτες για τα επίπεδα λεπτίνης σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής είναι λιγοστές. Κάποιες αναφέρουν αυξημένα (Bocchio-Chiavetto et al., 2018) επίπεδα λεπτίνης, άλλες μειωμένα (Misiak et al., 2019) και άλλες ανεπηρέαστα συγκρινόμενα με ομάδα ελέγχου. Μια πιθανή εξήγηση αυτής της ετερογένειας μπορεί να είναι ότι και η διάγνωση του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου περιλαμβάνει ετερογενείς νοσολογικές οντότητες καθώς συμφωνά με τον Bocchio-Chiavetto και τους συνεργάτες του μόνο οι ασθενείς με μη συναισθηματική ψύχωση έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης από αυτά της ομάδας ελέγχου (Bocchio-Chiavetto et al., 2018). Τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης που βρήκαμε στους ασθενείς πρώτου επεισοδίου πριν τη λήψη αγωγής συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου μπορεί να οφείλονται σε μια προσπάθεια αντιρρόπησης της αυξημένης ντοπαμινεργικής λειτουργίας στην οξεία φάση της ψύχωσης, στην οποία αποδίδονται και τα θετικά συμπτώματα, καθώς η λεπτίνη παίζει ρόλο στη ρύθμιση του μεσολιμβικού ντοπαμινεργικού συστήματος δρώντας ανασταλτικά σε ντοπαμινεργικούς νευρώνες της περιοχής και προωθώντας την έκφραση της υδροξυλάσης της τυροσίνης (Endomba et al., 2020). Με τον ίδιο μηχανισμό θα μπορούσαμε να εξηγήσουμε και τα μειωμένα επίπεδα λεπτίνης στους ασθενείς μετά τις 6 εβδομάδες θεραπείας. Όταν, άρα, η ντοπαμινεργική λειτουργία μειώνεται λόγω της φαρμακευτικής αγωγής τα επίπεδα λεπτίνης μειώνονται επίσης.

Τέλος, αξίζει να αναφερθούμε και στη ρεζιστίνη. Στη διεθνή βιβλιογραφία δύο μόνο μελέτες ανευρέθηκαν που να ερευνούν τα επίπεδα ρεζιστίνης σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου και να τα συγκρίνουν με ομάδα ελέγχου. Η πρώτη, του Sahpolat και των συνεργατών του, ανίχνευσε υψηλότερα επίπεδα ρεζιστίνης σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (29 ασθενείς σε αριθμό) όπως και σε χρόνιους ασθενείς (30 σε αριθμό) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Sahpolat et al., 2020). Η έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ρεζιστίνη εμπλέκεται στην φλεγμονώδη διαδικασία τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια φάση της ψύχωσης. Σύμφωνα με τους παραπάνω η ρεζιστίνη συμμετέχει στην φλεγμονώδη διαδικασία επάγοντας την παραγωγή IL-6, TNF-a, NF-Kβ. Η δεύτερη έρευνα που

μετρά επίπεδα ρεζιστίνης είναι αυτή του Verou-Lesmes και των συνεργατών του οι οποίοι βρήκαν υψηλότερα επίπεδα ρεζιστίνης και αδιπονεκτίνης σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου που πολύ πρόσφατα είχαν ξεκινήσει αντιψυχωτική αγωγή συγκριτικά με ομάδα ελέγχου. Οι ερευνητές πιστεύουν ότι οι διαφορές αυτές στα επίπεδα των αδιποκινών σχετίζονται είτε με μια προ-φλεγμονώδη διαδικασία που συμβαίνει νωρίς κατά την έναρξη της ψύχωσης είτε αντικατοπτρίζει υποκλινικές μεταβολικές διαταραχές που πιθανά είναι παρούσες στα πρώτα στάδια της νόσου (Verou-Lesmes et al., 2007; Zieba et al., 2020). Τόσο η ρεζιστίνη όσο και η λεπτίνη παίζουν ρόλο στην ρύθμιση της γλυκόζης με την πρώτη να δρα ανασταλτικά της δεύτερης και αυτή η αλληλεπίδραση σε παθολογικές οντότητες να οδηγεί σε υπερινσουλιναμία (Zieba et al., 2020).

Τέλος, ο Balotsev και οι συνεργάτες του συγκρίνουν επίπεδα ρεζιστίνης σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου με χρόνιους ασθενείς με τα αποτελέσματα να δείχνουν υψηλότερα επίπεδα στους ασθενείς του πρώτου επεισοδίου (Balotsev et al., 2019).

4.2 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ: ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ, ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ, TGF- β 2, IL-4.

Στην παρούσα μελέτη στην ομάδα των ασθενών πρώτου επεισοδίου, άνευ φαρμακευτικής αγωγής μετά τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση με δύο άτυπα αντιψυχωτικά (ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη) που αποδείχθηκαν αναποτελεσματικά ως προς την αντιμετώπιση της συμπτωματολογίας τους, στατιστικά σημαντική μείωση στις τιμές της αδιπονεκτίνης και του TGF- β ενώ οι τιμές της ρεζιστίνης και της ιντερλευκίνης 4 δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Στην ομάδα των ασθενών που αποδείχθηκαν ανθεκτικοί στη θεραπεία μετά τη χρήση των δύο άτυπων αντιψυχωτικών μετρήσαμε τις ίδιες κυτοκίνες μετά την ολοκλήρωση της τιτλοποίησης της κλοζαπίνης και την ύφεση των θετικών συμπτωμάτων και συγκρίναμε τις τιμές με τις αντίστοιχες πριν τη θεραπεία με κλοζαπίνη. Παρατηρήθηκε περαιτέρω στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, τα επίπεδα του TGF- β δεν μεταβλήθηκαν στατιστικά σημαντικά ενώ αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά οι τιμές της ιντερλευκίνης 4 και της ρεζιστίνης. Η κλοζαπίνη ασκεί έντονη αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα ενεργοποιώντας το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) έναντι του αραχιδονικού οξέος και αναστέλλει την ενεργοποίηση του παράγοντα NF-k B. Επάγει επίσης την παραγωγή

αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, μεταξύ των οποίων και της IL-4 και αναστέλλει τη δράση προφλεγμονωδών κυτοκινών (Bartolomeis et al., 2022). Η IL-4 παράγεται από ενεργοποιημένα Th2 λεμφοκύτταρα και επιδρά στα μακροφάγα και τα νευρογλοιακά κύτταρα, ασκώντας πιθανώς νευροπροστατευτική δράση και μειώνοντας την δυνατότητά τους να προκαλούν οξειδωτικό στρες (Liu et al., 2020). Θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης IL-4 και της βαρύτητας των αρνητικών συμπτωμάτων έχει διαπιστωθεί τουλάχιστον σε μία μελέτη. Μειωμένες τιμές IL-4 ανευρίσκονται σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου άνευ θεραπείας στη μετα-ανάλυση του Goldsmith et al. (2016) ενώ σε τρεις άλλες μεταanalύσεις δεν ανευρίσκεται στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών της στην ίδια ομάδα ασθενών σε σχέση με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (Dawidowski et al., 2021). Το εύρημα της έρευνάς μας για αύξηση των συγκεντρώσεων της IL-4 μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη είναι σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα και αντανακλά αντιφλεγμονώδη δράση του φαρμάκου, πιθανώς εμπλεκόμενη και στην ιδιαίτερη αποτελεσματικότητά του.

Ο TGF-β είναι αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη που παράγεται από μακροφάγα, ουδετερόφιλα, αιμοπετάλια και λεμφοκύτταρα. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των B, T λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων. Αυξάνει όμως τα T-ρυθμιστικά και τα Th 17 λεμφοκύτταρα και μειώνει την έκκριση πολλών κυτοκινών (Akdis et al., 2016). Αυξημένες συγκεντρώσεις του TGF-β έχουν βρεθεί σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, άνευ θεραπείας και σε ασθενείς με χρόνια νόσο σε υποτροπή. Φαίνεται να συσχετίζονται οι συγκεντρώσεις του θετικά με τη βαρύτητα των αρνητικών συμπτωμάτων και τη γενική ψυχοπαθολογία (Dawidowski et al., 2021). Μετά την αντιψυχωτική θεραπεία σε μια μετανάλυση διαπιστώνεται μείωση των συγκεντρώσεων του TGF-β στο περιφερικό αίμα (Miller et al., 2019), ενώ στη μετανάλυση του Romeo et al, που περιελήφθησαν μόνο χρόνιοι ασθενείς σε υποτροπή δεν ανευρίσκεται στατιστικά σημαντική μεταβολή των συγκεντρώσεων μετά την αντιψυχωτική θεραπεία (Romeo et al., 2018). Στη δική μας μελέτη ανευρίσκουμε μείωση των τιμών του TGF-β μετά την θεραπεία με δύο άτυπα αντιψυχωτικά και πριν τη θεραπεία με κλοζαπίνη ενώ μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη οι τιμές του δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή. Στην παρούσα μελέτη, η μείωση των τιμών του TGF-β φαίνεται να σχετίζεται με τη χορήγηση αντιψυχωτικής αγωγής αλλά όχι με την αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων.

Η ρεζιστίνη παράγεται από μονοκύτταρα και μακροφάγα, έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες, επάγει την έκκριση TNF-α και IL-6 και του παράγοντα NNF-k B ενώ μειώνει την αντιφλεγμονώδη δράση της αδιπονεκτίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο παράγοντας NF-kB προάγει την αύξηση κυτοκινών από τα κύτταρα της μικρογλοίας και ενεργοποιείται από κυτοκίνες όπως η IL-β και ο TNF-α καθώς και από την κορτιζόλη. Τα αυξημένα επίπεδα των προαναφερθεισών κυτοκινών μπορεί να οφείλονται σε αυξημένη δράση του NF-kB ή αποτελούν το έναυσμα για την ενεργοποίησή του. Πρόκειται πιθανότατα για ένα « παθολογικό φαύλο κύκλο» (pathological feedback loop) κατά την εύστοχη έκφραση του Dawidowski et al. (Dawidowski et al., 2021). Αυξημένη έκφραση του NF-kB και των υποδοχέων του έχει βρεθεί στον εγκεφαλικό φλοιό ατόμων με σχιζοφρένεια σε νεκροτομικές μελέτες (Trépanier et al., 2016).

Η ρεζιστίνη προκαλεί ινσουλινοαντίσταση στους επίμυες, ενώ κάτι αντίστοιχο δεν έχει αποδειχθεί μέχρι στιγμής στον άνθρωπο (Ouchi et al., 2011). Δεδομένης της προφλεγμονώδους δράσης της ρεζιστίνης, η αύξηση των τιμών της μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη μπορεί να σχετίζεται είτε με μεταβολικές διαταραχές στους ασθενείς αυτούς (ινσουλινοαντίσταση) είτε να αντανακλά μια ισχυρή προφλεγμονώδη διαδικασία που σχετίζεται με την ψύχωση. Στο τμήμα της μελέτης μας που αφορούσε σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου πριν και μετά τη θεραπεία με ολανζαπίνη ή ρισπεριδόνη, η ρεζιστίνη εμφάνιζε αυξημένες τιμές στην ομάδα των ασθενών προ της αντιψυχωτικής θεραπείας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, τιμές που παρέμεναν επίσης υψηλές και μετά την αντιψυχωτική θεραπεία. Στο τμήμα της μελέτης μας που αφορούσε στους ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς με σχιζοφρένεια, ενώ οι τιμές της ρεζιστίνης δεν εμφάνισαν μεταβολή πριν και μετά τη θεραπεία με ρισπεριδόνη ή ολανζαπίνη, εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αύξηση μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη.

Η αδιπονεκτίνη έχει κυρίως αντιφλεγμονώδη δράση και παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από αδιποκύτταρα (Chen et al., 2018). Φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση έναντι της εκδήλωσης σακχαρώδους διαβήτη τύπου-2, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου-2 και μεταβολικό σύνδρομο (Chen et al., 2011). Παράλληλα, η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, μεταξύ αυτών του TNF-α, και αυξάνει την

έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως της IL-10. Στον υπόκαμπο, η αδιπονεκτίνη συμμετέχει σε μεταβολές της συναπτικής λειτουργίας μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα της AdipoR2 ενώ η γονιδιακή έκφραση του ίδιου υποδοχέα και οι συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης του έχουν βρεθεί ελαττωμένες σε ιστολογικά παρασκευάσματα ατόμων με σχιζοφρένεια (Sircar & Belbin 2021). Στο τμήμα της μελέτης μας που αφορούσε σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου πριν και μετά τη θεραπεία με ολανζαπίνη ή ρισπεριδόνη, βρήκαμε υψηλότερες τιμές αδιπονεκτίνης σε ασθενείς πριν τη θεραπεία, τιμές που παρέμεναν υψηλές και μετά την αντιψυχωτική θεραπεία. Στο τμήμα της μελέτης μας που αφορούσε στους ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς με σχιζοφρένεια βρήκαμε στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών της αδιπονεκτίνης μετά τη θεραπεία με δύο άτυπα αντιψυχωτικά και πλεονεκτήματα στατιστικά σημαντική μείωση μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη. Η ανευρισκόμενη πτώση των τιμών της αδιπονεκτίνης μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη πιθανώς σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές των ασθενών που τη λαμβάνουν ή με κάποια ιδιαίτερη εμπλοκή της στη φλεγμονώδη διεργασία των ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών. Σε μελέτη των Klemettila et al. (2014) σε 190 ασθενείς με TRS υπό κλοζαπίνη ανευρέθηκαν υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων, HDL, IL-1RA, hs CRP και χαμηλές τιμές αδιπονεκτίνης οι οποίες συσχετίστηκαν με τις τιμές γλυκόζης νηστείας, τις τιμές των τριγλυκεριδίων και της HDL. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι οι διαταραχές των κυτοκινών που παρατήρησαν οφείλονται στο μεταβολικό σύνδρομο και εξαρτώνται εν μέρει από το φύλο των ασθενών. Βεβαίως, εφόσον η αδιπονεκτίνη ασκεί ενεργοποιητική δράση στον παράγοντα NF-κ B, ο οποίος φαίνεται να σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, υποθέτουμε ότι μπορεί η μείωση των τιμών της να αντανάκλα και την θεραπευτική δράση της κλοζαπίνης.

4.3 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ: ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ/ΝΟΡΚΛΟΖΑΠΙΝΗΣ.

Σύμφωνα με τον Albitar και τους συνεργάτες του (Albitar et al., 2020) οι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα κλοζαπίνης ποικίλλουν ανάλογα με τις μελέτες. Το 47% της διακύμανσης των επιπέδων κλοζαπίνης μπορεί να οφείλεται στη δόση φαρμάκου, το φύλο και τις συνήθειες καπνίσματος σύμφωνα με τον Perry και τους συνεργάτες του (Perry et al., 1998), ενώ ο Rostami-Hodjegan και οι συνεργάτες του (Rostami-Hodjegan et al., 2004) θεωρούν ότι η αναλογία κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης

επηρεάζεται από τη δόση φαρμάκου, το φύλο, το βάρος και το κάπνισμα σε ποσοστό 48%. Πιο αναλυτικά σύμφωνα με τους παραπάνω ερευνητές οι γυναίκες τείνουν να έχουν πιο αυξημένα επίπεδα κλοζαπίνης από τους άντρες κατά 17% λαμβάνοντας την ίδια ποσότητα κλοζαπίνης γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από πλειάδα παραγόντων. Μερικοί από αυτούς είναι η χαμηλότερη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450A2 (CYP1A2), η πιο αργή γαστρική κένωση, ο περισσότερος λιπώδης ιστός, η χαμηλότερη ηπατική αιμάτωση και τα επίπεδα οιστρογόνων που δρουν ανασταλτικά στο CYP1A2 (Mayerova et al., 2018). Το κάπνισμα μειώνει τα επίπεδα κλοζαπίνης και έτσι οι καπνιστές χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις για να πετύχουν τα ίδια επίπεδα με μη καπνιστές. Αυτό συμβαίνει σύμφωνα με τον Iqbal και τους συνεργάτες του καθώς οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, οι όποιοι σχηματίζονται κατά την ατελή καύση του τσιγάρου και εισπνέονται από τους καπνιστές μέσω του καπνού, επάγουν το CYP1A2 (Iqbal et al., 2013). Μάλιστα το κάπνισμα μπορεί να μειώσει τα επίπεδα κλοζαπίνης έως και 50% σύμφωνα με μετανάλυση του Tsuda και των συνεργατών του (Tsuda et al., 2014). Σύσταση πρέπει να γίνεται σε ασθενής που λαμβάνουν κλοζαπίνη και καπνίζουν αν πάρουν απόφαση να διακόψουν το κάπνισμα να ενημερώσουν τον ιατρό τους ώστε αυτός να προβεί σε τακτικότερες μετρήσεις επιπέδων και ρύθμιση της αγωγής καθώς αυτά ενδέχεται να αγγίζουν τοξικές τιμές λόγω της διακοπής της επαγωγής του κυτοχρώματος P450A2 (Ellison et al., 2015). Τέλος, η ηλικία επηρεάζει τα επίπεδα κλοζαπίνης αρχικά με τη μείωση της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450A2 (CYP1A2) όσο η ηλικία αυξάνεται (Hagg et al., 2000). Επίσης, η μείωση της ηπατικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα κλοζαπίνης στο πλάσμα (Ulrich et al., 2003). Αναφορικά με το Δείκτη Μάζας Σώματος τα ερευνητικά δεδομένα παραμένουν αντιφατικά (Lane et al., 1999; Rostami-Hodjegan et al. 2004). Οι λοιμώξεις και οι φλεγμονές αυξάνουν τα επίπεδα κλοζαπίνης (Remington et al 2013). Η δυσκοιλιότητα που αποτελεί μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της κλοζαπίνης όπως αναφέρεται και παραπάνω μπορεί να καθυστερήσει απορρόφηση αυτής (Ellison et al., 2015). Η καφεΐνη αναστέλλει το κυτόχρωμα P450A2 (CYP1A2) και έτσι μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα κλοζαπίνης αν οι ασθενείς πίνουν ένα ισοδύναμο των τριών φλυτζανιών καφέ ημερησία (Couchman et al., 2010). Τέλος η επίδραση άλλων φαρμάκων στα επίπεδα κλοζαπίνης αξίζει να σημειωθεί. Σύμφωνα με τον Augustin και τους συνεργάτες του τα επίπεδα κλοζαπίνης επηρεάζονται σημαντικά από την συγχορήγηση ενός εκλεκτικού αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης, της

φλουβοξαμίνης. Μάλιστα σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2019 στο Schizophrenia Research αναφέρουν ότι η επίδραση της φλουβοξαμίνης στα επίπεδα της κλοζαπίνης και νορκλοζαπίνης άγγιξε κατά μέσο όρο το +117.9% και το +60.8% αντίστοιχα σε ομάδα ασθενών που λάμβαναν φλουβοξαμίνη συγκριτικά με ομάδα δεν λάμβανε (Augustin et al., 2019). Τα παραπάνω αποτελέσματα αφορούσαν μη καπνιστές ασθενείς. Στην ίδια μελέτη συγκρίθηκαν και ομάδα ασθενών που κάπνιζε και λάμβανε φλουβοξαμίνη με ομάδα ασθενών που λάμβανε φλουβοξαμίνη αλλά δεν κάπνιζε. Στα αποτελέσματα φάνηκε αύξηση των επιπέδων κλοζαπίνης 120.1% κατά μέσο όρο και νορκλοζαπίνης 85.8%, γεγονός που πιθανά σημαίνει ότι η αναστολή του κυτοχρώματος P450A2 (CYP1A2) από την φλουβοξαμίνη είναι ισχυρότερη από την επαγωγή του μέσω του καπνίσματος. Η σιπροφλοξασίνη ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό που ανήκει στην ομάδα των κινολονών επηρεάζει, επίσης, τα επίπεδα κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης μέσω της αναστολής του κυτοχρώματος P450A2 (CYP1A2) (Raaska et al., 2000). Μάλιστα στη μελέτη των Raaska και συνεργατών που συνέκριναν ασθενείς υπό κλοζαπίνη χωρίζοντας τους σε δύο ομάδες με την μια να λαμβάνει σιπροφλοξασίνη και την άλλη εικονικό φάρμακο με τη δοσολογία της σιπροφλοξασίνης να είναι σε χαμηλά επίπεδα για ηθικούς λόγους (500mg/day). Παρόλα αυτά στην ομάδα των ασθενών σε σιπροφλοξασίνη αυξήθηκαν τόσο τα επίπεδα της κλοζαπίνης όσο και της νορκλοζαπίνης κατά μια μέση τιμή του 30%. Με μια υποομάδα ασθενών να έχει πιο αυξημένα επίπεδα στο 57% (Raaska et al., 2000).

Στη μελέτη μας βρήκαμε συσχέτιση των επιπέδων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης στο πλάσμα με τις χορηγούμενες δόσεις κλοζαπίνης. Υψηλότερες συγκεντρώσεις κλοζαπίνης τείνουν να συσχετίζονται με μεγαλύτερο διάστημα άνευ θεραπείας, πιθανώς γιατί αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται υψηλότερες δόσεις κλοζαπίνης για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Hiemke και των συνεργατών του οι συγκεντρώσεις της κλοζαπίνης στο πλάσμα θα πρέπει να κινούνται μεταξύ 350-600 ng/ml, αν και συγκεντρώσεις στο πλάσμα μεταξύ 200-300ng/ml έχουν βρεθεί εξίσου αποτελεσματικές. Συγκεντρώσεις μεταξύ των 750-1000ng/ml έχουν σχετιστεί με αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες και άνω των 1000ng/ml με τοξικότητα (Hiemke et al., 2011). Από τα 342 δείγματα, στα 237 (το 69.3% των δειγμάτων) οι συγκεντρώσεις κλοζαπίνης ήταν μέσα στα θεραπευτικά επίπεδα, σε 16 δείγματα (4.67%) υψηλά θεραπευτικά και στο 1.75% (6 δείγματα) των

δειγμάτων σε τοξικά επίπεδα. Τα ευρήματά μας δεν συνάδουν με αυτά της Mayerona et al που ανευρίσκει το 67% των συμμετεχόντων ασθενών να έχει συγκεντρώσεις κλοζαπίνης εκτός του ενδεδειγμένου εύρους αναφοράς, με το 43% των ασθενών να έχουν υψηλά και το 24% υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις ούτε με τα ευρήματα του Couchman et al που σε πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών (26.796) και δειγμάτων (104.127) ανευρίσκουν το 70.9% των δειγμάτων εκτός του εύρους αναφοράς, με τα 42.5% των δειγμάτων σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις και το 28.4% σε υψηλότερες του εύρους συγκεντρώσεις (Couchman et al., 2010). Συγκεντρώσεις κλοζαπίνης στο πλάσμα κάτω από 250ng/ml συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ενώ συγκεντρώσεις πάνω από 750ng/ml με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (Ulrich et al., 2003).

Σύμφωνα με τον Ellison και τους συνεργάτες του ο λόγος κλοζαπίνης προς νορκλοζαπίνη μας παρέχει ιδιαίτερα χρήσιμες πληροφορίες αναφορικά με το μεταβολισμό της κλοζαπίνης αν και οι έρευνες που υπάρχουν είναι περιορισμένες. Οι παραπάνω ερευνητές, αφού εξηγήσουν ότι ο χρόνος ημιζωής της νορκλοζαπίνης είναι μεγαλύτερος από αυτόν της κλοζαπίνης, αναφέρουν πως ένας λόγος αρκετά χαμηλός (<0.5) υποδηλώνει πιθανά ότι ο ασθενής τις τελευταίες 24 ώρες παρέλειψε δόσεις ή εμφανίζει ταχύ μεταβολισμό της κλοζαπίνης. Από την άλλη μεριά ένας λόγος υψηλός (>3) υποδηλώνει είτε αναστολή του μεταβολισμού λόγω συγχορήγησης κάποιου φαρμάκου είτε μεταβολικό κορεσμό. Οι παραπάνω ερευνητές παραθέτουν βιβλιογραφία που υποστηρίζει ότι ο υψηλός λόγος σχετίζεται με καλύτερη κλινική ανταπόκριση και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, αναφέρουν πως οι ασθενείς που θα χρειαστούν υψηλότερες δόσεις κλοζαπίνης θα έχουν κατά κανόνα και υψηλότερο λόγο κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης πιθανά λόγω κορεσμού του μεταβολισμού της πρώτης (από το CYP1A2). Τέλος, παραθέτουν άρθρα που προτείνουν τη συγχορήγηση φλουβοξαμίνης με στόχο την αύξηση του λόγου κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης μέσω αναστολής του CYP1A2 (Ellison & Dufresne, 2015). Στην δική μας έρευνα από τα 342 δείγματα ασθενών μόνο το 1 είχε λόγο μικρότερο του 0.5. Ο ασθενής με τον παραπάνω χαμηλό λόγο (0.46) βρισκόταν σε τιτλοποίηση δόσης γεγονός που εξηγεί και το αποτέλεσμα (λάμβανε 200mg κλοζαπίνης την ημέρα με επίπεδα κλοζαπίνης 46ng/ml και νορκλοζαπίνης 99ng/ml). Επίσης, 11 (3.21%) δείγματα είχαν λόγο μεγαλύτερο του 0.5 και μικρότερο του 1. Λόγος κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης από 1 έως 3 παρατηρήθηκε σε 196 (57.3%)

δείγματα. Λόγος μεγαλύτερος του 3 παρατηρήθηκε 139 δείγματα (40.6%). Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη συγκεκριμένη μελέτη λάμβαναν κανονικά τη φαρμακευτική αγωγή χωρίς να παραλείπουν δόσεις. Το κάπνισμα είχε την τάση να σχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα κλοζαπίνης στο πλάσμα καθώς το 19.38% των μη καπνιστών εμφάνισε επίπεδα κλοζαπίνης μεγαλύτερα των 750ng/ml έναντι του 1.33% των καπνιστών. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με το αντίστοιχο άλλων μελετών (Iqbal et al., 2015; Tsuda et al., 2014; Ellison et al., 2015).

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Στη μελέτη μας βρήκαμε υψηλότερες τιμές αδιπονεκτίνης, λεπτίνης και ρεζιστίνης σε άνευ θεραπείας ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου με φυσιολογικό BMI σε σχέση με ισάριθμη και σταθμισμένη ως προς την ηλικία, το φύλο, το BMI και τις καπνιστικές συνήθειες ομάδα ελέγχου. Έξι εβδομάδες μετά την αντιψυχωτική θεραπεία με ολανζαπίνη ή ρισπεριδόνη οι τιμές της αδιπονεκτίνης και της ρεζιστίνης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή, ενώ μειώθηκαν σημαντικά οι τιμές της λεπτίνης. Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, οι αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη και η λεπτίνη φαίνεται να αντανakλούν υποκλινικές μεταβολικές διαταραχές ή/και να παίζουν ρόλο σε φλεγμονώδεις διαδικασίες που συμβαίνουν στο πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.

2. Βρήκαμε ακόμη σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου που αποδείχθηκαν ανθεκτικοί στη θεραπεία με δύο άτυπα αντιψυχωτικά και τέθηκαν σε κλοζαπίνη, αύξηση των τιμών της ιντερλευκίνης-4 και της ρεζιστίνης ενώ διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών της αδιπονεκτίνης. Η αύξηση των τιμών της ιντερλευκίνης-4 φαίνεται να σχετίζεται με την αντιφλεγμονώδη δράση της κλοζαπίνης, ενώ η αύξηση της ρεζιστίνης και η μείωση της αδιπονεκτίνης μπορεί να σχετίζονται με υποκλινικές μεταβολικές διαταραχές ή/και με ανοσολογικές διαταραχές των ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια. Στο ίδιο τμήμα της μελέτης μας διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών της αδιπονεκτίνης και του TGF-β μετά τη χορήγηση δύο άτυπων αντιψυχωτικών στα οποία αποδείχθηκαν ανθεκτικοί. Οι τιμές της αδιπονεκτίνης εμφάνισαν περεταίρω μείωση μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη ενώ οι τιμές του TGF-β δε μεταβλήθηκαν μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη.

3. Βρήκαμε ακόμη συσχέτιση των επιπέδων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης στο πλάσμα με τις χορηγούμενες δόσεις κλοζαπίνης. Υψηλότερες συγκεντρώσεις κλοζαπίνης τείνουν να συσχετίζονται με μεγαλύτερο διάστημα άνευ θεραπείας, πιθανώς γιατί αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται υψηλότερες δόσεις κλοζαπίνης για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος. Το κάπνισμα είχε την τάση να σχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα κλοζαπίνης στο πλάσμα καθώς το 19.38% των μη καπνιστών εμφάνισε επίπεδα κλοζαπίνης μεγαλύτερα των 750ng/ml έναντι του 1.33% των καπνιστών. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με το αντίστοιχο άλλων μελετών. Από τα 342 δείγματα, στα 237 (το 69.3% των δειγμάτων) οι συγκεντρώσεις κλοζαπίνης ήταν μέσα στα θεραπευτικά επίπεδα, σε 16 δείγματα (4.67%) υψηλά θεραπευτικά και στο 1.75% (6 δείγματα) των δειγμάτων σε τοξικά επίπεδα.

6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, κερδίζει έδαφος, η υπόθεση της εμπλοκής ανοσολογικών παραγόντων στην πρόκληση της σχιζοφρένειας, μέσα από την αναζήτηση φλεγμονωδών παραγόντων, πρωτίστως κυτοκινών, στο περιφερικό αίμα αλλά και πολύ πιο σπάνια στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με σχιζοφρένεια.

Η υπόθεση των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια θα διατυπωθεί στις αρχές του 2000, θα εμπλουτιστεί και θα τροποποιηθεί καταλήγοντας στην υπόθεση της μικρογλοίας στη σχιζοφρένεια.

Παράλληλα, η επανεισαγωγή της κλοζαπίνης μετά την έγκρισή της από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων το 1994 αυξάνει τις προσδοκίες για την αντιμετώπιση των περιπτώσεως σχιζοφρένειας που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με άλλα αντιψυχωτικά. Το ενδιαφέρον για την κλοζαπίνη αυξάνει ακόμη περισσότερο όταν, παρά την ανακάλυψη των αντιψυχωτικών δεύτερης γενιάς στις δεκαετίες 1990-2010, οι ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις παραμένουν στο 15-20% των ασθενών τουλάχιστον. Παράλληλα, το ενδιαφέρον για τον έλεγχο των συγκεντρώσεων αντιψυχωτικών φαρμάκων και ιδιαιτέρως της κλοζαπίνης αυξάνει με στόχο την ορθολογικότερη δοσολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής, την αποφυγή τοξικών ή υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων, την μείωση του χρόνου νοσηλείας, τον έλεγχο της τήρησης της φαρμακευτικής αγωγής, την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

1. Στη μελέτη μας βρήκαμε υψηλότερες τιμές αδιπονεκτίνης, λεπτίνης και ρεζιστίνης σε άνευ θεραπείας ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου με φυσιολογικό BMI σε σχέση με ισάριθμη και σταθμισμένη ως προς την ηλικία, το φύλο, το BMI και τις καπνιστικές συνήθειες ομάδα ελέγχου. Έξι εβδομάδες μετά την αντιψυχωτική θεραπεία με ολανζαπίνη ή ρισπεριδόνη οι τιμές της αδιπονεκτίνης και της ρεζιστίνης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή, ενώ μειώθηκαν σημαντικά οι τιμές της λεπτίνης. Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, οι αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη και η λεπτίνη φαίνεται να αντανakλούν υποκλινικές μεταβολικές διαταραχές ή/και να παίζουν ρόλο σε φλεγμονώδεις διαδικασίες που συμβαίνουν στο πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.

2. Βρήκαμε ακόμη σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου που αποδείχθηκαν ανθεκτικοί στη θεραπεία με δύο άτυπα αντιψυχωτικά, μείωση της αδιπονεκτίνης και του TGF-β μετά την ανεπιτυχή θεραπεία με ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη, ενώ οι τιμές της ιντερλευκίνης 4 και της ρεζιστίνης δεν παρουσίασαν αξιόλογη μεταβολή σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές των ίδιων ασθενών πριν λάβουν οποιαδήποτε αντιψυχωτική θεραπεία. Μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης ιντερλευκίνης-4, αύξηση επίσης των τιμών της ρεζιστίνης ενώ διαπιστώθηκε περαιτέρω στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών της αδιπονεκτίνης. Η αύξηση των τιμών της ιντερλευκίνης-4 φαίνεται να σχετίζεται με την αντιφλεγμονώδη δράση της κλοζαπίνης, ενώ η αύξηση της ρεζιστίνης και η μείωση της αδιπονεκτίνης μπορεί να σχετίζονται με υποκλινικές μεταβολικές διαταραχές ή/και με ανοσολογικές διαταραχές των ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια. Η μείωση των τιμών του TGF-β μετά την ανεπιτυχή θεραπεία με ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη σχετίζεται μάλλον με τη χορήγηση αντιψυχωτικής αγωγής αλλά όχι με την αποτελεσματικότητά της. Υπόψιν, οι τιμές του TGF-β δεν μεταβλήθηκαν μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη.

3. Βρήκαμε ακόμη συσχέτιση των επιπέδων κλοζαπίνης/νορκλοζαπίνης στο πλάσμα με τις χορηγούμενες δόσεις κλοζαπίνης. Υψηλότερες συγκεντρώσεις κλοζαπίνης συσχετίζονται με μεγαλύτερο διάστημα άνευ θεραπείας, πιθανώς γιατί αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται υψηλότερες δόσεις κλοζαπίνης για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος. Το κάπνισμα είχε την τάση να σχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα κλοζαπίνης στο πλάσμα καθώς το 19.38% των μη καπνιστών εμφάνισε επίπεδα κλοζαπίνης μεγαλύτερα των 750ng/ml έναντι του 1.33% των καπνιστών. Το εύρημα

αυτό είναι σε συμφωνία με το αντίστοιχο άλλων μελετών. Από τα 342 δείγματα, στα 237 (το 69.3% των δειγμάτων) οι συγκεντρώσεις κλοζαπίνης ήταν μέσα στα θεραπευτικά επίπεδα, σε 16 δείγματα (4.67%) υψηλά θεραπευτικά και στο 1.75% (6 δείγματα) των δειγμάτων σε τοξικά επίπεδα.

7. SUMMARY

At late 90s the , the hypothesis of the involvement of immune factors in the induction of schizophrenia gained ground, through the research for inflammatory factors, primarily cytokines, in the peripheral blood but also much more rarely in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia.

The cytokine hypothesis in schizophrenia would be formulated in the early 2000s, enriched and modified leading to the microglia hypothesis in schizophrenia.

At the same time, the reintroduction of clozapine after its approval by the US Food and Drug Administration in 1992 raises expectations for the treatment of schizophrenia cases unresponsive to treatment with other antipsychotics. Interest in clozapine increases even more when, despite the discovery of second-generation antipsychotics in the 1990s-2010s, treatment-resistant cases remain in at least 15-20% of patients. At the same time, interest in controlling antipsychotic drug concentrations and particularly of clozapine increases with the aim of more rational dosing of medication, avoiding toxic or subtherapeutic concentrations, reducing hospitalization time, monitoring adherence to medication, evaluating the effectiveness of treatment.

1. In our study we found higher values of adiponectin, leptin and resistin in treatment-naïve first episode psychotic patients with normal BMI compared to age, sex, BMI and smoking-matched controls. Six weeks after antipsychotic treatment with olanzapine or risperidone, adiponectin and resistin values did not show a statistically significant change, while leptin values decreased significantly. According to our findings, adiponectin, resistin and leptin appear to reflect subclinical metabolic disturbances and/or play a role in inflammatory processes occurring in the first psychotic episode.
2. We also found in first-episode patients who proved resistant to two atypical antipsychotics and were placed on clozapine, an increase in the anti-inflammatory cytokine interleukin-4 a after clozapine treatment, also an

increase in resistin values while a statistically significant decrease was found of adiponectin values. The increase in the values of interleukin-4 seems to be related to the anti-inflammatory effect of clozapine, while the increase in resistin and the decrease in adiponectin may be related to subclinical metabolic disorders and/or to immune disorders of treatment resistant patients. treatment of patients with schizophrenia. Adiponectin and TGF- β levels showed a statistically significant reduction in this group of patients while resistin and IL-4 levels did not show any statistically significant change after risperidone and olanzapine treatment compared to the same values before the administration of any antipsychotic medication.

3. We further found a correlation of clozapine/norclozapine plasma levels with administered clozapine doses. Higher clozapine concentrations are associated with a longer DUP, possibly because these patients require higher doses of clozapine to achieve a therapeutic effect. Smoking status tended to be associated with lower plasma clozapine levels as 19.38% of nonsmokers had clozapine levels $>750\text{ng/ml}$ versus 1.33% of smokers. This finding is in accordance with the finding of other studies. Of the 342 samples, in 237 (69.3% of the samples) clozapine concentrations were within the therapeutic range and in 16 samples (4.67%) high therapeutic range, in 1.75% (6 samples) of the samples were at toxic levels.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adreasen NC, Liu D, Ziebel LS, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: A prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 170; (2013):609-615.
2. Addington DE, McKenzie E, Norman R, Wang J, Bond GR. Essential evidencebased components of first-episode psychosis services. *Psychiatr Serv* 5; (2013):64.
3. Akdis M, Alar A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al., Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor b, and TNF-a: Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 138; (2016): 984-1010.
4. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman A, Schwimmer J, Schaaf J. Clozapine-Induced Agranulocytosis. *The New England Journal of Medicine* 329(3); (1993): 162-167.
5. Albitar O, Harun SN, Zainal H, Ibrahim B, Ghadzi SMS. Population pharmacokinetics of clozapine: A systematic review. *Biomed Research International* ;(2020): ID 9872936, 10
6. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; (2013):87-122.
7. Amsler HA, Erenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine a study of the Finnish epidemic. *Acta psychiat scand* 56; (1977): 241-248.
8. Anderson SG, Livingston M, Couchman L, Smith DJ, Connolly M, Miller J, et al. Sex differences in plasma clozapine and norclozapine concentrations in clinical practice and in relation to body mass index and plasma glucose concentrations: a retrospective survey. *Ann Gen Psychiatry* 14, 37; (2015): 1-4.
9. Arriola-Ayesa R, Pelayo Terán JM, Setién-Suero E, Neergaard K, Ochoa S, Ramírez-Bonilla M, et al. Patterns of recovery course in early intervention for first episode nonaffective psychosis patients: The role of timing. *Schizophr Res* 209; (2019): 245–254.
10. Augustin M, Schoretsanitis G, Pfeifer P, Gründer G, Liebe C, Paulzen M. Effect of fluvoxamine augmentation and smoking on clozapine serum concentrations. *Schizophr. Res* 210; (2019): 143–148.
11. Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Lieberman J, O’Sullivan D. Neutropenia and Agranulocytosis in Patients Receiving Clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 169; (1996): 483-488.
12. Bartoli F, Crocarno C, Clerici M, Carra G. Second- generation antipsychotics and adiponectin levels in schizophrenia: A comparative meta-analysis, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25; (2015): 1767–1774.
13. Balotsev R, Haring L, Koido K, Leping V, Kriisa K, Zilmer M et al. Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: A 7-month follow up study, *Early Interv Psychiatry* 13; (2019); 101-109.
14. Baldessarini JR, Frankenburg. Clozapine A Novel Antipsychotic Treatment. *N Engl J Med* 324, 11; (1991).
15. Benros ME, Mortensen PB. The role of infections and autoimmune diseases for schizophrenia and depression: Findings from large-scale epidemiological studies. *Immunology and Psychiatry*: 107-132.
16. Black DW, Andreasen NC. Εισαγωγή στην Ψυχιατρική. (2015):113-146

17. Brandi LB, Tingle MD, Cicović A, Alawami M, Kenedi C. A systematic review of clozapine-induced myocarditis, *Int J Cardiol* 259; (2018): 122–129.
18. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Tosato S, Ventriglia M, Ferrari C, Bonetto C et al. Immune and metabolic alterations in first episode psychosis (FEP) patients. *Brain Behav. Immun.* 70; (2018):315–324.
19. Breitborde JK, Srihari VH, Woods SW. Review of the operational definition for first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 3(4); (2009): 259–265.
20. Capuzzi E, Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carra G. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis. *Neurosci Behav Rev* 77; (2017):122-128.
21. Chen ML, Tsai TC, Wang LK, Lin MC, Tsai YM et al. Clozapine inhibits Th1 cell differentiation and causes the suppression of INF- γ production in peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 34; (2012):686-694.
22. Chen PY, Huang MC, Chiu CC, Liu HC, Lu ML, Chen CH. Association of plasma retinol-binding protein-4, adiponectin, and high molecular weight adiponectin with metabolic adversities in patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35 (2011) 1927–1932.
23. Chen VC, Chen Y, Chiu Y, Lin Y, Li M, Lu M. Leptin/adiponectin ratio as a potential biomarker for metabolic syndrome in patients with schizophrenia, *Psychoneuroendocrinology* 92 (2018) 34–40.
24. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V et al. The Risks and Benefits of Clozapine versus Chlorpromazine. *J Clin Psychopharm* 7(6); (1987): 377-384.
25. Correll UC, Howes DO. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors and Therapy Options. *J Clin Psychiatry* 82(5);(2021): MY20096AH1C.
26. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine-norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factor: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit* 32(4); (2010): 438-447.
27. Crilly J. The History of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist. Psychiatry* 18(1); (2007): 39-60.
28. Crow TJ. The Two-Syndrome Concept: Origins and Current Status. *Schizophrenia Bulletin* 11; (1985).
29. Dain JG, Nicoletti J, Ballard F. Biotransformation of clozapine in humans. *Drug Metab Dispos* 25; (1997): 603-609.
30. Dawidowski B, Gorniac A, Podwalski P, Lebiecka S, Misiak B, Samochowiec J. The role of cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *J Clin Med* 10;(2021): 3849.
31. Dean B, Gibbons AS, Tawadros N, Brooks I, Everall IP, Scan E. Different changes in cortical tumor necrosis factor-alpha-related pathways in schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry* 18; (2013):767-773.
32. Demjahaa A, Egerton A, Murraya RM, Kapura S, Howesa SO, Stonec JM et al. Antipsychotic Treatment Resistance in Schizophrenia Associated with Elevated Glutamate Levels but Normal Dopamine Function. *Biol Psychiatry* 75; (2014):11–13.
33. De Bartolomeis A, Vellucci L, Barone A, Manchia M, De Luca V, Iasevoli F, Correll CU. Clozapine’s multiple cellular mechanisms: What do we know after more than fifty years? A systematic review and critical assessment of translational mechanisms relevant for innovative strategies in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacol Ther* 236; (2022): doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108236.

34. De Picker LJ, Morrens M, Chance SA, Boche D. Microglia and brain plasticity in acute psychosis and schizophrenia illness course: A meta-review. *Front Psychiatry* 8.238; (2017): doi:10.3389/fpsy.2017.00238.
35. Di Biase MA, Zalensky A, O' Keefe G, Laskaris L, Baune BT, Weickert CS, et al. PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia. *Trans Psychiatry* 7, 1225; (2017): doi: 10.1038/tp.2017.193.
36. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Mental Health* 17(2); (2014).
37. Durrenberger PF, Fernando FS, Kashefi SN, Bonnert TP, Sellhean D, Nait-Oumesmar B, et al. Common mechanisms in neurodegeneration and neuroinflammation: a BrainNet Europe gene expression microarray study. *J Neurol Transm* 122; (2015): 1055-1068.
38. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neuroscience* 158; (2009): 1021-1029.
39. Ellison JC, Dufresne RL. A review of the clinical utility of serum clozapine and noreclozapine levels. *Ment Health Clin* 5(2); (2015): 68-73.
40. Emsley RA. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. *Schizophr Bull.* 25; (1999): 721–729.
41. Enache D, Nikkheslat N, Fathalla D, Morgan BP, Lewis S, Drake R, et al. Peripheral immune markers and antipsychotic non-response in psychosis. *Schizophr Res* 230; (2021): 1-8.
42. Endomba FT, Tankeu AT, Nkeck JR, Tochie JN. Leptin and psychiatric illness: does leptin play a role in antipsychotic-induced weight gain? *Lipids Health Dis.* 19(22); (2020): 1-12.
43. Fraguas D, Diaz-Caneja CM, Ayora M, Hernandez-Alvarez F, Rodrigues-Quiroga A, Recio S, Leza JC, Arango C. Oxidative stress and inflammation in first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 45(4); (2019): 742-751.
44. Friedman J, Hershkowitz D. Clozapine Use in a Movement Disorder Clinic, *Clin Neuropharmacol* 45(4); (2022): 95-98.
45. Gallego JA, Blanco EA, Husain-Krautter S, Fagen EM, Moreno-Merino P, del Ojo-Jimenez JA, Ahmed A et al. Cytokines in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia spectrum disorders: New data and an up-dated meta-analysis. *Schizophr Res* 202; (2018): 64-71.
46. Gerson LS, Meltzer H. Mechanisms of Clozapine-Induced Agranulocytosis. *Drug Safety* 7; (1992): 17-25.
47. Gillespie LA, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC Psychiatry* 17:12; (2017).
48. Goldsmith DR, Rappaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparison between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Biol* 21(12);(2016): 1696-1709.
49. Green LK, Zareje P, Templeton N, Keyzers RA, Connor B, La Flamme AC Enhanced disease reduction using clozapine, an atypical antipsychotic agent, and glatiramer acetate combination therapy in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Scler. J. Transl. Clin.* (2017) 32055217317698724.
50. Grivois H. *Naître à la folie, Le Plessis-Robinson, Synthélabo, Les empêcheurs de penser en rond, 1999.*

51. Grivois H. Tu ne seras pas schizophrène, Paris, Le Seuil, Les empêcheurs de penser en rond, 2001.
52. Hafisi S, Tseng H-H, Rao N, Selvanathan T, Kenk M, Bazinet RP, et al. Imaging microglial activation in untreated first-episode psychosis: A PET study with [¹⁸F] FEPPA. *Am J Psychiatry* 174(2); (2017): 118-124.
53. Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, et al. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res.* 6; (1992): 209–223.
54. Harris LW, Pietsch S, Cheng TM, Schwarz E, Guest PC, Bahn S. Comparison of peripheral and central schizophrenia biomarker profiles. *Plos ONE* 7; (2012): 46368.
55. Hagg S, Spigset O, Bate A, Soderstrom TG. Myocarditis Related to Clozapine Treatment, *J Clin Psychopharmacol* 21; (2001): 382–388.
56. Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 49(1); (2000): 59-63.
57. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry.* (2018): 303-352.
58. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Psychopsychiatry* 44(6); (2011): 195-235.
59. Hippus H. A Historical Perspective of Clozapine, *J Clin Psychiatry* 60; (1999) :22–23.
60. Honigfeld G, Felix A, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing Clozapine-Related Morbidity: 5 years of Experience with the Clozaril National Registry, *J Clin Psychiatry* 3; (1998): 3-7.
61. Iqbal J, Sun L, Cao J et al. Smoke carcinogens cause bone loss through the aryl hydrocarbon receptor and induction of Cyp1 enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(27); (2013): 11115-11120.
62. Jaspreet SB, Chengappa KNR, Parepally H, Sandman AR, Kreinbrook SB et al. The Effects of Clozapine on Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia with Minimal Positive Symptoms *Annals of Clinical Psychiatry* 9:4; (1997): 227-234
63. Jeppesen R, Christensen RHB, Pedersen EMJ, Nordentoft M, Hjorthoj C, Kohler-Forsberg O et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders. A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 90; (2020): 364-380.
64. Johannessen JO, McGlashan TH, Larsen TK, et al. Early detection strategies for untreated first episode psychosis. *Schizophr Res.* 51; (2001):39–46.
65. Jørgensen P, Nordentoft M, Abel MB, Gouliavaev G, Jeppesen P, Kasso P. Early detection and assertive community treatment of young psychotics: the OPUS study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 35; (2000):283–287.
66. Jiang L, Wu X, Wang S, Chen SH, Zhou H, Wilson B, et al. Clozapine metabolites protect dopaminergic neurons through inhibition of microglial NADPH oxidase. *J Neuroinflammation* 13;(2016):110.
67. Kane MJ, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic, *Arch Gen Psychiatry* 45(9); (1988): 789.
68. Kane MJ, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 80(2);(2019): 18com 12123.
69. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *A J Psychiatry* 158; (2001):360-369.

70. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horikawa H, Seki Y, et al. Anti-inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: Are antipsychotics a 'Fire Extinguisher' in the brain of Schizophrenia? *Mini Rev Med Chem* 11; (2011):565-574.
71. Kesteren CFMG, Gremmels H, de Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry* 7;(2017): 1075;doi:10.1038/tp.2017.4
72. Kilian J, Kerr K, Lawrence C, Celermajer D. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine, *The Lancet* 354(9193);(1999): 841-1845.
73. Klein HC, Doorduyn J, de Witte L, Vries EFJ. Microglia activation, herpes infection, and NMDA receptor inhibition: Common pathways to psychosis? (2015): 243-243.
74. Klemettila JP, Kampman O, Seppala N, Viikki M, Hamalainen M, Moilanen E, Leinonen E. Cytokine and adiponectin alterations in patients with schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Res* 218;(2014): 277-283.
75. Knoph NK, Morgan RJ, Palmer BA, Schak KM, Owen AC, Leloux MR et al. Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring: A systematic review *Schizophr Res.* (2018).
76. Kristen T, Bowtell M, Eaton S, Bardell-Williams M, Downey L, Ratheesh A, et al. Clozapine use in early psychosis. *Schizophr Res* (2018).
77. Lane HY, Chang YC, Chang WH, Lin SK, Tseng YT, Jann MW. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 60(1);(1999):36-40.
78. Lameh J, Burstein ES, Taylor E. Pharmacology of N-desmethylclozapine. *Pharmacol Ther* 115;(2007):223-231.
79. Leboyer M, Godin O, Terro E, Boukouali W, Lu CL, Andre M, et al. Immune signatures of treatment-resistant schizophrenia: A FondaMental Academic Centers of Expertise in Schizophrenia (FACE-SZ) Study. *Schizophr Bull Open* 2;(2021):sgab012.
80. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 71;(2010):138-149.
81. Lewis SW, Tarriner N, Haddock G et al. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy in early schizophrenia: acute phase outcomes. *Br J Psychiatry* 181(Suppl. 43); (2002): 91-7.
82. Lieberman JA, Safferman A, Pollack S, Sally S, Johns C, Howard A et al. Clinical Effects of Clozapine in Chronic Schizophrenia: Response to Treatment and Predictors of Outcome *Am J Psychiatry* 151;(1994):1744-1752.
83. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci* 8;(2021):2004433.
84. Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 65(6);(2004):766-771.
85. Lundberg M, Curbo S, Bohman H, Agartz I, Ogren SO, Patrone C, et al. Clozapine protects adult neural stem cells from ketamine-induced cell death in correlation with decreased apoptosis and autophagy. *Bioscience Reports* 40; (2020).

86. Marchetti I, Klein M, Schlett K, Pfizenmaier K, Eisel UL. Tumor necrosis factor (TNF)-mediated neuroprotection against glutamate-induced neurotoxicity is enhanced by N-methyl-D-aspartate receptor activation. Essential role of a TNF receptor 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF-kappa B pathway. *J Biol Chem* 279; (2004):32869-81.
87. Marshall M, Husain N, Bork N, Chaudhry IB, Lester H, Everard L et al. Impact of early intervention services on duration of untreated psychosis: Data from the National EDEN prospective cohort study. *Schiz Res* 159; (2014):1–6.
88. Marcinowicz P, Wiedlocha M, Zborowska N, Debowska V, Podwalski P, Misiak B, Tyburski E, Szulc A. A meta-analysis of the influence of antipsychotics on cytokine levels in first episode psychosis. *J Clin Med* 10; (2021):2488.
89. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, Veronese M, Turkheimer E, Dazzan P, et al. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglia imaging studies. *Psychol Med* 49; (2019): 2186-2196.
90. Mayerova M, Ustohal L, Jarkovsky J, Pivnicka J, Kasperek T, Ceskova E. Influence of dose, gender, and cigarette smoking on clozapine plasma concentrations. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14;(2018):1535-1543.
91. McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia is a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch. Gen. Psychiatry* 57;(2000):637-648.
92. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 163; (2006):790-9.
93. McGorry PD, Singh BS, Copolov DL, Kaplan I, Dossetor CR, van Riel RJ. Royal Park Multidiagnostic Instrument for Psychosis: Part II. Development, reliability, and validity. *Schizophr Bull.* 16; (1990):517–536.
94. McGorry PD, Mei C, Hartmann J, Yung AR, Nelson B. Intervention strategies for ultra-high risk for psychosis: Progress in delaying the onset and reducing the impact of first-episode psychosis. *Schizophr Res* 228; (2021): 344–356
95. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: An Evolving System of Early Detection and Optimal Management. *Schizophr Bull.* 22(2); (1996):305-326.
96. McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry* 7;(2008):148-156
97. Mendelowitz A., Stanton GL, Alvir JJ, Lieberman JA. Clozapine-Induced Agranulocytosis, *CNS Drugs* 4; (1995):412-421.
98. Meneghelli A, Barbera S, Meliante M, Monzani E, Preti A, Cocchi A et al. Outcome at 2-year of treatment in first-episode psychosis patients who were enrolled in a specialized early intervention program. *Psychiatry Res* 291; (2020): 113200.
99. Mena C, Ruben N, Crossley N, Gonzalez-Valderrama A. Clozapine-associated neutropenia in Latin America incidence report of 5830 Chilean users *Int Clin Psychopharmacol* 34(5); (2019): 257-263.
100. Miller BJ, Goldsmith DR. Inflammatory biomarkers in schizophrenia: Implications for heterogeneity and neurobiology. *Biomarkers in Neuropsychiatry* 1: 100006 (2019).
101. Misiak B, Bartoli F, Carra G, Stanczykiewicz B, Gładka A, Frydecka D, et al. Immune-inflammatory markers and psychosis risk: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 127;(2021):105200.

102. Misiak B, Bartoli F, Stramecki F, Samochowiec J, Lis M, Kasznia J et al. Appetite regulating hormones in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 102;(2019): 362-370.
103. Miyazawa A, Kanahara N, Kogure M, Otsuka I, Okazaki S, Watanabe , et al. A preliminary genetic association study of GAD1 and GABAB receptor genes in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Mol Biol Rep* 49;(2022):2015-2024.
104. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia. *Psychiatry Clin* (2009):257-265.
105. Morrison AP, French P, Walford L. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 185;(2004):291-7
106. Moustafa SP, Al-Rawi KF, Stoyanov D, Al-Dujaili AH, Supasitthumrong I, Al-Hakeim, et al. The endogenous opioid system in schizophrenia and treatment-resistant schizophrenia: Increased plasma endomorphin 2, and kappa and mu opioid receptors are associated with interleukin-6. *Diagnostics* 10;(2020):633.
107. Muller N. Inflammation in schizophrenia: Pathogenic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull* 44(5);(2018): 973-982.
108. Muller N et al (eds.) *Immunology and Psychiatry, Current Topics in Neurotoxicity*, Springer International Publishing, Switzerland, 2015. DOI 10.1007/978-3-319-13602-8_6
109. Murray GK, Cheng F, Clark L. Reinforcement and reversal learning in first-episode psychosis. *Schizophr Bull.* 34; (2008):848–855.
110. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48;(2016): 277-286.
111. Nakatani N, Hattori E, Ohnishi T, Dean B, Iwayama Y, Matsumoto I, et al. Genome-wide expression analysis detects eight genes with robust alterations specific to bipolar I disorder: relevance to neuronal network perturbation. *Hum Mol Genet* 15; (2006):1949-1962.
112. Nucifora CF, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis* (2018): doi:10.1016/j.nbd.2018.08.016.
113. Olesen OV, Thomsen K, Jensen PN, Wulff CH, Rasmussen NA, Refshammer C, et al. Clozapine serum levels and side effects during steady state treatment of schizophrenic patients: a cross-sectional study. *Psychopharmacology (Berl)* 117(3);(1995):371-378.
114. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Focus Metab. Immunol.* 11; (2011):85-96.
115. Ozcelik-Eroglu E, Ertugrul A, Oguz KK, Has AC, Karahan S, Yazici MK. Effect of clozapine on white matter integrity in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatr Res* 223; (2014):226-235.
116. Pasternak O, Kubicki M, Shenton ME. In vivo imaging in schizophrenia. *Schizophr Res* 173; (2016): 200-212.
117. Palmer-Every S, Ellis PM, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H. The Porirua Protocol in the Treatment of Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility and Constipation: A Pre- and PostTreatment Study. *CNS Drugs* (2016): doi10.1007/s40263-016-0391-y
118. Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF, Graham K, Kazmer J, Lieberman JA. 2000. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophr Res.* 44; (2000):1–10.

119. Perry PJ, Bever KA, Arndt S, Combs MD. Relations between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biol Psychiatry* 44(8); (1998): 733-738.
120. Pelayo-Terán JM, Gajardo-Galán V, Gómez-Revuelta M, de la Foz VOG, Ayesa-Arriola R, Tabarés-Seisdedos R et al. Duration of active psychosis and functional outcomes in first-episode non-affective psychosis. *Eur Psychiatry* 52; (2018): 29–37.
121. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 162;(2005):1785–1804.
122. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistance schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 55; (1994):133-136.
123. Potkin GS, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer JP, Agid O, Marder SR, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *Npj Schizophr* 6:1;(2020).
124. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: Augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 22; (2012):165-182.
125. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol* 56; (2000):585-589.
126. Randala MJ, Luoto S, Borraz-Leon JI, Krams I. Schizophrenia: The new etiological synthesis. *Neurosci and biobehav Rev* (2022):142:104894.
127. Ragugett RM, Hahn G, Chieffi S, Monda M, De Luka V. Association between antipsychotic treatment and leptin levels across multiple psychiatric populations: an updated meta-analysis, *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 7 (32);(2017):1–9.
128. Rao JS, Kim HW, Harry GJ, Rapoport SI, Reese EA. Increased neuroinflammatory and arachidonic acid cascade markers, and reduced synaptic proteins, in the postmortem frontal cortex from schizophrenia patients. *Schizophr Res* 147; (2013):24-31.
129. Ratanajami C, Chutima M, Sorayut V, Wantana R. Incidence and risk for neutropenia/agranulocytosis among clozapine users: A retrospective cohort study, *J Clin Psychiatry* 14(2);(2010):109-115.
130. Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)* 225(3); (2013): 505-518.
131. Reinders J, Parsonage W, Lange D, Potter JM, Plever S. Clozapine-related myocarditis and cardiomyopathy in an Australian metropolitan psychiatric service. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 38; (2004):915–922.
132. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Batanas T, Spuch C, Caruncho HJ, Gonzales-Fernandez A, Olivares JM, Agis-Balboa RC. Cytokines dysregulation in schizophrenia: A systematic review of psychoneuroimmune relationship. *Schizophr Res* (2017).
133. Romeo B, Brunet-Lecomte M, Martelli C, Benyamina A. Kinetics of cytokine levels during antipsychotic treatment in schizophrenia: A meta-analysis. *I J Neuropsychopharmacol* 21(9); (2018): 828-836.
134. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction, *Acta Psychiatr Scand* (2015): 1–10.
135. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor A, Topliss DJ, McNeil JJ. New monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls, *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 45;(2011):458 – 465.

136. Roomruangr Wong C, Noto C, Kanchanatawan B, Anderson G, Kubera M, Carvalho AF et al. The role of aberrations in the immune-inflammatory response system (IRS) and the compensatory immune-regulatory reflex system (CIRS) in different phenotypes of schizophrenia: the IRS-CIRS theory of schizophrenia. *Mol Neurobiol* 57; (2020):778-797.
137. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations; A predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* 24; (2004): 70-72.
138. Santayana-de-Pardo G, Vázquez-Bourgon J, Gómez-Revuelta M, Ayesa-Arriola R, de la Foz VOG, Crespo-Facorro B, et al. Duration of active psychosis during early phases of the illness and functional outcome: The PAFIP 10-year follow-up study. *Schizophr. Res* 220; (2020): 240–247.
139. Sahpolat M, Ari M, Kokacya MH. Plasma apelin, visfatin and resistin levels in patients with first episode psychosis and chronic schizophrenia, *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 18(1); (2020): 109-115.
140. Sapra M, Lawson D, Iranmanesh A, Varma A. Adiposity-independent hypoadiponectinemia as a potential marker of insulin resistance and inflammation in schizophrenia patients treated with second generation antipsychotics, *Schizophr. Res.* 174; (2016):132–136.
141. Schulte FJP. Risk of Clozapine-Associated Agranulocytosis and Mandatory White Blood Cell Monitoring. *Ann Pharmacother* 40(4);(2006):683-688.
142. Schwieler I, Erhardt S, Erhardt C, Engberg G. Prostaglandine-mediated control of rat brain kynurenic acid synthesis-opposite action by COX-1 and COX-2 isophorms. *J Neural Transm* 112; (2005):863-872.
143. Segev A, Iqbal E, McDonagh TA, Casetta C, Oloyede E, Piper S, et al. Clozapine-induced myocarditis: electronic health register analysis of incidence, timing, clinical markers and diagnostic accuracy. *Br J Psychiatry* 219;(2021): 644–651.
144. Shah P, Yusuke IY, Plitman E, Brown EE, Caravaggio F, Kim J, et al. The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res* 268; (2018): 114-122.
145. Sircar R, Belbin TJ. Adiponectin receptor2 and HCLS1 associated protein-1 levels are altered in postmortem schizophrenic brain. *Meta Gene* 27; (2021):100834.
146. Sommer EI, Begemann MJH, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: A Quantitative Literature Review. *Schizophr Bull.* 38(5); (2012):1003–1011.
147. Song X., Fan X., Song X., Zhang J., Zhang W., Li X., et al. Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug-naïve, first episode schizophrenia patients with normal weight. *Schizophr. Res.* 150;(2013):269-273.
148. Stubbs B, Wang AK, Vancampfort D, Miller BJ. Are leptin levels increased among people with schizophrenia versus controls? A systematic review and comparative meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63; (2016):144–154.
149. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 17; (2018)341–356.
150. Takaki M, Kodama M, Mizuki Y, Kawai H, Yoshimura B, Kishimoto M, et al. Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine. *European Neuropsychopharmacol* 28; (2018):610-619.

151. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 14; (2021):42.
152. Toth K, Csukly G, Sirok D, Belic A, Kiss A, Hafra E, et al. Potential role of patients' CYP3A- status in clozapine pharmacokinetics. *Int J Neuropsychopharmacology* 20(7); (2017): 529-537.
153. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. 3;(2020):222-225.
154. Trepanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry* 21; (2016):1009-1026.
155. Troubé S. First-episode psychosis and centrality in the work of psychiatrist Henri Grivois: A dialog with phenomenological psychopathology. *Psychopathology* 56; (2023):165-172.
156. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open* 4(3); (2014):004216.
157. Uptegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 155; (2014):101-108.
158. Ulrich S, Baumann B, Wolf R, Lehmann D, Peters B, Bogerts B, Meyer FP. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse—a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 41; (2003):3-13.
159. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-Analysis of the Association of Urbanicity with Schizophrenia. *Schizophr Bull* 38(6); (2012):1118–1123.
160. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correli CU, de Haan L. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1-12.5 years. *Schizophr Bull* 45 (2); (2018):315-329.
161. Verou-Lesmes F, Guay S, Shah LJ, Schmitz N, Giguere R, Joobert SN, et al. Adipose tissue dysregulation at the onset of psychosis: Adipokines and social determinants of health. *Psychoneuroendocrinology* 123; (2021): 104915.
162. Volk DW, Chitrapu A, Edelson JR, Roman KM, Moroco AE, Lewis DA. Molecular mechanisms and timing of cortical immune activation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 172; (2015):1112-1121.
163. Watkins CC, Andrews SR. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophr Res* 176; (2016):14-22.
164. White DA, Luther L, Bonfils KA, Salyers MP. Essential components of early intervention programs for psychosis: Available intervention services in the United States. *Schizophr Res* 168; (2015): 79–83.
165. Wimberley T, Støvring H, Sørensen HJ, Horsdal HT, MacCabe JH, Gasse C. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* (2016): S2215-0366(15)00575-1
166. Yang H, Zhang J, Yang M, Xu L, Chen W, Sun Y, et al. Catalase and interleukine-6 serum elevation in a prediction of treatment-resistance in male schizophrenia patients *Asian J Psychiatry* (2023).
167. Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Research* 250; (2017): 65–70.

168. Young RC, Bowers MJ, Manure CM. Management of the Adverse Effects of Clozapine. *Schizophr Bull* 24(3); (1998):381-390.
169. Youssef LD, Narayanan P, Gill N. Incidence and risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy at a regional mental health service in Australia. *Australas Psychiatry* (2015): 1–6.
170. Williams MA, Park SH. Seizure Associated with Clozapine: Incidence, Etiology, and Management. *CNS Drugs* (2014) DOI 10.1007/s40263-014-0222-y
171. Zeng Z, Wang X, Bhardwaj SK, Zhou X, Little P, Quirion R, et al. The atypical antipsychotic agent, clozapine, protects against corticosterone-induced death of PC12 Cells by regulating the Akt/FoxO3a signaling pathway. *Mol Neurobiol* 54;(2017): 3395-3406.
172. Zhao T, Zhang K, Zhang Y, Yang Y, Ning X, Hu Y et al. Do proinflammatory cytokines play a role in clozapine-associated glycometabolism disorders? *Psychopharmacol* 238; (2021):1979-1990.
173. Zieba DA, Biernat W, Barc J. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction and leptin resistance. *Domest. Anim. Endocrinol.* 73; (2020): 106472.
174. Στεφανής Κ, Σολδάτος Κ, Μαυρέας Β. Ταξινόμηση ICD-10 Ψυχικών Διαταραχών και Διαταραχών Συμπεριφοράς (1997):106-134.
175. Λύκουρας Ε, Μπότσης Α, Ουλής Π. Η Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS) 1997: 7-9, 52-55.