

Διπλωματική εργασία για το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών:

«Διασυνδεδετική Ψυχιατρική: Απαρτιωμένη Φροντίδα Σωματικής και Ψυχικής Υγείας»

Τίτλος:

«Η αντίληψη του πόνου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια - ανασκόπηση.»

Στέφανος Κοντόκωστας, Ψυχίατρος

Τριμελής Επιτροπή:

Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής Εμμ. Ρίζος (επιβλέπων)

Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής Χρ. Χριστοδούλου (μέλος)

Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής Π. Φερεντίνος (μέλος)

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν συννοσηρότητα με ένα ευρύ φάσμα ψυχικών και σωματικών νοσημάτων με ανάλογη συμπτωματολογία, με το άλγος να αποτελεί συχνή εκδήλωση με διαφορετικά ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά. Η αντίληψη του άλγους καθώς και οι μεταβολές στις τρεις κύριες διαστάσεις του, αισθητηριακή-συναισθηματική-γνωσιακή, στους προαναφερθέντες ασθενείς αποτελεί ερευνητικό πεδίο πολλών ετών με σημαντικές παθοφυσιολογικές και κλινικές συσχετίσεις με την κύρια νόσο.

Σκοπός/μέθοδος: Σκοπός της παρούσας εργασίας αποτελεί η βιβλιογραφική ανασκόπηση των δημοσιευμένων, έγκριτων μελετών που αφορούν την αντίληψη του άλγους σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Μέσω των μηχανών αναζήτησης “Pubmed” και “Google Scholar” και με βασικούς όρους αναζήτησης τους “pain” και “schizophrenia” προέκυψαν, μελετήθηκαν και αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 43 ερευνών.

Αποτελέσματα: Οι αρχικές μελέτες κλινικής παρατήρησης υποστήριξαν χωρίς να καταφέρουν όμως να επιβεβαιώσουν την πεποίθηση ότι οι σχιζοφρενείς ασθενείς δε βίωναν με τον ίδιο τρόπο με τους υγιείς σοβαρές αλγεινές καταστάσεις σε νοσήματα της εσωτερικής παθολογίας. Ακολούθως συγκριτικές μελέτες με πειραματικά

προκαλούμενο άλγος ανέδειξαν μεταβολή στον ουδό αντίληψης του πόνου και ελαττωμένη ανταπόκριση σε αυτόν, στοιχεία που υποστηρίχθηκαν και από μεταγενέστερες εκτεταμένες μετα-αναλύσεις. Επιπροσθέτως, ορισμένες διαστάσεις συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, θετικά, αρνητικά και γνωσιακά συμπτώματα, έχουν συσχετισθεί με τα ανωτέρω στοιχεία. Ως προς την παθοφυσιολογία του φαινομένου ποικίλες θεωρίες έχουν αναπτυχθεί όπως η διαταραχή στην κεντρική ευαισθητοποίηση στον πόνο, η γλουταμινεργική υπόθεση, οι διαταραχές φλοιικής απαρτίωσης του άλγους, η ντοπαμινεργική υπόθεση με την επίδραση γενετικών παραγόντων και οι μεταβολές του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών.

Συζήτηση/συμπέρασμα: Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεραίνεται ότι οι σχιζοφρενείς ασθενείς εμφανίζουν μειωμένη αντίδραση και αυξημένο ουδό στο πειραματικό προκαλούμενο άλγος, χωρίς όμως να αποδεικνύεται το ίδιο και για το κλινικό άλγος. Τα αποτελέσματα που αφορούν τα εμπλεκόμενα νευροδιαβιβαστικά συστήματα και τους γενετικούς παράγοντες είναι έως τώρα ασαφή. Περαιτέρω έρευνα στο πεδίο είναι απαραίτητη όχι μόνο για τη διαλεύκανση του συγκεκριμένου φαινομένου αλλά για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας.

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια είναι μία σχετικά μη συχνή, μείζονα ψυχική διαταραχή (επιπολασμός μεταξύ 0.5% και 1%), η οποία σχετίζεται με σημαντικού βαθμού λειτουργική έκπτωση σε μεγάλο ποσοστό των πασχόντων (1). Παράλληλα όμως, τα άτομα με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά συννόσησης με πληθώρα παθολογικών καταστάσεων, στις οποίες το άλγος αποτελεί συχνή κλινική εκδήλωση (2).

Ο πόνος ορίζεται από τη Διεθνή Εταιρεία για τη Μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain - IASP) ως «μία δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία συνδεδεμένη με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη, ή περιγραφόμενη με όρους τέτοιας βλάβης» (3). Έχει δε σημαντική επίπτωση στην υγεία και την ποιότητα ζωής του ατόμου. Οι χρόνιες επώδυνες καταστάσεις, όπως επί παραδείγματι η οσφυαλγία, αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας και έκπτωσης της ποιότητας ζωής στο γενικό πληθυσμό (4). Αφετέρου, σε πλήθος άλλων νοσηρών καταστάσεων (καρδιαγγειακά νοσήματα, κατάγματα, καρκίνοι) ο πόνος αποτελεί σύμπτωμα ιδιαίτερα σημαντικό για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους.

Κατά συνέπεια, η μελέτη της αντίληψης του πόνου στους ασθενείς με σχιζοφρένεια αποτελεί ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον ερευνητικό πεδίο, το οποίο περιλαμβάνει καταστάσεις οξέος και χρόνιου πόνου καθώς και τη μελέτη της αντίληψης του πειραματικά επαγόμενου πόνου. Ο πόνος είναι μία σύνθετη και εξ'

ορισμού υποκειμενική εμπειρία. Για τη μελέτη του χρησιμοποιούνται συνήθως τρεις συνιστώσες (ή διαστάσεις) του: η αισθητηριακή – διακριτική (εντόπιση και ένταση του άλγους), η συναισθηματική (δυσφορικά χαρακτηριστικά του άλγους) και η γνωσιακή – συμπεριφορική (νοηματοδότηση του ερεθίσματος και αντίδραση σε αυτό). Οι διαστάσεις αυτές δύνανται να επηρεάζονται σε διαφορετικό βαθμό σε μια μεταβολή της αντίληψης του άλγους.

Σκοπός και μεθοδολογία

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των δημοσιευμένων ερευνητικών δεδομένων σε έγκριτα διεθνή περιοδικά, στην αγγλική, γαλλική και γερμανική γλώσσα, που αφορούν την αντίληψη του πόνου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Μέσω των μηχανών αναζήτησης “Pubmed” και “Google Scholar” και χρησιμοποιώντας συγκεκριμένους όρους αναζήτησης (pain, schizophrenia, perception, insensitivity) που να εμπεριέχονται στον τίτλο ή/και στην περίληψη και το κυρίως κείμενο των μελετών προέκυψαν, μελετήθηκαν και αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 43 μελετών. Στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας ανασκόπησης συμπεριλαμβάνεται η ιστορική αναδρομή των αρχικών μελετών παρατήρησης, η περιγραφή των βασικών διαταραχών πόνου σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια, η πιθανή συσχέτιση της υπαλγησίας με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα στους προαναφερθέντες ασθενείς, η σύντομη αναφορά των σχετικών στοιχείων ψυχοπαθολογίας, η παράθεση επιλεγμένων πειραματικών μελετών και η αναλυτική παρουσίαση των στοιχείων νευροβιολογίας καθώς και των επικρατέστερων θεωριών υποκειμενικής παθοφυσιολογίας. Περαιτέρω στατιστική ανάλυση ή επεξεργασία δεν εφαρμόστηκε.

Αποτελέσματα

Οι πρώτοι συγγραφείς

Ο Foucault στην «Ιστορία της τρέλας» αναφέρει ότι: «Γύρω στα τέλη του 18^{ου} αιώνα, ήταν ευρύτατα διαδεδομένη η αντίληψη ότι οι τρελοί μπορούν να υποφέρουν απεριόριστα τις δυστυχίες της ανθρώπινης ύπαρξης. Είναι περιττό να τους προστατεύει κανείς· δεν χρειάζεται ούτε να τους σκεπάζει, ούτε να τους θερμαίνει» (5).

Ο Pinel θεωρούσε ιατρικό δόγμα την ικανότητα των «τρελών» να αντέχουν σαν ζώα τις χειρότερες καιρικές συνθήκες. Θαύμαζε μάλιστα «την σταθερότητα και την ευκολία με την οποία οι τρελοί και των δύο φύλων αντέχουν στο πιο παρατεταμένο και ισχυρό κρύο... Η τρέλα, όση ζώδη αγριότητα κι αν διαθέτει, προστατεύει ωστόσο τον άνθρωπο από τους κινδύνους της αρρώστιας· τον κάνει άτρωτο, όμοια με τα ζώα που η προνοητική φύση τα προίκισε με μian ανάλογη ιδιότητα» (6).

Το 1874 ο Kahlbaum εξέδωσε ένα βιβλίο, στο οποίο εγείρει το θέμα της ελαττωμένης ευαισθησίας στον πόνο σε διάφορες ψυχικές νόσους, κυρίως δε στην κατατονία (7). Αφού μελέτησε αρκετά περιστατικά, παρουσίασε την ιδέα της ελαττωμένης ευαισθησίας στον πόνο ως ένα επαρκώς προσδιοριζόμενο σύνδρομο. Παρά ταύτα, δεν πρότεινε μια ικανοποιητική ερμηνεία του φαινομένου. Σε περιπτώσεις μελαγχολικής κατατονίας, παρατήρησε ότι βαθιά τρυπήματα στο σώμα μπορούσαν να γίνουν χωρίς ο ασθενής να εκφράσει την παραμικρή αντίδραση πόνου. Σημείωσε βέβαια ότι αυτή η απουσία αντίδρασης στον πόνο δεν παρατηρείται σε όλα τα περιστατικά. Πρότεινε δε ότι σε αρκετές περιπτώσεις, πρόκειται μάλλον για κινητική αδυναμία αντίδρασης, παρά για αληθή αναλγησία.

Η πεποίθηση αυτή της ζώδους ανθεκτικότητας των «τρελών» επηρέασε και τους συγγραφείς, που καθόρισαν τη νοσολογική έννοια της σχιζοφρένειας. Ο μεν Kraepelin (1919) παρατηρούσε ότι οι ασθενείς με πρόωμη άνοια (Dementia Praecox) είναι «συχνά λιγότερο ευαίσθητοι στην σωματική καταπόνηση· υπομένουν άβολες στάσεις σώματος, τραυματισμούς... να καίνε το σώμα τους με τσιγάρα και να αυτοτραυματίζονται» (8). Ο δε Bleuler (1911) υποστήριξε ότι η αναλγησία ενδέχεται να είναι εκσεσημασμένη σε ασθενείς με διάγνωση σχιζοφρένειας (9). Έγραψε: «ακόμη και σε επαρκώς προσανατολισμένους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί πλήρης αναλγησία, η οποία περιλαμβάνει το εσωτερικό του σώματος, όπως επίσης και το δέρμα. Οι ασθενείς εκούσια ή ακούσια υφίστανται σοβαρούς τραυματισμούς, εξορύσσουν έναν οφθαλμό, κάθονται πάνω σε μια ζεστή θερμάστρα με αποτέλεσμα σοβαρά γλουτιαία εγκαύματα κ.ο.κ». Επίσης: «Ζουν σε έναν φανταστικό κόσμο μακριά από τα αισθητικά τους ερεθίσματα».

Διαταραχές πόνου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια

Στο πεδίο της συσχέτισης μεταξύ πόνου και σχιζοφρένειας, η βιβλιογραφία επικεντρώνεται κυρίως στην μελέτη της ανταπόκρισης ή/και της ευαισθησίας (ελαττωμένης ή μη) των σχιζοφρενών στο άλγος. Αντίθετα οι μελέτες που αφορούν στον επιπολασμό των διαταραχών πόνου (κυρίως «αυτόματος» ή «κλινικός» πόνος) στους σχιζοφρενείς ασθενείς, είναι περιορισμένες αριθμητικά και σχετικά αντιφατικές ως προς τα αποτελέσματά τους.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι κεφαλαλγίες. Υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν ότι η καταμήνια κεφαλαλγία και η κεφαλαλγία μετά από οσφυονωτιαία παρακέντηση είναι σπανιότερες και μικρότερης βαρύτητας στους ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (10, 11, 12, 13). Ωστόσο, μία μελέτη των Kuritzky και συνεργατών (1999) σε 108 χρόνιους σχιζοφρενείς ασθενείς κατέγραψε παρόμοια συχνότητα κεφαλαλγιών με την ομάδα ελέγχου (14). Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά την έναρξη αντιψυχωσικής αγωγής εμφανιζόταν μείωση της διάρκειας των κεφαλαλγιών στους σχιζοφρενείς. Επίσης, μία μελέτη των Birgenheir και συνεργατών (2013) σε 93.874 βετεράνους με διάγνωση σχιζοφρένειας

κατέγραψε μεγαλύτερη συχνότητα ημικρανιών, κεφαλαλγιών, ψυχογενούς πόνου και χρόνιου, μη καρκινικού, πόνου στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (15). Αντιθέτως, στη μελέτη αυτή, η αρθρίτιδα και ο νευροπαθητικός πόνος ήταν σπανιότερα στους σχιζοφρενείς ασθενείς.

Με σκοπό τον προσδιορισμό του επιπολασμού αυτού, οι Stubbs και συνεργάτες (2014) πραγματοποίησαν μία μεγάλης κλίμακας μετα-ανάλυση, που περιέλαβε 242.703 ασθενείς με διάγνωση σχιζοφρένειας και 4.259.221 άτομα στην ομάδα ελέγχου (16). Ο επιπολασμός του «κλινικού» πόνου (πόνος που δεν προκαλείται πειραματικά ή ιατρογενώς) στους σχιζοφρενείς ήταν 34.7% και δεν διέφερε από τον αντίστοιχο επιπολασμό στην ομάδα ελέγχου. Αντίθετα ωστόσο από ότι συμβαίνει στον γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός κλινικού πόνου δεν σχετιζόταν με την ηλικία και το φύλο των σχιζοφρενών ασθενών (17). Παρόμοια και ο επιπολασμός των κεφαλαλγιών δε διέφερε μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου.

Επομένως, η έως τώρα βιβλιογραφία φαίνεται να στηρίζει τη θέση ότι οι σχιζοφρενείς παρουσιάζουν «αυτόματο» πόνο σε αντίστοιχα ποσοστά με το γενικό πληθυσμό. Όμως, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν επίσης αυξημένη σωματική νοσηρότητα και θνησιμότητα, το δε προσδόκιμο ζωής τους είναι ελαττωμένο (18, 19, 20). Κατά συνέπεια, θα αναμενόταν αυξημένος επιπολασμός «αυτόματου» πόνου στον πληθυσμό αυτό. Πού οφείλεται αυτή η «υποτίμηση» της παρουσίας αυτόματου πόνου στους σχιζοφρενείς, δεν είναι γνωστό. Εκτός της ευρέως γνωστής «υπαλγησίας» υπάρχουν επίσης μελέτες, που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς αυτοί τείνουν να μην αναφέρουν τον πόνο τους ή να μην ζητούν βοήθεια για αυτόν (14, 19). Επιπρόσθετα, υπάρχουν στοιχεία ενδεικτικά ανεπαρκούς πρόσβασής τους στις κατάλληλες υπηρεσίες υγείας και υποτίμησης, ενίοτε, ή λαθεμένης ερμηνείας των σωματικών τους συμπτωμάτων από τους ιατρούς (21, 22, 23). Τέλος, θα πρέπει να συνεκτιμηθεί ως παράγων και η ενδεχόμενη αναλγητική δράση της αντιψυχωσικής αγωγής (24).

Συμπερασματικά πάντως, τα διαθέσιμα δεδομένα στηρίζουν τη θέση ότι: οι επώδυνες αιτιάσεις των σχιζοφρενών χρήζουν ιδιαίτερα προσεκτικής διαγνωστικής διερεύνησης. Χρήσιμη δε θα ήταν η σύνταξη κατευθυντήριων οδηγιών για την αναγνώριση και αξιολόγηση του επώδυνου συμπτώματος στην πληθυσμιακή αυτή ομάδα.

Υπαλγησία, νοσηρότητα και θνησιμότητα στους ασθενείς με σχιζοφρένεια

Η σχετική βιβλιογραφία περιλαμβάνει πληθώρα μεμονωμένων αναφορών κλινικών περιστατικών, κυρίως χειρουργικών και καρδιολογικών, στα οποία η άτυπη παρουσία πόνου στους σχιζοφρενείς ασθενείς οδήγησε σε καθυστερημένη διάγνωση ή περαιτέρω επιπλοκές (25, 26). Οι Singh και συνεργάτες (2006) ανασκόπησαν εξήντα τέτοια περιστατικά, ως επί το πλείστον χειρουργικά, στα οποία η απουσία πόνου ή το άτυπο άλγος («υπαλγησία») των ασθενών με σχιζοφρένεια, καθυστέρησε

τη διάγνωση και την αντιμετώπισή τους (27). Οι ίδιοι συγγραφείς αναφέρουν ότι το ποσοστό των σχιζοφρενών με υποκείμενη παθολογία, που δεν εμφανίζει τυπικά επώδυνα συμπτώματα κυμαίνεται, ανάλογα με τη μελέτη, από 37% (κατάγματα μηριαίου, γαστρικά έλκη, οξεία σκωληκοειδίτιδα) έως 60-87% (νοσήματα στεφανιαίων αγγείων).

Παρά ταύτα, στη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν άμεσα επιδημιολογικά δεδομένα για την πιθανολογούμενη συσχέτιση μεταξύ άτυπων επώδυνων συμπτωμάτων, διαγνωστικής καθυστέρησης και αυξημένης θνησιμότητας σε πληθυσμούς ατόμων με σχιζοφρένεια. Με βάση τις προηγούμενες μελέτες μπορεί μόνο να υποτεθεί μία τέτοια συσχέτιση.

Αντιθέτως, υπάρχει γενική συμφωνία ότι το προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων με σχιζοφρένεια είναι σημαντικά ελαττωμένο, παγκόσμια, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (20). Κύρια αιτία πρόωρης θνησιμότητας αποτελεί η αυτοκτονία. Μεταξύ των «φυσικών» αιτιών πρόωρης θνησιμότητας, μπορούν να αναφερθούν: η καρδιαγγειακή νόσος, οι παθήσεις του γαστρεντερικού και ο καρκίνος – καταστάσεις στις οποίες ο πόνος δύναται να αποτελέσει πρώιμο προειδοποιητικό σύμπτωμα (28).

Στοιχεία ψυχοπαθολογίας

Ο Bleuler (1911) υποστήριζε ότι στην «ομάδα των σχιζοφρενικών» οι πολυειδείς διαταραχές της αίσθησης του σώματος αποτελούν συχνά και χαρακτηριστικά συνοδά συμπτώματα (9). Προ διετίας, οι Patel και συνεργάτες (2015) περιέγραψαν την περίπτωση μιας σχιζοφρενούς ασθενούς με παραλήρημα σωματικού τύπου σε μία από τις λιγοστές πλέον δημοσιεύσεις μεμονωμένων κλινικών περιστατικών στην ψυχιατρική βιβλιογραφία (29). Στο περιστατικό αυτό ο πόνος με ποικίλες εντοπίσεις αποτελούσε κυρίαρχο σύμπτωμα της ασθενούς (πόνος στα άκρα, μυαλγίες, μη ειδικά θωρακικά άλγη, κοιλιακά άλγη) τουλάχιστον επί μία πενταετία. Σε οξεία φάση νόσησης, η ασθενής περιγράφει άλγος κεφαλής λέγοντας: «νιώθω σαν το κεφάλι μου να έχει σπάσει στα δύο». Επίσης παραπονείται για πόνο στο δεξιό κάτω άκρο (χωρίς να εντοπίζεται βλάβη), το οποίο νιώθει ότι έχει σπάσει λόγω πτώσης προ διετίας : «νιώθω τα δύο κόκκαλα σπασμένα και γυρισμένα». Από αυτό και ανάλογα περιστατικά ανακύπτει το ερώτημα: μπορεί ο πόνος να αποτελεί στοιχείο της κλινικής εικόνας της σχιζοφρένειας και με ποια μορφή;

Στην αγγλική βιβλιογραφία ο όρος υποχονδριακά συμπτώματα (hypochondriasis, hypochondriac symptoms) έχει χρησιμοποιηθεί στους ψυχωσικούς ασθενείς ως γενικός όρος για την περιγραφή ποικίλων διαταραχών στην αίσθηση του σώματος, συμπεριλαμβανομένου και του πόνου (30, 31). Μάλιστα, μια σχετικά πρόσφατη μελέτη (2014) κατέδειξε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα υποχονδριακών συμπτωμάτων σε σχιζοφρενείς ασθενείς (20%) από ότι στο γενικό πληθυσμό (1%) (32).

Αφετέρου, ο όρος «κοινοαισθησία» (cenesthesia) έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει την συνολική αίσθηση της κατάστασης του σώματος, που αποτελεί συνισταμένη της αντίληψης των ερεθισμάτων από τα επιμέρους όργανα του σώματος – αντίστοιχα προς το αριστοτελικό «κοινόν αισθητήριον» (33). Ο αντίστοιχος γαλλικός όρος είναι ‘sensibilité générale’ ή ‘cenesthesie’. Οι πλέον χαρακτηριστικές κοινοαισθητικές διαταραχές αφορούν στην απώλεια της κοινοαισθησίας, δηλαδή τα γνωστά φαινόμενα αποπροσωποποίησης και αποσωματοποίησης. Επιπρόσθετα, ο όρος «κοινοαισθοπάθεια» (cenesthopathy) συνήθως υποδηλώνει ένα σύνολο διαταραχών των σωματικών αισθήσεων, επώδυνων συμπτωμάτων ή συμπτωμάτων αλλοίωσης της αίσθησης του σώματος, που δεν ταξινομούνται ικανοποιητικά στα συνήθη νοσογραφικά πλαίσια. Παρότι η παρουσία «κοινοαισθοπαθητικών» συμπτωμάτων στις ψυχωσικές διαταραχές είναι γνωστή από παλιά, ο όρος «κοινοαισθοπαθητική» ή «κοινοαισθητική» σχιζοφρένεια (cenesthetic schizophrenia) επινοήθηκε προ πενήκονταετίας από τον Gerd Hüber (1957) για να περιγράψει έναν υπότυπο της διαταραχής, που χαρακτηρίζεται καθ’ όλη την πορεία του από παράξενες σωματικές αισθήσεις (κοινοαισθοπάθεια) σε συνδυασμό με διαταραχές της διάθεσης (34). Ο Hüber παρατήρησε ότι οι «παράξενες» αυτές σωματικές αισθήσεις έχουν διαφορετική υποκειμενική ποιότητα και για τους ίδιους τους ασθενείς, οι οποίοι συχνά δεν διαθέτουν επαρκείς τρόπους να περιγράψουν τις κοινοαισθητικές τους διαταραχές με αποτέλεσμα να καταφεύγουν σε συγκρίσεις, εικόνες ή νεολογισμούς. Στις κοινοαισθητικές διαταραχές περιλαμβάνονται και επώδυνα συμπτώματα, ο δε όρος «κοινοαισθητική σχιζοφρένεια» συναντάται κυρίως στη γερμανική και ρώσικη βιβλιογραφία. Στην αγγλική βιβλιογραφία αυτά τα συμπτώματα συνήθως χαρακτηρίζονται ως ψευδαισθήσεις σωματικού τύπου ή ως φαινόμενα σωματικής παθητικότητας.

Παρότι ο κοινοαισθητικός τύπος σχιζοφρένειας δεν περιλαμβάνεται στις σύγχρονες ψυχιατρικές ταξινομήσεις, στη σχετική βιβλιογραφία υποστηρίζεται ότι δεν είναι σπάνιος με κάποιους ερευνητές να αναφέρουν συχνότητες έως και 20% σε δείγματα ασθενών (35). Οι Röhrlich και Priebe (2002) χρησιμοποίησαν ένα έγκυρο εργαλείο, την κλίμακα του Bonn για την εκτίμηση των βασικών συμπτωμάτων (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms), για να διερευνήσουν τις κοινοαισθητικές πτυχές της σχιζοφρένειας (σύμφωνα με την οπτική του Hüber) σε 60 μη επιλεγμένους ασθενείς (36). Στη μελέτη αυτή εντόπισαν ένα υποσύνολο 14 ασθενών (23.3%) με προεξάρχοντα κοινοαισθητικά συμπτώματα. Σε αυτούς τους ασθενείς τα εντοπισμένα άλγη αποτελούσαν το 28% του συνόλου των κοινοαισθητικών συμπτωμάτων, με συχνότερα τα συμπτώματα αποπροσωποποίησης/αποσωματοποίησης (48%).

Κατά συνέπεια, υποστηρίζεται από τη σχετική βιβλιογραφία ότι σε κάποιες περιπτώσεις ο πόνος δύναται να αποτελεί στοιχείο της κλινικής εικόνας της σχιζοφρένειας. Βέβαια το είδος και η ποιότητα των επώδυνων αυτών συμπτωμάτων δεν έχουν περιγραφεί ικανοποιητικά έως σήμερα και η διάγνωσή τους τίθεται εξ’ αποκλεισμού.

Περιγραφή επιλεγμένων μελετών

a. Αρχικές μελέτες κλινικής παρατήρησης

Οι πρώτες μελέτες που σχετίζονταν με την αντίληψη του πόνου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν το χαρακτήρα της κλινικής παρατήρησης, περιγράφοντας ποιοτικά τον τρόπο που βίωναν το άλγος οι σχιζοφρενείς σε περιπτώσεις οξέων ή χρόνιων παθολογικών συμβαμάτων με διαφορετικό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα. Συγκεκριμένα ο Marchand και οι συνεργάτες του (1959), μελέτησαν 79 περιπτώσεις ασθενών με σχιζοφρένεια που παρουσίασαν διάτρηση πεπτικού έλκους ή οξεία σκωληκοειδίτιδα ή κάταγμα μηριαίου οστού και διαπίστωσαν ότι το 37% των ασθενών αυτών δεν παραπονέθηκε καθόλου για επώδυνο ενόχλημα (37). Όσον αφορά το οξύ άλγος καρδιαγγειακής προέλευσης ο Marchand (1955) αναφέρει ότι το 82,5% των σχιζοφρενών ασθενών που υπέστησαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν ανέφερε πόνο κατά την οξεία φάση (38). Τα ανωτέρω συνάδουν με τα ευρήματα της μελέτης του Hussar (1996) σύμφωνα με την οποία το 1/3 των σχιζοφρενών ασθενών που κατέληξαν από στεφανιαία νόσο ή οξεία κοιλία δεν ανέφεραν καθόλου πόνο (39). Επιπροσθέτως των παρατηρήσεων που αφορούν οξέα αλγινά συμβάματα, μελέτες που επικεντρώνονται σε καταστάσεις χρόνιου άλγους (κακοήθη νοσήματα, αρθρίτιδες) και διενεργήθηκαν επίσης από την ερευνητική ομάδα του Marchand καταλήγουν σε αντίστοιχα συμπεράσματα, δηλωτικά ελαττωμένης αντίληψης του πόνου στους σχιζοφρενείς (40, 41).

b. Η ανάγκη διενέργειας συγκριτικών πειραματικών μελετών

Η αδυναμία ποσοτικοποίησης των ελλειμμάτων στην αντίληψη του πόνου, οδήγησε προϊόντος του χρόνου τους ερευνητές στη διενέργεια πειραματικών μελετών σύγκρισης μέσω εφαρμογής διαφόρων αλγινών ερεθισμάτων και αξιολόγησης των απαντήσεων με τη χρήση κλιμάκων. Η εγκυρότητα των ερευνών αυτών αρχικά ήταν περιορισμένη λόγω μεθοδολογικών ελλειμμάτων, συμμετοχής μικρού αριθμού ασθενών, έλλειψης σαφούς διάκρισης μεταξύ αντίληψης του άλγους και αντιδράσεων στην εφαρμογή του αλγεινού ερεθίσματος, ασαφούς κλινικής διάγνωσης της σχιζοφρένειας, μη διάκρισης αισθητικών, κινητικών και συναισθηματικών παραμέτρων του πόνου και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

Οι Bender και Schilder (1930) μελέτησαν ένα δείγμα 60 κατατονικών ασθενών με την εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος στην άκρα χείρα παρατηρώντας παθολογική (αυξημένος λανθάνων χρόνος εμφάνισης, πολύ περιορισμένη εντόπιση) ανταπόκριση στην χορήγηση του αλγεινού ερεθίσματος (42). Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα ευρήματα των Collins και Stone (1966) οι οποίοι διαπίστωσαν την ύπαρξη διαφορετικών αντιδράσεων των σχιζοφρενών στον πόνο ανάλογα με την γενικότερη κατάσταση ενάργειας και δραστηριότητας που βρίσκονται καθώς και με

την ηλικία (οι νεότεροι και οι γηραιότεροι ασθενείς είναι περισσότερο ευαίσθητοι) (43). Στο πρωτόκολλό τους συμπεριέλαβαν 18 χρόνιους ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίοι δεν ελάμβαναν αγωγή κατά την περίοδο διενέργειας της πειραματικής δοκιμασίας, στους ασθενείς εφαρμοζόταν ένα επώδυνο ηλεκτρικό ερέθισμα αυξανόμενης έντασης και εκείνοι ακολούθως κατέτασσαν την ένταση του ερεθίσματος που βίωναν σε μια κλίμακα. Αντίστοιχη μελέτη έχει διενεργηθεί με τη συμμετοχή ομάδας ελέγχου αποτελούμενης από υγιείς στην οποία διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον ουδό αντίληψης του πόνου, με αυτόν των σχιζοφρενών να είναι αρκετά μεγαλύτερος (43).

Επιπροσθέτως ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες στις οποίες η αντίδραση στον πόνο και ο ουδός αντίληψης αυτού συσχετίζονται με καταγραφείσες απαντήσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα όπως είναι οι μεταβολές στην αρτηριακή πίεση (44). Συγκεκριμένα 36% των σχιζοφρενών ασθενών που μελετήθηκαν δεν παρουσιάζουν αλλαγές στην αρτηριακή τους πίεση κατά την εμφάνιση της άκρας χείρας σε παγωμένο νερό, διαδικασία που εκλύει πόνο.

Σημαντική θεωρείται η συμβολή της εργασίας του Guieu και συνεργατών (1982), οι οποίοι μελέτησαν το αντανακλαστικό απόσυρσης του κάτω άκρου κατά την εφαρμογή αλγεινού ερεθίσματος και δεν διαπίστωσαν διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών προτείνοντας την υπόθεση ότι η υπαλγησία που παρουσιάζουν οι σχιζοφρενείς είναι ένα είδος αδιαφορίας (indifference) παρά ελαττωμένης ευαισθησίας στον πόνο (45).

c. Μετα-αναλύσεις

Σχετικά πρόσφατα, η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Potvin και Marchand (2008) επιχείρησε να συστηματοποιήσει και να αναλύσει τις ποικίλες ερευνητικές μελέτες που αναφέρονται στην ύπαρξη ή μη υπαλγησίας στους ασθενείς με σχιζοφρένεια περιορίζοντας τις μεθοδολογικές αστοχίες (46). Συγκεκριμένα ανέλυσαν μόνο τις μελέτες που: α. περιελάμβαναν ομάδα ελέγχου υγιών, β. το αλγεινό ερέθισμα χορηγούνταν με συγκεκριμένη πειραματική μέθοδο και γ. περιελάμβαναν πέραν των αντικειμενικών παραμέτρων αντίδρασης στο άλγος (μεταβολές καρδιακού ρυθμού) και υποκειμενικές μετρήσεις της αντίληψης και αντίδρασης στο ερέθισμα. Συνολικά συμπεριελήφθησαν 12 μελέτες (497 ασθενείς) από την ανάλυση των οποίων διαπιστώθηκε ότι οι σχιζοφρενείς παρουσιάζουν ελαττωμένη απάντηση στον πειραματικά επαγόμενο πόνο, αποτέλεσμα που δεν επηρεάζεται από ενδεχόμενους παράγοντες «σύγχυσης» όπως τη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή.

Περισσότερο εκτενής ήταν η προ διαίτας συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Stubbs και συνεργατών (2015), οι οποίοι συγκέντρωσαν και επεξεργάστηκαν όλες τις πειραματικές μελέτες που αφορούσαν την αντίληψη του άλγους σε ασθενείς που ανήκαν στο φάσμα της σχιζοφρένειας και χρησιμοποιούσαν

παράλληλα ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από υγιείς (47). Συμπεριελήφθησαν τελικά 17 μελέτες με συνολικό αριθμό 387 ασθενών και 483 υγιών συμμετεχόντων. Διαπιστώθηκε από το σύνολο των μελετών ότι οι πάσχοντες από σχιζοφρένεια εμφανίζουν αυξημένη ανοχή στον πειραματικά προκαλούμενο πόνο, αυξημένο ουδό πόνου και μειωμένες φυσιολογικές αντιδράσεις κατά την εφαρμογή επιβλαβών ερεθισμάτων. Επιπροσθέτως στις κλίμακες αξιολόγησης του εφαρμοζόμενου ερεθίσματος οι σχιζοφρενείς ασθενείς συνολικά υποτιμούν την ένταση του βλαπτικού παράγοντα. Τα ανωτέρω αποτελέσματα δε διαφέρουν λόγω λήψης ή μη αγωγής για τη σχιζοφρένεια, ενώ φαίνεται ότι όσο σοβαρότερα είναι τα ψυχιατρικά συμπτώματα των ασθενών τόσο υψηλότερος είναι ο ουδός του άλγους και όσο νεαρότερη είναι η ηλικία των ασθενών τόσο υψηλότερη είναι η ανοχή τους στον πόνο. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα των Stubbs και συνεργατών η «μειωμένη ευαισθησία» των σχιζοφρενών στο άλγος συνιστά στοιχείο του φαινοτύπου της νόσου.

Ψυχιατρικά συμπτώματα

Τα αίτια της μεταβολής της ευαισθησίας των σχιζοφρενών ασθενών στον πόνο είναι σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστα. Ορισμένοι ερευνητές έχουν συσχετίσει την αντίληψη του πόνου ή την ανταπόκριση σε αυτόν με κάποιες διαστάσεις συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας (symptom dimensions). Επί παραδείγματι, η βαρύτητα των αρνητικών συμπτωμάτων και ειδικότερα η επιπέδωση του συναισθήματος (flat affect) έχει συνδεθεί με την ελαττωμένη ανταπόκριση των ασθενών στο άλγος. Ασθενείς με αμβλύ ή ρηχό συναίσθημα ενδέχεται να παρουσιάζουν διαταραχή και στην απαρτίωση της συναισθηματικής διάστασης του πόνου. Νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν καταδείξει ασθενή ενεργοποίηση του πρόσθιου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου (ACC, anterior cingulate cortex) κατά την παρουσίαση συναισθηματικά φορτισμένων ερεθισμάτων, στους σχιζοφρενείς ασθενείς που εμφανίζουν συναισθηματική επιπέδωση (48). Όμως, το πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (ACC) συμμετέχει επίσης στην απαρτίωση της συναισθηματικής διάστασης του πόνου (49). Μάλιστα, μία μελέτη των Dworkin και συνεργατών (1993) ανέδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ευαισθησίας σχιζοφρενών ασθενών σε θερμικό επώδυνο ερέθισμα και της παρουσίας αρνητικών συμπτωμάτων (ειδικότερα συναισθηματικής επιπέδωσης) στους ίδιους ασθενείς (50). Άλλοι όμως ερευνητές δεν επιβεβαίωσαν το προηγούμενο αποτέλεσμα (51).

Όσον αφορά τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, έχει επίσης διατυπωθεί η θέση ότι ενδέχεται να επηρεάζουν την αντίληψη του πόνου. Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Potvin και Marchand (2008), οι ασθενείς στην οξεία φάση της νόσου, κατά την οποία βρίσκονται σε έξαρση τα θετικά συμπτώματα, έχουν ελαττωμένη απάντηση στον πειραματικά προκαλούμενο πόνο (46). Αντίστοιχα, μία μελέτη παρακολούθησης των Song και Yi (2000) έδειξε ότι η ύφεση των θετικών συμπτωμάτων στη σχιζοφρένεια συνοδεύεται από μείωση της ουδού του πειραματικά

προκαλούμενου πόνου σε φυσιολογικά επίπεδα (52). Στον αντίποδα αυτών, τοποθετείται η υπόθεση ότι τα θετικά συμπτώματα μπορεί να αυξάνουν το επώδυνο βίωμα στα άτομα με σχιζοφρένεια, λόγω της διαταραγμένης νοηματοδότησης (aberrant salience) σε υποουδικά αλγαισθητικά ερεθίσματα. Η υπόθεση αυτή μάλιστα θα μπορούσε να ερμηνεύσει γιατί ορισμένες μελέτες καταδεικνύουν αυξημένη (και όχι ελαττωμένη) ευαισθησία των ασθενών σε οξέα επώδυνα ερεθίσματα (53, 54, 55).

Τέλος, τα γνωσιακά ελλείμματα των ασθενών ενδέχεται να επηρεάζουν την αντίληψη του πόνου ή την ανταπόκριση σε αυτόν. Τα άτομα με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν σε ποσοστό 70 έως 75% σημαντικά ελλείμματα σε διάφορους νευρογνωσιακούς τομείς όπως την προσοχή, την ενεργό μνήμη, τη λεκτική και οπτική μνήμη, τις εκτελεστικές λειτουργίες (executive functions), την ταχύτητα επεξεργασίας και την κοινωνική επίγνωση (social cognition) (56). Οι Jochum και συνεργάτες (2006) πρότειναν ότι τα ελλείμματα προσοχής στους σχιζοφρενείς ενδέχεται να αποτελούν παράγοντα σύγχυσης σε μελέτες πειραματικά προκαλούμενου άλγους, καθώς αυτές προϋποθέτουν την ικανότητα διατήρησης της προσοχής των υποκειμένων στο αλγαισθητικό ερέθισμα (57). Επίσης, η γνωσιακή επιβράδυνση (cognitive slowing), που ενίοτε παρατηρείται στους ασθενείς, μπορεί να συμβάλλει στην παρερμηνεία του πλαισίου (context) εφαρμογής του επώδυνου ερεθίσματος και στην περιστολή της αντίδρασης σε αυτό. Βέβαια, μια τέτοια περιστολή δύναται να ερμηνευθεί ως υπαλγησία (58). Τούτο θυμίζει την θέση των Guieu και συνεργατών (1994) ότι ο όρος «αδιαφορία» δύναται να περιγράψει καλύτερα από την «ελαττωμένη ευαισθησία» τη διαταραχή της ανταπόκρισης των σχιζοφρενών στο άλγος (45). Μία ελεγχόμενη πειραματική μελέτη των Potvin και συνεργατών (2008) αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ αντίληψης του πόνου και γνωσιακών λειτουργιών των συμμετεχόντων (59). Στη μελέτη αυτή όμως, οι ψυχοφυσικές παράμετροι του πόνου δεν σχετίζονταν με την ενεργό μνήμη ή την εκτελεστική λειτουργία των ασθενών. Αντίθετα, σε μία ελεγχόμενη μελέτη του 2015 βρέθηκε ασθενής συσχέτιση μεταξύ της ενεργού μνήμης των ασθενών και της υποκειμενικής ουδού του πόνου, μόνο όμως στο ένα ημιμόριο του σώματος (60).

Νευροβιολογία

a. Ενδογενή συστήματα ρύθμισης του πόνου

Η αλγαισθησία είναι ένα δυναμικό φαινόμενο, που επηρεάζεται από ευοδωτικά και ανασταλτικά ενδογενή συστήματα ρύθμισης.

Το πειραματικό μοντέλο της «χρονικής άθροισης» (*temporal summation*) χρησιμοποιείται στους ανθρώπους για τη μελέτη των ενδογενών ευοδωτικών συστημάτων ρύθμισης του πόνου και ειδικότερα της κεντρικής ευαισθητοποίησης (*central sensitization*). Ως «χρονική άθροιση» περιγράφεται η αύξηση της έντασης του άλγους, που προκαλείται από επαναλαμβανόμενη ή συνεχή εφαρμογή επώδυνου - βλαπτικού ερεθίσματος σταθερής έντασης (61). Η χρονική άθροιση του πόνου είναι

αποτέλεσμα της προοδευτικής αύξησης της νευρωνικής απάντησης του 2^{ου} αισθητικού νευρώνα (οπίσθια κέρατα νωτιαίου μυελού) στο περιφερικό αλγεινό ερέθισμα που προσάγεται από τις ίνες C. Φαίνεται δε ότι σχετίζεται με NMDA υποδοχείς (*N-methyl-D-aspartate*) της γλουταμίνης τόσο στα ζώα, όσο και στους ανθρώπους σε «υπερνωτιαίο επίπεδο» (62, 63, 64). Η διαταραχή στο ευοδωτικό αυτό σύστημα συνδέεται με διάφορες καταστάσεις χρόνιου πόνου, όπως για παράδειγμα το νευροπαθητικό πόνο (π.χ. επώδυνη διαβητική νευροπάθεια, complex regional pain syndrome – CRPS).

Αντίστοιχα η θεωρία της «διάχυτης αναστολής των επιβλαβών ερεθισμάτων» (*DNIC, diffuse noxious inhibitory control*) σχετίζεται με τα ανασταλτικά ενδογενή συστήματα ρύθμισης του πόνου. Σύμφωνα με αυτήν, η εφαρμογή ενός βλαπτικού ερεθίσματος σε ένα σημείο του σώματος μπορεί να μειώσει διάχυτα την αντίληψη του πόνου σε άλλα, ανατομικά απομακρυσμένα σημεία (65, 66). Προκλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι η «διάχυτη αναστολή» (*DNIC*) κινητοποιεί οπιοειδή στην περί τον υδραγωγό φαιά ουσία, τα οποία προκαλούν ελευθέρωση σεροτονίνης (*5-HT*) από τους νευρώνες του έσω κοιλιακού πυρήνα του προμήκους μυελού (*RVM, rostral ventromedial medulla*) (67). Η σεροτονίνη ακόλουθα αναστέλλει τις αλγαισθητικές προσαγωγές ίνες που ξεκινούν από τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Αντίστοιχη δράση έχουν και νοραδρενεργικές προεκβολές από τον υπομέλανα τόπο (*LC, locus coeruleus*) (67). Η «διάχυτη αναστολή» αποτελεί νωτιαίο σύστημα ρύθμισης και εμπλέκεται σε ποικίλες διαταραχές χρόνιου πόνου, συμπεριλαμβανομένης της ινομυαλγίας (68).

Οι Potvin και συνεργάτες (2008) μελέτησαν την ανταπόκριση των ευοδωτικών και ανασταλτικών συστημάτων ρύθμισης του πόνου, σε 23 ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας και 29 υγιείς εθελοντές (59). Για το σκοπό αυτό υπέβαλαν τους συμμετέχοντες σε ένα τεστ «χρονικής άθροισης», με εφαρμογή θερμικού αλγεινού ερεθίσματος, πριν και μετά την πρόκληση «διάχυτης αναστολής των επιβλαβών ερεθισμάτων» σε αυτούς. Το εύρος της «διάχυτης αναστολής» του πόνου καταγράφηκε αντίστοιχο στις δύο ομάδες στη συγκεκριμένη μελέτη. Αντίθετα η «χρονική άθροιση» του πόνου υπολειπόταν σημαντικά στους ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Κατά συνέπεια, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι μια διαταραχή των ευοδωτικών ενδογενών συστημάτων ρύθμισης ενδεχόμενα να ευθύνεται για την ελαττωμένη ευαισθησία των ασθενών στον πόνο και ειδικότερα μία έλλειψη στην ευαισθητοποίηση στον πόνο.

Η ευαισθητοποίηση στον πόνο αποτελεί σημαντική εξελικτική προσαρμογή, που στοχεύει στην αποφυγή βλάβης από παρατεινόμενο επώδυνο ερεθισμό (ηλεκτρικό, μηχανικό, θερμικό κ.ο.κ.). Βάσει των προαναφερθέντων, οι σχιζοφρενείς αντιλαμβάνονται ελλιπώς το προειδοποιητικό αλγαισθητικό αυτό σήμα.

Σε μεταγενέστερο χρόνο (2012) η ίδια ομάδα μελέτησε τη «χρονική άθροιση» σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και υγιείς εθελοντές, χρησιμοποιώντας ένα αλγαισθητικό νωτιαίο αντανακλαστικό απόσυρσης, που εκλύεται με ηλεκτρική

διέγερση του γαστροκνήμιου νεύρου (69). Μετρήθηκαν τόσο η υποκειμενική ένταση του πόνου στους συμμετέχοντες, όσο και το εύρος της σύσπασης του δικεφάλου μηριαίου μυός ηλεκτρομυογραφικά. Όταν υπερουδικές ηλεκτρικές διεγέρσεις εφαρμόζονται σε συχνότητα μεταξύ 1/7Hz και 1Hz, το εύρος σύσπασης του δικεφάλου μηριαίου και η υποκειμενική ένταση του πόνου αυξάνονται στα φυσιολογικά άτομα (χρονική άθροιση). Αντίθετα στους ασθενείς υπολείπεται η αύξηση της έντασης του αντιλαμβανόμενου πόνου, ενώ το εύρος σύσπασης του δικεφάλου αυξάνεται φυσιολογικά. Συνεπώς, το «νωτιαίο σκέλος» του αντανακλαστικού καταγράφεται φυσιολογικό στους σχιζοφρενείς. Επομένως η απουσία ευαισθητοποίησης στον πόνο στους ασθενείς θα πρέπει να αποδοθεί σε διαταραχή σε «υπερνωτιαίο σχηματισμό» (διαταραχή στην «κεντρική ευαισθητοποίηση» στον πόνο).

b. Γλουταμινεργική υπόθεση

Τα ανωτέρω ευρήματα είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα, διότι οι NMDA υποδοχείς της γλουταμίνης εμπλέκονται στην «κεντρική ευαισθητοποίηση» στον πόνο, όπως προαναφέρθηκε. Επίσης αλλοστερικοί ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, όπως η κεταμίνη, αναστέλλουν το φαινόμενο της «χρονικής άθροισης» (62). Όμως αλλοστερικοί ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων (κεταμίνη, φενκυκλιδίνη – PCP) έχουν επίσης «ψυχωσιομιμητική» δράση, προκαλώντας θετικά (παραλήρημα, ψευδαισθήσεις), αρνητικά (κοινωνική απόσυρση, συναισθηματική επιπέδωση) και γνωσιακά συμπτώματα σε υγιείς ή επίταση των συμπτωμάτων αυτών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (70, 71). Συνεπώς τα ευρήματα των Potvin και συν. (2008) και Lévesque και συν. (2012), εάν επιβεβαιωθούν, θα μπορούσαν να συνδέσουν την ελαττωμένη ευαισθησία στον πόνο των ασθενών με την γλουταμινεργική υπόθεση της σχιζοφρένειας (72).

Το ενδεχόμενο ενός τέτοιου συσχετισμού διατυπώθηκε πρώτη φορά από τον Dworkin (1994) (73).

c. Η αντίληψη του πόνου στον εγκεφαλικό φλοιό

Είναι γνωστό ότι ο πόνος αποτελεί μία σύνθετη αισθητηριακή, συναισθηματική και γνωσιακή εμπειρία, η απαρτίωση της οποίας συντελείται στον εγκεφαλικό φλοιό. Η κατανόηση της φλοιικής συμβολής στην αίσθηση του πόνου, είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν αναζητείται ο συσχετισμός μεταξύ πόνου και ψυχικών διαταραχών, εν προκειμένω της σχιζοφρένειας.

Οι λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες του ΚΝΣ έχουν καταδείξει πέντε φλοιικές περιοχές που συμμετέχουν στην αίσθηση του πόνου: τον πρωτεύοντα σωματοαισθητικό φλοιό (περιοχή S1, οπίσθια κεντρική έλικα), τον δευτερεύοντα σωματοαισθητικό φλοιό (S2, βρεγματική καλύπτρα), το πρόσθιο τμήμα της έλικας

του προσαγωγίου (ACC, anterior cingulate cortex), τη νήσο του εγκεφάλου (IC, insular cortex) και τον προμετωπιαίο φλοιό (PFC, prefrontal cortex) (74, 75). Παρά την πολύπλοκη φύση του φλοιού αυτού δικτύου, μπορούμε αδρά να διακρίνουμε εντός του δύο επιμέρους «συστήματα αντίληψης του πόνου»: το πλάγιο και το μέσο σύστημα. Το πλάγιο σύστημα περιλαμβάνει τον πρωτεύοντα και τον δευτερεύοντα αισθητικό φλοιό (περιοχές S1 και S2) και σχετίζεται με την αισθητηριακή-διακριτική συνιστώσα του πόνου (εντόπιση, ένταση και χαρακτηριστικά αλγεινού ερεθίσματος) (76, 77). Το μέσο σύστημα περιλαμβάνει το πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (ACC) και τη νήσο του εγκεφάλου (IC). Συνδέεται δε με την συναισθηματική και κινητήρια (motivational) διάσταση του πόνου (προσοχή προς το ερέθισμα, ένταση δυσφορίας, προσδοκία ή φόβος επώδυνου ερεθισμού, ενσυναίσθηση επώδυνης εμπειρίας άλλου ατόμου) (78, 79, 80).

Τόσο το πλάγιο, όσο και το μέσο σύστημα φλοιικής απαρτίωσης του πόνου δυσλειτουργούν στους ασθενείς με σχιζοφρένεια (81, 82, 83). Οι De la Fuente-Sandoval και συνεργάτες (2010) μελέτησαν, με τη χρήση λειτουργικής απεικόνισης (functional magnetic resonance imaging, fMRI), την κατανάλωση οξυγόνου στο ΚΝΣ ασθενών με σχιζοφρένεια και υγιών εθελοντών κατά την εφαρμογή επώδυνων θερμικών ερεθισμάτων (83). Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια σε οξύ επεισόδιο, που δεν είχαν λάβει ποτέ φαρμακευτική αγωγή, παρουσίαζαν μεγαλύτερη κατανάλωση οξυγόνου στην περιοχή S1 και μικρότερη στο στέλεχος, τη νήσο και το οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, σε σχέση με τους υγιείς, κατά την εφαρμογή του ερεθίσματος. Επίσης, η ανοχή στον πόνο των ασθενών ήταν αυξημένη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σε μεταγενέστερη μελέτη οι ίδιοι ερευνητές (2012) υπέβαλαν στο ίδιο τεστ ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σταθερή ύφεση, υπό αγωγή, και υγιείς εθελοντές (84). Η ανοχή στον πόνο καταγράφηκε τότε αντίστοιχη στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου. Όμως οι ασθενείς παρουσίαζαν κατά τον επώδυνο ερεθισμό, μεγαλύτερη μεταβολική ενεργοποίηση της περιοχής S1 και μικρότερη ενεργοποίηση του στελέχους και του οπίσθιου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου από τους υγιείς. Οι ερευνητές συμπέραναν συνεπώς ότι: ενώ η ευαισθησία στον πόνο των ασθενών ομαλοποιείται με τη λήψη αντιψυχωσικής αγωγής, η απαρτίωση του πόνου στο ΚΝΣ σύστημα παραμένει σε μεγάλο βαθμό αποκλίνουσα από το φυσιολογικό.

Μία πρόσφατη μελέτη (2013) αναπαρήγαγε σε μεγάλο βαθμό τα προαναφερθέντα αποτελέσματα (85). Ενδιαφέρον όμως παρουσίαζε το ότι στη μελέτη αυτή, η ελάττωση της μεταβολικής ενεργοποίησης του φλοιού της νήσου του εγκεφάλου (IC) στους σχιζοφρενείς σε σύγκριση με τους υγιείς, κατά τον επώδυνο ερεθισμό, σχετιζόταν θετικά με τη βαρύτητα των θετικών συμπτωμάτων των ασθενών. Επομένως, η ελλιπής ενεργοποίηση της νήσου στον πόνο ενδεχόμενα αποτελεί ειδικό χαρακτηριστικό της ψύχωσης.

Οι Minichino και συνεργάτες (2016) θέλησαν να ελέγξουν πειραματικά εάν τα ψυχωσικά επεισόδια σχετίζονται με συγκεκριμένες διαταραχές στα φλοιικά συστήματα απαρτίωσης του πόνου σε ασθενείς, που δεν πάσχουν από σχιζοφρένεια (86). Για το σκοπό αυτό κατέγραψαν τα εγκεφαλικά προκλητά δυναμικά, από

επώδυνο ερεθισμό με laser, στον δευτερεύοντα σωματοαισθητικό φλοιό (S2), στο πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (ACC) και στο πρόσθιο τμήμα της νήσου του εγκεφάλου (AIC) σε τέσσερις ομάδες ασθενών: ασθενείς με σχιζοφρένεια, ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I (BD-I) και II (BD-II) και υγιείς εθελοντές. Διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με BD-I, οι οποίοι είχαν στο ιστορικό τους ένα τουλάχιστον ψυχωσικό επεισόδιο, παρουσίαζαν διαταραχές στην φλοιική απαρτίωση του πόνου αντίστοιχες με αυτές των σχιζοφρενών ασθενών. Αυτές ήταν: υπολειτουργία των περιοχών S2 και AIC και σε μικρότερο βαθμό της ACC. Αντίθετα οι ασθενείς με BD-II δε διέφεραν από τους υγιείς ως προς τη φλοιική επεξεργασία του πόνου. Στη μελέτη αυτή όμως, μόνο οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσίαζαν αύξηση του ουδού αντίληψης του πόνου και της υποκειμενικής ανοχής σε αυτόν. Βάσει αυτών υπέθεσαν ότι η διαταραχή στο πλάγιο (κυρίως) και το μέσο σύστημα αντίληψης του πόνου, ενδέχεται να αποτελούν ειδικά χαρακτηριστικά της ψύχωσης.

Συμπερασματικά, οι έως τώρα μελέτες καταδεικνύουν: στο μεν πλάγιο σύστημα αντίληψης του πόνου, υπερλειτουργία της περιοχής S1 και υπολειτουργία της S2, στο δε μέσο υπολειτουργία της νήσου (κυρίως) αλλά και της περιοχής ACC στους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

d. Δίκτυο σηματοδότησης - Ντοπαμινεργική υπόθεση

Το «μέσο» σύστημα αντίληψης του πόνου -πρόσθιο τμήμα της νήσου του εγκεφάλου (AIC) και πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (ACC)- εκτός της συναισθηματικής και κινητήριας (motivational) απαρτίωσης του πόνου, αποτελεί φλοιικό κέντρο του επονομαζόμενου «δικτύου σηματοδότησης» του εγκεφάλου (salience network) (87). Το «δίκτυο σηματοδότησης», πλην των AIC και ACC, περιλαμβάνει και ορισμένες υποφλοιώδεις δομές: την αμυγδαλή, την κοιλιακή μοίρα του ραβδωτού σώματος (ventral striatum), τη μέλαινα ουσία (substantia nigra) και την κοιλιακή μοίρα της καλύπτρας του μεσεγκεφάλου (ventral tegmental area). Λειτουργία του είναι ο συντονισμός αισθητικών, συναισθηματικών και γνωσιακών δεδομένων με σκοπό την απαρτίωση διαφόρων σύνθετων εγκεφαλικών λειτουργιών, που περιλαμβάνουν την επικοινωνία, την κοινωνική συμπεριφορά και την επίγνωση εαυτού (88, 89, 90).

Λειτουργικές και δομικές απεικονιστικές μελέτες έχουν καταδείξει δυσλειτουργίες στην οργάνωση του «δικτύου σηματοδότησης» στη σχιζοφρένεια. Έχει εντοπιστεί αμφοτερόπλευρη μείωση του όγκου των περιοχών AIC και ACC σε ασθενείς, η οποία συσχετιζόταν με το βαθμό αλλοίωσης της πραγματικότητας (91, 92). Διαταραχή επίσης, στην λειτουργική σύνδεση εντός του «δικτύου σηματοδότησης» και στην αλληλεπίδραση αυτού με άλλα εγκεφαλικά δίκτυα, έχει βρεθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια αλλά και σε νεαρούς ενήλικες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψύχωσης (93, 94).

Η θεωρία της «εκτροπής της σηματοδότησης» (aberrant salience) του S. Karur (2003) αποτελεί σήμερα το κυρίαρχο μοντέλο ερμηνείας της ψύχωσης. Βάσει της θεωρίας αυτής: μία υποφλοιώδης φασική εξακόντιση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας ευοδώνει την εκτροπή της σηματοδότησης ουδέτερων ερεθισμάτων ως κινητήρια (motivational) σημαντικών (95). Στη θεωρία βέβαια αυτή (motivational salience) κεντρικό ρόλο έχει η ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο ραβδωτό σώμα. Οι Palaniyappan και Liddle (2012) προσπάθησαν να επεκτείνουν το μοντέλο αυτό της «εκτροπής της σηματοδότησης» για να ερμηνεύσουν τη γένεση των θετικών, αρνητικών και αποδιοργανωτικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με σχιζοφρένεια (96). Για το σκοπό αυτό εστίασαν στη δυσλειτουργία των φλοιικών κέντρων του «δικτύου σηματοδότησης» (AIC, ACC), τα οποία ενορχηστρώνουν την απαρτίωση ποικίλων γνωσιακών λειτουργιών (αναγνώριση και απαρτίωση συναισθηματικής σημαντικότητας, κωδικοποίηση πρόβλεψης σημαντικότητας, μετατόπιση προσοχής μεταξύ εαυτού και περιβάλλοντος). Βέβαια η ντοπαμίνη είναι κύριος νευροδιαβιβαστής και σε λειτουργίες που διαμεσολαβούνται από τη νήσο του εγκεφάλου και το πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγεται και η αντίληψη του πόνου (97).

e. Ενδογενή οπιοειδή

Ορισμένοι ερευνητές υπέθεσαν ότι η ελαττωμένη αντίδραση στον πόνο των σχιζοφρενών ασθενών, ενδεχόμενα να οφείλεται σε μεταβολή στο σύστημα των ενδογενών οπιοειδών. Οι Davis και συνεργάτες (1979) χορήγησαν ναλτρεξόνη (ανταγωνιστής κυρίως των μ και σε μικρότερο βαθμό των κ υποδοχέων των οπιοειδών) σε σχιζοφρενείς και παρατήρησαν ομαλοποίηση της ευαισθησίας στον πόνο (98). Όμως η υπόθεσή τους δεν υποστηρίζεται από σχετικές μελέτες μέτρησης των ενδογενών οπιοειδών (κυρίως β -ενδορφινών) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίες δεν κατέληξαν σε ουσιαστικά αποτελέσματα (99). Επίσης φαρμακολογικές μελέτες της δράσης της ναλτρεξόνης σε σχιζοφρενείς ασθενείς δεν είχαν αξιοσημείωτα αποτελέσματα (100).

Γενετικοί παράγοντες

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η υπόθεση ότι η διαταραχή στην αντίληψη του πόνου στους σχιζοφρενείς ασθενείς σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες. Ένας τρόπος ελέγχου της υπόθεσης αυτής είναι η μελέτη της αντίληψης του πόνου στους συγγενείς των ασθενών. Μία τέτοια μελέτη πραγματοποίησαν οι Hooley και Delgado (2001) σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια και εθελοντές χωρίς οικογενειακό ιστορικό ψύχωσης (101). Χρησιμοποιώντας αλγόμετρο πίεσης, διαπίστωσαν ότι τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας είχαν υψηλότερο

ουδό μηχανικού πόνου από την ομάδα ελέγχου. Κατά συνέπεια, συμπέραναν ότι η ελαττωμένη ευαισθησία των σχιζοφρενών στον μηχανικό πόνο έχει γενετική συνιστώσα.

Η γενετική ευαλωτότητα στην εκδήλωση της σχιζοφρένειας, έχει συσχετισθεί με γενετικούς παράγοντες. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου COMT Val158Met, που κωδικοποιεί την κατεχολο-ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT Val158Met), είναι από τους συχνότερα αναφερθέντες γονιδιακούς παράγοντες. Το ένζυμο αυτό καταβολίζει τις κατεχολαμίνες (ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη) στον προμετωπιαίο φλοιό και ο πολυμορφισμός COMT Val158Met συνδέεται με ελάττωση της φλοιικής φασικής ντοπαμινεργικής δραστηριότητας (102). Ενδιαφέρον όμως παρουσιάζει το γεγονός ότι τέσσερις έως σήμερα μελέτες έχουν επίσης συσχετίσει τον ίδιο πολυμορφισμό (COMT Val158Met) με την αντίληψη και την ρύθμιση του πόνου στον άνθρωπο (103). Έως τώρα, μία μόνο μελέτη δεν κατέδειξε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού αυτού και του πειραματικά προκαλούμενου πόνου (104).

Οι ντοπαμινεργικοί υποδοχείς είναι σπάνιοι στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Έχει όμως προταθεί (Wood 2006) ότι η ντοπαμίνη μπορεί να επηρεάζει τα κατιόντα ανασταλτικά συστήματα ρύθμισης του πόνου μέσω του μεσομεταιχμιακού συστήματος (σύστημα ανταμοιβής), του οποίου οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες προβάλλουν από την κοιλιακή μοίρα της καλύπτρας του μεσεγκεφάλου (VTA) στον επικλινή πυρήνα (κοιλιακή μοίρα ραβδωτού σώματος) (105). Μία λειτουργική απεικονιστική μελέτη των Hagelberg και συνεργατών (2002) έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στο ραβδωτό και του εύρους της αναστολής των επώδυνων ερεθισμάτων στους ανθρώπους (106). Επίσης, μία γενετική μελέτη των Potvin και συνεργατών (2009) κατέδειξε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού Ser9Gly του γονιδίου του D3 ντοπαμινεργικού υποδοχέα (Ser9Gly DRD3) και του βαθμού της «διάχυτης αναστολής των επιβλαβών ερεθισμάτων» (DNIC) σε ανθρώπους (107). Και η δεύτερη αυτή έρευνα επιβεβαιώνει έμμεσα την υπόθεση του Wood (2006), διότι οι D3 υποδοχείς εντοπίζονται επιλεκτικά στο μεσομεταιχμιακό σύστημα. Ενδιαφέρον εδώ παρουσιάζει το ότι υπάρχουν επίσης αναφορές συσχέτισης του πολυμορφισμού Ser9Gly DRD3 με την ανταπόκριση στην αντιψυχωσική αγωγή στους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Όμως νεότερες μελέτες δεν υποστηρίζουν αυτόν τον συσχέτισμό (108).

Δύο γονίδια τα οποία συνδέονται με αυξημένη ευαλωτότητα για εκδήλωση σχιζοφρένειας είναι το neuregulin-1 (NRG-1) και το disrupted in schizophrenia-1 (DISC-1) (109). Η neuregulin-1 όμως, εκτός των άλλων λειτουργιών της, αποτελεί και αυξητικό παράγοντα της μικρογλοίας, προκαλεί αλλοδυνία εγχεόμενη ενδορραχιαία σε πειραματόζωα και θεωρείται ότι σχετίζεται με τον νευροπαθητικό πόνο (110, 111). Μία μελέτη των Walsh και συνεργατών (2010) έδειξε ότι μεταλλαγμένα ποντίκια στα οποία είχαν απαλειφθεί τα γονίδια NRG-1 και DISC-1, παρουσίαζαν ελαττωμένη ευαισθησία στον θερμικό πόνο (112). Παρότι πρώιμες, οι προαναφερθείσες μελέτες υποστηρίζουν ως ένα βαθμό την υπόθεση ότι η διαταραχή στην αντίληψη του πόνου των σχιζοφρενών ενδέχεται να έχει γενετικό υπόβαθρο.

Συζήτηση

Τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν – δεν αποδεικνύουν όμως πέραν πάσης αμφιβολίας – ότι η σχιζοφρένεια συνδέεται με ελαττωμένη αντίδραση στον πόνο και αύξηση κατά κανόνα του ουδού του πειραματικά προκαλούμενου πόνου. Η ακριβής φύση όμως αυτής της διαταραχής είναι δύσκολο να ερμηνευθεί. Παράλληλα, είναι πλέον γνωστό ότι οι πάσχοντες από σχιζοφρένεια είναι στην πλειονότητά τους ικανοί να αντιληφθούν τα επώδυνα ερεθίσματα, ακόμη κι αν αυτή η αντίληψη είναι ελαττωμένη σε ποικίλο βαθμό.

Η παλαιότερη θέση ότι οι σχιζοφρενείς ασθενείς παρουσιάζουν κάποιο είδος «αναισθησίας» (insensitivity) στον πόνο θα πρέπει μάλλον ριζικά να αναθεωρηθεί, διότι κλινικός πόνος εμφανίζεται στους σχιζοφρενείς και μάλιστα σε αντίστοιχα ποσοστά με το γενικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, η παρουσίαση της σχιζοφρένειας ως ένα είδος συνδρόμου αναλγησίας ή υπαλγησίας προδιαθέτει τους ιατρούς να υποτιμούν τις επώδυνες αιτιάσεις των ασθενών τους. Τούτο μπορεί να αποβεί καταστροφικό σε έναν πληθυσμό ασθενών που παρουσιάζει μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα από τον γενικό πληθυσμό. Αντίθετα οι ασθενείς θα πρέπει να παρακινηθούν να περιγράψουν το επώδυνο βίωμά τους με την δική τους σημειολογία, ακόμα κι αν ο λόγος τους δεν ταιριάζει στα δικά μας οργανικά και ανατομικά σημαινόμενα. Βέβαια, για τους ερευνητές ακόμη αποτελεί ζητούμενο ο ορθός τρόπος εκτίμησης και διερεύνησης της επώδυνης αιτίασης στους πάσχοντες από σχιζοφρένεια.

Όσον αφορά τις επιμέρους συνιστώσες (ή διαστάσεις) του πόνου, η έως τώρα έρευνα δεν έχει αποδείξει, πέραν αμφιβολίας, ποια ακριβώς παραβλάπτεται και σε ποιον βαθμό. Υπάρχουν απλά ενδείξεις ότι η συναισθηματική – κινητήριος διάσταση παραβλάπτεται εντονότερα από την αισθητική – διακριτική. Αντίστοιχα λίγα ευρήματα υπάρχουν σχετικά με τα συστήματα νευροδιαβιβαστών και το γενετικό υπόστρωμα της διαταραχής. Στο πεδίο αυτό της έρευνας, το οποίο συνδέεται και με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, έχουν διατυπωθεί αρκετές ενδιαφέρουσες θεωρίες, τα διαθέσιμα δεδομένα όμως είναι περιορισμένα και προέρχονται από μικρά δείγματα ασθενών. Είναι αναμενόμενο μάλλον να υπάρξουν εξαιρετικά ενδιαφέρουσες μελέτες στο μέλλον στους τομείς αυτούς.

Συμπέρασμα

Η μελέτη του κοινού τόπου δύο σύνθετων κλινικών οντοτήτων, όπως είναι ο πόνος και η σχιζοφρένεια, παρουσιάζει πολλαπλές δυσχέρειες αφ' ενός, εξαιρετικό όμως ενδιαφέρον αφ' ετέρου. Πώς τα άτομα με σχιζοφρένεια αντιδρούν (ή δεν αντιδρούν) στον πόνο και πώς αυτή η υπαλγησία σχετίζεται με άλλες διαταραχές της αντίληψης του σώματος, έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον των κλινικών ήδη από τον

καιρό της αρχικής οριοθέτησης της έννοιας της σχιζοφρένειας. Η συνεχιζόμενη έρευνα στον τομέα, έχει επιβεβαιώσει την ύπαρξη διαταραχής στην αντίληψη του πόνου στους πάσχοντες από σχιζοφρένεια και δύναται μελλοντικά να αυξήσει την κατανόηση της παθοφυσιολογίας του νοσήματος, ίσως και της φυσιολογίας των μηχανισμών αντίληψης του σώματος. Παράλληλα, είναι ευκαταί και αναγκαίο η έρευνα αυτή να συμβάλλει στη βελτίωση της μεθοδολογίας διερεύνησης του επώδυνου συμπτώματος στους σχιζοφρενείς ασθενείς καθώς και του επιπέδου της παθολογικής ιατρικής τους φροντίδας, το οποίο δυστυχώς σήμερα δεν είναι ικανοποιητικό.

Βιβλιογραφία

1. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV (2001) Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 40: s18-s24
2. Leucht S, Burkard T, Henderson J et al (2007) Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 116: 317-333
3. IASP Taxonomy [IASP Web site]. (2017) Available at: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. [Accessed November 15, 2017]
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al (2010) Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380(9859): 2197-2223
5. Foucault M (1972) *Histoire de la folie à l'âge classique*. Gallimard, Paris
6. Pinel P (1801) *Traité Médico-philosophique sur l'aliénation mentale. Empêcheurs de Penser en Rond*, Paris, pp60-61
7. Kahlbaum KL (1874) *Die Katatonie oder das Spannung- Irresein, eine Klinische form Psychischer. Krankheit* Hirschwald, Berlin
8. Kraepelin E (1919) *Dementia praecox et paraphrenia*. E and S Livingstone, Edinburg
9. Bleuler E (1952) *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York, International Universities Press (πρώτη δημοσίευση 1911)
10. Copen A (1965) The prevalence of menstrual disorders in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 111: 155-167

11. Ballenger JC, Post RM, Sternberg DE et al (1979) Headaches after lumbar puncture and insensitivity to pain in psychiatric patients. *N Eng J Med* 301(2): 110
12. Torrey EF (1979) Headaches after lumbar puncture and insensitivity to pain in psychiatric patients. *N Eng J Med* 301(2): 110
13. El-Mallakh RS, Garver D, Holcomb JA et al (2005) Post lumbar puncture headaches in schizophrenic and psychiatrically normal control subjects. *Schizophr Res* 77: 111-112
14. Kuritzky A, Mazeh D, Levi A (1999) Headache in schizophrenic patients: a controlled study. *Cephalalgia* 19: 725-727
15. Birgenheir DG, Ilgen MA, Bohnert A et al (2013) Pain conditions among veterans with schizophrenia or bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 35: 480-484
16. Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M et al (2014) The prevalence and moderators of clinical pain in people with schizophrenia: a systematic review and large scale meta-analysis. *Schizophr Res* 160(1-3): 1-8
17. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons (2009) Pharmacological management of persistent pain in older persons. American Geriatrics Society. *J Am Geriatr Soc* 57(8): 1331-1346
18. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al (2011) Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10(2): 52-77
19. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al (2011) Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, and recommendations at the system and individual levels. *World Psychiatry* 10(2): 138-151
20. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ et al (2017) Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 4(4): 295-301
21. de Almeida JG, Braga PE, Neto FL et al (2013) Chronic pain and quality of life in schizophrenic patients. *Rev Bras Psiquiatr* 35(1): 13-20
22. Vancampfort D, Sweers K, Probst M et al (2011) Quality assessment of physical activity within clinical guidelines for the prevention and treatment of cardiometabolic risk in people with schizophrenia. *Community Ment Health J* 47(6): 703-710
23. So R, Hirota T, Yamamoto Y et al (2015) Lack of cardinal symptoms of meningitis in a hospitalized patient with chronic schizophrenia: lessons to be learned. *Gen Hosp Psychiatry* 37(6): 621.e3-4

24. Seidel S, Aigner M, Ossege M et al (2013) Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 29(8): CD004844 doi: 10.1002/14651858.CD004844.pub3
25. Agorastos A, Huber CG, Dunker S et al (2011) Reduced pain perception in schizophrenia: a case of an undetected intrathoracic pencil. *Am J Psychiatry* 168: 854-855
26. Hussar AE (1965) Coronary heart disease in chronic schizophrenic patients: a clinicopathologic study. *Circulation* 31: 919-929
27. Singh MK, Giles LL, Nasrallah HA (2006) Pain insensitivity in schizophrenia: trait or state marker? *J Psychiatr Pract* 12(2): 90-102
28. Saha S, Chant D, McGrath J (2007) A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 64: 1123-1131
29. Patel R, Gonzalez L, Joelson A et al (2015) Schizophrenia with somatic delusions: a case report. *J Psychiatry* 18: 290 doi: 10.4172/2378-5756.1000290
30. Munro A (1988) Monosymptomatic hypochondriacal psychosis. *Br J Psychiatry* 153: 37-40
31. Opjordsmoein S, Retterstol N (1987) Hypochondriacal delusions in paranoid psychoses. *Psychopathology* 20: 272-284
32. Grassi G, Poli L, Cantisani A et al (2014) Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder in schizophrenic patients treated with clozapine vs other atypical antipsychotics. *CNS Spectrums* 19(4): 340-346
33. Starobinski I (1990) A short history of bodily sensation. *Psychol Med* 20: 23-33
34. Hüber G (1992) 'Cenesthetic schizophrenia' – a subtype of schizophrenic disease. *Neurol Psychiatry Brain Res* 1: 54-60
35. Jenkins G, Röhricht F (2007) From cenesthesias to cenesthopathic schizophrenia: a historical and phenomenological review. *Psychopathology* 40: 361-368
36. Röhricht F, Priebe S (2002) Do cenesthesias and body image aberration characterize a subgroup in schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand* 105: 276-282
37. Marchand WE, Sarota B, Marble H, et al (1959) Occurrence of painless acute surgical disorders in psychotic patients. *N Engl J Med* 260(12): 580-585
38. Marchand WE (1955) Occurrence of painless myocardial infarction in psychotic patients. *N Engl J Med* 253: 51-55

39. Hussar AE (1996) Leading causes of death in institutionalized chronic schizophrenic patients; a study of 1275 autopsy protocols. *J Nerv Ment Dis* 14: 45-57
40. Marchand WE (1958) The practice of medicine in a neuropsychiatric hospital. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 80(5): 559-611
41. Marchand WE (1959) Practice of surgery in a neuropsychiatric hospital. *Arch Gen Psychiatry* 1: 123-131
42. Bender L, Schilder P (1930) Unconditioned and conditioned reactions to pain in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 3:365-384
43. Collins GC, Stone LA (1966) Pain sensitivity, age and activity level in chronic schizophrenics and in normals. *Br J Psychiatry* 112: 33-35
44. Earle A, Earle BV (1955) The blood pressure response to pain and emotion in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 121: 132-139
45. Guieu R, Samuelian JC, Coulouvrat H (1982) Objective evaluation of pain perception in patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 8: 123-128
46. Potvin S, Marchand S (2008) Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review. *Pain* 138: 70-78
47. Stubbs B, Thompson T, Acaster S et al (2015) Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies. *Pain* 156(11):2121-31.
48. Fahim C, Stip E, Mancini-Marie A et al (2005) Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: an fMRI study. *Psychiatry Res* 140(1): 1-15
49. Rainville P, Duncan GH, Price DD et al (1997) Pain affect encoded in the human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277: 968-971
50. Dworkin RH, Clark CW, Lipsitz JD et al (1993) Affective deficits and pain insensitivity in schizophrenia. *Motiv Emotion* 17: 245-276
51. Blumensohn R, Ringler D, Eli I (2002) Pain perception in patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 190(7): 481-483
52. Song JY, Yi JH (2000) Pain insensitivity and pressure pain thresholds in patients with schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 39(1): 14-22
53. Girard M, Plansont B, Bonnabau H et al (2011) Experimental pain hypersensitivity in schizophrenic patients. *Clin J Pain* 27: 790-795
54. Kane E, Nutter R, Weckowicz T (1971) Response to cutaneous pain in mental hospital patients. *J Abnorm Psychol* 77: 52-60

55. Sappington J (1973) Thresholds of shock-induced discomfort in process and reactive schizophrenics. *Percept Mot Skills* 37: 498-490
56. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM et al (2004) Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72(1): 29-39
57. Jochum T, Letsch A, Greiner W et al (2006) Influence of antipsychotic medication on pain perception in schizophrenia. *Psychiatry Res* 142: 151-156
58. Martins MJ, Moura BL, Martins IP et al (2011) Sensitivity to expressions of pain in schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 189: 180-184
59. Potvin S, Strip E, Tempier A et al (2008) Pain perception in schizophrenia: no changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *J Psychiatr Res* 42: 1010-1016
60. Urban-Kowalczyk M, Pigonska J, Smigielski J (2015) Pain perception in schizophrenia: influence of neuropeptides, cognitive disorders, and negative symptoms. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11: 2023-2031
61. Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S et al (1994) Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 68: 266-273
62. Dickenson AH, Sullivan AF (1987) Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropsychopharmacology* 26: 1235-1238
63. Price DD, Mao J, Frenk H et al (1994) The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 59: 165-174
64. Guida F, Luongo L, Marmo F et al (2015) Palmitoylethanolamide reduces pain-related behaviors and restores glutamatergic synapses homeostasis in the medial prefrontal cortex of neuropathic mice. *Mol Brain* 8: 47
65. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 6: 283-304
66. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurons, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6: 305-327
67. Millan MJ (2002) Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 66: 355-474
68. Julien N, Goffaux P, Arsenault P et al (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 114: 295-302

69. Lévesque M, Potvin S, Marchand S et al (2012) Pain perception in schizophrenia: evidence of a specific pain response profile. *Pain Med* 13(12): 1571-1579
70. Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G et al (1959) Study of a new schizophrenic-like drug: Sernyl. *Arch Neurol Psychiat* 81: 363-369
71. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA receptor antagonist, ketamine, in humans: Psychotomimetic, perceptual, cognitive and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiat* 51: 199-214
72. Jentsch DR, Roth RH (1999) The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-225
73. Dworkin RH (1994) Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. *Schizophr Bull* 20: 235-248
74. Brooks J, Tracey I (2005) From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat* 207: 19-33
75. Garland EL (2012) Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Prim Care* 39: 561-571
76. Youell PD, Wise RG, Bentley DE et al (2004) Lateralisation of nociceptive processing in the human brain: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 23(3): 1068-1077
77. Bentley DE, Watson A, Treede RD et al (2004) Differential effects on the laser evoked potential of selectively attending to pain localisation versus pain unpleasantness. *Clin Neurophysiol* 115(8): 1846-1856
78. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC et al (1994) Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 14(7): 4095-4108
79. Price DD (2000) Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288(5472): 1769-1772
80. Singer T, Seymour B, O'Doherty J et al (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303(5661): 1157-1162
81. Huang MX, Lee RR, Gaa KM et al (2010) Somatosensory system deficits in schizophrenia revealed by MEG during a median-nerve oddball task. *Brain Topogr* 23(1): 82-104
82. Andrade GN, Butler JS, Peters GA et al (2016) Atypical visual and somatosensory adaptation in schizophrenia-spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 6(5): e804, doi: 10.1038/tp.2016.63

83. De la Fuente-Sandoval C, Favila R, Gómez-Martin D et al (2010) Functional magnetic resonance imaging response to experimental pain in drug-free patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 183(2): 99-104
84. De la Fuente-Sandoval C, Favila R, Gómez-Martin D et al (2012) Neural response to experimental heat pain in stable patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 46(1): 128-134
85. Linnman C, Coombs G 3rd, Goff DC et al (2013) Lack of insula reactivity to aversive stimuli in schizophrenia. *Schizophr Res* 143(1): 150-157
86. Minichino A, Delle Chiaie R, Cruccu G et al (2016) Pain-processing abnormalities in bipolar I disorder, bipolar II disorder, and schizophrenia: a novel trait marker for psychosis proneness and functional outcome? *Bipolar Disord* 18(7): 591-601
87. Menon V (2015) Salience network. In: Toga AW (ed) *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Elsevier vol. 2: 597-611
88. Craig AD (2009) How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10(1): 59-70
89. Gogolla N, Takesian AE, Feng G et al (2014) Sensory integration in mouse insular cortex reflects GABA circuit maturation. *Neuron* 83(4): 894-905
90. Menon V, Uddin LQ (2010) Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Struct Funct* 214(5-6): 655-667
91. White TP, Joseph V, Francis ST et al (2010) Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 123(2-3): 105-115
92. Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V et al (2011) Reality distortion is related to the structure of the salience network in schizophrenia. *Psychol Med* 41(8): 1701-8
93. Manoliu A, Riedl V, Zherdin A et al (2014) Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 40(2): 428-437
94. Wotruba D, Michels L, Buechler R et al (2014) Aberrant coupling within and across the default mode, task-positive, and salience network in subjects at risk for psychosis. *Schizophr Bull* 40(5): 1095-1104
95. Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160(1): 13-23

96. Palaniyappan L, Liddle PF (2012) Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci* 37(1): 17-27
97. Coffeen U, López-Avila A, Ortega-Legaspi J et al (2008) Dopamine receptors in the anterior insular cortex modulate long-term nociception in the rat. *Eur J Pain* 12(5): 535-543
98. Davis GC, Buchsbaum MS, van Kammen DP et al (1979) Analgesia to pain stimuli in schizophrenics and its reversal by naltrexone. *Psychiatry Res* 1: 61-69
99. Brambilla F, Facchinetti F, Petraglia F et al (1984) Secretion pattern of endogenous opioids in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 141: 1183-1188
100. Marchesi GF, Santone G, Cotani P et al (1995) The therapeutic role of naltrexone in negative symptom schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 19: 1239-1249
101. Hooley JM, Delgado ML (2001) Pain insensitivity in the relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 47: 265-273
102. Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR (2006) Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry* 60: 141-151
103. Potvin S, Grignon S, Marchand S (2009) Human evidence of a supra-spinal modulating role of dopamine on pain perception. *Synapse* 63: 390-402
104. Kim H, Neubert JK, Miguel AS et al (2004) Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 109: 488-496
105. Wood PB (2006) Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control. *Pain* 120: 230-234
106. Hagelberg N, Martikainen IK, Mansikka H et al (2002) Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain* 99: 273-279
107. Potvin S, Larouche A, Normand E et al (2009) DRD3 Ser9Gly polymorphism is related to thermal pain perception and modulation in chronic widespread pain patients and healthy controls. *J Pain* 10: 969-975
108. Stone JM, Raffin M, Morrison P et al (2010) Review: the biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 24(7): 953-964

109. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S et al (2009) Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1 ErbB4 and DISC-1. *Trends Neurosci* 32: 485-495
110. Lacroix-Fralish ML, Tawfik VL, Nutile-McMenemy N et al (2008) Neuregulin 1 is a pronociceptive cytokine that is regulated by progesterone in the spinal cord: implications for sex specific pain modulation. *Eur J Pain* 12(1): 94-103
111. Calvo M, Zhu N, Grist J et al (2011) Following nerve injury neuregulin-1 drives microglial proliferation and neuropathic pain via the MEK/ERK pathway. *Glia* 59(4): 554-568
112. Walsh J, Tighe O, Lei D et al (2010) Disruption of thermal nociceptive behavior in mice mutant for the schizophrenia-associated genes NRG-1, COMT and DISC-1. *Brain Res* 1348: 114-119