

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Β ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ 1ου ΨΥΧΩΣΙΚΟΥ ΕΠΕΣΙΔΟΔΙΟΥ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΜΑΡΙΟΣ ΠΛΑΚΟΥΤΣΗΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 2 6

Η παρούσα διδακτορική διατριβή διατίθεται υπό τους όρους της άδειας Creative Commons Αναφορά Δημιουργού - Μη Εμπορική Χρήση 4.0 Διεθνές - https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

C



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Β ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ 1ου ΨΥΧΩΣΙΚΟΥ ΕΠΕΣΙΔΟΔΙΟΥ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΜΑΡΙΟΣ ΠΛΑΚΟΥΤΣΗΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 2 6

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

Ημερομηνία αίτησης του κ. Πλακούτση Μάριου: 17-02-2021

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 956α/24-03-2021

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Πετρίκης Πέτρος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Υφαντής Θωμάς, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Νάκα Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: Γ.Σ. αριθμ. 956α/24-03-2021

«Μελέτη αρρυθμιολογικού ελέγχου σε ασθενείς 1ου ψυχωτικού επεισοδίου πριν και μετά τη χορήγηση αντιψυχωτικής αγωγής»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1191α/04-11-2025

1. Πετρίκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Υφαντής Θωμάς, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Νάκα Αικατερίνη, Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Σκαπινάκης Πέτρος, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Κοραντζόπουλος Παναγιώτης, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Κώτσης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδοψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό **«ΑΡΙΣΤΑ»** στις **10-07-2026**

Ιωάννινα 09-11-2026

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας

Η Γραμματέας του Τμήματος

Μαρία Καπιτοπούλου

Με ευγνωμοσύνη στην οικογένεια μου, Ελευθέριο και ‘Αννα, και στον καθηγητή μου, Πετρίκη Πέτρο, χωρίς την συμβολή των οποίων δεν θα τα είχα καταφέρει

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η εκτίμηση υποκλινικής μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας (GLS) και του κινδύνου αρρυθμιών (διάστημα QT_c και δείκτες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας- δείκτες HRV) σε ομάδα ασθενών με Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο (ΠΨΕ) πριν την έναρξη αντιψυχωτικής θεραπείας και 1 χρόνο μετά, ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση των αντιψυχωτικών στις παραπάνω αναφερθείσες παραμέτρους. 88 ασθενείς με διάγνωση ΠΨΕ εντάχθηκαν στη μελέτη και εκτιμήθηκαν με holter 24ώρου (περιλαμβανόμενης της ανάλυσης των διαστημάτων QT και δεικτών της HRV) και με εκτενή υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο (περιλαμβανόμενης της ανάλυσης του μυοκαρδιακού φόρτου – global longitudinal strain, GLS). Υποομάδα από 33 ασθενείς επανεκτιμήθηκε 1 χρόνο μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας.

Μέγιστες τιμές QTc>500msec ανευρέθηκαν στο 35% των ασθενών στο holter 24ώρου αλλά κανένας ασθενής δεν είχε μέση τιμή QTc>500msec. Παθολογικές τιμές SDNNI<50 msec, HRVindex<60 και χαμηλή RMSSD<20 msec βρέθηκαν στο 44%, 96% και 30% της ομάδας των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς είχαν τιμές LVEF>50% (58.9±5.7%). Η μέτρηση του GLS έδειξε τιμές -18.3±2.4. Το 14% των ασθενών είχε παθολογικό GLS>-16%.

Στην επανεκτίμηση, οι μέγιστες τιμές QTc στο holter 24ώρου αυξήθηκαν και η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.014). Παρατηρήθηκε μια τάση για αύξηση του pNN50 μετά τη θεραπεία (p=0.076). Το GLS παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων μετά από τη θεραπεία (-17.5±2.41 vs -18.6±2.51, p=0.007). Διαπιστώσαμε παθολογική λειτουργία του ΑΝΣ και υποκλινική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΠΨΕ. 1 χρόνο μετά, υπό αντιψυχωτική θεραπεία, παρατηρήθηκε βελτίωση της δυσλειτουργίας της ΑΚ, η δυσλειτουργία του ΑΝΣ παρέμεινε αμετάβλητη και παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών του διαστήματος QTc.). Στην ομάδα των 52 ασθενών που βρίσκονταν υπό αντιψυχωτική αγωγή για 3 ως 5 χρόνια, το 42% εμφάνισε μέγιστες τιμές QTc>500msec, όλοι (100%) είχαν μειωμένη HRV, 65% μειωμένο SDNNI, 42% μειωμένο RMSSD και 17% αυξημένο το GLS, εύρημα συμβατό με υποκλινική συστολική δυσλειτουργία της ΑΚ. Οι ασθενείς σε κλοζαπίνη είχαν χειρότερους δείκτες HRV συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη

ενώ οι ασθενείς που λάμβαναν ρισπεριδόνη έτειναν να έχουν χειρότερο τον δείκτη GLS.

SUMMARY

ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY OF THE HEART IN PATIENTS WITH FIRST EPISODE OF PSYCHOSIS BEFORE AND AFTER THE INITIATION OF ANTIPSYCHOTIC MEDICATION – PLAKOUTSIS MARIOS

The aim of the present study was **to** assess the risκ of subclinical myocardial dysfunction (GLS) and of arrhythmic events (QT intervals and HRV indices) in a cohort of antipsychotic naive patients with First Episode of Psychosis (FEP) and to evaluate the effects of antipsychotic treatment on these indices at 1 year follow-up. 88 consecutive patients diagnosed with a FEP were assessed by 24hour holter ECG monitoring (including QT analysis and heart rate variability indices) and a thorough echocardiographic study (including myocardial strain analysis – global longitudinal strain, GLS). A subgroup of 33 patients was re-evaluated 1 year after the initiation of antipsychotic treatment. A 24hr QTc maximum value >500 msec was found in 35% but no patient had a 24hr QTc mean value >500 msec. Abnormal values of SDNNI <50 msec, HRV index <60 and RMSSD <20 msec were observed in 44%, 96% and 30% of the population. All patients had a LVEF value >50% (58.9±5.7%). The GLS measurement was found -18.3±2.4 i.e. 14% of the patients had a GLS >-16%. QTc maximum values in 24hr holter was increased following treatment (p=0.014). There was a trend for an increase in pNN50 following treatment (p=0.076). GLS remained within normal range at follow-up (-17.5±2.41 vs -18.6±2.51, p=0.007). We report abnormal ANS function and subclinical myocardial dysfunction of the left ventricle in a significant proportion of antipsychotic naïve, FEP patients. After 1 year of treatment, improvement was observed in left ventricular function without a significant effect on ANS function indices and a concomitant increase QTc interval variation. Regarding the group with the 52 patients receiving antispsychotic treatment for 3 to 5 years, we observed maximum QTc>500msec in 42% of the study sample and reduced HRV in all of them (100%), 65% had reduced SDNNI, 42% reduced RMSSD and 17% increased GLS, a finding suggestive of subclinical systolic dysfunction of LV. Patients receiving clozapine had the worse values in all HRV

indices compared to the ones receiving risperidone or olanzapine, while those receiving risperidone presented a trend for worse GLS.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

		Σελίδα
1	ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
2	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
2.1	ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΧΟΜΕΝΗΣ ΨΥΧΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ	4
2.1.1	Η ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΨΥΧΩΣΗΣ	4
2.1.2	ΤΟ ΣΩΜΑ ΣΤΗΝ ΨΥΧΩΣΗ	6
2.1.3	Η ΤΑΥΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΨΥΧΩΣΗ	6
2.1.4	Η ΑΜΦΙΘΥΜΙΑ	7
2.1.5	Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΤΑ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ ΤΗΣ ΕΠΙΘΥΜΙΑΣ. Η ψυχοπαθολογική προσέγγιση του Βασίλη Καψαμπέλη	7
2.1.6	ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ- Ή ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΌΤΗΤΑΣ	9
2.2	ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	10
2.3	Ο ΑΞΟΝΑΣ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	13
2.4	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	17
2.5	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ	20
2.5.1	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΔΙΠΟΚΙΝΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	20

2.5.2	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	24
2.5.3	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ	25
2.6	ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΜΥΟΣ	30
2.6.1	ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ	30
2.6.2	ΤΟ ΚΑΡΔΙΑΚΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ	31
2.6.3	ΟΙ ΦΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ	33
2.6.4	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥ	35
2.6.5	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ	35
2.6.6	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΚΑΛΙΟΥ	35
2.7	ΑΡΡΥΘΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	36
2.7.1	ΤΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ QT ΚΑΙ QTc, Η ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	36
2.7.2	Η ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	44
2.8	ΔΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	46

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	52
3.1	ΜΕΘΟΔΟΙ - ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	52
3.1.1	ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	53
3.1.2	ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΥΠΟ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ 3 ΕΩΣ 5 ΕΤΗ	54

3.2	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ	55
3.2.1	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ	55
3.2.2	ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ	55
3.2.3	HOLTER ΡΥΘΜΟΥ 24ΩΡΟΥ	56
3.2.4	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	57
4	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	58
4.1	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ 88 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	58
4.2	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΥΠΟΟΜΑΔΑ 33 ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ 1 ΕΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ	59
4.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ 55 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΥΠΟ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ 3ΕΤΙΑ-5ΕΤΙΑ	59
4.4	ΑΠΟΤΕΛΕΙΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΥΓΚΡΙΣΗ 27 ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΡΩΤΟΥ ΨΥΧΩΣΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ (ΠΨΕ) ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΤΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ 40 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΥΠΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ 3 ΜΕ 5 ΧΡΟΝΙΑ (ΧΡΟΝΙΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ) ΣΤΑΘΜΙΣΜΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΦΥΛΟ	61
5	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	62
6	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	70
7	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	71
8	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	72

9 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 95

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είναι γνωστό ότι το προσδόκιμο ζωής των ατόμων με σχιζοφρένεια είναι κατά 15-20 έτη μικρότερο από του γενικού πληθυσμού και ότι η πρώτη αιτία παθολογικού θανάτου είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι επιπλοκές τους. Πολλοί είναι οι λόγοι που συντελούν σε αυτό, με την έλλειψη άσκησης, το κάπνισμα, την κατάχρηση αλκοόλ, την κακή διατροφή να αποτελούν τους πλέον γνωστούς. Βεβαίως η ίδια η φαρμακευτική θεραπεία της πάθησης συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, μάλιστα μέσα στην πρώτη 3ετία ή 5ετία από την έναρξη της αντιψυχωτικής αγωγής 1 στους 4 ασθενείς με ψύχωση πληρεί τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, και αποτελεί πλέον στο δυτικό κόσμο «μια επιδημία μέσα στην επιδημία» του μεταβολικού συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό.

Το ζήτημα γίνεται περισσότερο πολύπλοκο γιατί φαίνεται ότι άτομα που πάσχουν από ψύχωση ήδη πριν τη λήψη αντιψυχωτικής αγωγής εμφανίζουν υποκλινικό μεταβολικό σύνδρομο με υψηλές τιμές ινσουλίνης νηστείας και τριγλυκεριδίων, σύμφωνα με τουλάχιστον 3 πρόσφατες μεταναλύσεις και πολλές έγκριτες δημοσιευμένες εργασίες. Η ύπαρξη παθολογικών ευρημάτων στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς με σχιζοφρένεια συχνότερα από υγιείς είχε επισημανθεί σε μελέτες ήδη από το 1920, μελέτες που παρά τα μεθοδολογικά προβλήματα που έχουν σε σχέση με πρόσφατες, είναι ιδιαίτερης σημασίας γιατί διεξήχθησαν πολύ πριν την ανακάλυψη των αντιψυχωτικών φαρμάκων και μάλιστα κατά το μεσοπόλεμο, περίοδο οικονομικής δυσπραγίας διεθνώς.

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα προσέθεσαν στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω της παράτασης του διαστήματος QT με το ενδεχόμενο εμφάνισης της ιδιαίτερης κοιλιακής αρρυθμίας που πήρε το όνομα συστροφή των αιχμών-torsades de pointes. Το φαινόμενο μελετήθηκε ιδιαίτερα σε ψυχιατρικούς ασθενείς κατά τη δεκαετία του 1990 όταν ενοχοποιήθηκαν ιδιαίτερα 2 δεύτερης (σερτινδόλη , ζιπρασιδόνη) και 1 πρώτης γενιάς αντιψυχωτικό (θειοριδαζίνη) για αυξημένο κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT και για συμβάντα αιφνιδίου καρδιακού θανάτου με συνέπεια η σερτινδόλη και η θειοριδαζίνη να αποσυρθούν από την κυκλοφορία. Στη συνέχεια, φάνηκε ότι όλα σχεδόν τα αντιψυχωτικά αλλά και κάποια αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορούν δυνητικά να παρατείνουν το QT και να προκαλέσουν ταχυαρρυθμία,

ιδιαίτερα σε συγχορήγηση και με άλλα φάρμακα που έχουν αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια και βέβαια όταν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δοσολογίες.

Ενδιαφέρον είναι επίσης ο ρόλος του στρες και των ορμονών που σχετίζονται με αυτό στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, δεδομένου ότι ο άξονας του στρες φαίνεται να είναι διαταραγμένος σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο (ΠΨΕ) και σχιζοφρένεια. Η υπερκορτιζολαιμία που έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες τέτοιων ασθενών φαίνεται να επιδρά καταστρεπτικά στα κύτταρα εγκεφαλικών δομών, ιδίως του ιπποκάμπου.

Ο ρόλος των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια υποστηρίζεται από μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ΠΨΕ και έχει οδηγήσει στη σχετική υπόθεση για την παθοφυσιολογία της νόσου. Πέραν αυτού, φαίνεται ότι φλεγμονώδεις διαδικασίες με εμπλοκή κυτοκινών σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και αρρυθμιών, όπως υποστηρίζουν πρόσφατες μελέτες. Θα μπορούσε η ευαλωτότητα προς ψύχωση να συνδυάζεται με ευαλωτότητα προς εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων; Ας μην ξεχνάμε και την πιθανή εμπλοκή μιας ομάδας κυτοκινών, των αδιποκινών, τόσο στην εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου όσο και σχιζοφρένειας.

Η σημασία της διερεύνησης του καρδιαγγειακού κινδύνου αποκτά ιδιαίτερη σημασία τα τελευταία χρόνια σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο, όπως φαίνεται από τον αναδυόμενο κλάδο της ψυχοκαρδιολογίας. Ενδεικτικά αναφέρουμε το αντίστοιχο περιοδικό Psychocardiology που ειδικεύεται ακριβώς στη δημοσίευση σχετικών ερευνών.

Η διερεύνηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΠΨΕ πριν την έναρξη της αντιψυχωτικής αγωγής αλλά και υποομάδας αυτών των ασθενών 1 χρόνο μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής αγωγής και σύγκριση των ευρημάτων με χρήση Holter ρυθμού 24ώρου και υπερηχοκαρδιογραφήματος αποτελεί το αντικείμενο της παρούσας μελέτης. Παράλληλα, μελετήσαμε τις ίδιες παραμέτρους σε ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια που βρίσκονται υπό αντιψυχωτική αγωγή για χρονικό διάστημα 3-5 ετών. Αναζητήσαμε επιπλέον συσχετίσεις με το χρόνο χωρίς θεραπεία, τη βαρύτητα της ψυχοπαθολογίας και το αντιψυχωτικό που λάμβαναν οι ασθενείς.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Β’ Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και ιδιαίτερα το Διευθυντή, Καθηγητή κύριο Λάμπρο

Μιχάλη, την Καθηγήτρια κυρία Κατερίνα Νάκα και τους Επιμελητές κκ. Άρη Μπεχλιούλη και Αηδόνη Ράμμο για την αποδοχή του αντικειμένου της έρευνας και τη σημαντική τους συμβολή τόσο στη διεξαγωγή της όσο και στην αξιολόγηση των ευρυμάτων.

Θερμές ευχαριστίες στον κύριο Θωμά Υφαντή, Καθηγητή Ψυχιατρικής και μέλος της τριμελούς επιτροπής για την αποδοχή της διεξαγωγής της παρούσας μελέτης και στον Καθηγητή κύριο Πέτρο Σκαπινάκη που επέστησε την προσοχή και το ενδιαφέρον μου στο «συνδετικό κρίκο» μεταξύ Καρδιολογίας και Ψυχιατρικής.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επιβλέποντα της διατριβής μου, Πέτρο Πετρίκη, Αναπληρωτή Καθηγητή και Διευθυντή της Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Αρωγός της προσπάθειάς μου από το στάδιο της σύλληψης του θέματος μέχρι την ολοκλήρωση της συγγραφής της, συνέβαλε καθοριστικά στο τελικό αποτέλεσμα με την εμπειρία, τις γνώσεις και τη φιλική του διάθεση.

Κυρίως όμως ευχαριστώ τους ασθενείς που συγκατατέθηκαν για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Χωρίς τη συμβολή τους, η διεξαγωγή της θα ήταν αδύνατη.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.1. ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΧΟΜΕΝΗΣ ΨΥΧΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

2.1.1 Η ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΨΥΧΩΣΗΣ

Οι ασθενείς που εισέρχονται σε ένα ψυχωτικό επεισόδιο «χαρακτηρίζονται από ένα χωρίς όρια άγχος και από μια απόλυτη αναστάτωση του βιωμένου κόσμου. Ο φόβος φτάνει σε εξαιρετικά μεγάλη ένταση. Είναι άγχος θανάτου και του τέλους του κόσμου. Ο βιωμένος χώρος δεν έχει πλέον προοπτική, οργάνωση, πυκνότητα. Ένας χώρος χωρίς βαρύτητα και χωρίς δομή. Παράλληλα, ο βιωμένος χρόνος μεταβάλλεται απόλυτα, σταματά, το λεπτό μετρά για αιωνιότητα. Ο κόσμος αλλάζει. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι δεν είναι πια αγαπημένος. Γιατί δεν τον αγαπάμε πια. Γιατί δεν επενδύουμε σ' αυτόν. Σε ένα χώρο χωρίς δομή και βαρύτητα, οι ενορμήσεις, τα συναισθήματα και οι σκέψεις του ασθενούς αποκτούν την τρομακτική ελαφρότητα της παντοδυναμίας. Όποιος αισθάνεται ότι οι σκέψεις και τα συναισθήματά του απλώνονται χωρίς όριο και φραγμό στο σύμπαν, δεν είναι μακριά από το να νιώσει θεός. Η έναρξη της ψύχωσης έχει εν σπέρματι τους βασικούς χαρακτήρες της παραληρητικής δραστηριότητας (Nachtet Racamier, 1958, pp 474-475).

Μια μείωση της σχολικής ή ακαδημαϊκής επίδοσης, υποχονδριακές ενασχολήσεις, κοινωνική απομόνωση, απομάκρυνση από δραστηριότητες που ήταν ιδιαιτέρως επενδεδυμένες, παράξενες και ανεξήγητες από το στενό περιβάλλον συμπεριφορές είναι σημεία που μπορεί να χαρακτηρίζουν την έναρξη ενός ψυχωτικού επεισοδίου (Azoulay, 2010).

Παράλληλα με τα μη ειδικά αυτά σημεία, εμφανίζονται σύμφωνα με τους Lanteri-Laura & Del Pistoia ήπιες παραληρητικές ιδέες. Το άτομο έχει την εντύπωση ότι το περιβάλλον γύρω του μεταβάλλεται, γίνεται ανησυχητικό και σχεδόν πάντα παράξενο. Οι άλλοι γίνονται ανεξήγητα εχθρικοί, ο Κόσμος αλλάζει και γίνεται απειλητικός, γεμάτος αινιγματικά σημάδια. Το άτομο δεν μπορεί να ελέγξει αυτήν

την πρωταρχική παραληρητική κατάσταση κατασκευάζοντας μια παραληρητική θεματική που θα εξηγούσε αυτό που αισθάνεται. Παραμένει συγκεχυμένο, με μια πεποίθηση κυμαινόμενη, κάποιες στιγμές ακλόνητη, κάποιες όχι (Lanteri-Laura & Del Pistoia, 1987).

Ένα συχνό θέμα των παραληρητικών ιδεών, ιδιαίτερα σε νεώτερα άτομα είναι οι υποχονδριακές ιδέες. Το σώμα γίνεται αντιληπτό ως παραμορφωμένο ή ως φορέας μιας ανίατης ασθένειας. Μπορεί επίσης να έχει τη βεβαιότητα μιας αλλαγής της σύστασης ή του φύλου. Στις περιπτώσεις αυτές το άτομο καταφεύγει επανειλημμένα στον καθρέφτη για να επιβεβαιώσει από την εικόνα του σώματος που του στέλνει ο καθρέφτης τις αλλαγές και μεταμορφώσεις που υφίσταται το σώμα του. Το αίσθημα της αποπροσωποποίησης μαζί με έντονο άγχος σχετικά με το εάν γίνεται ο ίδιος κάποιος άλλος ή κάποιος άλλος παίρνει τη θέση του μέσα του συνοδεύονται από τις πρώτες απόπειρες παραληρητικής εξήγησης συνοδευόμενες από την ηχοποίηση της σκέψης του και τις ακουστικές ψευδαισθήσεις.

Κάποιες φορές συμπτώματα υποχονδριακά, σωματοποιητικά, κοινωνικής φοβίας συνοδευόμενα από συναισθηματική απόσυρση, προηγούνται για κάποιο χρονικό διάστημα από την έναρξη των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Πρόκειται για τις κλασσικά περιγραφόμενες ψευδονευρωτικές μορφές σχιζοφρένειας (Azoulay, 2010)

Η έναρξη ενός ψυχωτικού επεισοδίου χαρακτηρίζεται από το αίσθημα της ξενοπάθειας, το σύνδρομο της αναφοράς και το σύνδρομο της επίδρασης.

Η ξενοπάθεια είναι το αίσθημα του ασθενούς ότι υφίσταται παθητικά μια βούληση ξένη προς τη δική του και στην οποία υποτάσσεται. Τα συναισθήματα, οι σκέψεις, οι πράξεις τους καθορίζονται από τη δράση μιας εξωτερικής δύναμης που παίρνει διάφορες μορφές κατά την παραληρητική επεξεργασία. Ένας περαστικός, ο γείτονας, ο Θεός, ο Διάβολος, η αστυνομία, οι μυστικές υπηρεσίες. Ο ασθενής ξέρει, πιστεύει, ότι κακόβουλες δυνάμεις τον κατασκοπεύουν και τον παρακολουθούν.

Το σύνδρομο της αναφοράς αφορά την αίσθηση των ασθενών ότι οι άλλοι αλλά και στοιχεία της εξωτερικής πραγματικότητας απευθύνονται συγκεκαλυμμένα αλλά προσωπικά σε αυτούς. Κάποια λέξη, κάποια γκριμάτσα, ένα αυτοκίνητο που περνά, ένα τραγούδι που ακούγεται απευθύνονται σε αυτούς, στέλνουν κάποιο μήνυμα

αινιγματικό αλλά και ανησυχητικό. Οι ακουστικές ψευδαισθήσεις έρχονται να αισθητηριοποιήσουν και να ενισχύσουν το αίσθημα αυτό.

Το σύνδρομο της επίδρασης περιγράφει το αίσθημα του ασθενούς ότι βρίσκεται υπό την απόλυτη εξουσία κάποιου/ων, στις εντολές του οποίου οφείλει να υπακούει σε σημείο να προβεί σε πράξεις παράλογες ή επικίνδυνες για τον ίδιο ή άλλους. Η αίσθηση ότι κάποιοι κατευθύνουν τη σκέψη του από απόσταση, μαντεύουν τι σκέφτεται είναι ενδεικτικό της αίσθησης ότι ο ασθενής έχει χάσει τον έλεγχο ακόμη και των πιο προσωπικών στιγμών και εκδηλώσεων του. Οι σκέψεις, τα λόγια, οι πράξεις του φαίνεται να μην του ανήκουν ή να υποβάλλονται και να επιβάλλονται από κάποιον άλλον (Kapsambelis, 2012).

2.1.2 ΤΟ ΣΩΜΑ ΣΤΗΝ ΨΥΧΩΣΗ

Οι αλλαγές του σώματος που φυσιολογικά συμβαίνουν στην εφηβία μπορούν να βιωθούν με αίσθημα έντονου άγχους και να ενεργοποιήσουν το άγχος κατακερματισμού. Η εικόνα του σώματος προκαλεί ανησυχία. Το άτομο δεν αναγνωρίζει πλέον το σώμα του με δραματικές συνέπειες όπως αυτόακρωτηριασμό ή /και υποχονδριακές παραληρητικές ιδέες που αφορούν το σώμα ως υποκειμενικό βίωμα. Το ψυχωτικό άγχος που προβάλλεται στο σώμα μπορεί να αποδοθεί τόσο στην αλλαγή του σώματος ως ανυπόφορη πραγματικότητα όσο και στην πληθώρα των ενορμήσεων που κατακλύζουν το σεξουαλικό πλέον σώμα.

2.1.3 Η ΤΑΥΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΨΥΧΩΣΗ

Πέρα από την εικόνα του σώματος, ο νεαρός ενήλικας πρέπει να αντιμετωπίσει τα θέματα της ταυτότητας και της ενότητας του εαυτού του.

Οι ψυχωτικές διαταραχές της ταυτότητας αφορούν σε παραληρητικές ιδέες καταγωγής ή σε αλλαγές της σεξουαλικής ταυτότητας, κατά κανόνα ανεπιθύμητες, παραληρητικές πεποιθήσεις ότι κατέχουν διαφορετικά γεννητικά όργανα από τα βιολογικά τους, παραληρητικές ιδέες εγκυμοσύνης. Οι διαφορές φύλων και γενεών συγχέονται ή καταργούνται, η ψυχοσεξουαλική παλινδρόμηση οδηγεί ακόμη και σε αιμομικτικές ερωτικές προσεγγίσεις ή/και επιθέσεις, συνηθέστερα από τα αγορια προς τις μητέρες τους. Ηπιότερες εκδηλώσεις, όπως η επιθυμία του να μοιράζονται το κρεβάτι με έναν από τους γονείς είναι περισσότερο συνήθεις από ότι γονείς και ασθενείς αποκαλύπτουν (Azoulay, 2010).

2.1.4 Η ΑΜΦΙΘΥΜΙΑ ΣΤΗΝ ΨΥΧΩΣΗ

Ο όρος αμφιθυμία επινοήθηκε το 1908 από τον Bleuler και περιλαμβάνει τη συναισθηματική αμφιθυμία, αγάπη και μίσος εξίσου έντονα προς το ίδιο αντικείμενο, την αμφιβουλησία ή αμφιθυμία της πράξης όπου η έντονη επιθυμία για την εκτέλεση μιας πράξης συναντά την εξίσου μεγάλη επιθυμία για το αντίθετό της και στην νοητική αμφιθυμία, όταν η σκέψη κατακλύζεται από ιδέες αντιφατικές, ακατανόητες και ασυμβίβαστες μεταξύ τους. Στις δεκαετίες που ακολούθησαν, η ερμηνεία και η χρήση του όρου διαστάλθηκαν και σε άλλες παθολογίες πέραν της ψύχωσης (Azoulay, 2010).

Όπως επισήμαναν οι Laplanche και Pontalis «Για να διατηρήσει όρος την περιγραφική και διαγνωστική αξία που είχε αρχικά οφείλουμε να προσφύγουμε στην ανάλυση των ειδικών συγκρούσεων όπου η θετική και η αρνητική συνιστώσα του συναισθήματος είναι ταυτόχρονα παρούσες, αξεδιάλυτες, και συνιστούν μια όχι διαλεκτική αντίθεση που το άτομο δεν μπορεί να ξεπεράσει και λέει ταυτόχρονα κάτι και το αντίθετό του» (Laplanche & Pontalis, 1967). Απλοποιώντας θα λέγαμε ότι η σχιζοφρενική αμφιθυμία είναι η ταυτόχρονη και ανεπίλυτη σύγκρουση ανάμεσα σε αντιφατικά συναισθήματα (αγάπης/μίσους) προς το ίδιο αντικείμενο και βέβαια οδηγεί στις λεγόμενες εκτρωτικές πράξεις. Χαρακτηριστική περίπτωση ασθενούς μας που ενώ υποδεχόταν τη μητέρα της με επιφωνήματα χαράς και έσπευδε να την αγκαλιάσει, την ίδια στιγμή την έπιανε από το λαιμό και επιχειρούσε να της χτυπήσει το κεφάλι στον τοίχο.

2.1.5 Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΤΑ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ ΤΗΣ ΕΠΙΘΥΜΙΑΣ

Η ψυχοπαθολογική προσέγγιση του Βασίλη Καψαμπέλη

Ο Καψαμπέλης ορίζει τη σχιζοφρένεια ως την παθολογία που σχετίζεται με την ενορμητική κίνηση αναζήτησης ενός αντικειμένου έξω από το σώμα, κίνηση που εμφανίζεται στην εφηβεία έχοντας ως πρώτυπο τη συνάντηση του στόματος με το μητρικό στήθος. Η αναζήτηση του αντικειμένου (της επιθυμίας) εκτός σώματος χαρακτηρίζει πάντα τις ψυχώσεις των ενηλίκων. Πάντα στο παραλήρημα εμπλέκονται άτομα του στενού συγγενικού ή ευρύτερου περιβάλλοντος, γνωστοί και άγνωστοι. Είναι αξιοσημείωτο ότι στις ψυχώσεις των ενηλίκων διατηρείται πάντα η αξίωση να βρεθεί το αντικείμενο έξω από το σώμα. Οι «φωνές», οι ακουστικές

ψευδαισθήσεις έχουν επίσης τα χαρακτηριστικά της εξωτερικότητας. Όπως τονίζει ο Καψαμπέλης δεν παραληρούμε ποτέ μόνοι. Το άτομο με σχιζοφρένεια διεξάγει έναν αγώνα ενάντια όχι σε ένα συγκεκριμένο αντικείμενο, αλλά στο γεγονός ότι ένα αντικειμένο υπάρχει και οτο ίδιο βιώνει την ανάγκη του σχετίζεσθαι μαζί του. Στην αρχή της ψύχωσης, ο ασθενής επιδιώκει να διατηρήσει την επένδυσή του προς τα αντικείμενα-διατηρεί επαφές με τους δικούς του, τους φίλους του, συνερχίζει τις σπουδές ή την εργασία του. Όμως, κάθε κίνηση επένδυσης βιώνεται ως απειλή για το εγώ. Έτσι, κάποιες στιγμές φαίνεται αποσυρμένος από τους άλλους και τον κόσμο γύρω του (κίνηση αποεπένδυσης). Κατά την έναρξη όμως της ψύχωσης και στις υποτροπές της διαμορφώνει μια ιδιαίτερα έντονη σχέση με τον κόσμο γύρω του, όταν ερμηνεύει κάθε λέξη που ακούει ή κάθε χειρονομία που βλέπει ή κάθε τι που διαβάζει ως υπονοούμενα που απευθύνιονται ειδικά σε αυτόν ή όταν θεωρεί ότι οι άλλοι διαβάζουν τις σκέψεις του ή σπανιότερα αυτός διαβάζει τις σκέψεις των άλλων.

Και βέβαια, επισημαίνει ο Καψαμπέλης, το πετυχαίνει να ασχολούνται όλοι μαζί του όταν αποσύρεται στο δωμάτιό του, όταν δεν επικοινωνεί με τους φίλους του, όταν απουσιάζει από τα μαθήματα ή την εργασία του. Αναγκάζει έτσι τους οικείους και τους φιλους του να τον παροτρύνουν να επιστρέψει στις μέχρι πρότινος δραστηριότητές του. Ο ασθενής για να προστατεύσει το εγώ του πρέπει να απαρνηθεί το αντικείμενο. Το παραλήρημα αποτελεί μια τυπικά ψυχωτική άμυνα, σχετίζεται με κάποιο αντικείμενο, αν και παραληρητικό. Ακόμη και σε αυτήν την περίπτωση, επειδή ακόμη και η ύπαρξη του παραληρητικού αντικειμένου προϋποθέτει μια σχετική ακεραιότητα του εγώ, σε πολλές περιπτώσεις ασθενών με σχιζοφρένεια το παραλήρημα είναι εξαιρετικά φτωχό και σίγουρα σε πλείστες των περιπτώσεων φτωχαίνει κατά την πορεία της νόσου. Η απόπειρα επένδυσης του αντικειμένου και ο τρόμος που προκαλεί διαπιστώνεται και κατά την προσπάθεια (από μέρους των θεραπόντων) εγκατάστασης θεραπευτικής σχέσης, βιώνοντας ταυτόχρονα την ανάγκη και το φόβο της επένδυσης. Ο Καψαμπέλης μας θυμίζει την άποψη του Jean Kestemberg ότι κάθε παραλήρημα, ανεξάρτητα από τη θεματική του είναι ένα ερωτομανιακό παραλήρημα. Είναι πάντα ο Άλλος, οι άλλοι, διώκτες ή μη, που επενδύουν στον ασθενή, σε αυτούς ανήκει η πρωτοβουλία και ο ίδιος υφίσταται παθητικά τις ενέργειες τους. Ερωτομανιακή είναι και η σχέση που σε πλείστες περιπτώσεις εγκαθιστά με τους θεράποντες. Αυτοί έχουν την πρωτοβουλία των συναντήσεων, αυτοί τηλεφωνούν όταν ανησυχούν γιατί δεν προσήλθε στην

προγραμματισμένη συνάντηση, αυτοί πρώτοι επενδύουν στην θεραπευτική σχέση μαζί του και ο ίδιος, λιγότερο ή περισσότερο παθητικά ανταποκρίνεται.

Η θεραπεία υπό την προβληματική που αναπτύχθηκε θα συνίστατο στο να αναγνωρίσει ο ασθενής τα εξωτερικά αντικείμενα ως υποκείμενα, διαφορετικά από αυτόν και όχι αναγκαστικά απειλητικών (Kapsambelis, 2020).

2.1.6 ΕΛΛΕΙΜΑΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ- Ή ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΌΤΗΤΑΣ

Όπως τονίζει ο Καψαμπέλης, η ψυχαναλυτική προσέγγιση είναι επιφυλακτική απέναντι στην έννοια του ελλείμματος, καθώς βλέπει σε κάθε έκπτωση λειτουργιών, νοητικών, βουλητικών, συναισθηματικών όχι την έκπτωση μιας μεμονωμένης λειτουργίας, αλλά το αποτέλεσμα της έκβασης ψυχικών συγκρούσεων. Σύμφωνα με τον Freud, κάθε παθολογική διαδικασία έχει μια πλευρά θετική, το σύμπτωμα και μια αρνητική, την αναστολή.

Είναι χαρακτηριστικό ότι σε πολλούς ασθενείς με ψύχωση και εξαιρετικά περιορισμένη λειτουργικότητα όταν βρίσκονται υπό φαρμακευτική αγωγή, όταν διακόπτουν την αγωγή και βρίσκονται σε υποτροπή βρίσκουν το συναίσθημα, τη βούληση και την ενεργητικότητα να υπηρετήσουν το παραληρητικό αντικείμενο της επιθυμίας τους. Πραγματοποιούν μεγάλα ταξίδια, περπατούν ώρες ατέλειωτες για να επιτύχουν τον παραληρητικό τους στόχο. Αν επρόκειτο για μια οριστικά χαμένη δυνατότητα (έλλειμμα), αυτό δεν θα ήταν εφικτό. Το αδιέξοδο έγκειται στο γεγονός ότι κατά κανόνα οι διανοητικές και συναισθηματικές τους δυνάμεις που λανθάνουν (αναστολή) κινητοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά από παραληρητικά αντικείμενα (Kapsambelis, 2009).

2.1.6 Freud και Schreber

Επανερχόμενοι στο παραλήρημα ως προσπάθεια του σχετίζεσθαι με τα αντικείμενα, θα αναφερθούμε σε όσα ο Freud αναφέρει στη μονογραφία του για τον Πρόεδρο Daniel-Paul Schreber για το παραλήρημα ως απόπειρα θεραπείας από τη μεριά του ασθενούς, ως ανακατασκευή ενός Κόσμου που να μπορεί να είναι βιώσιμος για τον ίδιο. Με τα λόγια του Freud:

«Βλέπουμε να εμφανίζονται συχνά στο οξύ στάδιο της παράνοιας ιδέες καταστροφής του κόσμου… Ο ασθενής αποσύρει από άτομα του περιβάλλοντός του και τον εξωτερικό κόσμο γενικά κάθε λιβιδινική επένδυση που απευθυνόταν προς αυτούς μέχρι τότε. Κάθε τι γίνεται αδιάφορο και χωρίς σχέση με τον ίδιο. Η καταστροφή του κόσμου είναι η προβολή αυτής της εσωτερικής καταστροφής, γιατί ο εσωτερικός του κόσμος έχει καταστραφεί από την ώρα που του απέσυρε την αγάπη του… Αλλά ο παρανοϊκός ξαναχτίζει τον Κόσμο, όχι πιο όμορφο, αλλά τέτοιον που να μπορεί να ζήσει μέσα σ' αυτόν. Τον ξαναχτίζει διά της παραληρητικής εργασίας. Αυτό που θεωρούμε μια νοσηρή παραγωγή είναι στην πραγματικότητα μια απόπειρα θεραπείας, μια ανακατασκευή. Η επιτυχία, μετά την καταστροφή, είναι λίγο ή πολύ μεγάλη, ποτέ ολοκληρωτική. Με τα λόγια του Schreber, το Σύμπαν υπέστη μια βαθιά εσωτερική τροποποίηση» (Freud, 1993, pp 314-315).

2.2 ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Τα άτομα με σχιζοφρένεια έχουν μειωμένο κατά 10-25 χρόνια προσδόκιμο επιβίωσης σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, με θνησιμότητα 2-3 φορές υψηλότερη από το γενικό πληθυσμό. Μεταξύ των συχνότερων αιτίων, βρίσκονται οι αυτοκτονίες και οι θάνατοι λόγω χρήσης ουσιών. Παραταύτα, τα 2/3 των θανάτων των ασθενών αυτών οφείλονται σε παθολογικά αίτια με συχνότερα τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τα νεοπλάσματα και τις παθήσεις του αναπνευστικού. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις, περιλαμβανόμενων των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, της στεφανιαίας νόσου και της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν το 40-45% των θανάτων από σωματικές παθήσεις, ενώ οι αιφνίδιοι θάνατοι είναι 4 φορές συχνότεροι από το γενικό πληθυσμό (Koponen et al, 2008; Lambert et al, 2022). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι σε μια χρονική περίοδο που οι θάνατοι από καρδιαγγειακές παθήσεις εμφανίζουν μείωση παγκοσμίως, εμφανίζουν αυξητική τάση σε άτομα με σχιζοφρένεια, εξαιτίας και της υποδιάγνωσης αλλά και της μειωμένης αναγνώρισης των ειδικών αιτίων στη συγκεκριμένη ομάδα (Howell et al, 2019).

Σε αναδρομική μελέτη από τη Δανία που ανέλυσε 5200 θανάτους σε άτομα ηλικίας 18-35 ετών, υπήρχαν 395 αιφνίδιοι καρδιακοί θάνατοι (η μελέτη αφορούσε την εξαετία 2000-2006). Η επίπτωση των αιφνιδίων καρδιακών θανάτων ήταν

3.8/100.000/έτος στο γενικό πληθυσμό και 14.8/100.000/έτος σε άτομα με ψυχιατρικό ιστορικό. Η υψηλότερη επίπτωση αφορούσε άτομα με διαγνώσεις στο φάσμα της σχιζοφρένειας (Risgaard et al, 2015). .Σε μεγάλη έρευνα που διεξήχθη στην Αυστραλία στη διάρκεια μιας δεκαετίας, 683 από τις περίπου 20.000 νεκροτομές αφορούσαν σε άτομα με σχιζοφρένεια. Στις περιπτώσεις αυτές, η μέση ηλικία ήταν 51 έτη, 43% των θανόντων ήταν 41-60 ετών και το 67% ήταν άντρες. Όσον αφορά στα αίτια του θανάτου, 23% ήταν καρδιαγγειακής αιτιολογίας, 20% αυτοκτονίες, 17% υπερβολική δόση ναρκωτικών. Στο 11% των περιπτώσεων δεν ανευρέθηκε αιτία θανάτου και ο θάνατος αποδόθηκε σε καρδιακή αρρυθμία (Sweeting et al, 2017).

Οι Ifteni et al (2014) αξιοποίησαν νεκροτομικά ευρήματα από 52 ασθενείς με σχιζοφρένεια που απεβίωσαν από το 1989 μέχρι το 2013, όντες νοσηλευόμενοι. Η μέση ηλικία τους ήταν 55.9 έτη και το 56.9% ήταν άντρες. Το 52.9% των θανάτων αποδόθηκε σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, το 11.8% σε πνευμονία, το7.8% σε απόφραξη των αεραγωγών, 5.9% σε μυοκαρδίτιδα και το 11.8% (6 στους 52 ασθενείς) αποδόθηκε σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ας σημειωθεί ότι και 3 από τους 6 ασθενείς είχαν ευρήματα αθηροσκλήρωσης. Στη μελέτη των Ray et al (2001) σε 50.000 ασθενείς, που παρακολουθούνταν κατά μέσο όρο για 2.5 έτη προέκυψαν 7 αιφνίδιοι θάνατοι/10.000 άτομα/έτος. Ο αντίστοιχος αριθμός για άτομα με ψύχωση ήταν 11/10.000. Η δυσμενής επίδραση των αντιψυχωτικών στο διάστημα QT μπορεί να ερμηνεύσει τους 1-2 επιπλέον θανάτους, αλλά όχι και τους 4. Το υπερβολικό κάπνισμα, η έλλειψη άσκησης, η ανθυγιεινή διατροφή, το μεταβολικό σύνδρομο ενέχονται πιθανότατα για τους υπόλοιπους.

Σε αναδρομική μελέτη από τη Μ. Βρετανία που περιέλαβε 46.000 ασθενείς με σοβαρή ψυχική νόσο (σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή) και 300.000 άτομα ως ομάδα ελέγχου διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος (hazard ratio) για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ήταν τριπλάσιος στους ασθενείς για τις ηλικίες 18-49 έτη και διπλάσιος για τους 50-75 ετών (Osborn et al, 2007). Σε αναδρομική σουηδική μελέτη με 7.800 ασθενείς με σχιζοφρένεια βρέθηκε ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούσαν την πρώτη αιτία θανάτου των ασθενών αυτών με standardized mortality rate (SMR-θνητότητα σταθμισμένη για την ηλικία) 2.3 και 2.1 για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα (Osby et al, 2000).

Σε προοπτική μελέτη με συμμετοχή ασθενών με σχιζοφρένεια από Δανία, Σουηδία και Φινλανδία, διαπιστώθηκε SMR παρόμοια με τις προηγούμενες μελέτες (1,6 με 2,5) που αντιστοιχούσε σε προσδόκιμο επιβίωσης 15-20 χρόνια λιγότερο από το γενικό πληθυσμό (Laursenetal, 2013) Άλλη προοπτική μελέτη από τη Σουηδία με συμμετοχή 8,300 ασθενών με σχιζοφρένεια διαπίστωσε hazard ratios για θανάτους καρδιαγγειακής αιτιολογίας 3.3 για τις γυναίκες και 2.2 για τους άνδρες, που αντιστοιχούσαν σε 12 και 15 λιγότερα χρόνια προσδόκιμου επιβίωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Crump et al, 2013; Ringen et al, 2014).

Ο Paratz et al (2023) μελέτησαν τα αίτια αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε 579 άτομα εκ των οποίων το 11% (65 άτομα) είχε ιστορικό σχιζοφρένειας. Η μελέτη έδειξε ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια ήταν συνηθέστερα καπνιστές (46% vs 23%), έκαναν συνηθέστερα κατάχρηση αλκοόλ (32.2% vs 21.4%) και λάμβαναν φάρμακα που ενέχονται για παράταση του QTc (69.2% vs 17.9%). Τα άτομα με σχιζοφρένεια αποτελούν το 11% των περιπτώσεων αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, 11 φορές συχνότερα από ότι ο γενικός πληθυσμός. Επίσης, τα άτομα αυτά είχαν λιγότερες πιθανότητες να αναταχθούν γιατί η ανακοπή συνέβαινε συχνότερα με απουσία παριστάμενων προσώπων (6.3% vs 26.4%), παρουσίαζαν αυξημένα ποσοστά να βρεθούν σε ασυστολία (92.3% vs 73.3%) ή μετά από έλεγχο των κοινωνικών υπηρεσιών (41.2% vs 26.4%). Ο αγνώστου αιτιολογίας αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αντιστοιχούσε στο 29.2% και δεν διέφερε σημαντικά σε συχνότητα από την ομάδα των άλλων εξετασθέντων, παρά το γεγονός ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια λάμβαναν συχνότερα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν παράταση του QTc. Η συχνότερη αιτία αιφνιδίου καρδιακού θανάτου στα άτομα με σχιζοφρένεια ήταν η μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Είναι γνωστή η συσχέτιση της κλοζαπίνης με τη μυοκαρδιοπάθεια, αλλά μόνο 3 από τους 19 εξετασθέντες λάμβανε εν ζωή κλοζαπίνη. Η πρωτοτυπία της μελέτης αυτής έγκειται στο ότι είναι η μοναδική που αναφέρει υψηλότερη συχνότητα αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε άτομα με σχιζοφρένεια που αποδίδεται κυρίως σε μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

Στην μελέτη των Rossom et al (2022) περιελήφθησαν 11.333 ασθενείς με μείζονες ψυχικές διαταραχές (σχιζοφρένεια, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και διπολική διαταραχή), ηλικίας από 18-75 ετών και 579.924 ασθενείς που δεν έπασχαν από τις παραπάνω ψυχικές παθήσεις και εκτιμήθηκε ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στη 10ετία και την 30ετία για τις επιμέρους ομάδες. Ασθενείς με μείζονες ψυχικές διαταραχές,

ηλικίας 40-75 ετών είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τους υπόλοιπους (8.31 έναντι 7.95) μετά τη στάθμιση για ηλικία, φύλο, εθνικότητα και τύπο ασφάλισης. Η διαφορά στον κίνδυνο φαίνεται να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Αυτό μπορεί να σημαίνει είτε ότι οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με μείζονες ψυχικές παθήσεις έχουν καλύτερη ιατρική περίθαλψη λόγω αυξημένων σωματικών προβλημάτων υγείας είτε, το πιθανότερο, τα αποτελέσματα της μελέτης να ενέχουν " survival bias", αφού οι ασθενείς με μείζονες ψυχικές παθήσεις έχουν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης. Μεταξύ αυτών, το 27.5% των ασθενών με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή είχαν τον μεγαλύτερο κίνδυνο στην 30ετία, ενώ το 24.6% και το 20.8% των ασθενών έπασχαν από διπολική διαταραχή και σχιζοφρένεια αντίστοιχα, σε σχέση με 11% για τους άλλους ασθενείς.

2.3 Ο ΑΞΟΝΑΣ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Το στρες επηρεάζει τόσο τον εγκέφαλο όσο και το σώμα και παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και την πορεία σωματικών και ψυχικών διαταραχών (Barcusa & BIacono, 2007). Το χρόνιο στρες φαίνεται να επιδρά στην δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου και του σώματος, επιφέροντας αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Pruessner et al, 2010). Κατά το στρες, η ομοιόσταση του ατόμου απειλείται ή αυτό θεωρεί ότι απειλείται και αναπτύσσει μια σειρά από σωματικές και συμπεριφορικές αντιδράσεις για να διατηρήσει την ομοιόσταση υπό συνθήκες στρες. Η βιολογική απάντηση στο στρες πραγματοποιείται μέσω του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (ΥΥΕ) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) που προκαλούν μια σειρά προσαρμοστικών μεταβολών στο σώμα και τη συμπεριφορά, ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες επιβίωσης κατά το στρες. Τόσο ο άξονας ΥΥΕ όσο και το ΣΝΣ επηρεάζουν μια σειρά σωματικών λειτουργιών, μεταξύ των οποίων την καρδιαγγειακή (Bradlet & Dinan, 2010). Εφόσον η προσαρμοστική απάντηση στο στρες αυξάνει τις πιθανότητες επιβίωσης, μια δυσπροσαρμοστική απάντηση (εντονότερη ή υποτονική) μπορεί να είναι βλαπτική για το άτομο. Η προσαρμοστική απάντηση ονομάζεται και αλλοστατική, ενώ ως αλλοστατικό φορτίο είναι το σύνολο των εμπειριών του οργανισμού όταν ενεργοποιούνται αλλοστατικές ή μη απαντήσεις σε στρεσσογόνες καταστάσεις (McEwen & Stellar, 1993). Το αλλοστατικό φορτίο

προκύπτει κατά τη χρόνια έκθεση σε συχνά ή χρόνια στρεσσογόνα ερεθίσματα. Συχνή αύξηση της αρτηριακής πίεσης επιταχύνει την αθηροσκλήρυνση ή μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ευάλωτα άτομα (McEwen, 1998). Η αποτυχία απενεργοποίησης της απάντησης στο στρες οδηγεί σε υπερέκθεση στις συνέπειες των γλυκοκορτικοειδών και των κατεχολαμινών. Οι συνέπειες της χρόνιας υπερέκθεσης στην κορτιζόλη φαίνονται στο σύνδρομο Cushing που χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων από υπερκορτιζολαιμία και μεταβολικό σύνδρομο Άτομα που εκτίθενται σε καθημερινούς στρεσσογόνους παράγοντες μπορεί να καταφύγουν στο κάπνισμα ή την κατανάλωση αλκοόλ ή άλλων ψυχοτρόπων ουσιών με επιβλαβείς για την υγεία τους συνέπειες. Η ανεπαρκής απάντηση στο στρες μπορεί επίσης να έχει δυσμενείς συνέπειες. Η έλλειψη της αντιφλεγμονώδους δράσης της καρτιζόλης οδηγεί σε παρατεταμένη έκθεση στην προκαλούμενη από το ΣΝΣ φλεγμονώδη αντίδραση (Bradley & Dinan, 2010).Αυξημένες τιμές κορτιζόλης ορού σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ΙΙ έχουν συσχετιστεί με αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας και χορηστερίνης. Έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου (Reynolds et al, 2010). Παρατεταμένα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή του ανοσιακού συστήματος και μειωμένη απόκριση στην αντιφλεγμονώδη δράση της κορτιζόλης λόγω αντίστασης των γλυκοκορτικοειδών υποδοχέων, που οδηγεί σε χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υψηλές τιμές προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως της IL-6 (Miller et al, 2009). Η συγκεκριμένη ιντερλευκίνη έχει βρεθεί αυξημένη στο πλάσμα ασθενών με σχιζοφρένεια και ασθενών ΠΨΕ άνευ θεραπείας και φαίνεται να σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της νόσου και την εμφάνιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων (Potvin et al, 2008). Η συγκεκριμένη ιντερλευκίνη συσχετίζεται επίσης με τον σακχαρώδη διαβήτη ΙΙ και την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης, κάτι που ίσως εξηγεί τη συχνή εμφάνιση των δύο αυτών παθήσεων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Pickup, 2004).

Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) είναι μείζονος σημασίας για τη ρύθμιση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στο λιμβικό σύστημα αλλά επίσης και για την απάντηση στο στρες (Pruessner et al, 2017) και φαίνεται να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας (Cavaleri et al, 2023). Πλέον εμπλεκόμενη από τις ορμόνες του άξονα ΥΥΕ είναι η κορτιζόλη. Εχει βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα ζώων ότι σταθερά αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών προκαλούν καταστροφή

κυττάρων στην περιοχή του ιπποκάμπου. Επιπλέον, μειωμένος όγκος του ιπποκάμπου είναι ένα από τα πλέον σταθερά ευρήματα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Garner et al, 2005) και φαίνεται να σχετίζεται με την υπερκορτιζολαιμία (Pruessner et al, 2017; Mondelli et al, 2010).

Ο υποθάλαμος εκκρίνει την ορμόνη κορτικοτροπίνη (CRH) που με τη σειρά της διεγείρει την έκκριση της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) από την πρόσθια υπόφυση. Η ACTH οδηγεί στην έκκριση κορτιζόλης και δευδροεπιανδροστερόνης (DHEA) από το φλοιό των επινεφριδίων. Η έκκριση της κορτιζόλης με αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση προκαλεί την αναστολή της έκκρισης της ACTH και της CRH (Hubbard et al, 2019). Η παράλληλη έκκριση της DHEA με την κορτιζόλη μπορεί να ασκεί προστατευτική δράση στην καταστροφή κυττάρων του ιπποκάμπου λόγω της υπερβολικής έκκρισης κορτιζόλης (Garner et al, 2011).

Τα αποτελέσματα των μέχρι στιγμής ερευνών σε σχέση με την ACTH, την κορτιζόλη και την DHEA-S σε ασθενείς με ψύχωση, είναι αντιφατικά. Οι Cavaleri et al (2023) αναφέρουν σε μετανάλυση, υψηλότερα επίπεδα ACTH σε άνευ θεραπείας ασθενείς με ΠΨΕ σε σύγκριση με αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Οι Misiak et al (2021) αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης ορού σε ασθενείς με ΠΨΕ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά παρόμοιες τιμές κορτιζόλης στο σάλιο. Στη μετανάλυση που διεξήγαγαν οι Aymerich et al (2023), τα επίπεδα της κορτιζόλης ορού δεν διέφεραν μεταξύ ασθενών ΠΨΕ άνευ θεραπείας και ομάδας ελέγχου. Οι Chaumette et al (2016) δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα κορτιζόλης ορού μεταξύ ασθενών με πρώτο επεισόδιο άνευ θεραπείας, ατόμων ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ψύχωσης (ultra high risk for psychosis-UHR) και ομάδας ελέγχου. Έχει αναφερθεί επιπεδωμένη απάντηση κορτιζόλης κατά την αφύπνιση (Blunted cortisol awakening response) σε ασθενείς με ΠΨΕ (Berger et al, 2017) και μειωμένη απόκριση της κορτιζόλης στο στρες σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Ciufolini et al, 2014). Οι Misiak et al. (2018) στη μετανάλυσή τους σε δείγμα ασθενών με σχιζοφρένεια και ΠΨΕ αναφέρουν αυξημένα επίπεδα DHEA-S στους άνδρες ασθενείς με ΠΨΕ αλλά όχι σε ασθενείς σε υποτροπή ούτε σε χρόνιους σταθεροποιημένους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Σε πρόσφατα δημοσιευμένη έρευνα (Karampas et al, 2025b) σε ασθενείς με ΠΨΕ που δεν είχαν λάβει αντιψυχωτική αγωγή, ανευρέθηκαν παρόμοιες τιμές ACTH μεταξύ ασθενών και σταθμισμένης ως προς την ηλικία και το φύλο ομάδας ελέγχου,

υψηλότερες τιμές DHEA-S στον ορό της υποομάδας των γυναικών ασθενών σε σύγκριση με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου, χαμηλότερος λόγος κορτιζόλης/DHEA-S στην ομάδα των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και χαμηλότερες τιμές κορτιζόλης ορού στους άνδρες ασθενείς σε σύγκριση με τους άνδρες της ομάδας ελέγχου. Οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό μεταξύ ασθενών και υγειών γυναικών δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά (Karampas et al, 2025b). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της DHEA-S στον ορό μόνο της υποομάδας των γυναικών ασθενών μπορεί να σχετίζονται με την καλύτερη πρόγνωση της σχιζοφρένειας στο γυναικείο φύλο, δεδομένου του αντιρροπιστικού ως προς την νευροτοξική δράση της κορτιζόλης ρόλου της (Huang et al, 2017). Οι συγγραφείς αναφέρουν επίσης θετική συσχέτιση μεταξύ των γνωσιακών συμπτωμάτων και των συγκεντρώσεων της DEHA-S στους άνδρες ασθενείς. Σε πρόσφατη μελέτη των Beyazyuz et al (2014) που διεξήχθη σε ασθενείς με ΠΨΕ σε σύγκριση με υγιείς και ομάδα ασθενών με ψύχωση που δε λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή και βρισκόταν σε υποτροπή κατά τη διεξαγωγή της μελέτης, οι ερευνητές αναφέρουν υψηλότερες τιμές DHEA-S και παρόμοιες τιμές ACTH και κορτιζόλης σε ομάδα ασθενών με ΠΨΕ σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου αλλά και τους ασθενείς σε υποτροπή. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι ο όποιος ο αντιρροπιστκός ρόλος της DHEA-S χάνεται μετά το ΠΨΕ.

Η DHEA συμμετέχει στην ανάπτυξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) ευοδώνοντας τη νευρωνική διαφοροποίηση, τη συναπτική συνδεσιμότητα, τη μυελίνωση και την ανάπτυξη των νευρώνων (Friess et al, 2000; Melcangi et al, 2011). Έχει δράση νευροστεροειδούς στο ΚΝΣ δεσμευόμενη από υποδοχείς των νευρομεταβιβαστών γ-αμινοβουτυρικού ($GABA_A$) και Ν-μεθυλ-D ασπαρτικού οξεός (NMDA) που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας (Carta et al, 2012; Misiak et al, 2018; Tang et al, 2021) ενώ παράγεται και από νευρωνικά και από τα κύτταρα της γλοίας (Baulier et al, 2001) Επίσης μειώνει, τόσο in vivo όσο και in vitro, τις συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτοκινών (Ji et al, 2021) αναστέλλοντας την έκλυση ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α), κυτοκινών των οποίων τα επίπεδα έχουν βρεθεί υψηλά σε πολλές μελέτες ασθενών με ΠΨΕ (Wang et al, 2020; Gaman et al, 2020). Εφόσον η DHEA-S λειτουργεί ανταγωνιστικά προς την κορτιζόλη, μπορούμε να υποθέσουμε ότι εμπλέκεται στη μείωση των αυξημένων συγκεντρώσεων κορτιζόλης μετά την αντίδραση στο στρες. Υψηλές τιμές της DHEA-

S παρατηρούνται μετά την αποδρομή του ψυχοκοινωνικού στρες και μετά τις υψηλές συγκεντρώσεις της κορτιζόλης (Pletzer et al, 2021).

2.4 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου είναι 40% σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια (DeHert et al, 2006) και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι 3-4 φορές συχνότερος σε άτομα υπό αντιψυχωτική αγωγή (Buse et al, 2003). Τις τελευταίες δεκαετίες, ο επιπολασμός και η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου έχουν σημαντικά αυξηθεί στο γενικό πληθυσμό, με αποτέλεσμα ευφυώς ορισμένοι ερευνητές να κάνουν λόγο για «επιδημία μέσα στην επιδημία» αναφερόμενοι στην υψηλή συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου σε άτομα με σχιζοφρένεια (Otano et al, 2013).

Ως μεταβολικό σύνδρομο ορίζουμε συνάθροιση μεταβολικών διαταραχών, ενώ σύμφωνα με έναν πολύ πρόσφατο ορισμό, για να έχει κάποιος μεταβολικο σύνδρομο πρέπει να πληρεί τουλάχιστον 3 από τα ακολούθα κριτήρια (Manta et al, 2025)

1. Περιφέρεια μέσης ≥102cm για τους άνδρες και 88cm για τις γυναίκες αντίστοιχα
2. Γλυκόζη νηστείας στο αίμα ≥100mg/dl ή να βρίσκεται ήδη σε αντιδιαβητική αγωγή
3. HDL ≤40mg/dl για τους άνδρες και 50mg/dl για τις γυναίκεςαντίστοιχα ή να βρίσκονται ήδη σε θεραπεία
4. Τιμή τριγλυκεριδίων ≥150mg/dl ή να βρίσκονται ήδη σε θεραπεία
5. Αρτηριακή πίεση ≥130/85 mmHg ή να βρίσκονται ήδη σε θεραπεία

Μεταβολικές και γλυκαιμικές διαταραχές τράβηξαν το ενδιαφέρον των ερευνητών μετά την εισαγωγή και εκτεταμένη χρήση των αντιψυχωτικών δεύτερης γενιάς, των οποίων οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την αύξηση βάρους, την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερτριγλυκεριδαιμία, και σακχαρώδη διαβήτη (Bartoli et al, 2015; Goncalves et al, 2017). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές είναι περισσότερο εκσεσημασημένες σε ασθενείς με ΠΨΕ που λαμβάνουν για πρώτη φορά αντιψυχωτική θεραπεία και εγκαθίστανται σε λίγους μήνες από την έναρξη της

λήψης της αγωγής (Correll et al, 2011). Δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρο εάν οι μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται κατά τη χρήση των αντιψυχωτικών είναι ένα άμεσο αποτέλεσμα της δράσης των φαρμάκων.Δεν έχει αποσαφηνιστεί σε ποιο βαθμό οι μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από τα αντιψυχωτικά οφείλονται στην αύξηση βάρους ή επέρχονται από άμεση δράση των φαρμάκων αυτών ανεξάρτητα από την αύξηση βάρους, σε ορισμένες τουλάχιστον περιπτώσεις (de Leon et al, 2008). Ενώ η κακοήθης παχυσαρκία και ο διαβήτης τύπου 2 αναπτύσσονται σε διάστημα 5-10 ετών, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωτική αγωγή εμφανίζονται σε διάστημα 12 εβδομάδων μέχρι 1 έτος (Rojo et al., 2015). Στη μελέτη των Correll et al (2011), 14% των ασθενών με ΠΨΕ εμφανίζουν υπερινσουλιναιμία μετά από μόλις 6 μήνες θεραπείας. Αντιψυχωτικά in vitro αναστέλλουν μεταφορείς τις γλυκόζης, οδηγώντας σε αυξημένη έκκριση ινσουλίνης, υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη (Ardizzone et al, 2001). Τα άτυπα αντιψυχωτικά αυξάνουν τη λιπογένεση, οδηγώντας σε αύξηση των τριγλυκεριδίων, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει τη σύνθεση λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων από τα ηπατοκύτταρα. Ασθενείς με σχιζοφρένεια φαίνεται να εμφανίζουν διαταραχές του μεταβολισμού, ακόμη και πριν τη λήψη οποιασδήποτε αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής.

Στη μετανάλυση των Phillinger et al (2017) ανευρίσκεται χαμηλή ολική και LDL χοληστερόλη, και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ενώ δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου στη HDL και τη λεπτίνη. Οι συγγραφείς αποδίδουν τα ευρήματα σε διαταραχή της ομοιόστασης γλυκόζης στους άνευ θεραπείας ασθενείς, γιατί η υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελεί πρόδρομη κατάσταση της ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2. Αντίθετα, σε χρόνιους ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή ανευρίσκονται αυξημένες τόσο η ολική χοληστερόλη, όσο και η LDL. Στη μετανάλυση των Perry et al. (2016) σε ασθενείς ΠΨΕ, πριν τη λήψη αντιψυχωτικής θεραπείας, ανευρίσκεται διαταραχή ανοχής γλυκόζης και αντίσταση στην ινσουλίνη, εύρημα που συνηγορεί υπέρ μιας «σύνδεσης» μεταξύ διαβήτη τύπου 2 και ψύχωσης. Ανάλογα ευρήματα ανευρίσκονται στη μετανάλυση των Greenhalgh et al. (2017) με αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης και αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς ΠΨΕ πριν την αντιψυχωτική θεραπεία. Αξίζει να αναφερθεί ότι αυξημένη επίπτωση διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς με σχιζοφρένεια είχε παρατηρηθεί ήδη κατά τη δεκαετία του 1930, εποχή που δεν υπήρχαν αντιψυχωτικά φάρμακα και η διατροφή των ασθενών

στα ψυχιατρικά νοσοκομεία απείχε συχνά από το να είναι έστω επαρκής (περίοδος κραχ του 1929) (Kohen, 2004). Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η συννοσηρότητα σχιζοφρένειας και διαβήτη τύπου 2 μπορεί να οφείλεται σε κοινούς στις δύο νόσους γενετικούς παράγοντες. Ένα από πιθανώς εμπλεκόμενα γονίδια είναι το AKT1, που κωδικοποιεί την ομώνυμη πρωτεϊνική κινάση που εμπλέκεται στην σηματοδότηση (signaling) της ινσουλίνης. Ενδιαφέρον είναι και το εύρημα μειωμένης έκφρασης της πρωτεϊνικής κινάσης AKT στα λεμφοκύτταρα και το μετωπιαίο φλοιό ατόμων με σχιζοφρένεια (Emamian et al., 2004). Οι Otano et al. (2013) αναφέρουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και τριγλυκεριδίων και αυξημένη επίπτωση μεταβολικού συνδρόμου, που φθάνει το 26.3%, 6 μήνες μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας. Οι Strassnig et al. (2007) βρίσκουν συσχέτιση μεταξύ της αύξησης βάρους και της βαρύτητας των αρνητικών συμπτωμάτων σε ομάδα 98 ασθενών με ΠΨΕ, ενώ οι Correll et al. (2011) αναφέρουν ότι οι γυναίκες ασθενείς είναι πιο ευάλωτες στην αύξηση βάρους λόγω της χρήσης αντιψυχωτικών φαρμάκων.

Σε πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη στην Ψυχιατρική Κλινική σε συνεργασία με την Ενδοκρινολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, διαπιστώθηκε ότι η ινσουλίνη νηστείας και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ήδη αυξημένες πριν την έναρξη της αντιψυχωτικής αγωγής, δεν μεταβάλλονται στο εξάμηνο της χρήσης αντιψυχωτικών, αλλά αυξάνουν στα 3 χρόνια μετά τη χρήση αντιψυχωτικής αγωγής. Στο ίδιο χρονικό διάστημα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση σε όλους σχεδόν τους γλυκαιμικούς δείκτες (Petrikis et al, 2024). Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι αν και και τείνουμε να θεωρούμε τις μεταβολικές και γλυκαιμικές διαταραχές σε ασθενείς με ψύχωση ως ένα σύνολο, θα έπρεπε ίσως να τις θεωρήσουμε ξεχωριστά. Γλυκαιμικές διαταραχές φαίνεται να προϋπάρχουν σε αυτούς τους ασθενείς και να χειροτερεύουν αργά στην πορεία του χρόνου (σε 3 χρόνια θεραπείας), ενώ οι λιπιδαιμικές διαταραχές χειροτερεύουν σημαντικά στους πρώτους ήδη μήνες της θεραπείας. Τα άτυπα αντιψυχωτικά αυξάνουν τη λιπογένεση που οδηγεί σε αύξηση των τριγλυκεριδίων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα (Goncalves et al, 2017). Οι Russell et al. (2015) βρήκαν μια ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα σε αυξημένες τιμές φλεγμονωδών δεικτών στα αρχικά στάδια της σχιζοφρένειας και αύξηση στις τιμές των τριγλυκεριδίων ανεξάρτητα από την αύξηση βάρους και του δείκτη μάζας

σώματος (Body Mass Index-BMI) και θεωρούν ότι η φλεγμονή μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην έναρξη των μεταβολικών διαταραχών.

Πρόσφατη έρευνα σε ασθενείς με ΠΨΕ. με στόχο τη διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ σχιζοφρένειας και καρδιαγγειακών παθήσεων. αναζήτησε πιθανούς βιοδείκτες. Το σημαντικότερο εύρημα ήταν η στατιστικά σημαντική διαφορά στον βιοδείκτη Nuclear factor-Kb Essential Modulator (NEMO). Το πρωτεϊνικό αυτό σύμπλεγμα παίζει ρόλο στη μεταγραφή πολλών ανοσιακών σηματοδοτικών πρωτεϊνών, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται κυτοκίνες, χεμοκίνες και ανοσιακοί υποδοχείς. Ο NF-kB έχει βρεθεί ελαττωμένος σε νεκροτομικές μελέτες ατόμων με σχιζοφρένεια, ιδιαίτερα στην περιοχή του κροταφικού λοβού. Άλλες μελέτες βρίσκουν αυξημένο τον παράγοντα αυτόν στο ραχιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και υποθέτουν την εμπλοκή του στην εμφάνιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Ο ίδιος παράγοντας φαίνεται να εμπλέκεται στην αθηροσκλήρυνση, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την καρδιακή ανεπάρκεια και τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Αναστολή του NF-kB με φαρμακευτικούς παράγοντες καταστέλει την πρόκληση μυοκαρδιακής βλάβης σε ισχαιμία του μυοκαρδίου και μειώνει σε πειραματικά μοντέλα την εμφάνιση αθηρωματικών πλακών. Αντιθέτως, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο αυξημένος NF-kB αποτρέπει την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου και την αθηρωμάτωση (Malmqvist et al, 2025). Μία άλλη πρωτείνη που ανευρίσκεται αυξημένη στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου είναι η STK4, που είναι μια κινάση σερίνης-θρεονίνης που παίζει ρόλο στην απόπτωση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό αλλά και στην αθηροσκλήρωση και την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Οι ερευνητές τονίζουν την ύπαρξη κοινών βιοδεικτών στη σχιζοφρένεια και την ευπάθεια για καρδιαγγειακές νόσους (Malmqvist et al, 2025).

2.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

2.5.1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΔΙΠΟΚΙΝΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Οι αδιποκίνες, μεταξύ αυτών η λεπτίνη, η ρεζιστίνη και η αδιπονεκτίνη, παράγονται από το λιπώδη ιστό και έχουν εμπλακεί τόσο στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας

όσο και στη διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο αλλά και τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Ouchi et al, 2011).

Η λεπτίνη δρα επάγοντας τη φλεγμονή μέσω της προαγωγής του Tumor Necrosis Factor (TNF), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) της ιντερφερόνης-γ (INF-γ) και της ιντερλευκίνης-2 (IL-2), ενώ καταστέλει την έκλυση της αντιφλεγμονώδους ιντερλευκίνης-4 (IL-4) (Ouchi et al, 2011), ενώ σε επίπεδο ΚΝΣ, προάγει την έκλυση των ιντερλευκινών IL- 6 και IL-1β από τα κύτταρα της μικρογλοίας (Pinteau et al, 2007; Tang et al, 2007). Υψηλές τιμές λεπτίνης σχετίζονται θετικά με τον αδιπώδη ιστό σε παχύσαρκα άτομα χωρίς την αναμενόμενη μείωση της όρεξης, κάτι που υποδηλώνει αντίσταση στη λεπτίνη (Freedman et al, 1998). Η λεπτίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση και στην πλαστικότητα του εγκεφάλου (Carvalho et al, 2014) και δρα νευροπροστατευτικά σε περιοχές του εγκεφάλου, μεταξύ των οποίων ο προμετωπιαίος φλοιός, ο ιππόκαμπος, η πρόσθια έλικα του προσαγωγίου και ο κάτω βρεγματικός λοβός, περιοχές που φαίνεται να εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας (Baicy et al, 2007; Matochic et al, 2005; Tang et al, 2008).

Αυξημένα επίπεδα λεπτίνης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια υπό μακροχρόνια αντιψυχωτική αγωγή και αποδίδονται στο αυξημένο σωματικό βάρος, τον ανθυγειινό τρόπο ζωής και τα φάρμακα (Stubbs et al, 2016), το BMI, την αύξηση των τριγλυκεριδίων, της ολικής και της LDL χοληστερόλης και την αντίσταση στη λεπτίνη που αποδίδεται στα αντιψυχωτικά (Potvin et al, 2012; Ragguett et al, 2017). Αύξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης έχουν βρεθεί και σε ασθενείς με ΠΨΕ σε σύγκριση με σταθμισμένη ως προς το φύλο, την ηλικία, το BMI και τις καπνιστικές συνήθειες ομάδα ελέγχου (Petrikis et al, 2022) με τους συγγραφείς να υποστηρίζουν ότι το εύρημα αυτό θα μπορούσε να οφείλεται σε αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση ως προς την αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην οξεία φάση της νόσου, δραστηριότητα στην οποία οφείλονται τα θετικά συμπτώματα της νόσου, εφόσον η λεπτίνη ασκεί ρυθμιστική δράση στο μεσολιμβικό σύστημα αναστέλλοντας ντοπαμινεργικούς νευρώνες στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή του εγκεφάλου (Petrikis et al, 2022).

Στην ίδια έρευνα, οι συγγραφείς βρήκαν μείωση των συγκεντρώσεων λεπτίνης μετά από μικρό διάστημα αντιψυχωτικής θεραπείας και ύφεση των συμπτωμάτων, ευρήματα που εξηγούνται από τη μείωση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας που

επέρχεται με την ύφεση των συμπτωμάτων. Σε σχέση με την αντιψυχωτική θεραπεία, στην ίδια μελέτη που διεξήχθη στην Ψυχιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση των ασθενών σε σχέση με τα επίπεδα λεπτίνης ανάλογα με το αντιψυχωτικό φάρμακο που λάμβαναν, με τους ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία με ολανζαπίνη να εμφανίζουν στατιστικά σημαντική μικρότερη μείωση της λεπτίνης, που πιθανόν σχετίζεται με τις μεγαλύτερες αυξήσεις βάρους και BMI που παρατηρήθηκαν σε αυτήν την υποομάδα ασθενών σε σχέση με αυτούς που έπαιρναν ρισπεριδόνη. Η εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη στο πλαίσιο αυτό, είναι μια πολύ εύλογη εξήγηση των υψηλότερων τιμών λεπτίνης σε ασθενείς υπό ολανζαπίνη. Οι πολύ υψηλές τιμές λεπτίνης σε υπέρβαρους χρόνιους ασθενείς εμφανίζονται όταν έχει εγκατασταθεί πλέον αντίσταση στη λεπτίνη. Υψηλότερες τιμές λεπτίνης σε ασθενείς με ΠΨΕ βρέθηκαν και σε άλλες μελέτες (Bocchio-Chiavetto et al, 2018; Martorelli et al, 2019; Sahpolat et al, 2020).

Η αδιπονεκτίνη είναι μια αντιφλεγμονώδης αδιποκίνη (Chen et al, 2018). Υψηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης δρουν προστατευτικά ως προς την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών διαταραχών, ενώ χαμηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αντίστασης στην ινσουλίνη, με εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικού συνδρόμου (Chen et al, 2011). Η αδιπονεκτίνη επάγει την έκκριση ινσουλίνης και την οξείδωση των λιπαρών οξέων (Rao et al, 2012; Ye et al, 2013), αναστέλει την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως του TNF και αυξάνει την έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως της IL-10. Η αδιπονεκτίνη δρα στο ΚΝΣ συμβάλλοντας στη συναπτική λειτουργικότητα μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων AdipoR2, υποδοχείς που οι πρωτείνες των οποίων έχουν βρεθεί ελλαττωμένες σε νεκροτομικές μελέτες εγκεφάλου ασθενών με σχιζοφρένεια (Sircar et al, 2021) και οι οποίοι (όπως και οι AdipoR1) εμπλέκονται τόσο στη ρύθμιση της φλεγμονής όσο και στο μεταβολισμό γλυκόζης/λιπιδίων και του οξειδωτικού στρες (Yamauchi et al., 2014).

Παράλληλα, κάποιοι ερευνητές (Tsatsanis et al, 2005; Tomizawa et al, 2008) έθεσαν υπό αμφισβήτηση την, αποκλειστικά τουλάχιστον, αντιφλεγμονώδη δράση της αδιπονεκτίνης και υποστηρίζουν ότι δρα προφλεγμονωδώς, ενεργοποιώντας τον NF-

kB διαμέσου του οποίου και επάγει την παραγωγή και άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως της IL-1, IL-6, IL-8 και του TNFα.

Οι Song et al. (2013) αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης, IL-1β, IL-6 και TNF-α σε ασθενείς με ΠΨΕ και φυσιολογικό βάρος σώματος. Οι ερευνητές αποδίδουν τα ευρήματά τους σε αύξηση της ενεργοποίησης του NF-κB και της έκφρασης του mRNA του, ενεργοποίηση η οποία σχετίζεται με τη δράση της αδιπονεκτίνης και άλλων κυτοκινών και αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην εμφάνιση της ψύχωσης (Song et al, 2013).

Παρόμοια επίπεδα αδιπονεκτίνης μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια και ομάδων ελέγχου έχουν αναφερθεί (Misiak et al, 2019), ενώ μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με χρόνια νόσο και έχουν αποδοθεί στην ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου (Bartoli et al, 2015; Chen et al, 2011; Chen et al, 2018; Sapra et al, 2016). Στη μελέτη των Petrikis et al (2022) σε ασθενείς με ΠΨΕ, οι ερευνητές βρήκαν υψηλότερες τιμές αδιπονεκτίνης στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, τιμές που δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά τηχορήγηση αντιψυχωτικής θεραπείας και την ύφεση των συμπτωμάτων. Σε μελέτη των Karampas et al (2025) σε ομάδα ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια, οι συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης εμφάνισαν σημαντική στατιστικά μείωση τόσο μετά την έναρξη αντιψυχωτικής αγωγής με ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη όσο μια ακόμη μεγαλύτερη μείωση μετά τη θεραπεία με κλοζαπίνη. Φαίνεται, σημειώνουν οι συγγραφείς, ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κλοζαπίνη εμφανίζουν ένα συνεχές μείωσης των συγκεντρώσεών της από την άνευ θεραπείας φάση μέχρι την ύφεση των συμπτωμάτων τους υπό κλοζαπίνη. Το εύρημα αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε υποκλινικό μεταβολικό σύνδρομο που ενισχύεται από τη δράση της κλοζαπίνης, είτε στην αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης, δεδομένου ότι η αδιπονεκτίνη μπορεί να εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα NF-κB.

Η ρεζιστίνη προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη τύπου 2 στα ποντίκια, αλλά στους ανθρώπους δεν έχει μέχρι στιγμής αποδειχθεί μια τέτοια δράση (Outchi et al 2011). Επάγει την έκφραση του TNF και της IL-6 και μειώνει την αντιφλεγμονώδη δράση της αδιπονεκτίνης. Αντιστρόφως, προφλεγμονώδεις ιντερλευκίνες, όπως η IL-

6, IL- 1β και οTNFα επάγουν την έκφραση της ρεζιστίνης από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα (Kunnari et al., 2009).

Η ρεζιστίνη φαίνεται να έχει παράλληλα αντιφλεγμονώδεις δράσεις και να καταστέλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, μεταξύ των οποίων της IL-6 και του TNFα (Song et al., 2008). Η αντιφλεγμονώδης δράσης της πιθανώς να οφείλεται στην καταστολή της προφλεγμονώδους σηματοδότηση του Nuclear Factor kappa B (NF-kB) (Lietal., 2021), αν και ο μηχανισμός διά του οποίου η ρεζιστίνη περνά από την προ- στην αντι-φλεγμονώδη δράση παραμένει άγνωστος.

Λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί σχετικά με τη ρεζιστίνη σε ασθενείς με ΠΨΕ. Σε 3 από αυτές οι συγγραφείς βρήκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις στην ομάδα των ασθενών με ΠΨΕ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Verou-Lesmes et al, 2021; Petrikis et al, 2022) ή με ασθενείς με χρόνια νόσο (Balotsev et al, 2019). Οι Karampas et al (2025) σε ομάδα ασθενών με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια, βρήκαν στατιστικά σημαντική αύξηση της ρεζιστίνης μετά την ανταπόκριση στη θεραπεία με κλοζαπίνη. Η αύξηση αυτή πιθανώς να οφείλεται στην κατασταλτική δράση της ρεζιστίνης επί του παράγοντα NF-kB, ο σηματοδοτικός δρόμος του οποίου εμπλέκεται στην νευροφλεγμονή, σύμφωνα με τους Bartolomeis et al (2022) και να ενεργοποιείται από τη θεραπευτική δράση της κλοζαπίνης. Βεβαίως, το ενδεχόμενο η αύξηση της ρεζιστίνης να σχετίζεται (και) με την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου συζητείται επίσης.

2.5.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Παθολογικές ανοσιακές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και ΠΨΕ και πιθανώς εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου (Rodrigues-Amorim et al, 2018). Πολλές έρευνες και μεταναλύσεις έχουν δείξει διαταραχές στις συγκεντρώσεις κυτοκινών στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΠΨΕ. Πολύ λιγότερες μελέτες έχουν δείξει παρόμοιες διαταραχές στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) ασθενών με ΠΨΕ και σχιζοφρένεια. Οι κυτοκίνες αυτές, διέρχονται τον αιματεγκεφαλικό φραγμό και συνδέονται με υποδοχείς τους στα κύτταρα της μικρογλοίας, πυροδοτώντας έκλυση κυτοκινών από αυτά. Η παραγωγή κυτοκινών από τα εγκεφαλικά κύτταρα έχει σαν συνέπεια παθολογικές διεργασίες απόπτωσης, συναπτογέννεσης και νευρογέννεσης που μπορεί να σχετίζονται με την

παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Αυτή είναι σε γενικές γραμμές η υπόθεση των κυτοκινών στη σχιζοφρένεια, διευρυσμένη με την συμπληρωματική της υπόθεση της μικρογλοίας. Προφλεγμονώδεις παράγοντες μπορούν να ενεργοποιήσουν μικρογλοιακά κύτταρα που με τη σειρά τους εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-6, TNF-α, IL-1β). Κυκλοφορούσες στην περιφέρεια κυτοκίνες εισέρχονται στον εγκέφαλο, αυξάνουν τα επίπεδα των κυτοκινών και επιτείνουν τη φλεγμονή επηρεάζοντας φυσιολογικές λειτουργίες του εγκεφάλου όπως τη μυελίνωση, το pruning, το νευρωνικό remodelling (deBartolomeis et al, 2022).

Τρεις πρόσφατες μεταναλύσεις που αφορούν ασθενείς με ΠΨΕ ανευρίσκουν υψηλότερες συγκεντρώσεις των κυτοκινών IL-2, IL-6, TNF-α, INF-γ και IL-17, οι οποίες επίσης φαίνεται να εμπλέκονται στην πρόκληση καρδιαγγειακών πασθήσεων. Πιο συγκεκριμένα, ο Capuzzi et al (2017) βρίσκουν υψηλότερες συγκεντρώσεις IL-2, IL-6 και IL-1β, TNF-α, INF-γ και IL-17 σε ασθενείς με ΠΨΕ πριν τη χορήγηση αντιψυχωτικής θεραπείας. Στη μετανάλυση των Fuagas et al. (2018) αναφέρονται υψηλότερες τιμές IL-6 και TNF-α στους ασθενείς σε σύγκριση με υγιείς (Fuagas et al., 2018). Οι Marcinowicz et al. (2021) βρίσκουν αυξημένες συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β, IL-6, INF-γ και TNF-α σε ασθενείς με ΠΨΕ άνευ θεραπείας, συγκεντρώσεις που μειώνονται μετά την αντιψυχωτική αγωγή, ενδεχομένως λόγω αναστολής της ενεργοποίησης της μικρογλοίας.

2.5.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια συγκεντρώνονται πειραματικά αλλά και κλινικά δεδομένα, που συνηγορούν υπέρ της εμπλοκής πολλών κυτοκινών στην παθοφυσιολογία καρδιαγγειακών παθήσεων. Ορισμένες μάλιστα από αυτές θεωρούνται υποψήφιοι βιοδείκτες σχετιζόμενοι με τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων (Lazzerini et al, 2023).

Θα μπορούσε μια χρόνια υποκλινική φλεγμονή να συμβάλλει στην εμφάνιση τόσο της ψύχωσης όσο και των καρδιαγγειακών παθήσεων, στις οποίες τα άτομα με ψύχωση φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευάλωτα; Με άλλα λόγια, θα μπορούσαν οι διαταραχές των κυτοκινών να αποτελούν «τον ελλείποντα κρίκο της αλύσεως» που εξηγεί την ευαλωτότητα προς τις δύο παθήσεις;

Φλεγμονώδεις κυτοκίνες επηρεάζουν την πρόκληση αρρυθμιών είτε με άμεση επίδραση στο μυοκάρδιο, είτε έμμεσα με συστηματικές τους δράσεις. Οι κυτοκίνες εμπλέκονται τόσο στην πρόκληση ταχυαρρυθμιών όσο και στην πρόκληση βραδυαρρυθμιών και διαταραχών της αγωγιμότητας, επιδρώντας στα καρδιομυοκύτταρα και τους ινοβλάστες. Προκαλούν επιμήκυνση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας των κοιλιών με επίδρασή τους στους διαύλους ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης, με επίδραση στις ενδοκυττάριες πρωτείνες που συνδέονται με τα ιόντα ασβεστίου, με αποτέλεσμα αυτόματη απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο κατά τη διαστολική φάση καθώς και με πρόκληση ίνωσης του μυοκαρδίου. Οι προκαλούμενες ηλεκτρικές μεταβολές επέρχονται σε σύντομο χρονικό διάστημα και είναι αναστρέψιμες, ενώ οι δομικές αλλαγές υπό την επίδραση των κυτοκινών εγκαθίστανται σε βάθος χρόνου και είναι μη αναστρέψιμες (Lazzerini et al, 2022).

Η διάρκεια του δυναμικού ενεργείας στα καρδιομυοκύτταρα εξαρτάται από την ενεργοποίηση των προς τα έσω εκπολωτικών ρευμάτων που πραγματοποιείται διά των διαύλων ασβεστίου και νατρίου και των προς τα έξω επαναπολωτικών ρευμάτων που διεξάγεται διαμέσου των διαύλων ιόντων καλίου. Το διάστημα QT εκφράζει το δυναμικό ενεργείας των κοιλιών και οποιαδήποτε διαταραχή σε οποιονδήποτε από τους διαύλους προκαλέσει αύξηση του εισερχόμενου φορτίου, μπορεί να προκαλέσει παράτασή του. Η παράταση του δυναμικού ενεργείας των κοιλιών προκαλεί με τη σειρά της ενεργοποίηση του προς τα έσω ρεύματος των L διαύλων ασβεστίου (Wit, 2018). Κυρίως ενοχοποιούμενες κυτοκίνες από ευρήματα σε πειραματικές μελέτες επιμύων είναι ο Tumor Necrosis Factor-TNF, και οι ιντερλευκίνες 6 και 1 και λιγότερο η 17. Καλύτερα μελετημένη είναι η ανασταλτική επίδραση που ασκεί ο TNF στο ρεύμα των εξερχόμενων ιόντων καλίου και την επακόλουθη μείωση των σχετιζόμενων με τους διαύλους καλίου πρωτεινών. Ο TNF φαίνεται να αναστέλει τόσο την ταχεία όσο και τη βραδεία συνιστώσα του delayed rectifier ρεύματος καλίου αυξάνοντας παράλληλα το ρεύμα ιόντων ασβεστίου. Παρόμοια δράση έχει και η ιντερλευκίνη 6 (Lazzerini et al, 2023). Σε μετανάλυση των Wu et al (2013) που συμπεριέλαβε 4,000 ασθενείς από 31 μελέτες, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι υψηλές τιμές ιντερλευκίνης 6 και TNF-α σχετίζονταν στο γενικό πληθυσμό με τον κίνδυνο κολπικού πτερυγισμού. Επίσης, περιπτώσεις παράτασης του QTc και TdP

έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αυξημένες τιμές των IL-6, TNF-α και IL-1β (Lazzerini et al, 2016).

Η συσχέτιση των επιπέδων κυτοκινών με καρδιαγγειακές βλάβες δεν αφορά μόνο οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις αλλά και καταστάσεις χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής, όπως φαίνεται σε περιπτώσεις ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο ή με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και άτομα από το γενικό πληθυσμό, χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο. Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, μεταξύ αυτών οι ιντερλευκίνες 1, 6, 17 και ο TNF-α, προκαλούν δυσλειτουργία στις χασματικές συνάψεις των καρδιομυοκυττάρων, επηρεάζοντας ιδιαίτερα την έκφραση και λειτουργία των κονεξινών (connectins) Cx40 και Cx43. Οι μεταβολές αυτές επάγουν κολπικές και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες επανεισόδου αλλά και διαταραχές αγωγιμότητας και βραδυαρρυθμίες (Lazzerini et al, 2023).

Η αρρυθμιογόνος δράση των κυτοκινών οφείλεται επιπλέον στην ενεργοποίηση του ΣΝΣ και στην αναστολή του κυτοχρώματος P450 που αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα πολλών φαρμάκων, μεταξύ αυτών και ορισμένων με δυνατότητα πρόκλησης παράτασης του QT. Οφείλεται επίσης στην αύξηση της δράσης της αρωματάσης στον λιπώδη ιστό και την αύξηση της μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, με τη μείωση της τεστοστερόνης στους άνδρες να οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου παράτασης του QT (Salem et al, 2016).

Σε in vitro μελέτες, ο TNF και οι IL-1 και IL-6 μειώνουν το mRNA και την έκφραση πρωτεϊνών σε ισοένζυμα του P450 στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, ιδιαίτερα στο CYP3A4 και αυτή η επίδραση αναστέλεται μετά από χορήγηση αναστολέων της δράσης των κυτοκινών όπως antiIL-6 μονοκλωνικά αντισώματα (Dickmann et al, 2011; Mimura et al, 2015).

Η τεστοστερόνη μειώνει το διάστημα QT αυξάνοντας τα ρεύματα επαναπόλωσης και μειώνοντας τα ρεύματα εκπόλωσης των ιόντων ασβεστίου, Σε άνδρες που εμφάνισαν συστροφή των αιχμών, 70-80% είχαν ταυτόχρονα υπογοναδισμό και συστηματική φλεγμονή και σημαντικές συσχετίσεις των συγκεντρώσεων τεστοστερόνης, 17-β οιστραδιόλης και IL-6 (Lazzerini et al, 2022).

Σε σχέση με το ΣΝΣ, υπάρχει απευθείας δράση των κυτοκινών TNF, και των ιντερλευκινών 6 και 1 στα κέντρα του ΑΝΣ στον εγκέφαλο, ιδιαίτερα στον

υποθάλαμο, με συνέπεια την αύξηση του τόνου του ΣΝΣ (Elenkov et al, 2000). Σε ασθενείς με χρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χορήγηση του infliximab, μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του TNF, μείωσε σημαντικά τον αυξημένο συμπαθητικό τόνο των ασθενών (Lazzerini et al, 2008).

Η καρδιακή ίνωση μπορεί επίσης να προκαλέσει διαταραχές της αγωγής του ερεθίσματος εντός του μυοκαρδίου και τη δημιουργία κυκλωμάτων επανεισόδου (Saba et al, 2005; Nguyen et al, 2017).

Συμπερασματικά, υπάρχουν ισχυρές, κυρίως πειραματικές, ενδείξεις ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες αποτελούν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση αρρυθμιών, είτε με άμεση δράση τους επί των διαύλων ιόντων των μυοκαρδιακών κυττάρων, είτε έμμεσα με την υπερενεργοποίηση του ΣΝΣ, την αναστολή ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 και τη μείωση της τεστοστερόνης σε άνδρες ασθενείς. Ενέχονται πρωτίστως για την πρόκληση κολπικού πτερυγισμού, παράταση του διαστήματος QT και πρόκληση κοιλιακών αρρυθμιών.

Πέραν της αρρυθμιογόνου δράσης τους, πολλές κυτοκίνες εμπλέκονται στην πρόκληση αθηρωμάτωσης, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας, με ορισμένες εξ αυτών να έχουν προταθεί τόσο ως βιοδείκτες για την πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων όσο και ως προγνωστικοί δείκτες κατά την παρακολούθηση χρονίως πασχόντων από καρδιαγγειακές νόσους (Ruan et al, 2024). Παράλληλα, κάποιες αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες θεωρείται ότι ασκούν προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νόσων ή κάποιες έχουν διττό ρόλο, κατά περίπτωση προστατευτικό ή επιβλαβή για την καρδιά και τα αγγεία. Ειδικότερα, αυξημένες συγκεντρώσεις των ιντερλευκινών 1β, 6, 13, 18, 22 και 33 ανευρίσκονται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι 6, 10, 15 και 27 αυξάνουν στη στεφανιαία νόσο, ενώ στο έμφραγμα του μυοκαρδίου αυξάνουν οι ιντερλευκίνες 1β, 6, 12, 13 και 33, και μειώνονται οι συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης 35. Οι ιντερλευκίνες 11, 13, 15, 22, 24 και 33 εμποδίζουν την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων και ασκούν καρδιοπροστατευτική δράση (Haybaretal, 2023).

Η ιντερλευκίνη 6 παράγεται από τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες και αποτελεί την βασική κυτοκίνη που συμμετέχει στις φλεγμονώδεις διεργασίες με βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Το

σύμπλεγμα της αποτελείται από τους υποδοχείς sIL-6R και sgp130, ενώ έχει προταθεί ως καρδιακός βιοδείκτης, καθώς έχει βρεθεί πως αύξηση των επιπέδων του συμπλέγματος IL 6 κατά 10 φορές αυξάνει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 3.6 φορές. Υψηλές τιμές των ιντερλευκινών 6 και 18 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας. Και οι δύο ιντερλευκίνες αυξάνουν επίσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Haybar et al, 2023).

Η ιντερλευκίνη 10 έχει αντιφλεγμονώδη δράση και παράγεται από τα Th2 λεμφοκύτταρα. Η αύξηση της έκφρασής της στις αθηρωματικές πλάκες συνδέεται με μείωση του κυτταρικού θανάτου και θεωρείται αντιαθηρωματικός δείκτης. Προστατευτική δράση φαίνεται να ασκεί και η ιντερλευκίνη 24 μέσω της μείωσης πρωτεινών όπως το αγγειοτενσινογόνο και η ενδοθηλίνη-1. Έγχυση της ιντερλευκίνης 24 σε επίμυες μειώνει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την αγγειακή φλεγμονή και την υπέρταση και ενδεχομένως η χρήση της μπορεί να αποτελεί θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών παθήσεων (Haybar et al, 2023)

Η ιντερφερόνη γ παράγεται από τα Τ κύτταρα, τα κύτταρα φυσικούς φονείς και μακροφάγα. Παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων ευνοώντας την παραγωγή κυτοκινών όπως ο TNF-α και η ιντερλευκίνη 12. Μέσω της αναστολής των Th2 κυττάρων αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Συμβάλλει διά της κινητοποίησης φλεγμονωδών κυτοκινών στην δημιουργία και σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών (Haybar et al, 2023).

Η χυμοκίνη MCP-1 (CCL2) ευοδώνει τη συγκέντρωση μονοκυττάρων, μακροφάγων και άλλων κυτοκινών σε εστίες φλεγμονής και εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία νευροφλεγμονωδών και καρδιαγγειακών παθήσεων. Έχει ανευρεθεί συσχέτιση μεταξύ υψηλών συγκεντρώσεων MCP-1 στον ορό και κινδύνου για την εμφάνιση βαλβιδοπαθειών. Στην ίδια μελέτη, τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 9 βρέθηκε ότι μπορούν να αποτελέσουν προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη των βαλβιδοπαθειών, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να αποτελούν δυσμενέστερο προγνωστικό δείκτη καθώς και ότι οι συγκεντρώσεις της χυμοκίνης MIP-1β σχετίζονται θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ κατά το έμφραγμα αυξάνουν οι κυτοκίνες 4,6, 9, 17 και 12p70 (Chen & Zhong, 2024).

Στη μελέτη των Maaniitty et al (2024), οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν υψηλότερα επίπεδα των κυτοκινών 4, 9, 17, του TNF-α και της INF-γ σε σύγκριση με μη πάσχοντες από στεφανιαία νόσο. Στην έρευνα των Ruan et al (2024) η χυμοκίνη CCL20 σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ενώ οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης 4 στο πλάσμα με διάταση της δεξιάς κοιλίας. Η ιντερλευκίνη 4 επάγει τη συγκέντρωση μακροφάγων, συμβάλλει στην εναπόθεση κολλαγόνου και την αποκατάσταση ιστών. Παθολογική λειτουργία της μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

2.6. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΜΥΟΣ

2.6.1 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ

Το σύστημα της καρδιακής αγωγιμότητας αποτελείται συνοπτικά από (Εικόνα 1):

1 Το φλεβόκομβο, που βρίσκεται στο δεξιό κόλπο, κοντά στην είσοδο της άνω κοίλης φλέβας. Αποτελεί το φυσιολογικό βηματοδότη της καρδιάς. Προκαλεί τους χτύπους της καρδιάς και καθορίζει τον καρδιακό ρυθμό. Το ηλεκτρικό ερέθισμα που παράγεται στο φλεβόκομβο διαχέεται στους δύο κόλπους και προκαλεί τη συστολή τους.

2. Ο κολποκοιλιακός κόμβος, που βρίσκεται στην άλλη πλευρά του δεξιού κόλπου, κοντά στην κολποκοιλιακή βαλβίδα. Ο κολποκοιλιακός κόμβος επιβραδύνει τη διέλευση του ερεθίσματος στις κοιλίες ώστε να έχουν προηγουμένως οι κόλποι ολοκληρώσει την εξώθηση του αίματος από το εσωτερικό τους στις κοιλίες πριν γίνει η σύσπαση των κοιλιών. Ο κολποκοιλιακός κόμβος στέλνει το ηλεκτρικό ερέθισμα στο δεμάτιο του His.

3. Το δεμάτιο του His, που χωρίζεται σε δεξί και αριστερό δεμάτιο. Αυτά άγουν το ερέθισμα προς την κορυφή της καρδιάς. Αυτό περνά στις ίνες του Purkinje και διαδίδεται σε όλο το μυοκάρδιο των κοιλιών.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) αποτελεί τη σύνθεση της καταγραφής των δυναμικών ενεργείας που παράγονται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα.

Όταν οι κόλποι πληρούνται από αίμα, ηλεκτρικό σήμα εκκινεί από το φλεβόκομβο διαχέεται στους κόλπους και προκαλείται η εκπόλωση των κόλπων, που αντιστοιχεί στο έπαρμα P του ΗΚΓ. Η συστολή των κόλπων ξεκινά 100msec μετά την έναρξη του επάρματος P. Το διάστημα P-Q εκφράζει το χρονικό διάστημα που το ερέθισμα από το φλεβόκομβο φτάνει στον κολποκοιλιακό κόμβο.

Το διάστημα QRS αντιπροσωπεύει την εκπόλωση των κοιλιών και αντιστοιχεί στην πυροδότηση του κολποκοιλιακού κόμβου. Η επαναπόλωση των κόλπων συγκαλύπτεται από το σύμπλεγμα QRS και δεν εμφανίζεται στο ΗΚΓ.

Το κύμα Q αντιπροσωπεύει την εκπόλωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, το κύμα R την εκπόλωση του μεγαλύτερου μέρους των κοιλιών ενώ το κύμα S την τελική φάση της εκπόλωσης των κοιλιών.

Το διάστημα ST αντιπροσωπεύει τη φάση του plateau, όταν οι κοιλίες συστέλλονται και εξωθούν το αίμα, ενώ το κύμα T την επαναπόλωση των κοιλιών, ακριβώς πριν από τη διαστολή (Bhattacharyya et al, 2020).

2.6.2 ΤΟ ΚΑΡΔΙΑΚΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Η γένεση του δυναμικού ενέργειας και οι τοπικές διαφορές που υπάρχουν κατά τόπους στην καρδιά είναι αποτέλεσμα της επιλεκτικής διαπερατότητας των διαύλων ιόντων που κατανέμονται στη μεμβράνη των κυττάρων. Οι δίαυλοι ιόντων μειώνουν την ενέργεια που απαιτείται για την κίνηση των ιόντων κατά μήκος της λιπόφιλης κυτταρικής μεμβράνης. Κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού ενέργειας, η διαπερατότητα των διαύλων ιόντων μεταβάλλεται και κάθε ιόν κινείται παθητικά σύμφωνα με την ηλεκτροχημική βαθμίδωση (ΔV= Vm-Vx), όπου Vm είναι το δυναμικό της μεμβράνης του κυττάρου και Vx το δυναμικό του ιόντος) για να μεταβάλλει το δυναμικό του κυττάρου. Η διαφορά δυναμικού καθορίζει εάν το ιόν θα μεταβεί προς το εσωτερικό του κυττάρου (εκπολωτικό ρεύμα για θετικά φορτισμένα ιόντα) ή θα εξέλθει από το κύτταρο (επαναπολωτικό ρεύμα κατιόντων).

Οι δίαυλοι ιόντων έχουν δύο ιδιότητες: ion permeation και gating.

Η πρώτη ιδιότητα χαρακτηρίζει την κίνηση των ιόντων σε ανοιχτό δίαυλο. Η επιλεκτική διαπερατότητα για ορισμένα ιόντα χαρακτηρίζει τους διαύλους σε διαύλους καλίου, νατρίου, ασβεστίου. Η επιλεκτικότητα προς το βιολογικά

σημαντικό ιόν είναι εξαιρετικά υψηλή. Οι δίαυλοι ιόντων έχουν πολλαπλές θέσεις σύνδεσης για τα ιόντα καθώς αυτά διασχίζουν τη μεμβράνη. Όπως κατά την αντίδραση ενζύμου-υποστρώματος, η σύνδεση των ιόντων με τις αντίστοιχες θέσεις έχει σημείο κορεσμού. Η διαφορά δυναμικού από τις δύο πλευρές της κυτταρικής μεμβράνης καθορίζει την κίνηση των ιόντων κατά μήκος της μεμβράνης.

Για την ίδια διαφορά δυναμικού, η ένταση του ρεύματος εξαρτάται από το εάν η κίνηση του ιόντος είναι προς το εσωτερικό ή προς το εξωτερικό του κυττάρου. Η ιδιότητα αυτή ονομάζεται επιδιόρθωση (rectification) και αποτελεί σημαντική ιδιότητα των διαύλων ιόντων καλίου.

Το δυναμικό ενέργειας της καρδιάς παράγεται από ομάδα καρδιακών κυττάρων, τα βηματοδοτικά κύτταρα, που διαθέτουν αυτήν την ιδιότητα. Βρίσκονται στο φλεβόκομβο, στο δεξιό κόλπο και παράγουν 60-100 δυναμικά ενέργειας/λεπτό. Το δυναμικό ενεργείας περνά δια της κυτταρικής μεμβράνης και προκαλεί την συστολή, έτσι προκύπτουν οι 60-100 καρδιακοί παλμοί ανά λεπτό σε κατάσταση ηρεμίας.

Τα καρδιακά κύτταρα συνδέονται ηλεκτρικά μεταξύ τους και έτσι το δυναμικό ενέργειας περνά από κύτταρο σε κύτταρο. Τα δυναμικά ενέργειας της καρδιάς καταγράφονται στο ΗΚΓ, όπου τα προς τα άνω επάρματα αποτελούν φάσεις εκπόλωσης (το δυναμικό γίνεται περισσότερο θετικό), ενώ τα κάτω από την ισοηλεκτρική γραμμή φάσεις επαναπόλωσης (τα δυναμικά γίνονται περισσότερο αρνητικά).

Το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης είναι -90 mV για τα κύτταρα των κοιλιών, με το εσωτερικό της μεμβράνης να είναι περισσότερο αρνητικά φορτισμένο από το εξωτερικό της. Τα κύρια ιόντα στο εξωτερικό της μεμβράνης είναι τα ιόντα ασβεστίου και χλωρίου ενώ στο εσωτερικό της μεμβράνης τα ιόντα καλίου.

Το δυναμικό ενεργείας ξεκινά όταν το δυναμικό γίνεται περισσότερο θετικό. Πρόκειται για την φάση της εκπόλωσης και προκύπτει από το άνοιγμα των διαύλων νατρίου που επιτρέπουν την είσοδο ιόντων νατρίου στο εσωτερικό του κυττάρου. Μετά από μια ανερέθιστη περίοδο, το δυναμικό ενεργείας τερματίζεται με το άνοιγμα των διαύλων καλίου και την έξοδο από το εσωτερικό του κυττάρου ιόντων καλίου που αρνητικοποιούν το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης. Πρόκειται για την επαναπόλωση.

2.6.3 ΟΙ ΦΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Το μοντέλο για την κατανόηση των καρδιακών δυναμικών ενεργείας είναι αυτό του μυοκαρδιακού κυττάρου των κοιλιών (Εικόνα 2). Ακολουθεί 5 φάσεις.

Η Φάση 4 είναι αυτή της διαστολής των κοιλιών και το κύτταρο βρίσκεται σε ηρεμία, με δυναμικό ηρεμίας στα -90mV. Προκύπτει από την είσοδο στο κύτταρο ιόντων νατρίου και ασβεστίου και την έξοδο ιόντων καλίου και χλωρίου.

Η Φάση 0 συνίσταται σε μια γρήγορη, θετική τροποποίηση του δυναμικού που φορτίζει θετικά το εσωτερικό του κυττάρου και οφείλεται στην είσοδο θετικά φορτισμένων ιόντων στο εσωτερικό του κυττάρου. Είναι η φάση της εκπόλωσης και διαρκεί 2ms. Προκύπτει στα μη βηματοδοτικά κύτταρα από την ενεργοποίηση των διαύλων νατρίου και στην είσοδο ιόντων νατρίου. Όταν πλησιάζει ένα δυναμικό ενεργείας από γειτονικό κύτταρο, το δυναμικό μέσα στο κύτταρο αυξάνει κατά λίγο και όταν πλησιάζει τα -70mV προκαλεί τη διάνοιξη των διαύλων νατρίου. Αυτό προκαλεί περαιτέρω είσοδο ιόντων νατρίου αυξάνοντας το δυναμικό στα +50mV. Η είσοδος ιόντων ασβεστίου διαμέσου των L διαύλων ασβεστίου συμβάλλει επίσης στην εκπόλωση.

Φάση 1. Η φάση 1 ξεκινά με το κλείσιμο της εσωτερικής εισόδου των ιόντων νατρίου, μειώνοντας την είσοδο ιόντων νατρίου ενώ παράλληλα ανοίγουν οι δίαυλοι καλίου επιτρέποντας την έξοδο ιόντων καλίου από το κύτταρο, κάνοντας το εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης περισσότερο αρνητικό.

Η Φάση 2, ονομάζεται επίσης και plateau γιατί το δυναμικό της μεμβράνης παραμένει σταθερό ενώ η μεμβράνη αργά επαναπολώνεται. Αυτό οφείλεται στην ισορροπία του φορτίου εντός και εκτός του κυττάρου. Κατά τη φάση αυτή, delayed rectifier potassium channels επιτρέπουν την έξοδο καλίου από το κύτταρο, ενώ L δίαυλοι ασβεστίου που ενεργοποιήθηκαν κατά την είσοδο ιόντων ασβεστίου στη Φάση 0 επιτρέπουν την είσοδο ιόντων ασβεστίου μέσα στο κύτταρο. Τα συνδεόμενα ιόντα ασβεστίου οδηγούν στη διάνοιξη και άλλων διαύλων ασβεστίου που βρίσκονται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο και επιτρέπουν την έξοδο ασβεστίου από αυτό. Αυτά τα ιόντα ασβεστίου είναι υπεύθυνα για τη συστολή της καρδιάς. Το ασβέστιο ενεργοποιεί με τη σειρά του διαύλους ιόντων χλωρίου που επιτρέπουν την είσοδο των αρνητικά φορτισμένων ιόντων χλωρίου στο εσωτερικό του κυττάρου. Η αύξηση του

ασβεστίου ενεργοποιεί τις αντλίες νατρίου/ασβεστίου, ενώ η αυξημένη συγκέντρωση νατρίου ενεργοποιεί τις αντλίες νατρίου/καλίου. Εξέρχεται κάλιο, εισέρχεται χλώριο και παράλληλα η δράση των αντλιών καλίου/νατρίου συμβάλλουν στην επαναπόλωση, ενώ οι αντλίες νατρίου/ασβεστίου και η είσοδος ιόντων ασβεστίου συμβάλλουν στην εκπόλωση. Η φάση αυτή συμβάλλει στη μεγάλη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και προστατεύει από καρδιακές αρρυθμίες. Δεν υπάρχει Φάση 2 στα βηματοδοτικά κύτταρα.

Φάση 3. Στη φάση αυτή της ταχείας επαναπόλωσης, οι δίαυλοι ιόντων ασβεστίου L κλείνουν, ενώ οι δίαυλοι slow delayed rectifiers του καλίου παραμένουν ανοιχτοί και επιτρέπουν την έξοδο ιόντων καλίου. Αυτό επιτρέπει τη θετικοποίηση στο εξωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης σε σχέση με το εσωτερικό της. Η αρνητικοποίηση στο εσωτερικό της μεμβράνης οδηγεί σε άνοιγμα και άλλων τύπων διαύλων ιόντων καλίου, των rapid delayed rectifiers και των inwardly rectifying channels. Η απώλεια θετικά φορτισμένων ιόντων από το εσωτερικό του κυττάρου προκαλεί την επαναπόλωση του κυττάρου, με τους διαύλους ιόντων καλίου να κλείνουν όταν το δυναμικό της μεμβράνης φτάσει τα -85 με -90mV. Οι δίαυλοι inwardly rectifying channels παραμένουν ανοιχτοί και στη φάση 4, συμβάλλοντας στην διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης.

Η ταχύτητα της παραγωγής των δυναμικών ενεργείας στον καρδιακό μυ δεν ελέγχεται από το ΑΝΣ, αλλά επηρεάζεται από αυτό. Το ΣΝΣ, που κυριαρχεί κατά την αντίδραση μάχης ή φυγής, αυξάνει την καρδιακή συχνότητα, μειώνοντας το χρόνο παραγωγής ενός δυναμικού ενεργείας από το φλεβόκομβο. Νωτιαία νεύρα εκκρίνουν νοραδρεναλίνη που συνδέεται με και ενεργοποιεί υποδοχείς στη μεμβράνη των βηματοδοτικών κυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί ονομάζονται β1 αδρενουποδοχείς. Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση της Gs (stimulating) πρωτεϊνης που αυξάνει τα επίπεδα του κυκλικού AMP (cyclicAMP-cAMP) στο κύτταρο. Το cAMP συνδέεται στους διαύλους HCN (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated), διαύλους που ανοίγουν σε πολύ αρνητικά δυναμικά και επιτρέπουν την είσοδο ιόντων νατρίου και καλίου μέσα στο κύτταρο, αυξάνοντας το ρυθμό εκπόλωσης. Το αυξημένο cAMP αυξάνει επίσης το χρόνο που διαρκεί η διάνοιξη των διαύλων L του ασβεστίου που επιτρέπει την είσοδο ιόντων ασβεστίου στο κύτταρο (Grantetal, 2009; Priestetal, 2015).

2.6.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥ

Οι κύριοι υπότυποι διαύλων νατρίου που βρίσκονται στα μυοκαρδιακά κύτταρα είναι ο Nav1.5 και ο Nav1.8.

Ο πρώτος εκ των δύο υποτύπων είναι γνωστός και ως ο καρδιακός δίαυλος ιόντων νατρίου. Η ενεργοποίησή του προκαλεί, με εξαίρεση το φλεβόκομβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο, τη διάδοση του δυναμικού ενεργείας σε όλο το μυοκάρδιο. Η αρχική είσοδος ιόντων νατρίου στο εσωτερικό του κυττάρου δίνει το έναυσμα για την εκπόλωση, ενεργοποιώντας τους διαύλους ιόντων ασβεστίου και την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, και συστολή της καρδιάς. Στις κοιλίες, συντελούν στην εκπόλωση των κοιλιών που διαμορφώνει το σύμπλεγμα QRS στο ΗΚΓ. Το δυναμικό της εκπόλωσης των κόλπων, που εκφράζεται στο διάστημα PR, εξαρτάται επίσης κυρίως από τους διαύλους νατρίου με συμμετοχή και των διαύλων ιόντων ασβεστίου.

2.6.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Οι δίαυλοι ιόντων ασβεστίου είναι η κύρια οδός εισόδου ιόντων ασβεστίου στο κύτταρο. Διακρίνονται σε τύπου L (Longlasting) και τύπου T (Transient) (De Marco et al, 2016).

Δίαυλοι ιόντων ασβεστίου τύπου L. Στα κύτταρα του μυοκαρδίου, ο υπότυπος Cav1.2 ελέγχει κυρίως το ρεύμα εισόδου στο κύτταρο κατά τη φάση του plateau, ενώ ο υπότυπος Cav1.2 ευθύνεται κυρίως για την εναρμόνιση διέγερσης/σύσπασης.

Δίαυλοι ιόντων ασβεστίου τύπου T. Οι T δίαυλοι ενεργοποιούνται σε περισσότερο υπερπολωμένα δυναμικά. Βρίσκονται κυρίως στα βηματοδοτικά κύτταρα, τους κόλπους και στα κύτταρα του Putkinje σε αντίθεση με τους διαύλους τύπου L που συναντώνται σε όλους τους τύπους καρδιακών κυττάρων (Shah et al, 2022).

2.6.6 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΚΑΛΙΟΥ

Αρκετοί υπότυποι voltage-gated δίαυλοι ιόντων καλίου εκφράζονται στα κύτταρα του μυοκαρδίου και προκαλούν το προς τα έξω, εκτός του κυττάρου, ρεύμα ιόντων που οδηγεί στην επαναπόλωση του δυναμικού ενεργείας. Μεταξύ αυτών βρίσκονται οι βραδείς, ταχείς και υπερταχείς δίαυλοι-delayed rectifiers (IKs, IKr και IKur), και οι δίαυλοι που αναλαμβάνουν μετά την απενεργοποίηση του παροδικού προς τα έξω

ρεύματος γρήγορα και αργά αντίστοιχα (Itofast και Itoslow, αντίστοιχα). Η ενεργοποίηση του Inward-rectifier K+ ρεύματος (IK1) προκαλεί την αρχική φάση της επαναπόλωσης ενώ η ενεργοποίηση των IKur, IKr και IKs ελέγχει τη φάση του plateau και τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας. Η ενεργοποίηση του IK1 σε αρνητικά δυναμικά μεμβράνης ελέγχει την τελική φάση της επαναπόλωσης και το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης. Υπάρχουν επίσης δίαυλοι ιόντων καλίου εξαρτώμενοι από την ακετυλοχολίνη και το ATP, καθώς και δίαυλοι ιόντων καλίου σχετιζόμενοι με το σαρκοπλασματικό δίκτυο (Grandie ta l, 2017).

2.7 ΑΡΡΥΘΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

2.7.1 ΤΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ QT και QTc, Η ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Το ΗΚΓ εκτιμά την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς. Το ηλεκτρικό δυναμικό που αναπτύσσεται προκαλεί τη σύσπαση-συστολή και διαστολή των κόλπων και των κοιλιών. Το έπαρμα P εκφράζει την εκπόλωση του αριστερού και δεξιού κόλπου και τη συστολή τους. Το διάστημα QRS εκφράζει την εκπόλωση των κοιλιών και την αρχή της συστολής τους, ενώ το έπαρμα T την κοιλιακή επαναπόλωση και την αρχή της διαστολής των κοιλιών. Το διάστημα QT εκφράζει το σύνολο των δυναμικών ενεργείας των κοιλιακών μυοκυττάρων. Κατά τη διάρκειά του, ιόντα εισέρχονται και εξέρχονται από τα κύτταρα. Όταν το διάστημα QT παρατείνεται προκαλείται αύξηση της εισόδου ιόντων ή μείωση της εξόδου, με αποτέλεσμα τη χρονική παράταση του δυναμικού ενεργείας. Τα αντιψυχωτικά μπορούν να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QT αναστέλλοντας το κανάλι καλίου που κυρίως επιτρέπει την είσοδο ιόντων καλίου στο εσωτερικό του κυττάρου (Inward potassium rectifier channel-IKr).

Το διάστημα QT αναφέρεται στο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την αρχή του συμπλέγματος QRS μέχρι το τέλος του κύματος T στο καρδιογράφημα και εκφράζει το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την εκπόλωση και επαναπόλωση των κοιλιών. Η διάρκεια του διαστήματος QT εξαρτάται από τη βασική καρδιακή συχνότητα του ατόμου και για το λόγο αυτό διορθώνεται (QTcorrected – QTc) ως προς αυτή με διάφορους τύπου που έχουν προταθεί για το σκοπό αυτό.

Η παράταση του QT αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αρρυθμίες. Ιδιαίτερα, η παράταση του διαστήματος αυτού συσχετίζεται με την κοιλιακή ταχυκαρδία που είναι γνωστή ως torsades de pointes (TdP)-συστροφή των αιχμών και με αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (Wenzel-Seifert et al, 2011).

Το 1966 ο Γάλλος καρδιολόγος Dussertenne περιέγραψε πρώτος μια ιδιαίτερη μορφή κοιλιακής ταχυαρρυθμίας που ονόμασε συστροφή των αιχμών και απέδωσε στην παράταση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ. Οι περιπτώσεις που αναφέρθηκαν κατά τις δεκαετίες 1970-80 αφορούσαν σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή για αρρυθμίες, οπότε η TdP θεωρήθηκε μια σπάνια μορφή αρρυθμίας που οφειλόταν σε αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως η κινιδίνη και η προκαϊναμίδη, που προκαλούν παράταση του QT (Schwartz &W oosley, 2016). Κατά τη δεκαετία του 1990 όμως, η ιατρική κοινότητα βρέθηκε αντιμέτωπη με την ανακάλυψη ότι ευρείας χρήσης φάρμακα μεταξύ των οποίων νεώτερα τότε αντιισταμινικά όπως η τερφαιναζίνη και η αστεμιζόλη, φάρμακα για το πεπτικό όπως η σιζαπρίδη, αντιβιοτικά όπως η ερυθρομυκίνη μπορούσαν επίσης να προκαλέσουν παράταση του QT και TdP. Το ίδιο βρέθηκε και για κάποια αντιψυχωτικά, με κυρίως ενοχοποιούμενη τη θειοριδαζίνη, τη σερτινδόλη αλλά και τη ζιπρασιδόνη. Από το 1989 μέχρι σήμερα, κλινικώς σημαντικά φάρμακα έχουν αποσυρθεί εξαιτίας αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας και το 1990 ο ελεγκτικός οργανισμός των ΗΠΑ Food and Drug Administration (FDA) απαίτησε προκλινικό και κλινικό έλεγχο για κάθε φάρμακο ώστε να διευκρινιστεί αν δυνητικά μπορεί να προκαλέσει παράταση του QT. Σήμερα κυκλοφορούν 38 φάρμακα που ενέχονται σε παράταση του QT και 72 σε TdP (Swartz &W oosley, 2016).

Το 1978, οι Schwartz & Wolf έχοντας παρακολουθήσει για 7 χρόνια, με ανά δίμηνο καρδιολογικό έλεγχο, ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου ανακοίνωσαν για πρώτη φορά ότι η παράταση του QT αποτελεί, ανεξάρτητα από την TdP, παράγοντα αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Μόνο μια υποομάδα ασθενών που έχει παράταση του QT εκδηλώνει TdP, γεγονός που σημαίνει ότι η παράταση του QT δεν αποτελεί τον απόλυτο βιοδείκτη για την πρόληψη της συστροφής των αιχμών, αν και αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο και τον μοναδικό μέχρι σήμερα. Αν και η παράταση του QT αποτελεί το πρώτο στάδιο για την πρόκλησηTdP, αυτή δεν θεωρείται αρκετή από μόνη της.

Η συστροφή των αιχμών TdP αποτελεί μια από τις καλύτερα μελετημένες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων. Φαίνεται να προκαλείται εξαιτίας του αποκλεισμού του μείζονος ρεύματος καλίου Ikr, που συντελεί στην επίτευξη της επαναπόλωσης του καρδιακού δυναμικού ενεργείας.

Η συχνότητα της TdP είναι δύσκολο να προσδιοριστεί επακριβώς γιατί θα πρέπει να τεθεί από ηλεκτροκαρδιογράφημα που λαμβάνεται την ώρα που συμβαίνει. 5-7% των περιπτώσεων που καταγράφονται ως κοιλιακή ταχυαρρυθμία, καρδιακός πτερυγισμός ή αιφνίδιος καρδιακός θάνατος , θεωρείται ότι αφορούν TdP. Εκτιμάται ότι η επίπτωση της παράτασης του QT και της TdP είναι 0.8-1.2/εκατομμύριο πληθυσμού/έτος (Molokhia et al, 2008).

Τα φάρμακα που εμπλέκονται σε πρόκληση παράτασης του QT και κατ' επέκταση σε TdP (των αντιψυχωτικών συμπεριλαμβανόμενων) διακρίνονται σε: 1) γνωστού κινδύνου στις περιπτώσεις που έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν TdP ακόμη και όταν λαμβάνονται στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις, 2) πιθανού κινδύνου όταν δεν υπάρχουν αποδείξεις για την πρόκληση TdP όταν λαμβάνονται σε θεραπευτικές δόσεις αν και έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν παράταση του QT, και 3) υπό όρους επικίνδυνα όταν έχουν συσχετιστεί με TdP υπό ιδιαίτερες συνθήκες, όπως υπερδοσολογία, συνύπαρξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Φάρμακα που σε συγχορήγηση με αντιψυχωτικά αυξάνουν τον κίνδυνο παράτασης του QT είναι: αντιβιοτικά όπως τα μακρολίδια (ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη), τα αντικαταθλιπτικά αμιτριπτιλίνη, σιταλοπράμη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη, βενλαφαξίνη, μιρταζαπίνη, διουρητικά (φουροσεμίδη), διεγερτικά (αμφεταμίνη, μεθυλφαινιδάτη) και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη, παντοπραζόλη, λανσοπραζόλη).

Στην επιδημιολογική μελέτη των Sarganas et al (2014), η συχνότητα παράτασης του QT εκτιμάται σε 2.5/1,000.000/έτος για τους άντρες και 4 για τις γυναίκες, με το 60% των περιπτώσεων να αποδίδεται σε φάρμακα. Η παράταση του QTc ορίζεται ως QTc>450ms στους άντρες και >470ms στις γυναίκες. Η συχνότητα παράτασης του QT σε ασθενείς υπό αντιψυχωτική αγωγή (QTc>500ms) υπολογίζεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 0.9 και 2.6%. Σε περίπτωση που το QTc υπερβαίνει τα 500ms ή αυξάνεται κατά 60ms ή περισσότερο από την τιμή αναφοράς του στον κάθε συγκεκριμένο ασθενή, το φάρμακο πρέπει να διακοπεί.

Αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράταση του διαστήματος QT είναι πιθανότερο να συμβούν όταν συνδυάζονται αντιψυχωτικά με άλλα φάρμακα που επίσης προκαλούν παράταση του QT, επί υποκαλιαιμίας ή υπομαγνησιαιμίας, σε γυναίκες και ηλικιωμένους, σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (Ray et al., 2009; Straus et al., 2004) έδειξαν ότι τυπικά και άτυπα αντιψυχωτικά αυξάνουν εξίσου τον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ο συνδυασμός αντιψυχωτικών με αντικαταθλιπτικά της κατηγορίας αναστολεέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (selective serotonin reuptake inhibitors-SSRIs) αυξάνει τον κίνδυνο παράτασης του QT, επειδή τα αντικαταθλιπτικά αυτά εμποδίζουν την επανείσοδο καλίου στην εσωτερική μεμβράνη των μυοκαρδιακών κυττάρων.

Πέρα των αντιψυχωτικών και άλλοι παράγοντες φαίνεται να συμβάλλουν στην παράταση του διαστήματος QTc, μεταξύ των οποίων το φύλο, η ηλικία, η συνύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου, το κάπνισμα καθώς και τα επίπεδα της HDL/LDL, αν και η εμπλοκή των παραγόντων αυτών παραμένει μέχρι στιγμής αντικείμενο διχογνωμίας μεταξύ των ερευνητών. Στη μετανάλυση των Du et al (2023) που συμπεριέλαβε 15,540 ασθενείς από 15 μελέτες, διαπιστώθηκε ότι το γυναικείο φύλο και η μεγαλύτερη ηλικία, το κάπνισμα, οι υψηλότερες δόσεις αντιψυχωτικών, η συνύπαρξη καρδιακής νόσου, οι τιμές των HDL/LDL συσχετίζονταν θετικά με την παράταση του διαστήματος QTc. Ο επιπολασμός της παράτασης ήταν 4% για την Ασία, 5% για την Ευρώπη και 2% για την Αμερική, αν και μόνο δύο μελέτες από τις περιληφθείσες στη μετανάλυση διεξήχθησαν σε αμερικανικό πληθυσμό. Μελέτες με μικρότερα δείγματα τείνουν να δίνουν υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης, αν και στις διαφορές των αποτελεσμάτων μεταξύ των ερευνητών φαίνεται να συμβάλλουν οι λαμβανόμενες δόσεις αντιψυχωτικών, οι διαφορετικοί ορισμοί της παράτασης του QTc καθώς και το είδος των χορηγούμενων αντιψυχωτικών. Σε χώρες όπως η Κίνα, η ευρεία χρήση των δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικών κατά τη δεκαετία 2000-2010 φαίνεται να συνέβαλε στη μείωση της εμφάνισης από 9.4% το 2004 σε 0.3% το 2009. Οι διαφορετικές δόσεις των χορηγούμενων αντιψυχωτικών σε άντρες και γυναίκες πιθανόν να εξηγούν τα διαφορετικά συμπεράσματα μελετών σε σχέση με διαφορές των δύο φύλων ως προς την παράταση του QT. Η πλειοψηφία των μέχρι σήμερα μελετών δείχνει επιπολασμούς της παράτασης του QT περί το 5% ή χαμηλότερες αν και ακραίες τιμές (από 0.5% έως 36%) έχουν επίσης αναφερθεί.

Στην προοπτική μελέτη των Harrigan et al (2004) μελετήθηκε η επίδραση 6 αντιψυχωτικών στο διάστημα QTc κατά το χρόνο της μέγιστης συγκέντρωσής τους στο πλάσμα, πριν και μετά την προσθήκη αναστολέα του μεταβολισμού τους. Οι ασθενείς, ηλικίας 18-59 ετών, έλαβαν θειοριδαζίνη, ζιπρασιδόνη, αλοπεριδόλη, κουετιαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη που τιτλοποιήθηκαν σταδιακά. Μετά τη συμπλήρωση της επίτευξης σταθερών επιπέδων στο πλάσμα, εισήγαγαν αναστολέα του P450. Μετρήθηκε η μεταβολή του διαστήματος QTc πριν και μετά τη χορήγηση του αναστολέα. Η μέση αύξηση του διαστήματος QTc ήταν με τη θειοριδαζίνη 30.1ms, με τη ζιπρασιδόνη 15.9ms, με τη ρισπεριδόνη 3.9ms, με την ολανζαπίνη 1.7ms, με την αλοπεριδόλη 7.1ms και με την κουετιαπίνη 5.7ms.

Οι Zhai et al (2017) σε αναδρομική μελέτη ασθενών με ΠΨΕ βρήκαν το διάστημα QTc στατιστικά σημαντικά αυξημένο μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα (2–4 εβδομάδες) από την έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας, σε σχέση με τη μέτρηση πριν την αντιψυχωτική θεραπεία. Ηλικία ≥40 ετών και μονοθεραπεία αποτελούσαν επιβαρυντικούς παράγοντες για παράταση του QTc. Στη συγκεκριμένη μελέτη, πάνω από 90% των ασθενών λάμβαναν θεραπεία με άτυπα αντιψυχωτικά, τα οποία αναστέλλουν το ρεύμα επανεισόδου του καλίου IKr (Glassman & Bigger, 2001; Nielsen et al., 2011). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι τα άτυπα αντιψυχωτικά επηρεάζουν σημαντικά το διάστημα QTc, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η προσθήκη αναστολέα του μεταβολισμού δεν επέδρασε στην μεταβολή της τιμής του διαστήματος QTc.

Σε μελέτη ΗΚΓραφικών ευρημάτων από 40,000 ασθενείς υπό αντιψυχωτική αγωγή, οι γυναίκες φαίνεται να εμφανίζουν μεγαλύτερα διαστήματα QT σε σχέση με τους άνδρες (Heemskerk et al, 2018), ενώ και άλλες μελέτες θεωρούν το γυναικείο φύλο ως προβλεπτικό παράγοντα για την εμφάνιση παράτασης του QT (Cao et al, 2021; Park et al, 2020; Elliott et al, 2018). Αντιθέτως, η μελέτη των He et al (2022) βρήκε υψηλότερο κίνδυνο για παράταση του QT σε άνδρες ασθενείς. Οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων πιθανόν να οφείλονται σε φαρμακοκινητικές διαφορές, Επιπλέον, τα ανδρογόνα φαίνεται να μειώνουν την επίδραση των φαρμάκων στην καρδιακή επαναπόλωση, ενώ τα οιστρογόνα αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμιών (Baily & Curtis, 2002).

Στη μελέτη των Ramos-Rios et al (2010) σε νοσηλευόμενους ασθενείς βρέθηκε ότι το διάστημα QTc στους άνω των 50 ετών άνδρες ασθενείς, ήταν στατιστικά περισσότερο αυξημένο, ενώ το αντίθετο συνέβαινε σε ασθενείς κάτω των 50 ετών. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε με βάση τα ανωτέρω ότι κάποιο ρόλο διαδραμάτισαν τα οιστρογόνα των γυναικών ασθενών στα αποτελέσματα. Η σχέση ηλικίας και αύξησης του διαστήματος QT ανευρίσκεται στις περισσότερες σχετικές μελέτες και αποτελεί πλέον σχεδόν αδιαφιλονίκητο εύρημα.

Η μελέτη των Ramos-Rios et al (2010) συσχέτισε το κάπνισμα με αύξηση του κινδύνου παράτασης του QTc σε ασθενείς με σχιζοφρένεια υπό αντιψυχωτική αγωγή ενώ οι χαμηλές τιμές της HDL φάνηκε ότι συνέβαλαν σε αύξηση του διαστήματος QTc (Del Giorno et al, 2019; Ramos-Rios et al, 2010). Η HDL θεωρείται ότι δρα προστατευτικά στην εμφάνιση αρρυθμιών και οι χαμηλές τιμές της προδιαθέτουν σε αύξηση του κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (Kunutsor et al, 2017), με την έρευνα του DelGiorno να δείχνει συσχέτιση μεταξύ των τιμών της HDL και της επαναπόλωσης των κοιλιών και να υποθέτει πιθανή αντιαρρυθμιογόνο δράση της.

Σε πρόσφατη μετανάλυση (Huhn et al, 2019) που μελετά την αποτελεσματικότητα και ανοχή αντιψυχωτικών, σε 162 επιμέρους μελέτες με πάνω από 15,000 συμμετέχοντες που λάμβαναν 14 διαφορετικά αντιψυχωτικά, 7 από αυτά φαίνεται να προκαλούν αύξηση του διαστήματος QTc στατιστικά σημαντικότερη από το εικονικό φάρμακο, με μέση διαφορά 3-43ms για την κουετιαπίνη και 23-90ms για την σερτινδόλη. Καλοηθέστερο προφίλ έχουν σύμφωνα με τη μελέτη, η λουρασιδόνη και οι μερικοί αγωνιστές της ντοπαμίνης. Σε σχέση με την κλοζαπίνη, η αύξηση που προκαλεί στο QTc φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη. Στη μετανάλυση των Bordet et al, (2023) τα αντιψυχωτικά με τον υψηλότερο κίνδυνο παράτασης του QTc είναι η σερτινδόλη και η ζιπρασιδόνη, ακολουθούμενες από την αμισουλπιρίδη, και τελευταία σε κίνδυνο είναι η λουρασιδόνη. Τα πρώτης γενιάς αντιψυχωτικά εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο παράτασης παρά τα δεύτερης όπως και αυτά που έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με το δίαυλο hERG.

Σε πρόσφατη επίσης έρευνα, οι Wang et al 2024 μελέτησαν πόσο συχνή είναι η παράταση του QTc σε ασθενείς που λαμβάνουν αλοπεριδόλη ή κουετιαπίνη. Ερευνώντας ιατρικούς φακέλους ασθενών στην Taiwan, διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα αιφνιδίου καρδιακού θανάτου στους ασθενείς αυτούς, παρόμοια με αυτήν

παλαιότερων ερευνών. Επιπλέον, συγκρίνοντας τα ΗΚΓ που είχαν ληφθεί πριν και μετά τη χρήση των δύο αντιψυχωτικών, διαπίστωσαν αύξηση του QTc με μέση αύξηση 8.3±51.8ms για την κουετιαπίνη και 8.9±44.0ms για την αλοπεριδόλη, αυξήσεις παρόμοιες με αυτές που είχαν παρατηρηθεί με την τερφαιναζίνη και την σιζαπρίδη (6-12ms και 7-13ms αντίστοιχα). Σύμφωνα με τους ερευνητές, περίπου 1 στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν κουετιαπίνη ή αλοπεριδόλη θα εμφανίσει παράταση του διαστήματος QTc. Επίσης, αξίζει να τονιστεί ότι ο αποκλεισμός του hERG από τα 2 αυτά φάρμακα είναι δοσοεξαρτώμενος και επίσης ότι ο κίνδυνος αιφνιδίου καρδιακού θανάτου αυξάνει επίσης στις μεγαλύτερες δόσεις αντιψυχωτικών.

Οι Baykara et al (2019) μελέτησαν τη διασπορά του QT (QT dispersion, QTd) και την P wave dispersion (Pd) σε ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια υπό αγωγή με άτυπα αντιψυχωτικά και συνέκριναν τα αποτελέσματα με αυτά σταθμισμένης ομάδας ελέγχου. Ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων όπως και ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Η QTd αποτελεί τη διαφορά της μέγιστης από την ελάχιστη τιμή του διαστήματος QT στο ΗΚΓ, και αποτελεί δείκτη της ομοιογένειας της επαναπόλωσης των κοιλιών και της σταθερότητας της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς. Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά αυτή, τόσο πιο ανομοιογενής είναι η επαναπόλωση και πιο ασταθής η ηλεκτρική δραστηριότητα. Η Pd αποτελεί τη διαφορά μεταξύ μέγιστης και ελάχιστης τιμής του κύματος P. Μεγάλη διάρκεια του κύματος P και αύξηση της διαφοράς Pmax και Pmin αυξάνει τον κίνδυνο παθολογικής μετάδοσης δυναμικού και κολπικού πτερυγισμού. Οι ασθενείς της μελέτης είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένες τις QTd και Pd σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς να είναι βέβαιο αν τα αντιψυχωτικά ή και άλλοι παράγοντες που αφορούν στον τρόπο ζωής των ασθενών εξηγούν τα ευρήματα της μελέτης.

Στη μελέτη των Fujii et al (2014) ελέχθηκαν αναδρομικά 85 ασθενείς που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή κατά την εξέτασή τους (drug-free), ισάριθμοι ασθενείς με σχιζοφρένεια που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή και υγιείς ως ομάδα ελέγχου. Άτομα με υποθυρεοειδισμό, ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή καρδιακή νόσο αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ασθενείς με σχιζοφρένεια με ή χωρίς αντιψυχωτική αγωγή, είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές του διαστήματος QT σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς να παρατηρούνται διαφορές ανάμεσα στα 2

φύλα. Αντιθέτως, οι γυναίκες της ομάδας ελέγχου εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές QT σε σχέση με τους άνδρες της ίδιας ομάδας. Οι συγγραφείς ανέφεραν το ενδεχόμενο οι ασθενείς με σχιζοφρένεια να έχουν κάποια ευπάθεια προς παράταση του διαστήματος QT. Το γονίδιο της νεορεγκουλίνης 1 (NRG1) το οποίο πιθανώς εμπλέκεται στην έναρξη της σχιζοφρένειας, παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των μυοκαρδιακών κυττάρων που σχετίζονται με το σύστημα αγωγής του ερεθίσματος αλλά και με τη διατήρηση της ισορροπίας της επίδρασης συμπαθητικού/παρασυμπαθητικού συστήματος στο μυοκάρδιο. Στην ίδια ερευνητική εργασία παρουσιάστηκε η υπόθεση της εμπλοκής του καναλιού KCNH2 στην πρόκληση αυτής της ευπάθειας για τους εξής λόγους: Το κανάλι αυτό εκφράζεται στα μυοκαρδιακά κύτταρα και σχετίζεται με το ρεύμα εισόδου ιόντων κατά την επαναπόλωση των κοιλιών. Ασθενείς με οικογενή παράταση του QT έχουν γενετικές ανωμαλίες του καναλιού. Το ίδιο κανάλι φαίνεται να σχετίζεται με την αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας, σύμφωνα με μελέτες, με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι κατά τη μακροχρόνια αντιψυχωτική θεραπεία στην ανάπτυξη παράτασης του QT.

Μελέτη των Genentes et al (2025) που συνέκρινε, σε 800 περίπου ασθενείς με μέση ηλικία τα 31.7 έτη σε θεραπεία συντήρησης υπό μονοθεραπεία με αντιψυχωτικά, την επίδρασή τους στο διάστημα QTc, διαπίστωσε ότι μεταξύ των χορηγούμενων αντιψυχωτικών (αριπιπραζόλη, κλοζαπίνη, αμισουλπιρίδη, ολανζαπίνη, αλοπεριδόλη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη), η κλοζαπίνη σχετίστηκε με το μεγαλύτερο QTc διάστημα και η αριπιπραζόλη με το μικρότερο. Το μέσο QTc διάστημα ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων (407ms).

Ασθενείς που τίθενται σε αντιψυχωτική αγωγή πρέπει να υποβάλλονται σε ΗΚΓ έλεγχο. Το φυσιολογικό QTc διάστημα είναι <470ms στους άνδρες και <440ms στις γυναίκες. Ασθενείς με φυσιολογικό ΗΚΓ μπορούν να λάβουν αντιψυχωτική αγωγή και το ΗΚΓ πρέπει να επαναλαμβάνεται σε ετήσια βάση. Ασθενείς με τιμές QTc πάνω από τα φυσιολογικά όρια, αλλά <500ms, θα πρέπει να λαμβάνουν χαμηλές δόσεις των ασφαλέστερων αντιψυχωτικών. Αν το διάστημα QTc αυξηθεί πάνω από τα 500ms κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το αντιψυχωτικό πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να παραπεμφθεί για καρδιολογικό έλεγχο. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, υπομαγνησιαιμία θα πρέπει να εντοπιστούν και να διορθωθούν.

2.7.2 Η ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) είναι ο αριθμός των καρδιακών παλμών ανά λεπτό. Όταν ξεκουραζόμαστε επιβραδύνεται, όταν είμαστε σε κατάσταση στρες ή σε κάποια δραστηριότητα αυξάνεται. Το σώμα μας προσαρμόζεται στις ενεργειακές μας ανάγκες και στις συναισθηματικές μας καταστάσεις μεταβάλλοντας την ΚΣ.

Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας [Heart rate variability (HRV)] αποτελεί δείκτη της λειτουργίας του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) και εκτιμά την ισορροπία της δράσης συμπαθητικού/παρασυμπαθητικού συστήματος στον καρδιακό μυ. Φυσιολογική HRV σχετίζεται με ταχεία προσαρμογή σε σωματικό και ψυχικό στρες, ενώ μειωμένη HRV αποτελεί δυσπροσαρμοστική απάντηση στο στρες και μπορεί να σχετίζεται με δομική καρδιακή βλάβη και κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου (Henry et al, 2011). Η HRV αποτελεί εργαλείο που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου επικείμενου καρδιαγγειακού συμβάντος καθώς και πρόγνωσης καρδιακών νοσημάτων, που βασίζεται στην ανάλυση υποδεικτών (Shaffer et al, 2017).

Η μεταβλητότητα της ΚΣ συνίσταται στις μεταβολές των χρονικών διαστημάτων μεταξύ των διαδοχικών καρδιακών χτύπων (inter beat intervals).Η φυσιολογική καρδιά δεν είναι μετρονόμος. Η μεταβλητότητά της επιτρέπει στο καρδιαγγειακό σύστημα να προσαρμόζεται γρήγορα σε ξαφνικές σωματικές και ψυχολογικές μεταβολές και να επιτυγχάνει τη διατήρηση της ομοιόστασης.

Το Παρασυμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ) κυριαρχεί σε ηρεμία, με μέσο καρδιακό ρυθμό 75 παλμούς/λεπτό, Μπορεί να επιβραδύνει την ΚΣ κατά 20-30 παλμούς/λεπτό και ασκεί τη δράση του πιο γρήγορα, <1sec σε σχέση με το ΣΝΣ (>5sec).Το ΣΝΣ μπορεί να καταστείλει αλλά και να αυξήσει τη δράση του ΠΝΣ. Παρασυμπαθητικό rebound μπορεί να ακολουθήσει έντονο στρες, με αποτέλεσμα αυξημένη κατά τη νύχτα γαστρική δραστηριότητα ή εκδηλώσεις άσθματος.

Ορισμένοι δείκτες HRV που έχουν κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον ακολουθούν:

SDNNI: Η σταθερά απόκλιση των διαστημάτων μεταξύ των φυσιολογικών καρδιακών χτύπων. Αποτελεί το χρυσό κανόνα για την εκτίμηση καρδιακού κινδύνου όταν καταγράφεται σε 24ωρη βάση. Τιμές >100ms θεωρούνται φυσιολογικές, 50-

100 ms προβληματικές, ενώ τιμές <50ms σαφώς παθολογικές. Άτομα που πέρασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και είχαν SDNNI>100ms, είχαν 5.3 φορές μικρότερο κίνδυνο θανάτου από ασθενείς με <50ms σε follow-up 31 μηνών.

RMSSD: Η μέση τετραγωνική ρίζα των σταθερών αποκλίσεων των διαστημάτων διαδοχικών φυσιολογικών χτύπων. Εκτιμά την επίδραση του ΠΝΣ στην HRV (Shaffer & Ginsberg , 2017).

pNN50: Το ποσοστό των διαδοχικών διαστημάτων που διαφέρουν το ένα από το άλλο περισσότερο από 50ms. Σχετίζεται ισχυρά με την λειτουργία του ΠΝΣ.

Ανάλυση HRV σε ζώνες συχνοτήτων: σημαντικότερες είναι οι LF (low frequency), που σχετίζεται τόσο με τη λειτουργία του ΣΝΣ όσο και του ΠΝΣ, και HF (high frequency), που σχετίζεται με τη λειτουργία του ΠΝΣ. Μετρούνται σε ms^2. Μεγάλης σημασίας είναι ο λόγος αυτών, δηλαδή το LF/HF, που δείχνει την ισορροπία ΣΝΣ/ΠΝΣ, με χαμηλότερες τιμές να σχετίζονται με κυριότερη δράση του ΠΝΣ (Shaffer et al, 2017).

Ασθενείς με σχιζοφρένεια φαίνεται να έχουν μειωμένη HRV, με κυρίως μειωμένη την δραστηριότητα του ΠΝΣ και αυξημένη του ΣΝΣ (Stogios et al, 2021; Bengtsson et al, 2021). Στη μετανάλυση των Alvarez et al (2016), οι ερευνητές διαπίστωσαν μειωμένη HRV στις μείζονες ψυχικές διαταραχές, ακόμη και σε ασθενείς που δεν λάμβαναν φάρμακα. Η δυσλειτουργία του ΑΝΣ φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών αυτών. Ορισμένα αντιψυχωτικά, κυρίως η κλοζαπίνη, μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση της HRV άμεσα, καταλαμβάνοντας αδρενεργικούς και χολινεργικούς υποδοχείς της καρδιάς και των αγγείων και έμμεσα προκαλώντας μεταβολικό σύνδρομο.

Οι Hattori et al (2018) αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης παρασυμπαθητικής δραστηριότητας και αυξημένης θνησιμότητας. Εκτίμησαν σε προοπτική μελέτη χρόνιους ασθενείς με σχιζοφρένεια για μια δεκαετία περίπου και βρήκαν ότι η μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα συσχετιζόταν με αυξημένη θνησιμότητα στη δεκαετία.

Οι Cacciotti-Saija et al (2018) αξιολόγησαν ομάδα 48 ασθενών με πρόσφατη έναρξη της νόσου (early psychosis patients) που λάμβαναν αντιψυχωτική αγωγή είτε με αντιψυχωτικά που είχαν αντιχολινεργικές ιδιότητες είτε όχι. Διαπίστωσαν μειωμένη HRV στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με σταθμισμένη ομάδα ελέγχου αλλά καμία

διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών, κάτι που σημαίνει ότι η αντιχολινεργική δράση κάποιων από τα αντιψυχωτικά δεν επηρέαζε τη HRV. Αν και ο μηχανισμός της μειωμένης παρασυμπαθητικής δραστηριότητας είναι άγνωστος, μετωποκροταφικές δομές που εμπλέκονται στη σχιζοφρένεια μπορεί επίσης να σχετίζονται με τον έλεγχο του ΑΝΣ στην καρδιά. Η αμυγδαλή και ο μέσος προμετωπιαίος φλοιός (medial prefrontal cortex-mPFC) παίζουν ρόλο στην αντίληψη του κινδύνου και της ασφάλειας και η HRV εκφράζει το βαθμό στον οποίο ο PFC συνδέεται λειτουργικά με τους πυρήνες του στελέχους που ρυθμίζουν τον καρδιακό ρυθμό. (Thayer et al, 2012).

Οι Clamor et al (2019) συνέκριναν την HRV σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που λάμβαναν για μακρό χρόνο φαρμακευτική αγωγή, άτομα σε υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση ψύχωσης (persons at clinical high-risk for psychosis- CHR), ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές και υγιείς. Οι ασθενείς με ψύχωση είχαν μειωμένη HRV, μειωμένο το HF τμήμα της HRV και μειωμένη RMSSD συγκριτικά με τους υγιείς και επίσης είχαν αυξημένη ΚΣ. Τα ευρήματα δεν συσχετίζονταν με την ηλικία ή τα έτη της νόσησης αλλά με τη θετική και τη γενική ψυχοπαθολογία, όπως εκτιμήθηκαν με την Κλίμακα PANSS. Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ της ομάδας των υγειών και των ατόμων σε υψηλό κίνδυνο για ψύχωση-CHR. Συσχετίσεις ανευρέθηκαν μεταξύ των αντιψυχωτικών φαρμάκων, της ΚΣ και της HF HRV.

Λίγες μελέτες εκτίμησαν τη σχέση της ίδιας της νόσου με το διάστημα QTc σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή. Με μια μόνο μελέτη, παρόμοια με τη δική μας, οι Jindal et al (2009), σε ομάδα ασθενών με ΠΨΕ άνευ θεραπείας βρήκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη τη μεταβλητότητα του διαστήματος QT (QTV) και μείωση της μεταβλητότητας του διαστήματος RR (RRV). Η QTV αντανακλά τις διακυμάνσεις των παλμών κατά τον χρόνο ανάκαμψης του μυοκαρδίου. Ευρύτερες μεταβολές κατά την περίοδο αυτή μπορούν να προδιαθέσουν σε αρρυθμίες επανεισόδου και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Μειωμένη RRV, η οποία αποτελεί δείκτη παρασυμπαθητικής δραστηριότητας, μπορεί επίσης να προδιαθέσει σε μοιραίες καρδιακές αρρυθμίες.

2.8 ΔΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Παρά το γεγονός ότι η σχιζοφρένεια συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και αιφνίδιου θανάτου, λίγες μέχρι στιγμής μελέτες που να εξετάζουν τη μυοκαρδιακή λειτουργία σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, έχουν δημοσιευθεί. Επειδή οι μελέτες αυτές συμπεριέλαβαν ασθενείς που έπασχαν από χρόνια νόσο και ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, είναι ασαφή τα συμπεράσματά τους ως προς το εάν η σχιζοφρένεια καθεαυτή σχετίζεται με διαταραχές της λειτουργίας ή και της δομής του μυοκαρδίου ή εάν οι παρατηρούμενες αλλοιώσεις οφείλονται στο μεταβολικό σύνδρομο, την αντιψυχωτική αγωγή, τον τρόπο ζωής (έλλειψη άσκησης, καπνιστικές συνήθειες) ή σε συνδυασμό όλων των προαναφερθέντων.

Σε μελέτη των Osimo et al (2020), 40 άτομα με σχιζοφρένεια ηλικίας 18-65 ετών και 40 άτομα σταθμισμένα ως προς το φύλο, την ηλικία και Body Surface Area-BSA (δείκτης παρόμοιος με το BMI), υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς (Cardiac Magnetic Resonance-CMR) Μεταξύ των κριτηρίων αποκλεισμού από τη μελέτη για την ομάδα ελέγχου ήταν η ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού με ιστορικό σχιζοφρένειας ή άλλης ψυχωτικής διαταραχής, ενώ για την ομάδα των ασθενών κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, ισχαιμίας του μυοκαρδίου, αγγειακής νόσου, συγγενούς καρδιοπάθειας και ιστορικό χρήσης ψυχοτρόπων ουσιών.

Ο δείκτης τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) καθώς και ο όγκος παλμού ΑΚ (Left Ventricular Enddiastolic Volume index-LVEDVi, Left Ventricular Endsystolic Volume index-LVESVi, Left Ventricular Stroke Volume), ο δείκτης τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ) και ο όγκος παλμού ΔΚ (Right Ventricular Enddiastolic Volume index-RVEDVi, RightVentricular Endsystolic Volume index-RVESVi, Right Ventricular Stroke Volume) ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότεροι στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, η ομάδα των ασθενών εμφάνιζε μεγαλύτερη συγκεντρική αναδιαμόρφωση και πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η συγκεντρική αναδιαμόρφωση εκφράζει τη σχέση της μυοκαρδιακής μάζας της ΑΚ και του όγκου της και αποτελεί δείκτη κατανόησης της μυοκαρδιακής πάχυνσης και υπερτροφίας της ΑΚ.

Οι μέσες τιμές συγκεντρικής αναδιαμόρφωσης στους ασθενείς ήταν πάνω από το ανώτατο όριο των τιμών αναφοράς, ενώ οι τιμές των άλλων παραμέτρων ήταν εντός

των φυσιολογικών τιμών αλλά, όπως αναφέραμε, διέφεραν στατιστικά από τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου. Τα ευρήματα παρέμειναν στατιστικά σημαντικά με την εξαίρεση των τελοσυστολικών όγκων και στις 2 κοιλίες μετά από ανάλυση ευαισθησίας, όπου λήφθηκε υπόψιν το κάπνισμα και τα επίπεδα της άσκησης. Σύμφωνα με τους ερευνητές, τα ευρήματα είναι συμβατά με συγκεντρική αναδιαμόρφωση της καρδιάς στη σχιζοφρένεια και προκύπτει από αντίδραση των μυοκυττάρων σε παθογόνα ερεθίσματα. Οδηγεί σε δομικές αλλαγές του μυοκαρδίου και θεωρείται από τους πλέον αξιόπιστους προβλεπτικούς παράγοντες για στεφανιαία νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η συγκεντρική αναδιαμόρφωση στο γενικό πληθυσμό προκαλείται από την αρτηριακή υπέρταση, κάτι που δεν ισχύει για τους ασθενείς της μελέτης. Γενετικοί παράγοντες μπορεί να ευθύνονται για την αύξηση του κινδύνου τόσο για την εμφάνιση σχιζοφρένειας όσο και καρδιαγγειακών νόσων, άμεσα ή έμμεσα υπό την επίδραση προφλεγμονωδών κυτοκινών. Έχει επίσης φανεί ότι στρεσσογόνα ερεθίσματα κατά την ενδομήτριο ζωή ή κατά την παιδική ηλικία μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην εμφάνιση και των 2 παθήσεων (με τη διαμεσολάβηση κυτοκινών ή /και ορμονών του στρες). Η συγκεντρική αναδιαμόρφωση της ΑΚ και οι ινώδεις-φλεγμονώδεις αλλοιώσεις θα μπορούσαν να οφείλονται σε συστηματική φλεγμονή που οδηγεί στην εναπόθεση κολλαγόνου. Μοντέλα ζώων συνηγορούν υπέρ του ρόλου μιας κυτοκίνης, του TGF-β στην πρόκληση καρδιακής ίνωσης. Σε επίμυες, η υπερέκφραση του TGF-β_1 οδήγησε σε αύξηση του βάρους της καρδιάς κατά 38% με αύξηση των ινοβλαστών και της σύνθεσης κολλαγόνου στο μυοκάρδιο. Η αύξηση επομένως προφλεγμονωδών παραγόντων μπορεί να εμπλέκεται τόσο στη σχιζοφρένεια όσο και στις δομικές μυοκαρδιακές αλλοιώσεις των ατόμων με σχιζοφρένεια.

Ο ρόλος των αντιψυχωτικών δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η σηματοδότηση του D2 υποδοχέα επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία, Ο αποκλεισμός των D2 υποδοχέων μειώνει την καρδιοπροστασία και σχετίζεται με φλεγμονώδεις βλάβες και διήθηση του μυοκαρδίου από λεμφοκύτταρα. Στην μελέτη των Osimo et al (2020) δεν βρέθηκε ευθεία σχέση καρδιακών μεταβολών και της δόσης των αντιψυχωτικών, άρα, κατά τους ερευνητές, μια ευθεία σχέση μεταξύ των 2 δεν είναι η επικρατέστερη εκδοχή για τις παρατηρούμενες καρδιακές αλλοιώσεις.

Στην πρόσφατη ανασκόπηση των Faggiano et al (2025), μόνο 6 μελέτες εντοπίστηκαν και περιελήφθησαν με δεδομένα που αφορούσαν στην εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της ΑΚ χρησιμοποιώντας νεότερους ευαίσθητους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες όπως το επίμηκες συστοιλικό φορτίο (Global Longitudinal Strain-GLS) σε άτομα με σχιζοφρένεια ή/και διπολική διαταραχή. Συνολικά στις μελέτες αυτές είχαν πάρει μέρος 535 ασθενείς εκ των οποίων 185 είχαν σχιζοφρένεια, 350 διπολική διαταραχή και 153 υγιείς μάρτυρες και είχαν διεξαχθεί σε 4 διαφορετικές χώρες (3 στην Ταιβάν, και από 1 σε Αυστραλία, Ρουμανία και Τουρκία). 2 από τις μελέτες μόνο επικεντρώνονταν σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Chow et al, 2014; Andor et al, 2019), ενώ οι άλλες 4 επικεντρώνονται σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (Chen et al, 2022; Chen et al, 2023; Chen et al, 2024; Dux et al, 2024). 1 μόνο μελέτη συνέκρινε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Chow et al, 2014) σε σχέση με υγιή ομάδα ελέγχου, 3 συνέκριναν ασθενείς με διπολική διαταραχή με υγιή ομάδα ελέγχου (Dux et al, 2024; Chen et al, 2022; Chen et al, 2024) ενώ οι υπόλοιπες 2 (Andor et al, 2019; Chen et al, 2023) συνέκριναν την επίδραση των αντιψυχωτικών φαρμάκων στις μυοκαρδιακές αλλοιώσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις 2 από τις 3 μελέτες που συνέκριναν ασθενείς με διπολική διαταραχή με υγιείς μάρτυρες, το GLS ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο στις ομάδες των ασθενών. Οι συγγραφείς τονίζουν τη σημασία της εκτίμησης του GLS σε επίπεδο κλινικής πρακτικής σε άτομα με σχιζοφρένεια και με διπολική διαταραχή, γιατί οι μεταβολές του GLS αποτελούν πολύ πιο πρώιμο δείκτη υποκλινικής μυοκαρδιακής δεισλειτουργίας από το κλάσμα εξώθησης της ΑΚ (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF), γιατί μπορεί να ανιχνεύσει δυσλειτουργία, ενώ ο LVEF παραμένει φυσιολογικός.

Στη μελέτη των Chow et al (2014), πήραν μέρος 100 ασθενείς με σχιζοφρένεια που λάμβαναν κλοζαπίνη για περισσότερο από 1 έτος, 20 ασθενείς με σχιζοφρένεια που λάμβαναν άλλα αντιψυχωτικά για πάνω από 1 έτος και 20 άτομα ως ομάδα ελέγχου. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος έδειξε ήπια διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια όπως εκτιμήθηκε από το LVEF και το GLS, ιδιαίτερα στους ασθενείς που βρίσκονταν υπό αντιψυχωτική αγωγή με κλοζαπίνη. Η υποκλινική δυσλειτουργία της ΑΚ στην ομάδα αυτών των ασθενών συσχετιζόταν με δείκτες συστηματικής φλεγμονής, όπως η λευκοπενία και η HDL-C. Οι μισοί ασθενείς υπό κλοζαπίνη (49%) εμφάνιζαν GLS>-16.6%), ενώ στους ασθενείς που

λάμβαναν άλλα αντιψυχωτικά το ποσοστό όσων είχαν GLS>-16.6%, ήταν 14%. Το 9% των ασθενών υπό κλοζαπίνη είχαν LVEF<50%.

Το GLS, όπως εκτιμάται με το δύο διαστάσεων speckle tracking υπερηχοκαρδιογράφημα, αποτελεί μια νέα μέθοδο εκτίμησης της λειτουργίας της ΑΚ. Μπορεί να είναι παθολογικό όταν η λειτουργία της ΑΚ όπως εκτιμάται με το LVEF δείχνει να είναι φυσιολογική. Αποτελεί πρώιμο δείκτη καρδιακής δυσλειτουργίας και μπορεί να ταυτοποιήσει άτομα στο γενικό πληθυσμό που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και καρδιακής αιτιολογίας θανάτου. Αυτό βεβαιώνεται και από πρόσφατες μελέτες των οποίων μειονέκτημα αποτελεί ο μικρός χρόνος follow-up (<5 έτη). (Biring-Serensen et al, 2018).

Οι Korkmaz et al (2016) βρήκαν σε 40 ασθενείς με σχιζοφρένεια μειωμένη συστολική και διαστολική λειτουργία ΑΚ σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Ο δείκτης Tei (που εκτιμά συστολική και διαστολική λειτουργία ΑΚ) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα των ασθενών. Η μέση τιμή του LVEF ήταν μικρότερη στην ομάδα των ασθενών (58±5%) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (62±3%), εύρημα που αποδεικνύει συστολική δυσλειτουργία. Σημαντικές διαφορές βρέθηκαν επίσης στον IVRT (isovolemic relaxation time) που υπολογίζεται ως ο χρόνος που μεσολαβεί από το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας μέχρι την έναρξη της αιματικής ροής στο εσωτερικό της μιτροειδούς βαλβίδας) και αποτελεί δείκτη διαστολικής δυσλειτουργίας. Ο λόγος της μέγιστης αρχικής προς τη μέγιστη τελική διαστολική ταχύτητα ροής E/A (ventricular filling velocities ratio), που θεωρείται παθολογικός για τιμές μικρότερες της μονάδας, έδειξε την ύπαρξη αρχικής διαστολικής δυσλειτουργίας σε 45% της ομάδας των ασθενών σε σύγκριση με μόνο 2.5% της ομάδας ελέγχου.

Πρόσφατη μελέτη των Karakayali et al (2023) περιέλαβε 44 ασθενείς με σχιζοφρένεια, 47 με διπολική διαταραχή και 52 ως ομάδα ελέγχου. Οι ηλικίες των ασθενών ήταν 42±10 για την πρώτη και την τρίτη ομάδα και 44±12 για την ομάδα των ασθενών με διπολική διαταραχή. Δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων των ασθενών και της ομάδας ελέγχου ως προς το LVEF και το λόγο E/A, αλλά τόσο η ομάδα των ασθενών με σχιζοφρένεια όσο και η ομάδα των ασθενών με διπολική διαταραχή είχαν στατιστικά σημαντικά λιγότερο αρνητικές

τιμές του GLS σε σχέση με την ομάδα των υγειών, ενώ οι μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών διαφορές δεν είχαν στατιστική σημαντική διαφορά.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Andor et al (2019) σε 64 ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας. Εκτιμήθηκε το εάν το χρονικό διάστημα που πέρασε από την έναρξη της νόσου μέχρι την έναρξη θεραπείας με μακράς δράσης ενέσιμα αντιψυχωτικά (Long-Acting Injectables-LAIs) στους ασθενείς, η διάρκεια της θεραπείας και το χορηγούμενο αντιψυχωτικό επέδρασαν και με ποιόν τρόπο στην καρδιακή λειτουργία. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η καθυστέρηση της έναρξης μακράς δράσης ενέσιμης αντιψυχωτικής θεραπείας (το χρονικό διάστημα κατά το οποίο δεν λάμβαναν ή λάμβαναν πλημμελώς αντιψυχωτική θεραπεία) είναι σταστιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση μυοκαρδιακών διαταραχών. Αλλαγές στις ταχύτητες E και A, μειωμένος λόγος E/A, παρατεταμένος IVRT και μειωμένος GLS σχετίστηκαν με το χρονικό διάστημα προ της έναρξης θεραπείας με LAIs. Η θεραπεία και με τα 2 αντιψυχωτικά σε μορφή LAI, βελτίωσε το GLS, με την υποομάδα που λάμβανε ενέσιμη ολανζαπίνη να εμφανίζει μεγαλύτερη βελτίωση συγκριτικά με την ομάδα της ενέσιμης ρισπεριδόνης.

Η συνεχής αντιψυχωτική θεραπεία φαίνεται να επιδρά θετικά στη μυοκαρδιακή λειτουργία, ενώ η μειωμένη συσταλτικότητα του κατά την περίοδο προ θεραπείας με LAI αποδίδεται σε αρρυθμίες προκαλούμενες από την επίδραση του ΣΝΣ και σε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης αρρυθμίας και αναζήτηση υποκλινικής μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας (GLS και διάστημα QT και δείκτες HRV) σε ομάδα ασθενών με ΠΨΕ πριν τη λήψη αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής και η εκτίμηση των ιδίων παραμέτρων 1 χρόνο μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής αγωγής, ώστε να διαπιστωθεί η επίπτωσή τους στους ανωτέρω δείκτες.

Αναζητήσαμε επίσης πιθανές συσχετίσεις των ευρημάτων μας τόσο με την ένταση της ψυχοπαθολογίας των ασθενών, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Ψυχοσυνδρόμου (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS) κατά τις 2 φάσεις της μελέτης όσο και με το χρόνο που διέρρευσε από την εμφάνιση των πρώτων ψυχωτικών συμπτωμάτων μέχρι την πρώτη διαγνωστική προσσέγγιση και την έναρξη αντιψυχωτικής αγωγής (Duration of Untreated Psychosis-DUP) καθώς και με κοινωνικοδημογραφικές παραμέτρους και την λαμβανόμενη αντιψυχωτική αγωγή.

Παράλληλα, συμπεριλάβαμε στην παρούσα μελέτη ασθενείς που νόσησαν από σχιζοφρένεια και βρίσκονταν υπό αντιψυχωτική αγωγή για διάστημα από 3 έως 5 έτη με σκοπό να εκτιμηθούν οι δείκτες της καρδιακής λειτουργίας τους και να συσχετιστούν με κλινικές και κοινωνικοδημογραφικές παραμέτρους καθώς και με το αντιψυχωτικό το οποίο λάμβαναν.

3.1 ΜΕΘΟΔΟΙ– ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τον Κώδικα Ηθικής του Παγκόσμιου Ιατρικού Οργανισμού-World Medical Association (Διακήρυξη του Ελσίνκι). Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Έρευνας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έλαβαν αναλυτική πληροφόρηση για τους σκοπούς της και έδωσαν γραπτή, ενήμερη συγκατάθεση για τη μελέτη.

3.1.1 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Οι ασθενείς προέρχονταν από την Υπηρεσία της Έγκαιρης Παρέμβασης στην Ψύχωση της Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και εντάχθηκαν στη μελέτη από το Σεπτέμβριο του 2019 ως και το Φεβρουάριο του 2023. Στο πρώτο σκέλος της μελέτης εντάχθηκαν 88 ασθενείς με ΠΨΕ.

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη κατά την αρχική φάση ήταν τα ακόλουθα:

a) διάγνωση σχιζοφρένειας, σχιζοφρενικόμορφης διαταραχής ή βραχέος ψυχωτικού επεισοδίου σύμφωνα με το κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 DSM-5)
b) ασθενείς που είχαν 1 πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, οριζόμενο ως η πρώτη εμπειρία ψυχωτικών συμπτωμάτων (παραληρητικών ιδεών, ψευδαισθήσεων, αποδιοργανωμένης ή /και παράξενης συμπεριφοράς) και πρώτη επαφή με υπηρεσίες ψυχικής υγείας
c) δεν είχαν λάβει ποτέ στο παρελθόν αντιψυχωτική αγωγή.

Κριτήρια αποκλεισμού κατά την αρχική φάση της μελέτης ήταν τα ακόλουθα:

a) Κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων ψυχοτρόπων ουσιών, σύμφωνα με τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, DSM-5)
b) Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ή άλλων παθολογικών διαταραχών που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη
c) Δείκτης Μάζας Σώματος-Body Mass Index-BMI>25
d) ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, συγγενούς καρδιοπάθειας ή αυτοάνοσων διαταραχών
e) άρνηση ασθενούς να δώσει έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή του στη μελέτη, αφού προηγουμένως τους εξηγήθηκαν λεπτομερώς οι σκοποί της.

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη ασθενείς εκτιμήθηκαν με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα και με χρήση 24ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης με holter ρυθμού. Μια υποομάδα των ανωτέρω ασθενών

εκτιμήθηκε με τις ίδιες μεθόδους 1 χρόνο μετά την αρχική εκτίμηση και ενώ βρισκόταν υπό αντιψυχωτική θεραπεία.

3.1.2 ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΥΠΟ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ 3 ΕΩΣ 5 ΕΤΗ

Στη μελέτη εντάχθηκαν επίσης ασθενείς με σχιζοφρένεια που είχαν ενταχθεί στην Υπηρεσίας της Έγκαιρης Παρέμβασης πριν από 3 με 5 χρόνια και έκτοτε βρίσκονταν υπό ψυχιατρική παρακολούθηση σε τακτική βάση και λάμβαναν αντιψυχωτική αγωγή.

Για την ομάδα των ασθενών αυτών τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

a) Διάγνωση σχιζοφρένειας σύμφωνα με το κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 DSM-5)
b) Ιστορικό πρώτης επαφής με υπηρεσίες ψυχικής υγείας και λήψη αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής να μην υπερβαίνει την 5ετία και να μην είναι μικρότερη της 3ετίας.

Κριτήρια αποκλεισμού για το σκέλος αυτό της μελέτης ήταν τα ακόλουθα:

a) Κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων ψυχοτρόπων ουσιών, σύμφωνα με τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, DSM-5)
b) Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ή άλλων παθολογικών διαταραχών που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη προ της ενάρξεως της αντιψυχωτικής αγωγής
c) ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή αυτοάνοσων διαταραχών προ της ενάρξης της αντιψυχωτικής αγωγής
d) ιστορικό συγγενούς καρδιακής νόσου
e) άρνηση ασθενούς να δώσει έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή του στη μελέτη, αφού προηγουμένως τους εξηγήθηκαν λεπτομερώς οι σκοποί της.

3.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

3.2.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Σε κάθε εκτίμηση, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε

1. εκτενή παθολογικό και εργαστηριακό έλεγχο
2. μέτρηση του βάρους (kg) και του ύψους (m) καθενός και υπολογισμός του BMI (kg/m^2)
3. τοξικολογική εξέταση ούρων, ώστε να αποκλειστεί η χρήση ψυχοτρόπων ουσιών
4. εκτίμηση της ψυχοπαθολογίας με την ελληνική εκδοχή της Κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Ψυχοσυνδρόμου-Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Η εκτίμηση γινόταν από πιστοποιημένο ψυχίατρο την ημέρα του εργαστηριακού και καρδιολογικού ελέγχου. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς λάμβαναν μόνο αντιψυχωτική θεραπεία (δε λάμβαναν αντικαταθλιπτικά ή σταθεροποιητικά της διάθεσης φάρμακα)
5. ΗΚΓ
6. Πλήρες διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα
7. Holter ρυθμού 24ώρου

3.2.2ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Η διενέργεια και αξιολόγηση των υπερηχογραφημάτων πραγματοποιήθηκε από 3 έμπειρους καρδιολόγους (ΑΜπ, ΑΡ και ΣΣ).Η υπερηχογραφική εξέταση πραγματοποιήθηκε με τον υπερηχοκαρδιογράφο Affiniti 70 (Koninklijke Philips N.V). Εικόνες λήφθησαν από συγκεκριμένες τυποποιημένες παραστερνικές και κορυφαίες τομές και τα δεδομένα αποθηκεύθηκαν ηλεκτρονικά ως σταθερές εικόνες υψηλής ανάλυσης και ως cineloop (3 διαδοχικοί σταθεροί καρδιακοί κύκλοι).

Ο λεπτομερής υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος περιέλαβε και εκτίμησε όλες τις κλασικές συστολικές και διαστολικές παραμέτρους της λειτουργίας της ΑΚ και ΔΚ. Ο όγκος του αριστερού κόλπου (Left Atrial Volume) σταθμίστηκε ως προς την επιφάνεια σώματος του ασθενούς (body surface area-BSA). Όλες οι παράμετροι εκτιμήθηκαν με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την Καρδιαγγειακή Απεικόνιση

(European Society of Cardiology and European Association of Cardiovascular Imaging Guidelines) (Lang et al, 2015). Οι παράμετροι που περιελήφθησαν στην τελική ανάλυση είναι:

1. εσωτερικές διαστάσεις της αριστερής κοιλίας και πάχος τοιχωμάτων
2. διαστάσεις της δεξιάς κοιλίας
3. διαστάσεις του δεξιού και αριστερού κόλπου,
4. ταχύτητες διαμιτροειδικής ροής
5. E deceleration time
6. κύμα e' από το ιστικό Doppler στο πλάγιο και μέσο τοίχωμα
7. E/E'
8. μέγιστη τιμή TRVmax από την ανεπάρκεια τριγλώχινας
9. TAPSE
10. κύμα S του ελεύθερου τοιχώματος ΔΚ στο ύψος της τριγλώχινας βαλβίδας από το ιστικό Doppler ιστού
11. χρόνος επιτάχυνσης της ροής πνευμονικής αρτηρίας
12. κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)
13. όγκος παλμού και
14. LVOT VTI.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ανάλυση παραμόρφωσης του μυοκαρδίου με χρήση myocardial deformation speckle tracking from the apical view (4CH, 2CH, 3CH views) και το global longitudinal strain (GLS) υπολογίστηκε αυτόματα με το αναγνωρισμένο λογισμικό που διαθέτει ο υπερηχοκαρδιογράφος. Τιμές GLS>-16% θεωρήθηκαν παθολογικές. Αν πάνω από 2 τμήματα μυοκαρδίου από κάθε λήψη δεν απεικονίστηκαν ευκρινώς, ο ασθενής αποκλειόταν από τη μελέτη. Παραταύτα, κανένας ασθενής δε χρειάστηκε να αποκλειστεί από τη μελέτη για τον προαναφερθέντα λόγο.

3.2.3. HOLTER ΡΥΘΜΟΥ 24ΩΡΟΥ

Πραγματοποιήθηκε 24ωρη ΗΚΓραφική καταγραφη με Holter ρυθμού, Schiller Medilog holter AR, και ανάλυση των δεδομένων έγινε με το λογισμικό Medilog Darwin professional 2.10.1, χρησιμοποιώντας διάταξη 7 απαγωγών για τη δημιουργία εξόδου 3 καναλιών ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Οι καταγραφές αναλύθηκαν από 3 ανεξάρτητους χειριστές καρδιολόγους (ΑΜπ, ΑΡ και ΣΣ). Όλα τα πρότυπα που

δημιουργήθηκαν από την αυτοματοποιημένη ανάλυση ελέγχθηκαν και έγινε σωστή σήμανση ως φυσιολογικά ή κοιλιακά. Καταγραφές με ασαφές QRS αποκλείστηκαν από την τελική ανάλυση. Καταγράφηκαν η ελάχιστη και η μέγιστη ΚΣ, καθώς και το εύρος QTc 24ώρου (ελάχιστες, μέσες και μέγιστες τιμές).

Οι παράμετροι μεταβλητότητας της ΚΣ (HRV) αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την 24ωρη περιπατητική ανάλυση ΗΚΓ Holter. Μετρήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι χρονικού πεδίου και πεδίου συχνοτήτων: SDNNI (Μέσος όρος των τυπικών αποκλίσεων όλων των NN διαστημάτων για κάθε τμήμα 5 λεπτών μιας 24ωρης καταγραφής HRV), ο δείκτης HRV (Ολοκλήρωμα της πυκνότητας του ιστόγραμματος διαστημάτων RR διαιρούμενο με το ύψος του), το RMSSD (Τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου των σταθερών αποκλίσεων διαδοχικών διαστημάτων RR) και το pNN50 (Ποσοστό διαδοχικών διαστημάτων RR που διαφέρουν κατά περισσότερο από 50ms).

3.2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Συνεχείς παράμετροι εκφράζονται ως μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις (mean±SD) ή διάμεσες τιμές και εύρη (interquartile range-IQ), ενώ οι διχοτομικές παράμετροι σε ποσοστά (percentages).

Με το τεστ Kolmorgorov-Smirnov εκτιμήθηκαν συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή, ενώ το Spearman's correlation coefficient χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει πιθανές συσχετίσεις (univariate associations) των τιμών της κλίμακας PANSS με τις υπό μελέτη παραμέτρους. Μεταβολές σε συνεχείς παραμέτρους σε σχέση με την αρχική-πρώτη εκτίμηση στον ίδιο ασθενή, εκτιμήθηκαν με paired-t test ή Wilcoxon Signed Rank test. Ανάλυση μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης έγινε για να εκτιμηθεί η πιθανή συσχέτιση του φύλου ή του λαμβανόμενου αντιψυχωτικού στις υπό μελέτη παραμέτρους.

Η σύγκριση διαφόρων παραμέτρων μεταξύ των διαφορετικών αντιψυχωτικών φαρμάκων έγινε με τη χρήση One way ANOVA ή Kruskal-Wallis H test για συνεχείς μεταβλητές και x^2 test για διχοτομικές μεταβλητές. Διαφορές σε ηλικία και φύλο μεταξύ των σταθμισμένων ομάδων ασθενών με ΠΨΕ και ασθενών με χρόνια νόσο εκτιμήθηκαν με το student's t test και το Mann-Whitney U test για συνεχείς μεταβλητές και το x^2 test για διχοτομικές μεταβλητές

Όλες οι τιμές p ήταν two-sided και μια τιμή $p<0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το SPSS software package (IBM SPSS Statistics, Version 23).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ 88 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΩΤΟΥ ΨΥΧΩΤΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Στην αρχική εκτίμηση πήραν μέρος 88 ασθενείς με ΠΨΕ που δεν είχαν λάβει αντιψυχωτική θεραπεία. Η μέση ηλικία τους ήταν 30±8 έτη και 61% εξ αυτών ήταν άντρες. Ο διάμεσος χρόνος άνευ θεραπείας (DUP) ήταν 16 εβδομάδες (IQ range 10-24) εβδομάδες. Οι τιμές της κλίμακας PANSS φαίνονται στον Πίνακα 1**.** Η διάμεση τιμή της συνολικής PANSS ήταν 80 (IQ range 76-82).

Τα αποτελέσματα από την ανάλυση του Holter 24ώρου σχετικά με την μεταβλητότητα του καρδιακής συχνότητας και από την υπερηχογραφική ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Μέγιστη τιμή του διαστήματος QTc>500 msec στη διάρκεια της 24ωρης καταγραφής με holter βρέθηκε στο 35% του δείγματος αλλά κανένας από τους ασθενείς δεν είχε μέση τιμή QTc>500msec. Παθολογικές τιμές στις παραμέτρους SDNNI<50 msec, HRVindex<60 και χαμηλό RMSSD<20 msec βρέθηκαν στο 44%, 96%, 30% των ασθενών του δείγματος αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν είχε παθολογικά χαμηλή τιμή στον δείκτη pNN50. Όλοι οι ασθενείς είχαν τιμές στην παράμετρο LVEF>50% (58.9±5.7%).

Η μέτρηση του GLS κυμάνθηκε ως εξής, -18.3±2.4% με το 14% των ασθενών του δείγματος να έχει τιμές GLS>-16%.

Οι τιμές της υποκλίμακας PANSS-G συσχετίζονταν αρνητικά με τον δείκτη SDNNI (R -0.210, p=0.05), τον δείκτη HRV (R -0.244, p=0.023), RMSSD (R -0.222, p=0.04) και τον pNN50 (R -0.237, p=0.028). Οι τιμές της συνολικής PANSS-T συσχετίζονταν στατιστικά σημαντικά θετικά με την μέση τιμή του διαστήματος QTc (R 0.210, p=0.05), (Εικόνα 3), και υπήρχε μια τάση αρνητικής συσχέτισης με τον δείκτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (R -0.206, p=0.055). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της θετικής και

αρνητικής υποκλίμακας της PANSS (PANSS-P και PANSS-N) με καμία από τις υπό μελέτη μεταβλητές.

4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΥΠΟΟΜΑΔΑ 33 ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΡΩΤΟΥ ΨΥΧΩΤΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ 1 ΕΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Υποομάδα 33 ασθενών υποβλήθηκε μετά από 12 μήνες αντιψυχωτικής θεραπείας σε νέο υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο και 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραγική μελέτη με holter. Στην ομάδα αυτή, η μέση ηλικία κατά την πρώτη εκτίμηση, 12 μήνες πριν, ήταν 29±7 έτη και το 76% (n=25) από τους ασθενείς ήταν άνδρες. Από τους ασθενείς αυτούς το 64% (n=21) λάμβαναν ρισπεριδόνη, 21% (n=7) κλοζαπίνη και 15% (n=5) ολανζαπίνη.

Οι μεταβολές των διαφόρων παραμέτρων που ελέχθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι τιμές στην κλίμακα PANSS μειώθηκαν σημαντικά κατά την επανεκτίμηση των ασθενών 1 έτος μετά την πρώτη εκτίμηση ($p<0.05$). Οι μέγιστες τιμές QTc στο holter 24ώρου βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένες ($p=0.014$). Παρατηρήθηκε μια τάση για αύξηση του δείκτη pNN50 μετά τη θεραπεία, χωρίς όμως να καθίσταται στατιστικά σημαντική ($p=0.076$). Ο GLS ήταν σημαντικά βελτιωμένος μετά την θεραπεία (-17.5±2.41 vs -18.6±2.51, $p=0.007$). Καμιά άλλη από τις υπό μελέτη παραμέτρους (holter ή υπερηχοκαρδιογραφική) δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική μεταβολή κατά την επανεκτίμηση. Τα επιμέρους αντιψυχωτικά ή το φύλο δεν συσχετίστηκαν με κάποια από τις υπό μελέτη παραμέτρους.

4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ 55 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΥΠΟ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ 3ΕΤΙΑ-5ΕΤΙΑ

Τα δημογραφικά στοιχεία της ομάδας αυτής παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 35 έτη (+/-8), με το 75% αυτών να είναι άνδρες. Η διάμεση τιμή της PANSS-T ήταν 45 (41-49), με PANSS-P 7 (7-8), PANSS-N 19 (17-22), PANSS-G 18 (16-20). Το 50% των ασθενών του δείγματος λάμβανε κλοζαπίνη, το 31% ολανζαπίνη, το 19% ρισπεριδόνη.

Τα αποτελέσματα του υπερηχογκαρδιοραφικού και του ηλεκτροκαρδιογραφικού ελέγχου με holter παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Το 42% παρουσίασε μέγιστη τιμή QTc>500ms, με μέση τιμή QTc 416ms (±17ms). Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν τιμές SDNNI<50ms, HRVindex<60 και RMSSD<20ms ήταν 65%, 100% και 42% αντίστοιχα. Κανένας εκ των ασθενών δεν παρουσίασε τιμές LVEF<50% (62,9% ±6,1). Το 17% παρουσιάζει τιμές GLS>-16 (-18,3±2,8)

Συσχετίσεις των τιμών της PANSS παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 . Οι τιμές της PANSS-T συσχετίσθηκαν αρνητικά σημαντικά με τον HRVindex (R -0,278, p-0,048) και οι τιμές της PANSS-P συσχετίσθηκαν σημαντικά αρνητικά με τον HRV index (R -0.291, p=0.039) και θετικά σημαντικά με τις τιμές του SDNNI<50 (R 0,301, 9=0,032). Όλες οι υποκλίμακες της PANSS (T, P, N, G) συσχετίσθηκαν σημαντικά θετικά με τη χρήση κλοζαπίνης. Συγκρίσεις μεταξύ της χρήσης των διαφορετικών φαρμακευτικών σκευασμάτων παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανευρέθη μεταξύ της φαρμακευτικής αγωγής και της ηλικίας, με τους ασθενείς υπό κλοζαπίνη να παρουσιάζουν μικρότερη μέση ηλικία έναντι των ασθενών που λάμβαναν ολανζαπίνη ή ρισπεριδόνη (32±7 έναντι 35±8 και 42±7 αντίστοιχα, με p=0.001 και p<0.05 αντίστοιχα). Σημαντικές συσχετίσεις έγιναν και με τις τιμές της PANSS, με τους ασθενείς υπό κλοζαπίνη να παρουσιάζουν περισσότερο αυξημένες τιμές, με διάμεση τιμή PANSS-T 48 (43-52), έναντι της ολανζαπίνης με διάμεση τιμή 43 (41-45) και της ρισπεριδόνης με διάμεση τιμή 42 (39-47) (p=0,014). Η PANSS-P είχε διάμεσες τιμές 8 (7,9), 7 (7,7) και 7 (7,8) αντίστοιχα (p=0,01), η PANSS-N 21 (18, 22), 18 (17, 20) και 17 (16-22) αντίστοιχα, με p=0,038, PANSS-G 20 (17-20), 18 (16-19) και 18 (16-19) αντίστοιχα (p=0,035).

Στο σύνολο των ασθενών, όλοι (100%) εμφάνιζαν μειωμένο τον HRVindex, 65% μειωμένο SDNNI, 42% μειωμένο RMSSD και 42% είχαν τιμές QTcmax>500msec. Οι ασθενείς υπό κλοζαπίνη εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικά χειρότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν ρισπεριδόνη ή ολανζαπίνη και διέφεραν στους ακόλουθους δείκτες:

1. SDNNI, με την κλοζαπίνη να παρουσιάζει περισσότερο επιβαρυμένες τιμές. Αναλυτικά, μέση τιμή 30ms (±20), την ολανζαπίνη 55ms (±20) και ρισπεριδόνη 58ms (±24). (p=0.001)

2. Στον δείκτη SDNNI<50msec (p<0.001), με το 92% των ασθενών υπό κλοζαπίνη, 31% των ασθενών υπό ολανζαπίνη και 50% των ασθενών υπό ρισπεριδόνη να παρουσιάζουν τιμές SDNNI<50ms (p<0,001).

3. Στον δείκτη HRVindex, με τους ασθενείς υπό κλοζαπίνη να παρουσιάζουν μέση τιμή 22 (±6), τους ασθενείς υπό ολανζαπίνη 33 (±14) και τους ασθενείς υπό ρισπεριδόνη 33 (±6). (p=0.001).

4 .Στις τιμές του RMSSD, με τους ασθενείς υπό κλοζαπίνη να παρουσιάζουν διάμεση τιμή 18 (10,25), τους ασθενείς υπό ολανζαπίνη 30 (17,36) και τους ασθενείς υπό ρισπεριδόνη 34 (22,51), με p=0.019.

Τάση στατιστικής σημαντικότητας παρουσιάσθηκε για τις τιμές του pNN50, με τους ασθενείς υπό κλοζαπίνη να παρουσιάζουν διάμεση τιμή 4 (1,8), υπό ολανζαπίνη 11 (3,14) και υπό ρισπεριδόνη 15 (5,28), με p=0,053, μη στατιστικά σημαντικό.

4.4 ΑΠΟΤΕΛΕΙΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΥΓΚΡΙΣΗ 27 ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΡΩΤΟΥ ΨΥΧΩΣΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΤΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ 40 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΥΠΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ 3 ΜΕ 5 ΧΡΟΝΙΑ (ΧΡΟΝΙΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ) ΣΤΑΘΜΙΣΜΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΦΥΛΟ

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα αποτελέσματα από την σύγκριση των 2 αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Η ομάδα των ασθενών με χρόνια νόσο λάμβανε συχνότερα κλοζαπίνη ή ολανζαπίνη ενώ η ομάδα των ασθενών με ΠΨΕ λάμβανε συχνότερα ρισπεριδόνη (p <0.001). Οι χρόνιοι ασθενείς παρουσιάζουν μείωση των τιμών σε όλους τους κλάδους της PANSS σε σχέση με ασθενείς ΠΨΕ πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (PANSS T 45 (41, 49) vs 80 (74, 85), ..p<0.001, PANSS P 7 (7, 9) vs 30 (28, 32), p<0.001, PANSS N 19 (17, 22) vs 22 (20, 26), p<0.001, PANSS G 18 (17, 22) vs 26 (24, 28), p<0.001), με τη μείωση να παρουσιάζεται και στην εκτίμηση μετά από 1 χρόνο υπό φαρμακευτική αγωγή, χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Οι τιμές μέσου QTc ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τους ασθενείς με ΠΨΕ άνευ θεραπείας (415±17ms vs 402±17ms, p=0.005), αλλά η σημαντικότητα χανόταν σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΠΨΕ που λάμβαναν αντιψυχωτική θεραπεία για 1 χρόνο. Ο HRVindex ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς

που λάμβαναν 3-5 έτη αντιψυχωτική θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν επί 1 έτος αντιψυχωτική (27.3±10.9 vs 34.1±13.2 , p=0.026).

Ο χρόνος επιβράδυνσης της μιτροειδούς βαλβίδας βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μειωμένος στους χρόνιους ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς ΠΨΕ 1 χρόνο υπό θεραπεία (147±44 vs 182±57, p<0.009), με την στατιστική σημαντικότητα να μην ακολουθεί τους ασθενείς ΠΨΕ άνευ φαρμακευτικής αγωγής. Ο χρόνος παλινδρόμησης της τριγλώχινας βαλβίδας παρουσιάζεται αυξημένος στους χρόνιους ασθενείς σε σύγκριση με τους ασθενείς ΠΨΕ πριν και 1 χρόνο υπό αγωγή, με σταδιακή σημαντικότητα για τους ασθενείς 1 χρόνο υπό αγωγή (2.18±0.31m/s vs 1.98±0.47m/s, p<0.069, 2.18±0.31m/s vs 1.87±0.55m/s, p<0.014).΄Ο χρόνος επιτάχυνσης της πνευμονικής αρτηρίας ήταν χαμηλότερος και το κλάσμα εξώθησης της ΑΚ μεγαλύτερο στους χρόνιους ασθενείς σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΠΨΕ και στις 2 φάσεις (πριν και 1 χρόνο μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής αγωγής) (p<0.05 για όλες τις συγκρίσεις). Ο GLS ήταν χαμηλότερος (δηλαδή καλύτερος) στην ομάδα των χρονίων ασθενών σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΠΨΕ πριν την θεραπεία (-19.0±2.9 vs -16.9±2.2, p=0.004). Η στατιστική σημαντικότητα χανόταν στη σύγκριση με τους ασθενείς με ΠΨΕ που βρίσκονταν υπό θεραπεία επί 1 χρόνο (p=0.0289).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας φαίνεται ότι ασθενείς με ΠΨΕ χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και χωρίς να έχουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως προέκυψε από τον εκτενή βιοχημικό έλεγχο στον οποίο υποβλήθηκαν την ημέρα της καρδιολογικής τους εκτίμησης, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών και πιθανώς αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, όπως προκύπτει από τις παθολογικές τιμές της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (HRV) και του διαστήματος QTc. Στην αρχική εκτίμηση των ασθενών με ΠΨΕ, αν και κανένας εκ των ασθενών δεν είχε μέση τιμή QTc>500 msec, σημαντικός αριθμός των ασθενών (35%) είχε μέγιστη τιμή QTc>500msec στο holter 24ώρου. Το εύρημα αυτό σημαίνει ότι η υποομάδα αυτή των ασθενών έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών που κυμαίνεται στη διάρκεια του 24ώρου και επομένως το συμβατικό ΗΚΓ δεν μπορεί αξιόπιστα να αποκλείσει τον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου. Ακόμη πιο

σημαντικό είναι το γεγονός ότι κανένας από τους συμμετέχοντες στη μελέτη ασθενείς δεν είχε λάβει αντιψυχωτική θεραπεία (antipsychotic-naïve) και παραταύτα βρέθηκαν τιμές του διαστήματος QTc που δείχνουν παράτασή του σε κάποιες στιγμές του 24ώρου. Η ίδια η πάθηση επομένως μπορεί να σχετίζεται με καθυστερημένη εκπόλωση και επαναπόλωση του μυοκαρδίου και επομένως οι ασθενείς με ψύχωση να είναι ευάλωτοι στην εμφάνιση αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου ανεξάρτητα από τη λήψη αντιψυχωτικής αγωγής ή τρόπου ζωής που αυξάνουν τον κίνδυνο. Στην επανεκτίμηση υποομάδας των ασθενών 1 χρόνο μετά και ενώ βρίσκονταν υπό αντιψυχωτική αγωγή, οι μέγιστες τιμές του διαστήματος QTc είχαν αυξηθεί στατιστικά σημαντικά. Στην ομάδα των 52 ασθενών που βρίσκονταν υπό αντιψυχωτική αγωγή για 3 ως 5 χρόνια, το 42% εμφάνισε μέγιστες τιμές QTc>500msec χωρίς να παρατηρείται κάποια διαφορά ως προς το αντιψυχωτικό που λάμβαναν.

Παθολογικές τιμές των δεικτών μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (δείκτες HRV) ανευρέθηκαν σε σημαντικό αριθμό των ασθενών του δείγματος κατά την αρχική εκτίμηση. Τιμές SDNNI<50 msec, HRVindex<60 και RMSSD<20 msec βρέθηκαν στο 44%, 96% και 30% των συμμετεχόντων αντίστοιχα, καταδεικνύοντας επηρεασμένη δραστηριότητα του ΑΝΣ, μειωμένη δραστηριότητα του ΠΝΣ και πιθανώς αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ. Στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν επί 3-5 έτη αντιψυχωτική αγωγή, όλοι οι συμμετέχοντες (100%) είχαν μειωμένη HRV , 65% μειωμένο SDNNI, 42% μειωμένο RMSSD και 17% μειωμένο το GLS, εύρημα συμβατό με υποκλινική συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Οι ασθενείς σε κλοζαπίνη είχαν χειρότερους δείκτες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη ενώ οι ασθενείς που λάμβαναν ρισπεριδόνη έτειναν να έχουν χειρότερο τον δείκτη GLS. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων, όπως εκτιμήθηκε με τις υποκλίμακες της PANSS, PANSS-T και PANSS-G, συσχετίστηκε με τους παθολογικούς δείκτες της HRV, επισημαίνοντας μια πιθανή ευθεία σχέση της έντασης των συμπτωμάτων και του κινδύνου αρρυθμίας στους ασθενείς ΠΨΕ. Παρομοίως, οι τιμές της κλίμακας PANSS-T στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν αντιψυχωτική αγωγή για 3-5 έτη συσχετίζονταν με χειρότερο HRVindex και οι τιμές της PANSS-P με χειρότερο HRV index και μειωμένο SDNNI, εύρημα ενδεικτικό της συσχέτισης της βαρύτητας της

ψυχοπαθολογίας με την διαταραγμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, αλλά όχι με τους δείκτες της μυοκαρδιακής λειτουργίας.

Σε μελέτη που διεξήγαγε ο Sweeting et al (2013) σε νεκροτομικά ευρήματα από άτομα με ιστορικό σχιζοφρένειας, η συχνότερη αιτία θανάτου ήταν καρδιαγγειακά συμβάντα (23%) ενώ στο 11% των περιπτώσεων ο θάνατος αποδόθηκε σε καρδιακή αρρυθμία. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα της μελέτης του Ifteni et al (2014) σύμφωνα με τα πορίσματα της οποίας το 62.8% των θανάτων ασθενών με σχιζοφρένεια ήταν καρδιαγγειακής αιτιολογίας ενώ το 11.8% κατηγοριοποιήθηκαν ως ανεξήγητοι αιφνίδιοι θάνατοι. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στη Δανία από τον Risgaard et al (2015), η επίπτωση αιφνίδιου θανάτου καρδιακής αιτιολογίας ήταν 14.8 για 100.000 άτομα/έτος για άτομα με ψυχικές διαταραχές σε σύγκριση με 3.8 ανά 100.000 άτομα/έτος στο γενικό πληθυσμό.

Ο Reily et al (2000) αναφέρουν σε δείγμα 495 νοσηλευόμενων ασθενών που λάμβαναν αντιψυχωτική θεραπεία ότι το 8% εμφάνιζε παράταση του διαστήματος Qtc>456ms, με την μεγαλύτερη ηλικία και τις υψηλές δόσεις να αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες της παράτασης του QTc. Σε μελέτη που περιέλαβε 1017 ασθενείς με σχιζοφρένεια, η επίπτωση της παράτασης του διαστήματος QTc ήταν 2.5% και συσχετιζόταν με τις υψηλότερες χορηγούμενες δόσεις των αντιψυχωτικών. Η παράταση του QTc ήταν περισσότερο συχνή στους άνδρες, πιθανώς επειδή οι άνδρες ασθενείς λάμβαναν υψηλότερες δόσεις αντιψυχωτικών (Ozeki et al, 2010). Αν και τα αντιψυχωτικά προκαλούν την παράταση του QTc αναστέλλοντας τον υπότυπο I_k διαύλων καλίου (delayed rectifier potassium channel) (Mitcheson et al, 2000), είναι επιβεβαιωμένο ότι στον κίνδυνο παράτασης του QTc, στην πρόκληση συστροφής των αιχμών (TdP) και τον αιφνίδιο θάνατο καρδιακής αιτιολογίας παίζουν σημαντικό ρόλο ατομικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες (Wenzel-Seifert et al, 2011). Αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση TdP υπάρχει όταν υπάρχει παράταση του QTc>500ms και αν ένα φάρμακο προκαλεί ταχεία αύξηση του QTc>60ms που μπορεί να οδηγήσουν σε διασπορά του χρόνου αποκατάστασης από την φάση διέγερσης του μυοκαρδιακού κυττάρου (Schwartz & Woosley, 2015). Σε πρόσφατη μελέτη του Zhai et al (2017) αναφέρεται από τους ερευνητές ότι σε ομάδα 393 ασθενών με ΠΨΕ που λάμβαναν κυρίως άτυπα αντιψυχωτικά (92% των συμμετεχόντων στη μελέτη) ότι παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του QTc μετά από μικρή περίοδο (2-4 εβδομάδες) αντιψυχωτικής θεραπείας. Ηλικία άνω

των 40 ετών και η μονοθεραπεία αύξαιναν το ενδεχόμενο παράτασης του QTc σύμφωνα με τους ερευνητές. Λίγες μόνο μελέτες εκτίμησαν τη σχέση της ψύχωσης με την παράταση του διαστήματος QTc σε ασθενείς που δε λάμβαναν αντιψυχωτική θεραπεία. Σε μία μόνο μελέτη, σε ασθενείς με ΠΨΕ, που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, οι Jindal et al (2009) βρήκαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση της μεταβλητότητας του διαστήματος QT (QTV) και μειωμένη μεταβλητότητα του διαστήματος RR (RRV). Το QTV αντικατοπτρίζει τις διακυμάνσεις χτύπο προς χτύπο κατά το χρόνο αποκατάστασης του μυοκαρδίου. Ευρύτερες διακυμάνσεις κατ' αυτήν την περίοδο πιθανώς να προδιαθέτουν σε εμφάνιση αρρυθμιών επανεισόδου και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Μειωμένη RRV, δείκτης παρασυμπαθητικής δραστηριότητας, μπορεί να προδιαθέτει σε θανατηφόρες αρρυθμίες, επίσης.

Οι Cacciotti-Saija et al (2018) εκτίμησαν τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας σε δείγμα 48 ασθενών με πρόσφατη εκδήλωση ψύχωσης (early psychosis patients) που λάμβαναν είτε αντιψυχωτικό με αντιχοληνεργική δράση είτε αντιψυχωτικό χωρίς αντιχοληνεργική δράση και βρήκαν μειωμένη HRV σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου αλλά καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων.

Αν και ο μηχανισμός που ευθύνεται για τη μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού συστήματος παραμένει άγνωστος, μετωπιοκροταφικές εγκεφαλικές δομές που πιθανώς εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, φαίνεται να σχετίζονται με τον έλεγχο του ΑΝΣ στην καρδιά. Σύμφωνα με όσα υποστηρίζουν οι ερευνητές, η αμυγδαλή και ο μέσος προμετωπιαίος φλοιός (mPFC) εμπλέκονται τόσο στην αντίληψη της απειλής και της ασφάλειας όσο και στην μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας. Η τελευταία (HRV) εκφράζει το βαθμό στον οποίο ο μέσος προμετωπιαίος φλοιός (mPFC) συνδέεται λειτουργικά με τους πυρήνες του στελέχους που ρυθμίζουν άμεσα την καρδιά. (Thayer et al, 2012).

Ο Clamor et al (2019) συνέκριναν HRV και καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια υπό αντιψυχωτική αγωγή, σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ψύχωσης (persons at clinical high-risk for psychosis -CHR), ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές και υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν μειωμένη HRV (μειωμένο το τμήμα υψηλής συχνότητας, High Frequency-HF domain) της HRV και

μειωμένο RMSSD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και αυξημένη καρδιακή συχνότητα. Τα ευρήματα δεν συσχετίζονταν με την ηλικία των ασθενών ή τα χρόνια νόσησης αλλά συσχετίζονταν θετικά με την θετική και τη γενική υποκλίμακα της κλίμακας PANSS. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων CHR και της ομάδας ελέγχου. Συσχετίσεις φάνηκαν μεταξύ των αντιψυχωτικών φαρμάκων, του καρδιακού ρυθμού και του HF HRV.

Στην μετανάλυση του Alvarez et al (2016) παρατηρήθηκε μειωμένη HRV σε όλες τις ψυχικές διαταραχές, ακόμη και σε ασθενείς που δε λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή κατά το χρονικό διάστημα της ένταξης τους στη μελέτη.

Σύμφωνα με τους ερευνητές, η δυσλειτουργία του ΑΝΣ αποτελεί σημαντικό μηχανισμό που ευθύνεται για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς αυτοί. Κάποια αντιψυχωτικά, ιδιαίτερα η κλοζαπίνη, μπορεί να συμβάλλουν άμεσα στη μείωση της HRV, καταλαμβάνοντας αδρενεργικούς και χολινεργικούς υποδοχείς στην καρδιά και τα αγγεία και έμμεσα καταλαμβάνοντας βαροϋποδοχείς, συμβάλλοντας στην πρόκληση μεταβολικού συνδρόμου.

Στην παρούσα μελέτη, η επί 1 έτος λαμβανόμενη αντιψυχωτική θεραπεία δεν επέφερε μεταβολές στους δείκτες της HRV που σχετίζονται με τη δραστηριότητα του ΣΝΣ. Οι ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια αντιψυχωτική αγωγή εμφάνιζαν όλοι μειωμένο τον δείκτη HRV, 65% τον δείκτη SDNNI και 42% τον δείκτη RMSSD, με τους ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία με κλοζαπίνη να εμφανίζουν σημαντικά χειρότερους τους ανωτέρω δείκτες σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν άλλα αντιψυχωτικά. Σε έρευνα του Hattori et al (2018) οι ερευνητές βρίσκουν σημαντική στατιστικά συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης δραστηριότητας του ΠΝΣ και αυξημένης θνησιμότητας. Σε προοπτική μελέτη που διεξήγαγαν, παρακολούθησαν μια ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια επί 10ετία και βρήκαν ότι χαμηλότερες τιμές στο τμήμα HF της HRV, το οποίο αντικατοπτρίζει τη δραστηριότητα του ΠΝΣ, σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα στη 10ετία. Στην παρούσα μελέτη, ο δείκτης pNN50 (που σχετίζεται με παρασυμπαθητική δραστηριότητα) βρισκόταν εντός φυσιολογικών ορίων τιμών στην πλειονότητα των ασθενών και υπήρχε τάση βελτίωσης των τιμών στην εκτίμηση 1 χρόνο μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας. Ενδεχομένως να είναι διαφορετική η επίδραση του κάθε αντιψυχωτικού

στους δείκτες της HRV και αυτό να εξαρτάται και από την αντιχολινεργική δράση του κάθε αντιψυχωτικού (Stogios et al, 2021).

Πέρα από τον κίνδυνο αρρυθμίας, στην παρούσα μελέτη βρήκαμε σε ομάδα 88 νέων ασθενών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου οι οποίοι δεν είχαν λάβει αντιψυχωτική αγωγή, ότι σε σημαντικό ποσοστό (14%) είχαν παθολογικές τιμές GLS (> -16%), εύρημα συμβατό με υποκλινική συστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Οι τιμές του GLS δεν συσχετίζονταν με τους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (HRV indices) ούτε με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων των ασθενών. Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι η χορήγηση αντιψυχωτικής αγωγής επέδρασε ευνοικά και βελτίωσε τις τιμές του GLS. Στην ομάδα των χρονίων ασθενών βρήκαμε ότι 1 στους 6 (17%) εμφάνιζε μειωμένο GLS, με κυρίως εμπλεκόμενο αντιψυχωτικό τη ρισπεριδόνη. Τα ευρήματα αυτά τονίζουν την ανάγκη για εξαστομίκευση της θεραπείας και για επισταμένο καρδιολογικό έλεγχο πριν από την έναρξη οποιασδήποτε αντιψυχωτικής αγωγής μιας και ορισμένα τουλάχιστον αντιψυχωτικά (κλοζαπίνη) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μυοκαρδιοπάθειας. Επιπλέον, η επίπτωση της σχιζοφρένειας στην καρδιακή λειτουργία φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την δυσλειτουργία του ΑΝΣ και ενδεχομένως ακολουθεί άλλες παθοφυσιολογικές οδούς.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη του Andor et al (2019) σε 64 ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας. Εκτιμήθηκε το εάν το χρονικό διάστημα που διέρρευσε από την έναρξη της νόσου μέχρι την έναρξη θεραπείας με μακράς δράσης ενέσιμα αντιψυχωτικά (Long-Acting Injectables-LAIs) στους ασθενείς, η διάρκεια της θεραπείας και το χορηγούμενο αντιψυχωτικό, επέδρασαν και με ποιον τρόπο στην καρδιακή λειτουργία. Η συνεχής αντιψυχωτική θεραπεία φαίνεται να επιδρά θετικά στην καρδιακή λειτουργία, ενώ η μειωμένη συσταλτικότητά του κατά την περίοδο προ θεραπείας με LAI αποδίδεται σε αρρυθμίες προκαλούμενες από την επίδραση του ΣΝΣ και σε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων.

Ο Korkmaz et al (2016) βρήκε σε ομάδα 40 ασθενών με σχιζοφρένεια στατιστικά σημαντικά μειωμένο κλάσμα εξώθησης ΑΚ σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου,ενδεικτική με μειωμένης συστολικής λειτουργίας. Επιπλέον βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον IVRT (isovolemic relaxation time) και στον λόγο E/A (λόγος της ταχύτητας πλήρωσης των κοιλιών-ventricular filling velocities

ratio) στην ίδια ομάδα, στο 45% των ασθενών σε σύγκριση με μόλις 2.5% στην ομάδα ελέγχου, ευρήματα ενδεικτικά διαστολικής δυσλειτουργίας. Ο Chow et al (2014) βρήκαν σε ομάδα 100 ασθενών με σχιζοφρένεια υπό αγωγή με κλοζαπίνη και 320 ασθενών υπό αγωγή με άλλα αντιψυχωτικά, παθολογική καρδιακή λειτουργία, όπως εκτιμήθηκε με τους δείκτες LVEF και GLS σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, παθολογική λειτουργία πλέον εξεσημασμένη στους ασθενείς που λάμβαναν κλοζαπίνη.

Χαμηλότερος λόγος E/A σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε στη μελέτη του Unsal et al (2013) που περιέλαβε 116 ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια. 2 πρόσφατες ανασκοπήσεις (Faggiano et al, 2025; Spyra et al, 2025) αναφέρουν συσχετίσεις μεταξύ χρόνιας σχιζοφρένειας και παθολογικού GLS συνηγορούν υπέρ των ευρημάτων της παρούσας μελέτης. Ο Pillinger et al (2019) βρήκαν σε δείγμαr 14 ασθενών με σχιζοφρένεια που λάμβαναν αντιψυχωτική αγωγή μικρότερη μάζα της ΑΚ (LV mass), μικρότερο τελοδιαστολικό όγκο ΑΚ και ΔΚ (left and right ventricular enddiastolic volume) και μικρότερο όγκο παλμού στην ΑΚ και ΔΚ σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου.

Σε άλλη μελέτη από την ίδια ερευνητική ομάδα (Osimo et al, 2020), μελέτη στην οποία συμμετείχαν 40 ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι συγγραφείς αναφέρουν αύξηση στη συγκεντρικότητα (concentricity) και το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε σύγκριση με άτομα της ίδιας ηλικίας, φύλου και εθνικότητας. Η αύξηση της συγκεντρικότητας συμβαίνει όταν ο λόγος μάζας προς όγκο των κοιλιών αυξάνει, διαδικασία που αποτελεί απάντηση σε νοσογόνα ερεθίσματα και οδηγεί σε δομικές αλλαγές του μυοκαρδίου. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι, επί απουσίας υπέρτασης, δομικές αλλαγές του μυοκαρδίου, remodeling, μπορεί να οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες που προδιαθέτουν τόσο στη σχιζοφρένεια όσο και σε δομικές αλλαγές του μυοκαρδίου άμεσα ή έμμεσα, διαμέσου φλεγμονωδών διεργασιών. Ο TGF-β, μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη, που βρίσκεται αυξημένη σε πολλές μελέτες ασθενών με ΠΨΕ, διαθέτει επίσης ιδιότητες που ευνοούν την ίνωση του μυοκαρδίου (cardiacpro-fibroticproperties) in vivo.

Σε σύγκριση ασθενών ΠΨΕ πριν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής και 1 χρόνο υπό φαρμακευτική με ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή για 3 με 5 χρόνια, οι χρόνιοι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση του συνόλου της

ψυχοπαθολογίας, σε επίπεδα των ασθενών ΠΨΕ στην επανεκτίμηση, και σημαντική αύξηση στις τιμές του μέσοθ QTc, παραμένοντας εντός φυσιολογικών επιπέδων (p=0.00). Από τους δείκτες της HRV βρέθηκαν μειωμένη η τιμή του HRVindex (p=0.026) και η τιμή του SDNNI, με τάση για στατιστική σημαντικότητα (p=0.085) Με βάση αυτά, τα αποτελέσματα δεν θα μπορούσαν αποδοθούν σε επίταση της ψυχοπαθολογίας. Θα μπορούσαν να σχετίζεται με υψηλότερες δόσεις αντιψυχωτικής αγωγής, αν και στην παρούσα μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν οι δόσεις των αντιψυχωτικών, η χρήση σε μεγαλύτερο ποσοστό κλοζαπίνης στον πληθυσμό των χρόνιων ασθενών, με μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης των ασθενών στην φαρμακευτική αγωγή. Σε κάθε περίπτωση φαίνεται πως ασθενείς που φέρουν την διάγνωση της σχιζοφρένειας για μεγαλύτερο διάστημα, υπό θεραπευτική αγωγή για μεγαλύτερο διάστημα, παρότι σταθεροποιημένοι, παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αρρυθμίες. Από τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο οι χρόνιοι ασθενείς παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική μείωση του χρόνου επιβράδυνσης της μιτροειδούς βαλβίδας (p=0.009) και αύξησης του TRV (p=0.014) σε σχέση με τους ασθενείς ΠΨΕ στην επανεκτίμηση στον 1 χρόνο. Παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική αύξηση του LVEF σε σχέση με τους ασθενείς ΠΨΕ πριν την έναρξη της αντιψυχωτικής αγωγής, καθώς και 1 έτος μετά, με οριακή στατιστική σημαντικότητα. Οριακά σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάζουν στους δείκτες TVSV, με αύξηση στους χρόνιους σε σχέση με τους ΠΨΕ στην επανεκτίμηση (p=0.044) και στο χρόνο επιτάχυνσης πνευμονικής βαλβίδας, με μείωση του χρόνου στους χρόνιους σε σχέση με ΠΨΕ, στην έναρξη και στην επανεκτίμηση (p=0.036 και p=0.049). Παρά τις αλλαγές που παρουσιάσθηκαν σε αυτούς τους δείκτες, όλοι παρέμεναν σε φυσιολογικά επίπεδα. Τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να είναι συμβατά με υποκλινικές βλάβες του μυοκαρδίου, με αυξημένη ίνωση και επηρεασμένη συσταλτικότητα, ακόμα ασυμπτωματικές. Επίσης οι επηρεασμένες τιμές της πνευμονικής και τριγλώχινας βαλβίδας θα μπορούσαν να σχετίζονται με υποκλινικές βλάβες στον πνεύμονα, που οδηγούν σε αυξημένες πιέσεις. Σε μετανάλυση οι Suzuki et al (2016) συσχέτισαν την σχιζοφρένεια και την χρήση αντιψυχωτικής αγωγής με πνευμονικές εμβολές και επηρεασμένες πνευμονικές πιέσεις. Ωστόσο στην παρούσα μελέτη κανένας ασθενής δεν είχε, ούτε παρουσίασε κατά την διάρκεια της, γνωστό αναπνευστικό πρόβλημα, καθώς επίσης δεν υπάρχουν δεδομένα από απεικόνιση αιμάτωσης. Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα έρχονται τα αποτελέσματα από το GLS, όπου οι χρόνιοι ασθενείς φαίνεται να παρουσιάζουν βελτιωμένες τιμές σε σχέση με τους ΠΨΕ στην

επανεκτίμηση, με p=0.004. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντιπαράθεση με τα αποτελέσματα από την βιβλιογραφία, ιδιαίτερα σχετικά με την κλοζαπίνη, η οποία έχει συσχετισθεί με χειρότερα αποτελέσματα. Στην παρούσα μελέτη χρόνιοι ασθενείς, που έπαιρναν κλοζαπίνη σε μεγαλύτερο ποσοστό, παρουσίαζαν βελτιωμένες τιμές GLS ενδεικτικές καρδιοπροστατευτικής δράσης. Τέλος βρέθηκε αύξηση της αιμοσφαρίνης στους χρόνιους σε σχέση με τους ΠΨΕ στην επανεκτίμηση, με οριακή σημαντικότητα (p=0.027), με τις τιμές σε όλες τις ομάδες εντός φυσιολογικού. Η αύξηση αυτή θα μπορούσε να οφείλεται σε επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία, με τον οργανισμό να προσπαθεί να αντιρροπίσει την δυσχέρεια στην αναπνευστική ανταλλαγή λόγω αυξημένων πνευμονικών πιέσεων και ινώσεων λόγω θρομβοεμβολικών συμβάντων, με αύξηση της αιμοσφαιρίνης και αύξηση της δυνατότητας δέσμευσης του οξυγόνου. Ωστόσο τέτοια μονοπάτια δεν μελετήθηκαν στην παρούσα μελέτη και πιο στοχευμένη έρευνα θα ήταν σκόπιμη. Επίσης αν και τα αντιψυχωτικά δεν σχετίζονται με αύξηση της αιμοσφαιρίνης, πρόσφατη μελέτη των Platanic et al που μελέτησε την δεσμευτική ικανότητα αντιψυχωτικών με την αιμοσφαιρίνη, βρήκε ισχυρή σύνδεση της κλοζαπίνης με την αιμοσφαιρίνη, η οποία είχε σταθεροποιητικό, προστατευτικό ρόλο, συμβατά με τα αποτελέσματα μας, με τους χρόνιους να λαμβάνουν σε μεγαλύτερο ποσοστό κλοζαπίνη, η οποία θα μπορούσε να παίζει κάποιο ρόλο.

6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το δείγμα της παρούσας μελέτης 1 χρόνο μετά την έναρξη αντιψυχωτικής θεραπείας είναι αρκετά μικρό. Πολλοί από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη προέρχονταν από άλλες περιοχές της και δεν ήταν εύκολο να προσέλθουν στον προγραμματισμένη επανεκτίμηση 1 χρόνο μετά. Μακροχρόνιες μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών είναι αναγκαίες για την επικύρωση των ευρημάτων μας καθώς και για την αξιολόγηση της επίδρασης των επιμέρους αντιψυχωτικών στην καρδιακή λειτουργία.

Μεταβολικές και φλεγμονώδεις παράμετροι δεν μετρήθηκαν στο δείγμα της μελέτης αυτής και η πιθανή εμπλοκή τους στα ευρήματα της δεν μπορεί να ληφθεί υπόψιν. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφερθεί σε υποκλινικές μεταβολικές και

φλεγμονώδεις διαταραχές σε ασθενείς με ΠΨΕ (Petrikis et al, 2015; Petrikis et al 2022). Τέλος δεν διερευνήθηκαν οι συνήθειες ζωής των ασθενών, συγκεκριμένα η άσκηση και οι καπνιστικές συνήθειες

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ομάδα άνευ θεραπείας ασθενών με ΠΨΕ χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και διαταραχές των θυρεοειδικών ορμονών, ένα σημαντικό ποσοστό είχε παθολογική λειτουργία του ΑΝΣ και υποκλινική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία της ΑΚ που θα μπορούσε να αποδοθεί στην παθοφυσιολογία της νόσου καθεαυτής. Η βαρύτητα των ψυχωτικών συμπτωμάτων συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το βαθμό δυσλειτουργίας του ΑΝΣ, βαθμός που θα μπορούσε να αποτελέσει βιοδείκτη αυξημένου κινδύνου για αρρυθμίες. Η αντιψυχωτική θεραπεία βελτίωσε το φορτίο (strain) της ΑΚ χωρίς να έχει όμως κάποια επίδραση στους δείκτες της λειτουργίας του ΑΝΣ (στην μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, που παρέμεινε στα ίδια χαμηλά επίπεδα με τα ευρήματα προ της θεραπείας), αλλά είχε αρνητική επίδραση στις μέγιστες τιμές του QTc που εμφάνισαν περαιτέρω αύξηση. Στην ομάδα των ασθενών που βρίσκονταν υπό αντιψυχωτική αγωγή για 3 ως 5 χρόνια, το 42% εμφάνισε μέγιστες τιμές QTc>500msec, όλοι (100%) είχαν μειωμένη HRV. Οι ασθενείς σε κλοζαπίνη είχαν χειρότερους δείκτες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη ενώ οι ασθενείς που λάμβαναν ρισπεριδόνη έτειναν να έχουν χειρότερο τον δείκτη GLS. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες ώστε να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα της παρούσας και να καθιερώσουν την μακροπρόθεσμη προγνωστική σημασία των ευρημάτων μας. Είναι όμως προφανής με τα μέχρι στιγμής δεδομένα η αναγκαιότητα τα άτομα με ΠΨΕ να υποβάλλονται σε εκτενή καρδιολογικό έλεγχο πριν και κατά διαστήματα μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής αγωγής. Ένας τέτοιος έλεγχος θα μπορούσε να έχει ευνοϊκή επίδραση στη ζωή τους δεδομένης της ευαλωτότητας των ατόμων αυτών στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων. Θα μπορούσε επίσης να συμβάλει στην εξατομίκευση των χορηγούμενων φαρμακευτικών θεραπειών, που φαίνεται να επιδρούν δυσμενώς στον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alvares GA, Daniel S, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis.
2. J Psychiatry Neurosci 2016, 41 (2): 89-104, doi: https://doi.org/10.1503/jpn.140217
3. Andor M, Dehelean L, Romosan AM, Buda V, Radu G, Caruntu F, et al. A novel approach to cardiovascular disturbances in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with long-acting injectable medication. Neuropsychiatr Dis Treat 2019, 25(15):349-355, doi: 10.2147/NDT.S186892
4. Aymerich C, Pedruzo B, Pacho M, Laborda M, Herrero J, Pillinger T, et al. Prolactin and morning cortisol concentrations in antipsychotic naïve first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2024, 168:10714, doi: 10.1016/j.psyneuen.2024.107143
5. Ardizzone TD, Bradley RJ, Freedman AM, Dwyer DS. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine, and structural analogs of clozapine. Brain Res 2001, 92: 82-90, doi: 10.1016/s0006-8993(01)03026-8
6. Azoulay Ch. Approche psychopathologique et clinique de la schizophrenie In: Chabert Ch. (Sous la direction de) Traite de psychopathologie de l' adulte. Les psychoses Dunod, Paris, 2010, pp 237-307.
7. Baicy K, London ED, Monterosso J, Wong ML, Delibasi T, Sharma A, Licinio J. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007, 104(46):18276-9, doi: 10.1073/pnas.0706481104.
8. Bailey MS, Curtis AB. The effects of hormones on arrhythmias in women. Curr Womens Health Rep 2002, 2(2):83-8. PMID: 12116606.

9. Balõtšev 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 2019, 13(1):101-109, doi: 10.1111/eip.12457.
10. Bartoli F, Lax A, Crocamo C, Clerici M, Carrà. Plasma adiponectin levels in schizophrenia and role of second-Generation antipsychotics: A meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2015, 56: 179-189, doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.03.012
11. Bhattacharyya S, Munshi NV. Development of the Cardiac Conduction System. Cold Spring Harb Perspect Biol 2020, 12 (12):a037408, doi: 10.1101/cshperspect.a037408
12. Baulier EE, Robel P, Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story. Int Rev Neurobiol 2001, 46: 1-32, doi: 10.1016/s0074-7742(01)46057-0
13. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Tosato S, Ventriglia M, Ferrari C, Bonetto C,et al.; GET UP Group. Immune and metabolic alterations in first episode psychosis (FEP) patients. Brain Behav Immun 2018, 70:315-324, doi: 10.1016/j.bbi.2018.03.013.
14. Baykara S, Yılmaz M, Baykara M. QT dispersion and P wave dispersion in schizophrenia, Psychiatry and Clinical Psychopharmacology 2019, 29:4, 538-543, doi: 10.1080/24750573.2018.1472906
15. Bengtsson J, Olsson E, Igelström H, Persson J, Bodén R. Ambulatory Heart Rate Variability in Schizophrenia or Depression: Impact of Anticholinergic Burden and Other Factors. J Clin Psychopharmacol 2021, 41(2):121-128, doi: 10.1097/JCP.0000000000001356.
16. Berger M, Leicht A, Slatcher A, Kraeuter AK, Ketheesan S, Larkins S, et al. Cortisol Awakening Response and Acute Stress Reactivity in First Nations People. Sci Rep 2017, 7:41760, doi: 10.1038/srep41760
17. Beyazyuz M, Albayak Y, Beyazyuz C, Goka E. Increased serum dehydroepiandrosterone in the first episode but not in subsequent episodes in male patients with schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat2014, 10: 687-693, doi:org/10.2147/NDT.S61406
18. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography

Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. Circ Cardiovasc Imaging 2017, 10(3):e005521, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005521.

19. Bordet C, Garcia P, Salvo F, Touafchia A, Galinier M, Sommet A, Montastruc F. Antipsychotics and risk of QT prolongation: a pharmacovigilance study. Psychopharmacology (Berl). 2023, 240(1):199-202, doi: 10.1007/s00213-022-06293-4
20. Bradley AJ, Dinan TG. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. J Psychopharmacol 2010, 24(4 Suppl):91-118, doi: 10.1177/1359786810385491.
21. Bioque M, García-Portilla MAP, García-Rizo C, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto A, et al. Evolution of metabolic risk factors over a two-year period in a cohort of first episodes of psychosis. Schizophr Res 2018, 193:188-196, doi: 10.1016/j.schres.2017.06.032.
22. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. Clin Psychol Rev 2007, 27(8):959-85, doi: 10.1016/j.cpr.2007.02.005.
23. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Juvanovic L. A retrospectivecohortstudyofdiabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. J Clin Epidemiol 2003, 56:164-170, doi: 10.1016/s0895-4356(02)00588-7
24. Cacciotti-Saija C, Quintana DS, Alvares GA, Hickie IB, Guastella AJ. Reduced heart rate variability in a treatment-seeking early psychosis sample. Psychiatry Res 2018, 269:293-300, doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.068.
25. Cao H, Zhou Y, Li T, Yao C, Yang W, Kong S, et al. The Prevalence, Risk Factors and Clinical Correlates of QTc Prolongation in Chinese Hospitalized Patients With Chronic Schizophrenia. Front Psychiatry 2021, 12:704045, doi: 10.3389/fpsyt.2021.704045.
26. Capuzzi E, Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2017, 77:122-128, doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.003.

27. Carta MG, Bhat KM, Preti A. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? Behav Brain Funct 2012, 8:61, doi: 10.1186/1744-9081-8-61
28. Carvalho AF, Rocha DQ, McIntyre RS, Mesquita LM, Köhler CA, Hyphantis TN, et al. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 2014, 59:28-37, doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.08.002.
29. Cavaleri D, Capogrosso C A, Guzzi P, Bernasconi G, Re M, Misiak B, et al. Blood concentrations of anterior pituitary hormones in drug-naïve people with first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2023, 1-12, doi:org/10.1016/j.psyneuen.2023.106392
30. Chaumette B, Kebir O, Mam-Lam-Fook C, Morvan Y, Bourgin J, Godsil BP, et al. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2016, 63:262-270, doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.007
31. Chen Y, Zhong A. Causal effects of inflammatory cytokines on cardiovascular diseases: Insights from genetic evidence. Heliyon 2024, 10(15):e35447, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35447.
32. Chen PH, Chiang SJ, Hsiao CY, Shen RS, Lin YK, Chung KH, et al. Echocardiographic study of cardiac structure and function in people with bipolar disorder after midlife. J Affect Disord 2022, 296:428-433, doi: 10.1016/j.jad.2021.09.089.
33. Chen PH, Hsiao CY, Chiang SJ, Chung KH, Tsai SY. Association of lipids and inflammatory markers with left ventricular wall thickness in patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2024, 358:12-18, doi: 10.1016/j.jad.2024.05.020.
34. 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 2011, 35(8):1927-32, doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.07.014.
35. Chen VC, Chen CH, Chiu YH, Lin TY, Li FC, Lu ML. Leptin/Adiponectin ratio as a potential biomarker for metabolic syndrome in patients with

schizophrenia. Psychoneuroendocrinology 2018, 92:34-40, doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.021.

36. Chow V, Yeoh T, Ng AC, Pasqualon T, Scott E, Plater J, et al. Asymptomatic left ventricular dysfunction with long-term clozapine treatment for schizophrenia: a multicentre cross-sectional cohort study. Open Heart 2014, 1(1):e000030, doi: 10.1136/openhrt-2013-000030.
37. Ciufolini S, Dazzan P, Kempton MJ, Pariante C, Mondelli V. HPA axis response to social stress is attenuated in schizophrenia but normal in depression: evidence from a mata-analysis of existing studies. Neurosci Biobehav Rev 2014, 47: 359-368,doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.09.004
38. Clamor A, Sundag J, Lincoln TM. Specificity of resting-state heart rate variability in psychosis: A comparison with clinical high risk, anxiety, and healthy controls. Schizophr Res 2019, 206:89-95, doi: 10.1016/j.schres.2018.12.009.
39. Costanzo, L. S. (2009). Physiology (4th ed., p. 127). Saunders.
40. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. Trends Mol Med2011, 17: 97-107, doi: 10.1016/j.molmed.2010.10.010
41. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J.Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. JAMA Psychiatry 2013, 70:931–9. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1394 20
42. de Bartolomeis A, Vellucci L, Barone A, Manchia M, De Luca V, Iasevoli F, et al. 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 2022, 236:108236, doi: 10.1016/j.pharmthera.2022
43. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. Dialogues Clin Neurosci 2018, 20(1):31-40, doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert.
44. De Hert M, van Winkel R, van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia in the course of their llness: a cross-sectional study. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2006, 2:14, doi: 10.1186/1745-0179-2-14

45. De Leon J, Correa C, Ruaño G, Windemuth A, Arranz MJ, Diaz FJ. Exploringgeneticvatiationsthatmaybeassociatedwiththedirecteffectsofsomeanti psychotics on lipidlevels. Schizophr Res 2008, 98: 40-46, doi: 10.1016/j.schres.2007.10.003
46. Del Giorno R, Gabutti S, Troiani C, Stefanelli K, Falciano R, Graziano E, Rochat Negro T, Gabutti L. Association Between HDL Cholesterol and QTc Interval: A Population-Based Epidemiological Study. J Clin Med 2019, 8(10):1527, doi: 10.3390/jcm8101527.
47. DeMarco KR, Clancy CE. Cardiac Na Channels: Structure to Function. Curr Top Membr 2016, 78:287-311, doi: 10.1016/bs.ctm.2016.05.001
48. Dickmann LJ, Patel SK, Rock DA, Wienkers LC,Slatter JG. Effects of interleukin-6 (IL-6) and ananti-IL-6 monoclonal antibody on drug-metabolizing enzymes in human hepatocyte cul-ture. Drug Metab Dispos 2011, 39:1415–1422
49. Du W, Ge MW, Hu FH, Jia YJ, Zhao DY, Cheng YJ, Chen HL. QTc prolongation in patients with schizophrenia taking antipsychotics: Prevalence and risk factors. J Psychopharmacol 2023, 37(10):971-981, doi: 10.1177/02698811231190864.
50. Duz R. Echocardiographic evaluation of myocardial strain in bipolar disorder across different phases: A comparative study with healthy controls. Medicine (Baltimore). 2024, 103(13):e37578, doi: 10.1097/MD.0000000000037578.
51. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol Rev. 2000 Dec;52(4):595-638.
52. Elliott A, Mørk TJ, Højlund M, Christensen T, Jeppesen R, Madsen N, et al. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy. CNS Spectr 2018, 23(4):278-283, doi: 10.1017/S1092852917000402.
53. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. Nat Genet 2004, 36(2):131-7, doi: 10.1038/ng1296.
54. Endomba FT, Tankeu AT, Nkeck JR, Tochie JN. Leptin and psychiatric illnesses: does leptin play a role in antipsychotic-induced weight gain? Lipids Health Dis. 2020, 19(1):22, doi: 10.1186/s12944-020-01203-z

55. Faggiano A, Gherbesi E, Carugo S, Grassi G, Tadic M, Cuspidi C. Myocardial mechanics in schizophrenia and bipolar disorder: A gap to fill. Schizophr Res 2025, 276:243-249, doi: 10.1016/j.schres.2025.01.023.
56. Freud S. Remarques psychanalytiques sur l' autobiographie d' un cas de paranoïa- Dementia paranoids-Le Président Schreber In: Freud S. Cinq psychanalyses, 18ème edition, PUF, Paris, 1993
57. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998 Oct 22;395(6704):763-70. doi: 10.1038/27376.
58. Friess E, Schiffelholz T, Steckler T, Steiger A. Dehydroepiandrosterone neurosteroid. Eur J Clin Invest 2000, 30: 46-50, doi: 10.1046/j.1365-2362.2000.0300s3046.x
59. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Ayora M, Hernández-Álvarez F, Rodríguez-Quiroga A, Recio S, et al. Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophr Bull 2019, 45(4):742-751, doi: 10.1093/schbul/sby125.
60. Fujii K, Ozeki Y, Okayasu H, Takano Y, Shinozaki T, Hori H, et al. QT is longer in drug-free patients with schizophrenia compared with age-matched healthy subjects. PLoS One 2014, 9(6):e98555, doi: 10.1371/journal.pone.0098555.
61. Gaman MA, Epingaec ME, Diaconou CC, Gaman MA. Evaluation of oxidative stress levels in obesity and diabetes by the free oxygen radical test and free oxygen radical defense assays and ciorrelations with anthropometric and laboratory parameters. World J Diabetes 2020, 11:193, doi:10.4239/wjd.v11.i5.193
62. Garner B, Pariante CM, Wood SJ, Velakoulis D, Phillips L, Soulsby B, et al. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. Biol Psychiatry 2005, 58: 417-423, doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.018
63. Garner B, Phassouliotis C, Phillips LJ, Markulev C, Butselaar F, Bendall S, et al. Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis J Psychiatr Res 2011, 45: 249-255,doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.06.008
64. Gerentes M, Lajnef M, Szöke A, Aouizerate B, Berna F, Cléry M, et al. ; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise-Schizophrenia)

Group; Schürhoff F, Pignon B. QT Interval, Antipsychotics and Correlates Among Patients with Schizophrenia: Cross-Sectional Data from the Multicentric Real-World FACE-SZ. Drug Saf 2025, 48(7):739-752, doi: 10.1007/s40264-025-01526-9.

65. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. Am J Psychiatry 2001, 158(11):1774-82, doi: 10.1176/appi.ajp.158.11.1774.
66. Gonçalves P, Araujo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Focus on adipose tissue and molecular mechanisms. Europ Neuropsychopharmacol 2017, 25: 1-16, doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.008
67. Grandi E, Sanguinetti MC, Bartos DC, Bers DM, Chen-Izu Y, Chiamvimonvat N, Colecraft HM, Delisle BP, Heijman J, Navedo MF, Noskov S, Proenza C, Vandenberg JI, Yarov-Yarovoy V. Potassium channels in the heart: structure, function and regulation. J Physiol. 2017, 595(7):2209-2228, doi: 10.1113/JP272864
68. Grant AO. Cardiac ion channels. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009, 2(2):185-94, doi: 10.1161/CIRCEP.108.789081
69. Greenhalgh AM, Gonzalez-Blanco L, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller B, Arroyo MB et al. Meta-analysis ofglucosetolerance, insulin, and insulin resistance in antipsychotic naïve patients with nonaffective psychosis. Schizophr Res 2017, 179:57-63, doi: 10.1016/j.schres.2016.09.026
70. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler N et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. J Clin Psychopharmacol 2004, 24(1):62-9, doi: 10.1097/01.jcp.0000104913.75206.62
71. Hattori S, Suda A, Kishida I, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, et al. Association between dysfunction of autonomic nervous system activity and mortality in schizophrenia. Compr Psychiatry 2018, 86:119-122. doi: 10.1016/j.comppsych.2018.08.002.
72. Haybar H, Bandar B, Torfi E, Mohebbi A, Saki N. Cytokines and their role in cardiovascular diseases. Cytokine. 2023 Sep;169:156261, doi: 10.1016/j.cyto.2023.156261
73. He L, Yu Y, Zhang L, He S, Yu W, Li L, Huang J, Li H. A Real-World Study of Risk Factors for QTc Prolongation in Schizophrenia Patients Receiving

Atypical Antipsychotics. J Clin Psychopharmacol 2022, 42(1):71-74, doi: 10.1097/JCP.0000000000001501

74. Heemskerk CPM, Pereboom M, van Stralen K, Berger FA, van den Bemt PMLA, Kuijper AFM, et al. Risk factors for QTc interval prolongation. Eur J Clin Pharmacol 2018, 74(2):183-191, doi: 10.1007/s00228-017-2381-5
75. Henry BL, Minassian A, Paulus MP, Geyer MA, Perry W. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. J Psychiatr Res 2010, 44(3):168-76. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.07.011.
76. Howell S, Yarovova E, Khwanda A, Rosen SD. Cardiovascular effects of psychotic illnesses and antipsychotic therapy. Heart 2019, 105(24):1852-1859, doi: 10.1136/heartjnl-2017-312107
77. Huang YC, Hung CF, Lin P-Y, Lee Y, Wu, C-C, Hsu S-T, et al. Gender differences in susceptibility to schizophrenia: Potential implication of neurosteroids. Psychoneuroendocrinology 2017, 84: 87-93, doi:org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.017
78. Hubbard DB, Miller BJ. Meta-analysis of blood cortisol levels in individuals with first-episode psychosis. Psychoneuroendocrinology 2019, 104:269-275, doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.03.014
79. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N,et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019, 394(10202):918, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31677-0
80. Ji E, Weickert CS, Purves-Tyson T, White C, Handelsman DJ, Desai R, et al.: Cortisol-dehydroepiandrosterone ratios are inversely associated with hippocampal and prefrontal brain volume in schizophrenia. Psychoneuroendocrinology2021, 123: 1-8,doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104916
81. Jindal RD, Keshavan MS, Eklund K, Stevens A, Montrose DM, Yeragani VK. Beat-to-beat heart rate and QT interval variability in first episode neuroleptic-naive psychosis. Schizophr Res 2009, 113(2-3):176-80, doi: 10.1016/j.schres.2009.06.003

82. Ifteni P, Correll CU, Burtea V, Kane JM, Manu P. Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients. Schizophr Res 2014, 155(1-3):72-76, doi: 10.1016/j.schres.2014.03.011
83. Kapsambelis V. Schizophrénies de la période d' état In: Kapsambelis V (sous la direction de) Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l' adulte. PUF, Paris, 2012 pp475-496
84. Kapsambelis V. Le schizophrène en mal d'objet. PUF, Paris, 2020 pp
85. Kapsambelis V. L'opposition inhibition/déficit dans la schizophrénie ; éléments pour une discussion historique épistémologique, clinique. Rev Fr Psychanal 2009, 73(2):349–67
86. Karakayali M, Yagci I, Artac I, Omar T, Rencuzogullari I, et all (2023), Echocardiographic Study of Global Longitudinal Strain in Patients with Bipolar Disorder and Schizophrenia. J. Clinical Cardiology and Cardiovascular Interventions 2023, 6(5), doi:10.31579/2641-0419/325
87. Karampas A, Leontaritis G, Markozannes G, Asimakopoulos A, Archimandriti DT, Spyrou P, Georgiou G, Plakoutsis M, Kotsis K, Voulgari PV, Petrikis P. Adiponectin, resistin, interleukin-4 and TGF-β2 levels in treatment resistant schizophrenia patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2025;136:111221, doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111221
88. Karampas A, Christou M, Brikos S, Georgiou G, Plakoutsis M, Koutsogianni DD, Stelios Tigas S, Petrikis P. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), cortisol and adrenocorticotropic hormone (ACTH) levels in drug-naïve, first-episode patients with psychosis (Accepted in Psychiatriki)
89. Kunnari, AM, Savolainen E, Ukkola OH, Kes¨aniemi YA, Jokela MA. The expression of human Resistin in different leucocyte lineages is modulated by LPS and Tnfa Regul Pept 2009,157: 57–63, doi.org/10.1016/j.regpep.2009.05.002
90. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. Br J Psychiatry Suppl 2004, 47:S64-6, doi: 10.1192/bjp.184.47.s64
91. Koponen H, Alaräisänen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. Nord J Psychiatry 2008, 62(5):342-5, doi: 10.1080/08039480801959323

92. Korkmaz S, Korkmaz H, Özer Ö, Atmaca M. Assessment of left ventricle systolic and diastolic functions in schizophrenia patients. Psychiatry Res 2016, 240:348-351, doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.025
93. Kowal C, Peyre H, Amad A, Pelissolo A, Leboyer M, Schürhoff F, Pignon B. Psychotic, Mood, and Anxiety Disorders and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Psychosom Med. 2020 Nov/Dec;82(9):838-849. doi: 10.1097/PSY.0000000000000863. PMID: 32947580.
94. Lambert AM, Parretti HM, Pearce E, Price MJ, Riley M, Ryan R, et al. Temporal trends in associations between severe mental illness and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2022, 19(4):e1003960, doi: 10.1371/journal.pmed.1003960
95. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015, 28(1):1-39.e14, doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
96. Lanteri-Laura G & Del Pistoia L. Etude Clinique et diagnostique de la schizophrenie. Encyclopedie medico-chirurgicale, Psychiatrie 1987, 37-282-A-10
97. Laplanche J, Pontalis J-B. ΛεξιλόγιοτηςΨυχανάλυσης, Κέδρος, Αθήνα, 1995
98. Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. PLoS One 2013, 24;8(6):e67133, doi: 10.1371/journal.pone.0067133
99. Lazzerini PE, Capecchi PL, Bertolozzi I, Morozzi G, Lorenzini S, Simpatico A, et al. Marked QTc Prolongation and Torsades de pointes in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. Front Cardiovasc Med. 2016, 3:31, doi: 10.3389/fcvm.2016.00031
100. Lazzerini PE, Cantara S, Bertolozzi I, et al.Transient hypogonadism is associated with heartrate-corrected QT prolongation and torsades depointes risk during active systemic inflammation inmen. J Am Heart Assoc 2022;11:e023371

101. Lazzerini PE, Abbate A, Boutjdir M, Capecchi PL. Fir(e)ing the Rhythm: Inflammatory Cytokines and Cardiac Arrhythmias. JACC Basic Transl Sci 2023, 8(6):728-750, doi: 10.1016/j.jacbts.2022.12.004

102. Lazzerini PE, Acampa M, Hammoud M, Maffei S, Capecchi PL, Selvi E, et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. J Rheumatol 2008, 35(10):1958-65

103. Li Y, Yang Q, Cai D, Guo H, Fang J, Cui H, et al. Resistin, a novel host defense peptide of innate immunity. Front Immunol 2009, 12, 699807 doi.org/10.3389/fimmu.2021.69980

104. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. Adv Sci 2021, 8, 2004433, doi.org/ 10.1002/advs.202004433

105. Maaniitty E, Jalkanen J, Sinisilta S, Gunn J, Vasankari T, Biancari F, et al. Differential circulating cytokine profiles in acute coronary syndrome versus stable coronary artery disease. Sci Rep 2024, 14(1):17269, doi: 10.1038/s41598-024-68333-7

106. Malmqvist A, Eren F, Schwieler L, et al. Cardiovascular protein profiling in patients with first-episode psychosis. Schizophr 2025, 11, 88, https://doi.org/10.1038/s41537-025-00633-x

107. Manta, A., Georganta, A., Roumpou, A., Zoumpourlis, V., Spandidos, D. A., Rizos, E., & Peppa, M. (2025). Metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Underlying mechanisms and therapeutic approaches (Review). Molecular Medicine Reports, 31(5), 1–16. https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13479

108. Marcinowicz P, Więdłocha M, Zborowska N, Dębowska W, Podwalski P, Misiak B, et al. A Meta-Analysis of the Influence of Antipsychotics on Cytokines Levels in First Episode Psychosis. J Clin Med 2021, 10(11):2488, doi: 10.3390/jcm10112488

109. Martorell L, Muntané G, Porta-López S, Moreno I, Ortega L, Montalvo I, et al. Increased levels of serum leptin in the early stages of psychosis. J Psychiatr Res. 2019, 111:24-29, doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.006

110. Matochik JA, London ED, Yildiz BO, Ozata M, Caglayan S, DePaoli AM, et al. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90(5):2851-4, doi: 10.1210/jc.2004-1979

111. McEwen BS and Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Intern Med 1998, 153: 2093–2101

112. McEwen BS (1998) Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med 1998, 338: 171–179

113. McEwen BS and Gianaros PJ. Central role of the brain in stress adaption: Links to socioeconomic status, health and disease. Ann NY Acad Sci 2010, 1186: 190–222

114. Melcangi RC, Panzica G, Garcia-Segura LM. Neuroactive steroids: focus on human brain. Neuroscience2011, 191: 1-5,doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.024

115. Miller AH, Maletic V and Raison CL (2009) Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Bio Psychiatry 2009, 65: 732–741, doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029

116. Mimura H, Kobayashi K, Xu L, et al. Effects ofcytokines on CYP3A4 expression and reversal ofthe effects by anti-cytokine agents in the three-dimensionally cultured human hepatoma cell lineFLC-4. Drug Metab Pharmacokinet 2015, 30:105–110.114

117. Misiak B, Frydecka D, Loska O, Moustafa AA, Samochowiec J, Kasznia J, et al. Testosterone, DHEA, and DHEA-S in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2018, 89: 92-102, doi: 10.1016/j.psyneuen. 2018.01.007

118. Misiak B, Kowalski K, Stańczykiewicz B, Bartoli F, Carrà G, Samochowiec J, et al. . Appetite-regulating hormones in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Front Neuroendocrinol. 2022, 67:101013, doi: 10.1016/j.yfrne.2022.101013

119. Misiak B, Pruessner M, Samochowiec J, Wiśniewski M, Reginia A, Stańczykiewicz B. A meta-analysis of blood and salivary cortisol levels in first-episode psychosis and high-risk individuals. Front Neuroendocrinol 2021, 62:100930, doi: 10.1016/j.yfrne.2021.100930

120. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000, 97(22):12329-33 doi: 10.1073/pnas.210244497

121. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Caturla L, Montastruc JL; L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. Br J Clin Pharmacol 2008, 66(3):386-95, doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x

122. Mondelli V, Pariante CM, Navari S, Aas M, D' Albenzio A, Di Forti M, et al. Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. Schizophr Res 2010, 119: 75-78,doi: 10.1016/j.schres.2009.08.013

123. Nacht S, Racamier PC. La theorie psychanalytique du delire. RFP 1958, XXII, 45, 417-532.

124. Nguyen MN, Kiriazis H, Gao XM, Du XJ. Cardiac Fibrosis and Arrhythmogenesis. Compr Physiol. 2017, 7(3):1009-1049, doi: 10.1002/cphy.c160046

125. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. CNS Drugs 2011, 25(6):473-90, doi: 10.2165/11587800-000000000-00000

126. Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB.Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's general practice research database.Arch Gen Psychiatry 2007, 64:242–9, doi:10.1001/archpsyc.64.2.242 19

127. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekbom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. Schizophr Res 2000, 45:21–8, doi:10.1016/S0920-9964(99)00191-7

128. Osimo EF, Brugger SP, de Marvao A, Pillinger T, Whitehurst T, Statton B, et al. Cardiac structure and function in schizophrenia: cardiac magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry 2020, 217(2):450-457, doi: 10.1192/bjp.2019.268

129. Otano LM, Izquierdo LB, Mondragon AG, Pinedo MA, Ayerdi IQ. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental

health at the expense of physical health? Rev Psiquiatr Salud Ment2013, 6(1): 26-32, doi: 10.1016/j.rpsm.2012.04.001

130. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Focus Metab Immunol 2011, 11, 85–96, doi.org/10.1038/ nri2921

131. Ouellette E, Kelley A, Ostroff M, Ostroff JL. Addressing QTc prolongation with antipsychotics. US Pharm 2024, 49(5): HS8-HS12

132. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010, 34(2):401-405, doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.01.008

133. Paratz ED, van Heusden A, Zentner D, Morgan N, Smith K, Thompson T et al. Sudden cardiac death in People with Schizophrenia: Higher Risk, Poorer Resuscitation Profiles, and Differing Pathologies. JACC Clin Electrophysiol 2023, 9(8 Pt 1):1310-1318, doi: 10.1016/j.jacep.2023.01.026

134. Park CS, Cho HJ, Choi EK, Lee SE, Kim MS, Kim JJ et al. J-curve relationship between corrected QT interval and mortality in acute heart failure patients. Korean J Intern Med 2020, 35(6):1371-1384, doi: 10.3904/kjim.2019.030

135. Perry BI, MacIntosh G, Weich S, Singh S, Rees K. The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2016, 3(11):1049-1016, doi: 10.1016/S2215-0366(16)30262-0

136. Petrikis P, Tigas S, Tzallas AT, Papadopoulos I, Skapinakis P, Mavreas V. Parameters of glucose and lipid metabolism at the fasted state in drug-naïve first-episode patients with psychosis: Evidence for insulin resistance. Psychiatry Res 2015, 229(3):901-4 doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.041

137. Petrikis P, Karampas A, Leondaritis G, Markozannes G, Archimandriti DT, Spyrou P, Georgiou G, et al. Adiponectin, leptin and resistin levels in first-episode, drug-naïve patients with psychosis before and after short-term antipsychotic treatment. J Psychosom Res 2022, 157:110789, doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.110789

138. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care 2004, 27: 813–823, doi: 10.2337/diacare.27.3.813

139. Pillinger T, McCutcheon RA, Howes OD. Variability of glucose, insulin, and lipid disturbances in first-episode psychosis: a meta-analysis. Psychol Med 2023, 53(7):3150-3156, doi: 10.1017/S0033291721005213

140. Pillinger T, Beck K, Stubbs B, Howes OD. Cholesterol and triglyceridelevels in first-episode psychosis: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2017, 211(6):339-349,doi: 10.1192/bjp.bp.117.200907

141. Pillinger T, Osimo EF, de Marvao A, Berry MA, Whitehurst T, Statton B, et al. Cardiac structure and function in patients with schizophrenia taking antipsychotic drugs: an MRI study. Transl Psychiatry 2019, 9(1):163, doi: 10.1038/s41398-019-0502-x

142. Pinteaux E, Inoue W, Schmidt L, Molina-Holgado F, Rothwell NJ, Luheshi GN. Leptin induces interleukin-1beta release from rat microglial cells through a caspase 1 independent mechanism. J Neurochem 2007, 102(3):826-33 doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04559.x

143. Pletzer B, Poppelaars ES, Klackl J, Jonas E. The gonadal response to social stress and its relationship to cortisol, Stress 2021, 24:866-875, doi:org/10.1080/10253890.2021.1891220

144. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R and Kouassi E (2008) Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. Biol Psychiatry 2008, 63: 801–808, doi: 10.1016/j.biopsych.2007.09.024

145. Potvin S, Zhornitsky S, Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis. Can J Psychiatry 2015, 60(3 Suppl 2):S26-34

146. Platanić Arizanović, L., Gligorijević, N., Cvijetić, I., Mijatović, A., Ristivojević, M. K., Minić, S., Kokić, A. N., Miljević, Č., & Nikolić, M. (2023). Human Hemoglobin and Antipsychotics Clozapine, Ziprasidone and Sertindole: Friends or Foes? International Journal of Molecular Sciences, 24(10), 8921. https://doi.org/10.3390/ijms24108921

147. Priest BT, McDermott JS. Cardiac ion channels. Channels (Austin) 2015, 9(6):352-9, doi: 10.1080/19336950.2015.1076597.

148. Pruessner JC, Dedovic K, Pruessner M, Lord C, Buss C, Collins L, et al. Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations– 2008 Curt Richter Award Winner. Psychoneuroendocrinology 2010, 35: 179–191, doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.02.016

149. Pruessner M, Cullen AE, Aas M, Walker EF. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. Neurosci Biobehav Rev 2017, 73:191-218, doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.013

150. Ragguett RM, Hahn M, Messina G, Chieffi S, Monda M, De Luca V. Association between antipsychotic treatment and leptin levels across multiple psychiatric populations: An updated meta-analysis. Hum Psychopharmacol 2017, 32(6), doi: 10.1002/hup.2631

151. Ramos-Ríos R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E, Carballal-Calvo F, Bouzón-Barreiro JL, Seoane-Prado J, et al. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients. Schizophr Res. 2010, 116(1):35-43, doi: 10.1016/j.schres.2009.09.041

152. Rao JR, Keating DJ, Chen C, Parkington HC. Adiponectin increases insulin content and cell proliferation in MIN6 cells via PPARγ-dependent and PPARγ-independent mechanisms. Diabetes Obes Metab 2012, 14(11):983-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01626.x

153. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Gen Psychiatry 2001, 58(12):1161-7, doi: 10.1001/archpsyc.58.12.1161

154. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000 25, 355(9209):1048-52, doi: 10.1016/s0140-6736(00)02035-3

155. Reynolds RM, Labad J, Strachan MW, Braun A, Fowkes FG, Lee AJ, et al. Elevated fasting plasma cortisol is associated with ischemic heart disease and its risk factors in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2

diabetes study. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 1602–1608, doi: 10.1210/jc.2009-2112

156. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Spuch C, Caruncho HJ, González-Fernandez Á, Olivares JM, et al. Cytokines dysregulation in schizophrenia: A systematic review of psychoneuroimmune relationship. Schizophr Res 2018,197:19-33, doi: 10.1016/j.schres.2017.11.023

157. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. Front Psychiatry 2014, 5:137, doi: 10.3389/fpsyt.2014.00137

158. Risgaard B, Waagstein K, Winkel B G, Jabbari R, Lynge TH, Glinge C, et al. Sudden cardiac death in young adults with previous hospital-based psychiatric inpatient and outpatient treatment: a nationwide cohort study from Denmark. Journal of Clinical Psychiatry 2015; *76*(9), e1122-9. https://doi.org/10.4088/JCP.14m09742.

159. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. Pharmacol Res 2015, 101: 74-85, doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022

160. Rossom RC, Hooker SA, O'Connor PJ, Crain AL, Sperl-Hillen JM. Cardiovascular Risk for Patients with and Without Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, or Bipolar Disorder. J Am Heart Assoc 2022, 11(6):e021444, doi: 10.1161/JAHA.121.021444

161. Ruan W, Zhou X, Liu H, Wang T, Zhang G, Lin K. Causal role of circulating inflammatory cytokines in cardiac diseases, structure and function. Heart Lung 2024, 67:70-79, doi: 10.1016/j.hrtlng.2024.04.018

162. Russel A, Ciufolini S, Gardner-Sood P, Bonaccorso S, Gaughran F, Dazzan P et al. Inflammation and metabolic changes in first episode psychosis: Preliminary results from a longitudinal study. Brain Behav Immun2015,49:25-29, doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.004

163. Saba S, Janczewski AM, Baker LC, et al. Atrial contractile dysfunction, fibrosis, and arrhythmias in a mouse model of cardiomyopathy

secondary to cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-{alpha. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005, 289:H1456–H1467

164. Sahpolat M, Ari M, Kokacya MH. Plasma Apelin, Visfatin and Resistin Levels in Patients with First Episode Psychosis and Chronic Schizophrenia. Clin Psychopharmacol Neurosci 2020, 18(1):109-115, doi: 10.9758/cpn.2020.18.1.109

165. Salem JE, Alexandre J, Bachelot A, Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. Pharmacol Ther 2016, 167:38–47

166. 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 2016, 174(1-3):132-136, doi: 10.1016/j.schres.2016.04.051

167. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. Europace 2014, 16(1):101-8, doi: 10.1093/europace/eut214

168. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. J Am Coll Cardiol 2016, 67(13):1639-1650 doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063

169. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health 2017, 5:258, doi: 10.3389/fpubh.2017.00258

170. Shah K, Seeley S, Schulz C, Fisher J, Gururaja Rao S. Calcium Channels in the Heart: Disease States and Drugs. Cells 2022, 11(6):943, doi: 10.3390cells11060943

171. Shao L, Li Y, Yuan ZY, Guo XY, Zeng GJ, Liu JP. The effect of clozapine on immune-related biomarkers in schizophrenia patients. BRB 2024, doi.org/ 10.1016/j.brainresbull.2024.111104

172. Sircar, R., Belbin, T.J. Adiponectin receptor2 and HCLS1 associated protein-1 levels are altered in postmortem schizophrenic brain. Meta Gene 2021, 27, 100834, doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100834

173. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with

critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. Mol Psychiatry 2023, 28(12):5319-5327, doi: 10.1038/s41380-023-02138-4

174. Son YM, Ahn SM, Jang MS, Moon YS, Kim SH, Cho KK, et al. Immunomodulatory effect of Resistin in human dendritic cells stimulated with Lipoteichoic acid from staphylococcus aureus. Biochem Biophys Res Commun 2008, 376, 599–604, https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.09.037

175. 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 2013, 150(1):269-73, doi: 10.1016/j.schres.2013.07.044

176. Spyra A, Sierpińska A, Suchodolski A, Florek S, Szulik M. Echocardiography with Strain Assessment in Psychiatric Diseases: A Narrative Review. Diagnostics 2025, 15(3):239, doi.org/10.3390/diagnostics15030239

177. Stogios N, Gdanski A, Gerretsen P, Chintoh AF, Graff-Guerrero A, Rajji TK, et al. Autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia: impact on cognitive and metabolic health. NPJ Schizophr 2021, 7(1):22, doi: 10.1038/s41537-021-00151-6

178. Strassnig M, Miewald J, Keshavan M, Ganguli R. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: one-year analysis. Schizophr Res 2007, 93(1-3):90-98, doi: 10.1016/j.schres.2007.02.024

179. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J,'t Jong GW, Kingma JH et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Intern Med 2004, 164(17):1839, doi: 10.1001/archinte.164.12.1293

180. Stroobandt, R. X., Barold, S. S., & Sinnaeve, A. F. (2016). ECG from basics to essentials: Step by step (Chapter 1, p. 6). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/9781119066446

181. 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 2016, 63:144-54, doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.026

182. Suzuki H, Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Shimokawa H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and schizophrenia. Int J Cardiol.

2016 Mar 15;207:363-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.010. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26820368.

183. Sweeting J, Duflou J, Semsarian C. Postmortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia: a 10-year review. Schizophr Res 2013, 150(2-3):398-403, doi: 10.1016/j.schres.2013.08.029

184. Tang CH, Lu DY, Yang RS, Tsai HY, Kao MC, Fu WM, et al. Leptin-induced IL-6 production is mediated by leptin receptor, insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, NF-kappaB, and p300 pathway in microglia. J Immunol 2007, 179(2):1292-302, doi: 10.4049/jimmunol.179.2.1292

185. Tang BL. Leptin as a neuroprotective agent. Biochem Biophys Res Commun 2008, 368(2):181-5, doi: 10.1016/j.bbrc.2008.01.063

186. Tang J, Chen LR, Chen KH. The Utilization of Dehydroepiandrosterone as a Sexual Hormone Precursor in Premenopausal and Postmenopausal Women: An Overview. Pharmaceuticals (Basel) 2021, 15:46, doi: 10.3390/ph15010046

187. Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ 3rd, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. Neurosci Biobehav Rev 2012, 36(2):747-56, doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009

188. Tomizawa A, Hattori Y, Kasai K, Nakano Y. Adiponectin induces NF-kappaB activation that leads to suppression of cytokine-induced NF-kappaB activation in vascular endothelial cells: globular adiponectin vs. high molecular weight adiponectin. Diab Vasc Dis Res 2008, 5(2):123-7, doi: 10.3132/dvdr.2008.020

189. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, et al. Adiponectin induces TNF-a and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. Biochem Biophys Res Commun 2005, 335, 1254–63, https://doi.org/10.1016/j. bbrc.2005.07.197

190. Unsal C, Oran M, Tureli HO, Alpsoy S, Yeşilyurt S, Arslan M et al. Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat 2013, 9:1531-7, doi: 10.2147/NDT.S52030

191. Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, et al. Heart rate variability in acute psychosis. Psychophysiology 2003, 40(5):716-26, doi: 10.1111/1469-8986.00072

192. Verou-Lesmes F, Guay S, Shah JL, Schmitz N, Giguère C-E, Joober R, Iyer, et al. Adipose tissue dysregulation at the onset of psychosis: Adipokines and social determinants of health. Psychoneuroendocrinology 2021, 123, 104915.doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104915

193. Vohra J. Sudden Cardiac Death in Schizophrenia: A Review. Heart Lung Circ 2020, 29(10):1427-1432, doi: 10.1016/j.hlc.2020.07.003

194. Wang X, Feng H, Fan D, Zou G, Han Y, Liu L. The influence of dehydroepiandrosterone on fasting plasma glucose, insulin levels and insulin resistance index A systematic review and dose response meta-analysis of randomized controlled trials. Complement Ther Med 2020, 55: 102583, doi: 10.1016/j.ctim.2020.102583

195. Wang H, Yao Q, Zhu S, Zhang G, Wang Z, Li Z, et al. The autopsy study of 553 cases of sudden cardiac death in Chinese adults. Heart Vessels 2014, 29(4):486-95, doi: 10.1007/s00380-013-0388-0

196. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(41):687-93. doi: 10.3238/arztebl.2011.0687.

197. Wit AL. Afterdepolarizations and triggered activity as a mechanism for clinical arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 2018, 883–896, doi.org/10.1111/ pace.13414

198. Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. Int J Cardiol 2013, 169(1):62-72, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.078

199. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014, 28, 15–23, doi.org/10.1016/j.beem.2013.09.003

200. Yang L, Tao LY, Chen XP. Roles of NF-kappaB in central nervous system damage and repair. Neurosci Bull 2007, 23(5):307-13, doi: 10.1007/s12264-007-0046-6

201. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? Mol Metab 2013, 2(3):133-41, doi: 10.1016/j.molmet.2013.04.001

202. Zhai D, Lang Y, Dong G, Liu Y, Wang X, Zhou D, et al. QTc interval lengthening in first-episode schizophrenia (FES) patients in the earliest stages of antipsychotic treatment. Schizophr Res 2017, 179:70-74, doi: 10.1016/j.schres.2016.10.006

203. Zhuang W, Mun SY, Park WS. Direct effects of antipsychotics on potassium channels. Biochem Biophys Res Commun. 2025, 749:151344, doi: 10.1016/j.bbrc.2025.151344

9. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Demographic, laboratory and baseline characteristics of FEPs patients (n=88)

Age, years	30±8
Male gender, n (%)	54 (61)
Body surface area, m^2	1.83±0.21
Hemoglobin, g/dl	14.1±1.7
Urea, mg/dl	27±7
Creatinine, mg/dl	0.89±0.14
Potassium, mmol/l	4.37±0.31
Sodium, mmol/l	139±2
Thyroid stimulating hormone, mIU/L	4.17 (2.30, 4.49)
PANSS score	
Total	80 (76, 82)
Positive	30 (29, 32)
Negative	22 (20, 25)
General psychopathology	26 (24, 28)
Time from symptoms onset, weeks	16 (10, 24)

Data are presented as mean±SD, median (IQ range) or number (percentage).

Abbreviations: FEPs, first episode of psychosis; PANSS, positive and negative symptom scale

Πίνακας 2. Baseline holter and echocardiographic parameters in FEPs patients (n=88)

24hr Holter parameters	
QTc maximum daily, msec	486±64
QTc mean daily, msec	404±17
QTc maximum daily >500 msec, n (%)	31 (35)
Heart rate maximum, bpm	135±23
Heart rate minimum, bpm	56±11
SDNNI, msec	56±11
SDNNI <50 msec	39 (44)
Heart Rate Variability index	32±12
Heart Rate Variability index <60	84 (96)
RMSSD, msec	26 (17, 40)
RMSSD <20 msec	26 (30)
PNN50 index, %	7 (3, 18)
Echocardiographic parameters	
LV internal diameter, mm	44±5
Interventricular septum diameter, mm	8.3±1.6
RV Length, mm	59 (53,63)
RVmid, mm	27 (23, 30)
Left atrial volume index, ml/m2	21.5 (18.9, 27.0)
Right atrial area, cm2	13.2±2.8
TAPSE, mm	22±3
TVSV, cm/s	14±2
LVOT VTI, cm	18.7±3.1
Mitral valve deceleration time, msec	179±56
E' med, cm/s	11.4±2.8
E' lat, cm/s	15.9±3.1
E/E'	5.8 (5.2, 7.0)

Tricuspid regurgitation velocity, m/s	2.06±0.47
Pulmonary valve acceleration time, msec	139±24
Stroke volume, ml	65±11
LV ejection fraction, %	58.9±5.7
Global longitudinal strain, %	-18.3±2.4
Global longitudinal strain>-16%, n (%)	12 (14)

Data are presented as mean±SD, median (IQ range) or number (percentage).

Abbreviations: FEPs, first episode of psychosis; LV, left ventricular; LVOT VTI, left ventricular outflow tract velocity time integral; PANSS, positive and negative symptom scale; PNN50, Percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms; RMSSD, Root mean square of successive RR interval differences; RV, right ventricular; SDNNI, Mean of the standard deviations of all the NN intervals; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TVSV, tricuspid valve annulus systolic velocity.

Πίνακας 3. Changes in studied parameters at follow-up after 1 year of treatment with antipsychotic medications (n=33)

	Baseline	**Follow-up**	**P-value**
Age, years	29±7		
Male gender, n (%)	25 (76)		
Hemoglobin, gr/dl	14.2±1.7	14.4±1.3	0.578
Urea, mg/dl	28±7	26±7	0.147
Creatinine, mg/dl	0.91±0.16	0.93±0.13	0.361
Potassium, mmol/l	4.37±0.31	4.39±0.24	0.775
Sodium, mmol/l	139±2	138±2	0.348
Thyroid stimulating hormone, mIU/l	1.77 (1.44, 2.95)	1.93 (1.22, 3.18)	0.556
PANSS scale			
Total	80±7	45±7	<0.001
Positive	30±2	8±1	<0.001
Negative	24±5	20±5	0.011
General psychopathology	26±3	18±2	<0.001
24hr Holter parameters			
QTc maximum, msec	485±69	517±52	0.014
QTc mean, msec	404±18	410±22	0.119
Heart rate maximum, bpm	138±22	134±14	0.411
Heart rate minimum, bpm	57±9	58±14	0.596
SDNNI, msec	51±19	58±29	0.204
SDNNI <50 msec	15 (46)	12 (37)	
Heart Rate Variability index	30±12	33±13	0.329
Heart Rate Variability index <60	33 (100)	32 (97)	
RMSSD, msec	28±17	34±19	0.170
RMSSD <20 msec	11 (34)	9 (27)	
PNN50, %	6 (2, 14)	16 (2, 23)	0.078
Echocardiographic parameters			
LV internal diameter, mm	45±4	46±5	0.014
Interventricular septum diameter, mm	8.3±1.5	8.2±1.2	0.848

RV length, mm	56±8	56±10	0.906
RV mid, mm	29±4	28±5	0.653
Right atrial area, cm^2	13.7±2.7	13.2±2.4	0.264
Left atrial volume index, ml/m^2	23.3±6.4	20.1±6.3	0.031
TAPSE, mm	21.6±3.6	21.8±3.4	0.654
TVSV, cm/s	13.7±2.2	13.3±2.1	0.364
Mitral valve deceleration time, msec	170±61	181±53	0.382
E' med, cm/s	10.9±2.7	10.9±2.6	0.972
E' lat, cm/sec	15.3±2.9	15.5±3.3	0.711
E/E'	6.1±1.6	6.1±1.5	0.894
Tricuspid regurgitation velocity, m/s	2.02±0.47	1.88±0.53	0.084
Pulmonary valve acceleration time, msec	141±27	139±29	0.686
LVOT VTI, cm	17.9±3.8	18.2±3.1	0.589
Stroke volume, ml	63±14	63±12	0.813
LV ejection fraction, %	57.1±6.0	59.3±6.9	0.146
Global longitudinal strain, %	-17.5±2.4	-18.6±2.5	0.007

Data are presented as mean±SD, median (IQ range) or number (percentage).

Abbreviations: LV, left ventricular; LVOT VTI, left ventricular outflow tract velocity time integral; PANSS, positive and negative symptom scale; PNN50, Percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms; RMSSD, Root mean square of successive RR interval differences; RV, right ventricular; SDNNI, Mean of the standard deviations of all the NN intervals; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TVSV, tricuspid valve annulus systolic velocity.

Πίνακας 4. Demographic, laboratory and baseline characteristics of patients with chronic psychotic disease (n=52)

Age, years	35±8
Male gender, n (%)	39 (75)
Body surface area, m^2	1.95±0.20
Hemoglobin, g/dl	15.1±1.4
Urea, mg/dl	28±8
Creatinine, mg/dl	0.98±0.14
Potassium, mmol/l	4.32±0.30
Sodium, mmol/l	139±2
Thyroid stimulating hormone, mIU/L	2.03±0.90
PANSS score	
Total	45 (41, 49)
Positive	7 (7, 8)
Negative	19 (17, 22)
General psychopathology	18 (16, 20)
Medications	
Clozapine	26 (50)
Olanzapine	16 (31)
Risperidone	10 (19)

Data are presented as mean±SD, median (IQ range) or number (percentage).

Abbreviations: PANSS, positive and negative symptom scale.

Πίνακας 5. Baseline holter and echocardiographic parameters in patients with chronic psychotic disease (n=52)	
24hr Holter parameters	
QTc maximum daily, msec	494±40
QTc mean daily, msec	416±17
QTc maximum daily >500 msec, n (%)	22 (42)
SDNNI, msec	45±24
SDNNI <50 msec	34 (65)
Heart Rate Variability index	28±19
Heart Rate Variability index <60	52 (100)
RMSSD, msec	24 (15, 35)
RMSSD <20 msec	22 (42)
PNN50 index, %	7 (2, 15)
Echocardiographic parameters	
LV internal diameter, mm	45±5
Interventricular septum diameter, mm	8.5±1.5
RV Length, mm	54±8
RVmid, mm	28±6
Left atrial volume index, ml/m2	20.6±5.2
Right atrial area, cm2	14.1±3.4
TAPSE, mm	22±3
TVSV, cm/s	14±2
LVOT VTI, cm	18.5±3.1
Mitral valve deceleration time, msec	146±44
E' med, cm/s	10.3±2.4
E' lat, cm/s	13.3±3.3
E/E'	7.01±1.44
Tricuspid regurgitation velocity, m/s	2.22±0.30
Pulmonary valve acceleration time, msec	126±24
LV ejection fraction, %	62.9±6.1
Global longitudinal strain, %	-18.9±2.8
Global longitudinal strain >-16%, n (%)	9 (17)
Data are presented as mean±SD, median (IQ range) or number (percentage).	

Abbreviations: FEPs, first episode of psychosis; LV, left ventricular; LVOT VTI, left ventricular outflow tract velocity time integral; PANSS, positive and negative symptom scale; PNN50, Percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms; RMSSD, Root mean square of successive RR interval differences; RV, right ventricular; SDNNI, Mean of the standard deviations of all the NN intervals; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TVSV, tricuspid valve annulus systolic velocity.

Πίνακας 6. Significant Correlations of PANSS score estimates and various studied parameters (Spearman's)			
PANSS T	**PANSS P**	**PANSS N**	**PANSS G**
Clozapine use R 0.407, p=0.003	Clozapine use R 0.415, p=0.002	Clozapine use R 0.358, p=0.009	Clozapine use R 0.362, p=0.008
HRV index R -0.278, p=0.048	HRV index R -0.291, p=0.039		
	SDNNI <50 R 0.301, p=0.032		

Πίνακας 7. Correlations between different medication and various studied paramentes				
	Clozapine	Olanzapine	Risperidone	P value
Age, years	32±7	35±8	42±7*	0.001
Male gender, n (%)	21 (81)	11 (69)	7 (70)	0.629
Body surface area, m^2	1.94±0.21	1.95±0.22	1.97±0.17	0.930
Hemoglobin, g/dl	14.8±1.3	15.4±1.2	15.7±1.6	0.121
Urea, mg/dl	29±7	29±10	25±6	0.297
Creatinine, mg/dl	0.98±0.14	1.00±0.15	0.94±0.14	0.618
Potassium, mmol/l	4.29±0.30	4.44±0.28	4.24±0.30	0.187
Sodium, mmol/l	139±2	139±2	139±2	0.826
Thyroid stimulating hormone, mIU/L	2.03±0.73	2.19±1.18	1.79±0.88	0.561
PANSS score				
Total	48 (43, 52)	43 (41, 45)	42 (39, 47)	0.014
Positive	8 (7, 9)	7 (7, 7)	7 (7, 8)	0.01
Negative	21 (18, 22)	18 (17, 20)	17 (16, 22)	0.038
General psychopathology	20 (17, 20)	18 (16, 19)	18 (16, 19)	0.035
24hr Holter parameters				
QTc maximum daily, msec	491±37	486±37	514±48	0.198
QTc mean daily, msec	417±19	413±13	419±17	0.614
QTc maximum daily >500 msec, n (%)	10 (42)	5 (31)	6 (60)	0.352
SDNNI, msec	33±20	55±20*	58±24*	0.001
SDNNI <50 msec	23 (92)	5 (31)	5 (50)	<0.001
Heart Rate Variability index	22±6	33±14*	33±6*	0.001
RMSSD, msec	18 (10, 25)	30 (17, 36)	34 (22, 51)	0.019
RMSSD <20 msec	14 (56)	6 (38)	2 (20)	0.130
PNN50 index, %	4 (1, 8)	11 (3, 14)	15 (5, 28)	0.053

Echocardiographic parameters				
LV internal diameter, mm	45±5	44±5	45±5	0.758
Interventricular septum diameter, mm	8.1±1.2	9.0±1.8	9.0±1.4	0.105
RV Length, mm	55±6	57±11	51±7	0.205
RVmid, mm	28±5	29±6	28±6	0.812
Left atrial volume index, ml/m2	20.0±5.3	20.5±5.0	22.6±5.3	0.412
Right atrial area, cm2	13.1±2.7	15.4±4.5	14.3±2.0	0.132
TAPSE, mm	21±4	22±4	23±2	0.589
TVSV, cm/s	14.3±2.5	14.3±2.6	14.7±2.0	0.908
LVOT VTI, cm	17.7±3.2	19.4±2.9	18.9±2.6	0.242
Mitral valve deceleration time, msec	136±35	157±51	157±53	0.253
E’ med, cm/s	10.3±2.5	10.6±2.5	9.7±1.9	0.662
E’ lat, cm/s	13.1±3.0	14.0±3.3	12.6±4.1	0.562
E/E’	7.2±1.6	6.8±1.2	7.0±1.5	0.756
Tricuspid regurgitation velocity, m/s	2.2±0.3	2.3±0.3	2.2±0.4	0.768
Pulmonary valve acceleration time, msec	122±21	135±28	121±21	0.203
LV ejection fraction, %	62±6	63±6	64±7	0.689
Global longitudinal strain, %	-19.2±2.6	-19.3±2.9	-17.5±3.1	0.207

Global longitudinal strain >-16%, n (%)	4 (15)	1 (6)	4 (40)	0.081
*p<0.05 vs Clozapine				

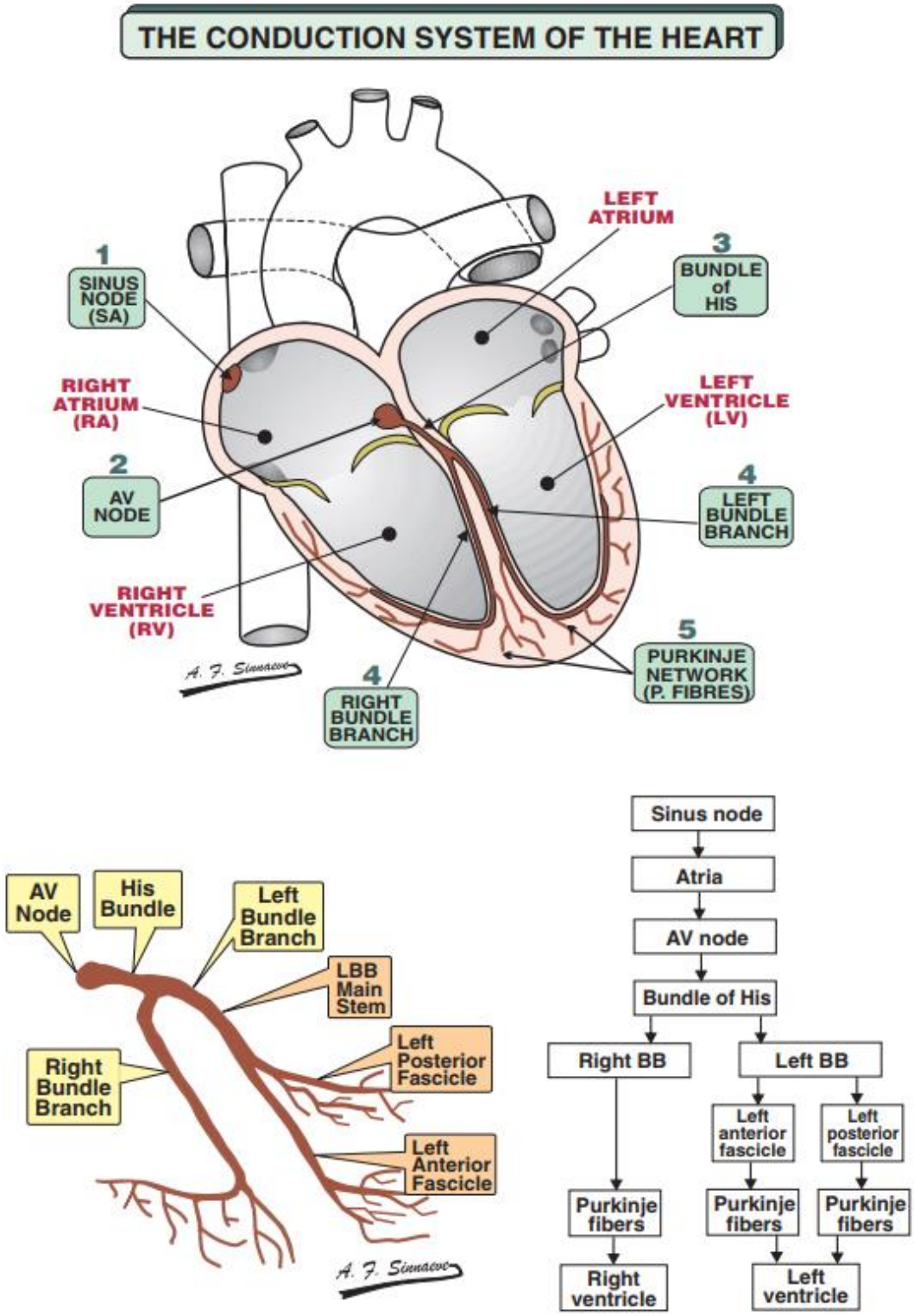
Πίνακας 8. Comparison of various studied parameters between chronic psychosis patients and FEPS patients at baseline and 1-year follow-up

	Chronic patients n=40	FEPS baseline n=27	FEPS 1-yr FU n=27	P* value	P† value
Age, years	31±6	31±6		0.628	
Male gender, n (%)	29 (73)	22 (82)		0.561	
Body surface area, m^2	1.94±0.21	1.89±0.20		0.333	
Hemoglobin, g/dl	15.2±1.4	14.5±1.6	14.5±1.2	0.751	0.027
Urea, mg/dl	28±8	29±8	28±6	0.709	0.937
Creatinine, mg/dl	0.98±0.15	0.93±0.16	0.94±0.13	0.213	0.267
Potassium, mmol/l	4.31±0.31	4.41±0.32	4.41±0.25	0.195	0.154
Sodium, mmol/l	139±1	139±2	138±2	0.858	0.517
Thyroid stimulating hormone, mIU/L	1.89 (1.37, 2.45)	1.68 (1.31, 2.57)	1.93 (1.26, 3.19)	0.716	0.466
PANSS score					
Total	45 (41, 49)	80 (74, 85)	43 (39, 54)	<0.001	0.714
Positive	7 (7, 9)	30 (28, 32)	8 (7, 9)	<0.001	0.349
Negative	19 (17, 22)	22 (20, 26)	18 (15, 26)	<0.001	0.979
General psychopathology	18 (17, 20)	26 (24, 28)	17 (16, 20)	<0.001	0.251
24hr Holter parameters					
QTc maximum daily, msec	492±40	482±71	510±51	0.485	0.127
QTc mean daily, msec	415±17	402±17	407±22	0.005	0.125
SDNNI, msec	46.7±26.0	52.1±19.6	59.0±30.0	0.371	0.085

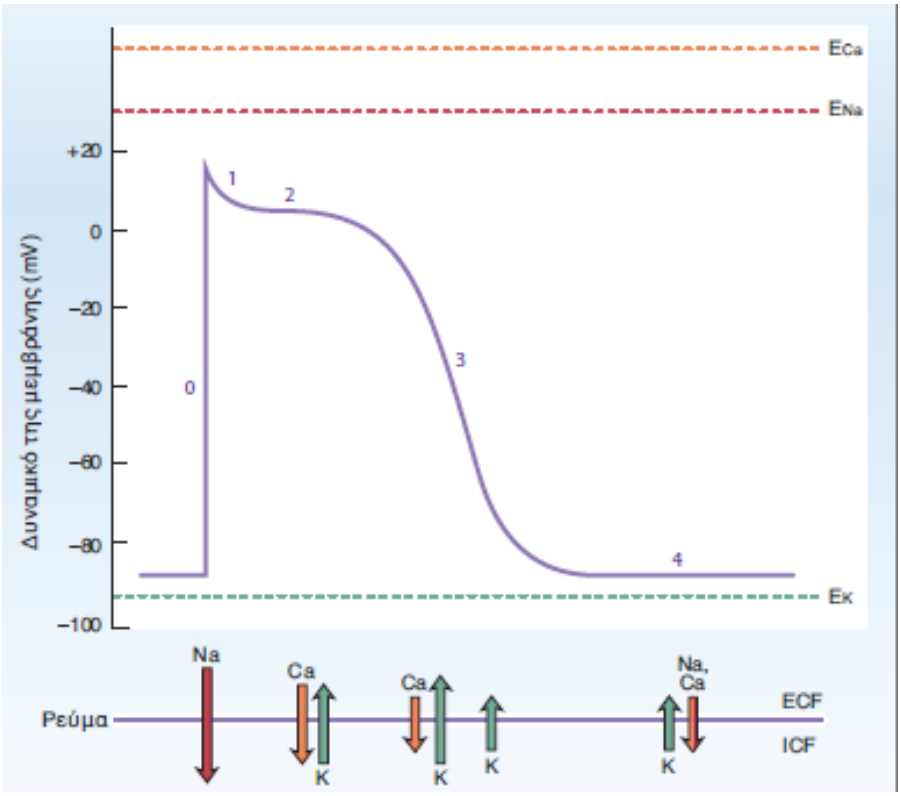
Heart Rate Variability index	27.3±10.9	30.2±12.1	34.1±13.2	0.320	0.026
RMSSD, msec	25 (15, 36)	26 (17, 38)	37 (16, 47)	0.649	0.189
PNN50 index, %	7 (2, 17)	6 (3, 15)	16 (2, 22)	0.851	0.315
Echocardiographic parameters					
LV internal diameter, mm	44.7±5.2	45.0±4.6	46.6±5.4	0.835	0.161
Interventricular septum diameter, mm	8.5±1.6	8.4±1.5	8.4±1.2	0.800	0.855
RV Length, mm	53.9±8.5	56.6±8.4	57.2±8.9	0.223	0.154
RVmid, mm	27.6±5.1	29.0±4.5	28.7±4.9	0.285	0.424
Left atrial volume index, ml/m^2	20.2±5.4	22.7±6.1	20.2±5.6	0.085	0.982
Right atrial area, cm^2	13.7±3.3	13.8±2.5	13.4±2.5	0.908	0.687
TAPSE, mm	21.6±3.5	21.2±3.1	21.9±3.6	0.608	0.715
TVSV, cm/s	14.5±2.5	13.5±2.0	13.2±2.2	0.089	0.044
LVOT VTI, cm	18.4±3.4	18.3±3.6	18.5±3.3	0.875	0.969
Mitral valve deceleration time, msec	147±44	174±65	182±57	0.067	0.009
E' med, cm/s	10.8±2.4	10.4±2.3	10.4±2.2	0.518	0.563
E' lat, cm/s	13.9±2.9	15.2±2.9	15.2±2.9	0.083	0.097
E/E'	6.75±1.33	6.04±1.65	6.11±1.55	0.058	0.077
Tricuspid regurgitation velocity, m/s	2.18±0.31	1.98±0.47	1.87±0.55	0.069	0.014
Pulmonary valve acceleration time, msec	129±25	143±26	143±29	0.036	0.049
LV ejection fraction, %	62.4±5.9	56.6±6.0	59.1±7.4	<0.001	0.043
Global longitudinal strain, %	-19.0±2.9	-16.9±2.2	-18.2±2.5	0.004	0.289

*Comparison of chronic psychosis patients vs FEPS at baseline

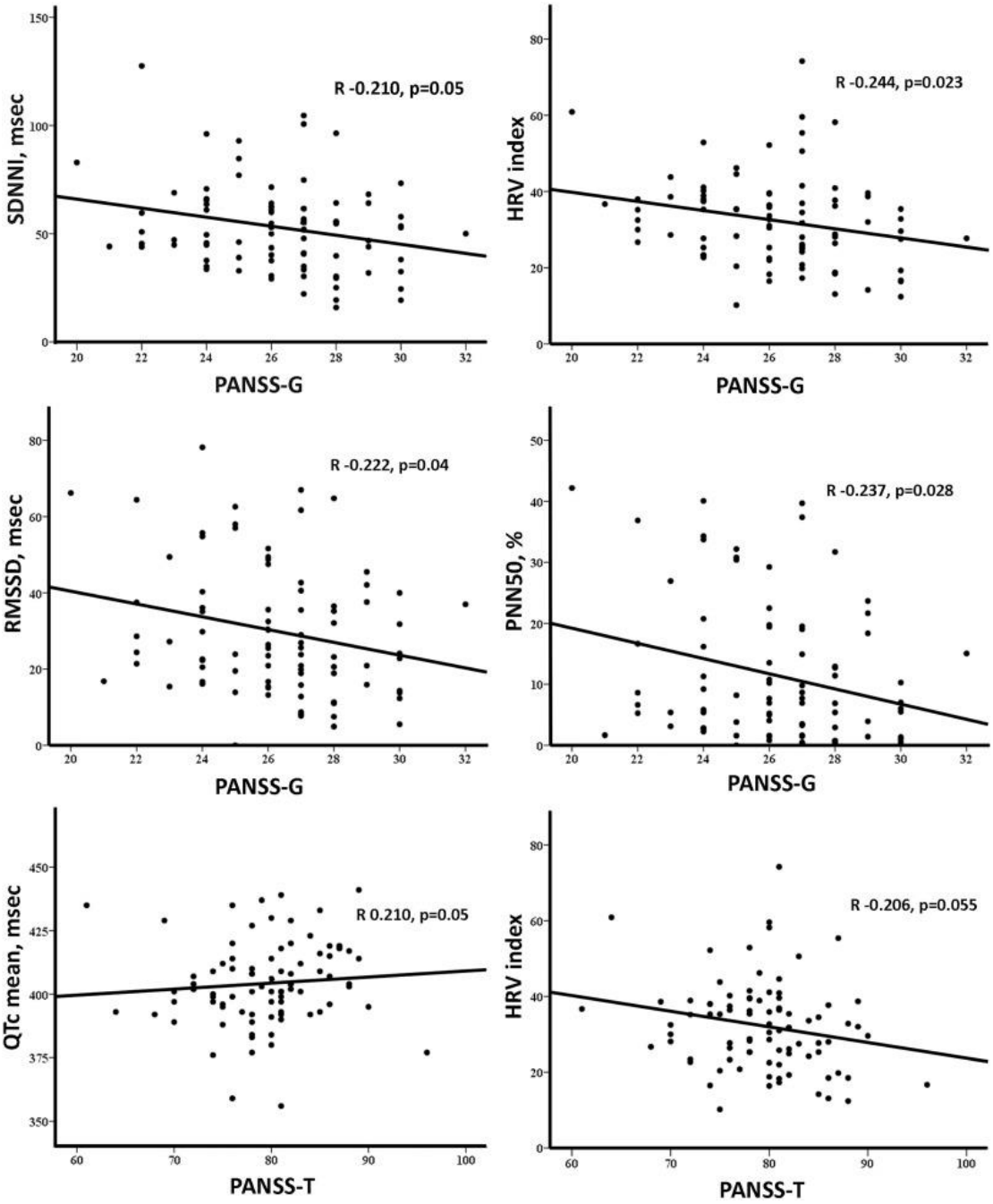
†Comparison of chronic psychosis patients vs FEPS at 1 yr follow-up



Εικόνα 1. Το σηματοδοτικό δίκτυο της καρδιας (Προσαρμοσμένο από *ECG from basics to essentials: Step by step* (Chapter 1, p. 6), by R. X. Stroobandt, S. S. Barold, & A. F. Sinnaeve, 2016, John Wiley & Sons, Ltd.)



Εικόνα 2. Δυναμικό ενεργείας του μυοκαρδιακού κυττάρου (Προσαρμοσμένο από *Physiology* (4thed., Fig. 4-13, p. 127), byL. S. Costanzo, 2009, Saunde



Εικόνα 3. Scatter plots presenting the correlations of various 24hour Holter electrocardiogram indices with PANSS score severity. Abbreviations: HRV, heart rate variability; PANSS, positive and negative symptoms scale; PNN50, Percentage of successive RR intervals that differ by more

than 50 ms; RMSSD, Root mean square of successive RR interval differences; SDNNI, Mean of the standard deviations of all the NN intervals.