



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΤΗΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Η πορεία της από τον 19^ο αιώνα μέχρι σήμερα

Δρ ΑΝΤΩΝΑΤΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ¹, ΜΑΝΤΖΑΡΗΣ ΜΙΧΑΗΛ², ΜΙΧΑΛΑΚΕΑΣ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ³

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΓΕΝΙΚΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
«ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ-ΜΠΙΕΝΑΚΕΙΟ ΕΡΥΘΡΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ»

¹ Ψυχίατρος, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ

² Ειδικευόμενος ιατρός Ψυχιατρικής

³ Ψυχίατρος, Διευθυντής ΕΣΥ

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Αντωνάτος Σπύρος, e-mail: sorfeas@otenet.gr

Περίληψη

Ψυχοφαρμακολογία ορίζεται ο τομέας που εστιάζει στην ακριβή καταγραφή των μεταβολών στην ψυχοπαθολογία του ατόμου, οι οποίες επέρχονται μετά από χορήγηση ψυχοτρόπων

ουσιών. Η ιστορία της μπορεί να χωριστεί σε τρεις διακριτές περιόδους. Με την εισαγωγή της μορφίνης, του βρωμιούχου καλίου, της ένυδρης χλωράλης, της σκοπολαμίνης, της παραλδεΐδης κ.α. στο δεύτερο μισό του 19^{ου} αιώνα εγκαινιάζεται η πρώτη περίοδος της ψυχοφαρμακολογίας. Αυτό οδήγησε και στην αντικατάσταση των φυσικών περιορισμών με φαρμακευτικά μέσα, προκειμένου να ελέγχεται η συμπεριφορά που εκτρέπεται του φυσιολογικού.

Η εισαγωγή του νικοτινικού οξέος, της πενικιλίνης, της θειαμίνης κλπ κατά το πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα (δεύτερη περίοδος), οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές στη διαγνωστική κατανομή των ψυχιατρικών παθήσεων: οι ψυχώσεις εξαιτίας της εγκεφαλικής πελλάγρας και η άνοια εξαιτίας της γενικευμένης συφιλιδικής παράλυσης ουσιαστικά εξαφανίστηκαν από τα ψυχιατρικά νοσοκομεία ενώ η επικράτηση των διαταραχών μνήμης μειώθηκε βαθμιαία.

Η εισαγωγή της πρώτης σειράς των ψυχοτρόπων φαρμάκων και η φασμα-φωτοφθοριομετρία κατά τη δεκαετία του 1950, έφερε τη μεγάλη ανάπτυξη ("έκρηξη") της ψυχοφαρμακολογίας. Ξεκινά λοιπόν η τρίτη περίοδος της Ψυχοφαρμακολογίας, η οποία επίσημα συνεχίζεται μέχρι σήμερα. Σε αυτό το δεύτερο μισό του 20^{ου} αιώνα είχαμε την ανάπτυξη και κλινική εφαρμογή αποτελεσματικών φαρμάκων κατά της μανίας, της σχιζοφρένειας, της κατάθλιψης, της διπολικής διαταραχής, της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής, της διαταραχής πανικού, της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής, της νόσου Alzheimer κλπ. Με αυτόν τον τρόπο το ενδιαφέρον μας εστιάστηκε στην ετερογένεια των πληθυσμών εντός των διαγνωστικών κατηγοριών τόσο για τη σχιζοφρένεια όσο και για την κατάθλιψη.

Παράλληλα η εισαγωγή και ανάπτυξη της βιοϊατρικής τεχνολογίας στις δεκαετίες του 1980 και 1990 πρόσφερε τη διαφοροποίηση των υποτύπων των υποδοχέων. Ανοίγει λοιπόν με την ανατολή του 21^{ου} αιώνα ο δρόμος για ψυχοτρόπα φάρμακα «κομμένα και ραμμένα» πάνω στις ικανότητες δέσμευσης των υποδοχέων. Στην ουσία μπήκαν οι βάσεις για την αιτιολογική θεραπεία των ψυχικών νόσων. Σήμερα, με τη βοήθεια της φαρμακογενομικής και της φαρμακογενετικής ίσως αναπτυχθούν ακόμα πιο εξειδικευμένης δράσης και πιο αποτελεσματικά ψυχοτρόπα φάρμακα.

Εισαγωγή

Ο άνθρωπος από τη στιγμή που ορίζεται ως το υποκείμενο της ιστορίας του και ως δημιουργός πολιτισμού, χρησιμοποιεί ψυχοτρόπες ουσίες. Στην πορεία του και μέσα από την ιατρική επιστήμη, αρχίζει να παράγει ο ίδιος προς χρήση του ψυχοτρόπα φάρμακα, πέραν των ψυχοτρόπων ουσιών που ήδη βρίσκει στη φύση και ήδη χρησιμοποιεί. Ο όρος «*ψυχοτρόπα φάρμακα*» επινοήθηκε από το Ralph Gerard, έναν Αμερικανό νευροφυσιολόγο το 1957. Χρησιμοποίησε τη λέξη με ευρεία έννοια, κάνοντας αναφορά σε όλα τα φάρμακα που επιδρούν και τροποποιούν την ψυχική δραστηριότητα και την ανθρώπινη συμπεριφορά («φάρμακα για την ψυχή») ¹. Ο όρος τώρα «*ψυχοφαρμακολογία*» είναι ακόμα πιο παλιός. Επινοήθηκε από τον φαρμακολόγο David Macht στα 1920. Σημείωνε τότε σχετικά: " Η συνεισφορά με εργασίες στο πεδίο, το οποίο θα μας επιτρεπόταν να ονομάσουμε ψυχοφαρμακολογία, είναι βεβαίως πολύ ισχνή" ². Τον επόμενο ακριβώς χρόνο (1921) από κοινού με τον C. Moga, στην πειραματική τους μελέτη τους για την επίδραση των οπιοειδών αλκαλοειδών στη συμπεριφορά των επιμύων, προσδιόρισαν την Ψυχοφαρμακολογία "*ως το παρθένο έδαφος, που είναι γεμάτο δυνατότητες*" ³. Σε αυτό το σημείο θυμίζουμε ότι ο D. Macht υπήρξε ο πρώτος που έθεσε γύρω στα 1915 τις επιστημονικές βάσεις για το πώς τα φάρμακα επιδρούν στη συμπεριφορά των πειραματόζωων ⁴.

Ανατρέχοντας κανείς στην ιστορία της ψυχοφαρμακολογίας μέσα στους αιώνες, ανακαλύπτει τις ρίζες της εάν ακολουθήσει μια σειρά σημαντικών γεγονότων. Αυτά επίσημα ξεκινούν με την απομόνωση της μορφίνης από το όπιο από τον Serturmer το 1806⁵, του λιθίου από τον ορυκτό πεταλίτης από τον Arfvedson το 1817 ^{6,7} και του βρωμίου από τα φύκια από τον Balard το 1826 ⁸. Αμέσως μετά έχουμε τη σύνθεση της ένυδρης χλωράλης από τον Liebig το 1832 και του βαρβιτουρικού οξέος από τον Baeyer το 1863. Τα γεγονότα κορυφώνονται με τη σύνθεση του φαινο-θειδιαζινικού δακτυλίου από τον Bernthsen το 1883 ⁹, της αμφεταμίνης (φαινυλ-προπυλαμίνη) από τον Edeleano το 1887 ¹⁰ καθώς και του ιμινο-δι-βενζολικού πυρήνα από τους Thiele και Holzinger το 1899.

Η ιστορία της φαρμακοθεραπείας των ψυχικών νόσων θα μπορούσε να χωριστεί σε τρεις διακριτές περιόδους. Η πρώτη αρχίζει με την εισαγωγή της μορφίνης, καλύπτοντας το δεύτερο μέρος του 19^{ου} αιώνα και ολοκληρώνεται με τη σύνθεση του πρώτου κλινικά εφαρμοσμένου βαρβιτουρικού, της βαρβιτάλης, το 1903. Η δεύτερη ξεκινά με την ανάπτυξη των βαρβιτουρικών καλύπτοντας το πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα και τερματίζεται το 1949 με την ανακάλυψη της

θεραπευτικής δράσης του λιθίου στη μανία. Η τρίτη περίοδος, την οποία και διανύουμε, αρχίζει με την ανάπτυξη του πρώτης σειράς των ψυχοτρόπων φαρμάκων κατά τη δεκαετία του 1950.

1. Πρώτη περίοδος

Η μορφίνη είναι το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε ευρέως στην Ψυχιατρική με θεραπευτικά αποτελέσματα ^{11,12}. Ο Alexander Woods μετά από πειραματισμούς ανακάλυψε το 1855 ότι η μορφίνη χορηγούμενη με «υποδερμική βελόνα», όπως γραφόταν τότε, ανακούφιζε άμεσα από το νευραλγικό πόνο. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην εισαγωγή της υποδόριας χορήγησής της κατά τη δεκαετία του 1860 με σκοπό τον γρήγορο έλεγχο της διέγερσης και της επιθετικότητας στα ψυχιατρικά νοσοκομεία ^{13,14}.

Το δεύτερο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο στην Ψυχιατρική υπήρξε το βρωμιούχο κάλιο ^{15,16}. Καθώς ο Charles Lockock ανακάλυψε το 1857 ότι η χορήγηση βρωμιούχου καλίου μείωνε τη συχνότητα των κρίσεων στην επονομαζόμενη τότε «υστερική επιληψία», είχαμε την εισαγωγή της ουσίας κατά τη δεκαετία του 1860 τόσο για τη θεραπεία της επιληψίας όσο και για την ανακούφιση της νευρικότητας και της ανησυχίας ^{17,18,19}.

Το τρίτο στη σειρά ευρέως χρησιμοποιούμενο και αποτελεσματικό φάρμακο στην Ψυχιατρική υπήρξε η ένυδρη χλωράλη. Ο Otto Liebreich ανακάλυψε το 1869 την υπνωτική της δράση και αυτό οδήγησε στην εισαγωγή της κατά τη δεκαετία του 1870 για τη θεραπεία της αϋπνίας ^{20,21}.

Η συνετή χρήση των τριών αυτών φαρμάκων παρείχε τα κατάλληλα μέσα για την επίτευξη ηρεμίας σε όλη τη διάρκεια του εικοσιτετραώρου. Επέτρεψε παράλληλα την αντικατάσταση από φαρμακολογικά μέσα κάθε είδους φυσικού περιορισμού για τον έλεγχο της ψυχοκινητικής ανησυχίας και της βίαιης συμπεριφοράς, όταν αυτό χρειαζόταν.

Η εισαγωγή της υοσκυαμίνης (hyoscyamine) επήλθε στα 1833, μετά την απομόνωσή της από τα φύλλα και άνθη του φυτού υοσκύαμος ο μέλας (hyoscyamus niger) ²². Πενήντα περίπου χρόνια αργότερα είχαμε την εισαγωγή της υοσκίνης (hyoscine). Αυτή απομονώθηκε από την υοσκυαμίνη το 1880 ²³, η δε ρακεμική της μορφή είναι η σκοπολαμίνη. Συμπληρωματικά στις

εναλλακτικές αυτές θεραπείες, είχαμε στα 1882 την εισαγωγή της παραλδεΐδης, ενός πολυμερούς της ακεταλδεΐδης²⁴. Φθάνοντας στην αυγή του 20^{ου} αιώνα η χορήγηση υποδορίως είτε μορφίνης και σκοπολαμίνης είτε απομορφίνης και σκοπολαμίνης επικράτησαν στον χώρο της Ψυχιατρικής κατά της ανησυχίας και της διέγερσης²⁵. Τα φαρμακευτικά μέσα αυτά βρίσκονταν μέχρι πρόσφατα- μία δεκαετία πίσω δηλαδή- ανάμεσα στις πιο αξιόπιστες και αποτελεσματικές θεραπείες για τον άμεσο έλεγχο της συμπεριφοράς²⁶.

2. Δεύτερη περίοδος

Η είσοδος της βαρβιτάλης (veronal)- χημικά ένα διεθυλ-βαρβιτουρικό οξύ- εγκαινιάζει την δεύτερη περίοδο της ψυχοφαρμακολογίας. Συνετέθη από τους Fischer και von Mering το 1903 και αποτελεί χημικά ένα διεθυλ-βαρβιτουρικό οξύ. Θεωρείται το πρώτο βαρβιτουρικό που εισήχθη στην κλινική πρακτική. Η αντικατάσταση μιας αιθυλικής ομάδας της βαρβιτάλης από μια φαινυλική ρίζα απέφερε τη φαινοβαρβιτάλη, το δεύτερο στη σειρά βαρβιτουρικό το οποίο χρησιμοποιήθηκε στα 1912²⁷⁻³⁰. Φθάσαμε έτσι στο σημείο τη δεκαετία του 1950 να έχουμε τη σύνθεση περισσότερων από 2500 βαρβιτουρικά ανάλογα. Διέφεραν μεταξύ τους όμως ως προς τη λιποδιαλυτότητα, την έναρξη δράσης αλλά και τη διάρκεια δράσης τους (από υπερβραχεία σε βραχεία και από μέση έως μακρά). Περίπου πενήντα (50) από αυτά βρήκαν εφαρμογή στην κλινική πρακτική ως υπνωτικά, ηρεμιστικά, σπασμολυτικά και γενικής χρήσης αναισθητικά³¹. Τα βαρβιτουρικά αντικατέστησαν τις μεθυλικές σουλφονάλες στη «θεραπεία ύπνου»³²⁻³⁴ και κυριάρχησαν στη θεραπεία της αϋπνίας για περίπου 50 χρόνια²⁶.

Η ινσουλίνη εισήχθη στην Ψυχιατρική στα τέλη της δεκαετίας του 1920, με σκοπό την διέγερση όρεξης (ορεξιογόνο) αλλά και τη χαλάρωση³⁵. Οι θεραπευτικές της ενδείξεις διευρύνθηκαν από τον Sakel το 1930. Αρχικά τη χρησιμοποίησε για την ανακούφιση από τη δυσφορία που αναπτύσσεται κατά την απόσυρση από τη μορφίνη. Στη συνέχεια, το 1934, την

δοκίμασε στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας ³⁶. Η θεραπεία της σχιζοφρένειας μέσω προκλητού κώματος με χορήγηση ινσουλίνης κυριάρχησε στη δεκαετία του 1940³⁷. Παρέμεινε στην πρώτη γραμμή μέχρι την εισαγωγή της χλωροπρομαζίνης στις αρχές της δεκαετίας του 1950 ³⁸. Εναλλακτικές θεραπείες κατά της σχιζοφρένειας στη δεκαετία του 1940 περιλάμβαναν την επαγωγή (πρόκληση) επιληπτικών σπασμών με ενδοφλέβια χορήγηση καμφοράς αρχικά και στη συνέχεια με ενδομυϊκή χορήγηση πεντετραζόλης (cardiazol). Αυτά προτάθηκαν από τον Ούγγρο Ladislas J. von Meduna στα μέσα της δεκαετίας του 1930, ο οποίος θεράπευε έτσι την κατατονία και άλλα σχιζοφρενικά συμπτώματα. Στη συνέχεια είχαμε την αντικατάσταση των θεραπευτικών αυτών μέσων από τους ηλεκτρικά επαγόμενους σπασμούς. Οι Ιταλοί Ugo Cerletti και Lucio Bini θεράπευαν με τον ηλεκτρισμό (ηλεκτροσπασμοθεραπεία) τη σχιζοφρένεια ήδη από το 1938. Όμως η μέθοδος αυτή έμελε να γίνει γνωστή ευρέως το 1949 ³⁹⁻⁴¹.

Το 1935 εισήχθη η αμφεταμίνη-ένα ισχυρό διεγερτικό- και η ρακεμική μορφή της για τη θεραπεία της ναρκοληψίας από τους Prinzenthal και Bloomberg ⁴². Το 1937 χρησιμοποιήθηκε από τον Bradley η δεξτρο-αμφεταμίνη για την καθρέμηση των υπερκινητικών παιδιών ⁴³. Οι αμφεταμίνες είναι ουσίες με δομή φαινυλ-προπυλαμίνης, η οποία συνετέθη στα τέλη της δεκαετίας του 1880 ¹⁰. Δοκιμάστηκαν επίσης στη θεραπεία της κατάθλιψης, με μικρή όμως επιτυχία. Το όπιο με τη μορφή ενός βάμματος παρουσιάστηκε στο πρώτο τέταρτο του προηγούμενου αιώνα. Παρέμεινε ο επικρατέστερος θεραπευτικός τρόπος εναντίον της κατάθλιψης από τη δεκαετία του 1920 ως τα μέσα της δεκαετίας του 1950 ⁴⁴. Εναλλακτικές θεραπείες για την κατάθλιψη περιελάμβαναν την αιματοπορφυρίνη (hematoporphyrine) ⁴⁵, το δινιτρικό άλας του ηλεκτρικού οξέος (dinitrile succinate) ⁴⁶, την ACTH ^{47,48} καθώς και διάφορες βιταμίνες και ορμόνες ^{49,50}.

Οι πρώτες αιτιολογικές θεραπείες στην Ψυχιατρική ξεκίνησαν με την απομόνωση του νικοτινικού οξέος από τον Funk το 1911 και την απόδειξη από τον Fouts και τους συνεργάτες του το 1937 της θεραπευτικής αποτελεσματικότητάς του στην πελάγρα ⁴⁹. Συνεχίστηκαν με την ανακάλυψη της πενικιλίνης από τον Fleming το 1929 και την εφαρμογή της, από τον Stokes και τους συνεργάτες του το 1944, στην αντιμετώπιση της γενικευμένης συφιλιδικής παράλυσης. Κορυφώθηκαν δε με τη συσχέτιση ανάμεσα στην επιλεκτική διαταραχή της μνήμης που παρατηρείται στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke και στην έλλειψη θειαμίνης από τους de Wardener και Lennox το 1947 ⁵¹. Με την εισαγωγή στην Ψυχιατρική του νικοτινικού οξέος, της πενικιλίνης

και της θειαμίνης, η διαγνωστική κατανομή των ψυχικών νόσων άλλαξε δραματικά στα ψυχιατρικά ιδρύματα. Οι ψυχώσεις εξαιτίας εγκεφαλικής πελάγρας και η άνοια εξαιτίας γενικευμένης συφιλιδικής παράλυσης ουσιαστικά εξαφανίσθηκαν κατά τη δεκαετία του 1950 ενώ η επικράτηση της διαταραχής μνήμης ελαττώθηκε σημαντικά ⁵².

3. Τρίτη Περίοδος

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1950 η ψυχοφαρμακολογία ουσιαστικά περιοριζόταν σε λιγοστά σκευάσματα, όπως τα βρωμιούχα, τα βαρβιτουρικά, την ένυδρη χλωράλη και τα οπιοειδή. Αυτό που είχε επισημάνει ο D. Macht στα 1920 σχετικά με τον τομέα της ψυχοφαρμακολογίας, φαινόταν να ισχύει 30 χρόνια μετά. Όμως οι ζυμώσεις και οι προσπάθειες τόσων ετών οδήγησαν μέσα από ένα τυχαίο συμβάν στην αλλαγή του τοπίου. Πιο συγκεκριμένα, η κατάσταση μεταβάλλεται άρδην στα 1952 με την εισαγωγή ενός παραγώγου της φαινοθειαζίνης, της χλωροπρομαζίνης (Largactil). Αυτή συντέθηκε από τον Γάλλο χημικό Paul Charperntier ως αντιϊσταμινικό φάρμακο και παρουσιάστηκε στους ψυχιάτρους από τον χειρουργό (!) Henri Laborit. Αξίζει κανείς να ανατρέξει στην πολύ ενδιαφέρουσα ιστορία της ανακάλυψης και της αρχικής χρήσης της χλωροπρομαζίνης όπως παρουσιάζεται από άλλους και δεν θα επαναληφθεί εδώ ⁵³⁻⁵⁶. Σημειώνεται μόνο σχετικά ότι στα 1952 ο Jean Delay και ο Pierre Deniker δοκίμασαν την χλωροπρομαζίνη μόνη της σε ψυχιατρικούς ασθενείς και κατέγραψαν θεαματικά "ηρεμιστικά" αποτελέσματα ^{57,58}. Οι δύο προαναφερθέντες μάλιστα πρότειναν και τον όρο "νευροληπτικό" («αυτό που παίρνει τα νεύρα», από τα αρχαία ελληνικά το γλωσσικό δάνειο) προκειμένου να περιγράψουν επακριβώς την εξειδικευμένη νευροφαρμακολογική της δράση ⁵⁵. Στα 1956 ο Καναδός ψυχίατρος H. Lehman αναφέρεται στις "αντιψυχωτικές δράσεις" των φαινοθειαζινών, μάλλον μεταφορικά και όχι στην κυριολεξία. Εισάγεται τότε λοιπόν ο όρος "αντιψυχωτικός", για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία ⁵⁶.

Μέχρι το 1957 κυκλοφορούσαν προς κλινική χρήση 6(έξι) μαζί με την χλωροπρομαζίνη ψυχοτρόπα φάρμακα. Πιο συγκεκριμένα, είχαμε δύο διαφορετικά ως προς τη δομή τους νευροληπτικά: τη χλωροπρομαζίνη βεβαίως (χημικά μία αλειφατική φαινοθειαζίνη) καθώς και τη ρεζεργίνη (ήπιο παράγωγο της ινδόλης). Επίσης είχαμε δύο διαφορετικά ως προς τη δομή και τη λειτουργία τους αντικαταθλιπτικά: την ιπρονιαζίδη (χημικά μία υδραζίνη), που δρα ως

αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης [MAOI] και την ιμιπραμίνη (χημικά ιμινοδιβενζολικό παράγωγο-διβενζαζεπίνη), που δρα ως αναστολέας επαναπρόσληψης μονοαμινών [τρικυκλικό φάρμακο]. Συμπληρωματικά σε αυτά, υπήρχε ένα αγχολυτικό, η μεπροβαμάτη (χημικά μία προπανιδιόλη) καθώς και ένα ανόργανο άλας ως σταθεροποιητικό της διάθεσης, το ανθρακικό λίθιο.

Η πηγή προέλευσης της χλωροπρομαζίνης βρίσκεται στη σύνθεση της φαινοθειαζιδικής δομής (δακτύλιος) το 1883 και στην έρευνα μεταγενέστερα με τα αντιϊσταμινικά φάρμακα ^{59,60}. Αντίστοιχα, η ρεζερπίνη βασίστηκε στο θεραπευτικό σύστημα ayurvedic και στην έρευνα με τα αντιϋπερτασικά ^{61,62}. Ιστορικά η ρεζερπίνη υπήρξε το πρώτο αποτελεσματικό αντιψυχωτικό φάρμακο. Συγκριτικά όμως η χλωροπρομαζίνη υπήρξε πιο αποτελεσματική και με πιο γρήγορη δράση. Επιπρόσθετα, η χρήση της ρεζερπίνης συνδέθηκε με εμφάνιση υψηλών ποσοστών κατάθλιψης και αυτοκτονιών ⁴.

Η παραγωγή της ιμιπραμίνης (Tofranil) εντοπίζεται καταρχήν στη σύνθεση της ιμινοδιβενζολικής δομής (1899). Αργότερα στηρίχθηκε και στις τροποποιήσεις (αντικαταστάσεις) που επιχειρήθηκαν στο δακτύλιο της χλωροπρομαζίνης, και οι οποίες αποσκοπούσαν στην παραγωγή παρόμοιων με αυτή αντιϊσταμινικών φαρμάκων ^{63,64}. Η τυχαία παρατήρηση και πάλι, αυτή τη φορά του κλινικού ψυχιάτρου R. Kuhn, εισήγαγε την ιμιπραμίνη ως το πρώτο τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό ("3 κύκλοι χλωροπρομαζίνης"). Αυτός παρατήρησε σχετικά ότι από τους 500 περίπου ασθενείς με διάφορα ψυχιατρικά προβλήματα, μόνον εκείνοι με ενδογενή κατάθλιψη και ψυχοκινητική επιβράδυνση παρουσίασαν αξιόλογη βελτίωση μετά από 1-6 εβδομάδες θεραπείας με ιμιπραμίνη ^{4,65,66}.

Η ιπρονιαζίδα προέκυψε από τη σύνθεση της ισονιαζίδης το 1912 ⁶⁷ και στη συνέχεια από την κλινική παρατήρηση ότι φυματικοί ασθενείς σε αγωγή με ιπρονιαζίδα εμφάνισαν ευφορική διάθεση ⁶⁸. Η μεπροβαμάτη προήλθε από τη σύνθεση της μεφενεσίνης το 1908 καθώς και την έρευνα με αντιβιοτικά ^{69,70}. Τα άλατα λιθίου προήλθαν από την έρευνα για την προσπάθεια ταυτοποίησης του τοξικού περιεχομένου των ούρων των μανιοκαταθλιπτικών ασθενών ^{7,71,72}. Το λίθιο ενώ χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1948, η έναρξη της θεραπείας με αυτό τοποθετείται επίσημα στα 1954 ⁶.

Τα έξι (6) προαναφερθέντα μόλις φάρμακα εμφανίσθηκαν μέσα σε διάστημα οκτώ (8)ετών, από το 1949 ως το 1957: το λίθιο το 1949, η χλωροπρομαζίνη το 1952, η ρεζερπίνη το

1954, η μεπροβαμάτη το 1956 οι δε ιμιπραμίνη και ιπρονιαζίδη το 1957 ⁷³. Η έρευνα για φάρμακα που να προσομοιάζουν ως προς τη δομή ή τις φαρμακολογικές ιδιότητες με τη χλωροπρομαζίνη, το χλωριδιαζεποξίδιο και την ιμιπραμίνη οδήγησε στην εισαγωγή στα 1958 της χλωροπροθιζένης, που είναι το πρώτο νευροληπτικό του τύπου της θειοξανθίνης ⁷⁴. Το 1959 είχαμε την ανάπτυξη της αλοπεριδόλης, του πρώτου νευροληπτικού του τύπου της βουτυροφαινόνης, σε μία μικρή βελγική εταιρία που κληρονόμησε ο P. Janssen από τους γονείς του ^{75,76}. Επίσης το 1960 είχαμε την έλευση της χλωροδιαζεποξειδής, του πρώτου αγχολυτικού του τύπου της βενζοδιαζεπίνης⁷⁷⁻⁷⁹ αλλά και της αμιτριπυλίνης το 1961, του πρώτου αντικαταθλιπτικού του τύπου διβενζοκυκλοεπτανίου ^{61,80}. Κατά το τέλος της δεκαετίας του 1970 κυκλοφορούσαν περί τα εξήντα τέσσερα (64) ψυχοτρόπα φάρμακα για κλινική χρήση παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων των είκοσι δύο (22) νευροληπτικών καθώς και των δεκαπέντε (15) αντικαταθλιπτικών πρώτης γενιάς. Αναφέρεται πως οι δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων αναπτύχθηκαν με βάση τη δομική ή τη φαρμακολογική τους ομοιότητα είτε με τη χλωροπρομαζίνη είτε την ιμιπραμίνη αντίστοιχα ⁸¹.

Σε παγκόσμιο επίπεδο κατά τη διάρκεια των τελευταίων εικοσιπέντε ετών έχει επέλθει μία επιπλέον αύξηση- «έκρηξη» καλύτερα θα έλεγε κανείς- στον αριθμό των ψυχοτρόπων φαρμάκων. Στην Ελλάδα ,με κάθε επιφύλαξη, κυκλοφορούν σήμερα σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) πάνω από ενενήντα (90) ψυχοτρόπα φάρμακα προς κλινική χρήση ⁸². Πιο αναλυτικά, υπάρχουν είκοσι έξι (26) νευροληπτικά, είκοσι δύο (22) αντικαταθλιπτικά, δεκαέξι (16) υπνωτικά – ηρεμιστικά (κουαζεπάμη, λορμεταζεπάμη, τεμαζεπάμη, τριαζολάμη, φθοριονιτραζεπάμη, ζολεπλόνη, ζολπιδέμη, ζοπικλόνη, κλομεθειαζόλη, ένυδρη χλωράλη, φαινοβαρβιτάλη, πεντοβαρβιτάλη, μιδαζολάμη, θειοπεντάλη, ετομιδάτη, προποφόλη), δώδεκα (12) αγχολυτικά (αλπραζολάμη, βρωμαζεπάμη, διαζεπάμη, κλομπαζάμη, κλοραζεπάτη, κλοναζεπάμη, λοραζεπάμη, οξαζεπάμη, πραζεπάμη, χλωροδιαδεποξειδή, βουσπιρόνη, υδροξυζίνη), τρία (3) σταθεροποιητικά της διάθεσης (βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, άλατα λιθίου), τρία (3) αντισπασμωδικά που χρησιμοποιούνται εναλλακτικά και ως σταθεροποιητικά της διάθεσης (γκαμπαπεντίνη, λαμοτριγίνη, τοπιραμάτη), τέσσερα (4) ψυχοδιεγερτικά (δεξτροαμφεταμίνη, μεθυλφαινιδάτη, μονταφινίλη, πιμολίνη) και τρεις (3) αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης (γκαλανταμίνη, δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη). Τα επτά (7) δεύτερης γενιάς νευροληπτικά καθώς και τα δώδεκα (12) δεύτερης γενιάς

αντικαταθλιπτικά που εμφανίστηκαν από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 μέχρι σήμερα, αναπτύχθηκαν από την αναθεώρηση του παθογενετικού μηχανισμού της σχιζοφρένειας και της κατάθλιψης σε παγκόσμιο επίπεδο.

Συνοπτικά, τα νευροληπτικά στην κλινική τους χρήση είναι αποτελεσματικά στον έλεγχο των σχιζοφρενικών συμπτωμάτων, της υπερέντασης, της ψυχοκινητικής διέγερσης ή της εμβροντησίας, αλλά και της μανίας και γενικότερα της ψύχωσης. Τα αντικαταθλιπτικά εκτός από τη θεραπεία της κατάθλιψης χρησιμοποιούνται και στην αντιμετώπιση των αγχώδων διαταραχών με κυριότερες τη διαταραχή πανικού και την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Τα αγχολυτικά χρησιμεύουν στη θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής και στην ανακούφιση της έντασης και των κρίσεων πανικού, ενώ τα υπνωτικά-ηρεμιστικά στη θεραπεία της αϋπνίας. Τα σταθεροποιητικά του συναισθήματος χρησιμοποιούνται στις μανιακές και στις καταθλιπτικές φάσεις της μανιοκαταθλιπτικής νόσου τόσο στην οξεία φάση, όσο και στη θεραπεία συντήρησης και προφύλαξης της διπολικής διαταραχής. Τα διεγερτικά βρίσκουν εφαρμογή στη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής –υπερκινητικότητας των παιδιών, οι δε αναστολείς της χολινεστεράσης στη θεραπεία της νόσου Alzheimer ⁸³. Μπορεί κανείς να ανατρέξει στα σχετικά εγχειρίδια Ψυχιατρικής, Παιδοψυχιατρικής και Φαρμακολογίας για περισσότερες λεπτομέρειες .

4. Θέτοντας τις βάσεις της Νευροψυχοφαρμακολογίας

Η Νευροφαρμακολογία ορίζεται ως ο τομέας που επικεντρώνεται στην ανίχνευση της δράσης των ψυχοτρόπων φαρμάκων, ενώ ως Ψυχοφαρμακολογία θεωρείται ο τομέας που εστιάζει στην ακριβή καταγραφή των μεταβολών στην ψυχοπαθολογία του ατόμου, οι οποίες επέρχονται μετά από χορήγηση ψυχοτρόπων ουσιών. Ο εγκέφαλος (Κ.Ν.Σ.) θεωρείται εξ ορισμού το πεδίο όπου όλα αυτά διαμείβονται και συνδέει τους δύο αυτούς τομείς.

Η εισαγωγή αποτελεσματικών φαρμάκων καθώς και της φασματοφωτομετρίας στα μέσα της δεκαετίας του 1950 οδήγησε στην ανάπτυξη της νευροψυχοφαρμακολογίας ⁸⁴. Υπήρξαν υψηλές προσδοκίες ότι η νευροφαρμακολογία θα εξασφάλιζε στην Ψυχιατρική μια εύκολη οδό για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ψυχικής νόσου. Παράλληλα γεννήθηκε η ελπίδα ότι η ψυχοφαρμακολογία θα προκαλούσε με τη σειρά της την απαραίτητη παλίνδρομη

αλληλορύθμιση (feedback) για την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών και πιο εκλεκτικών φαρμάκων⁸⁴.

Η ανάπτυξη του θεμελιώδους πλαισίου της Νευροψυχοφαρμακολογίας ξεκινά το 1873 με την ανακάλυψη της μεθόδου χρώσης των νευρικών κυττάρων με νιτρικό άργυρο από τον Lamillo Golgi⁸. Η ευκρινέστερη απεικόνιση της δομής του εγκεφάλου οδήγησε στην αναζήτηση πολυκλαδικών νευρικών κυττάρων (κύτταρα Golgi) στον εγκεφαλικό φλοιό από τον Golgi το 1883⁸. Στα 1890 συνέβη η αναγνώριση του «νευρώνα» από τον Ramon y Cajal το 1890 ως η μορφολογική και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος⁸⁵⁻⁸⁸. Τέλος το 1896, ο Sherrington απέδειξε ότι η «σύναψη» είναι η λειτουργική θέση της μεταβίβασης από τον ένα νευρώνα στον άλλο⁸⁹.

Οι εξελίξεις που οδήγησαν στην αναζήτηση του μοριακού υποστρώματος της νευρωνικής μεταβίβασης συνεχίστηκαν με την ανακάλυψη του Elliot το 1904, που πρώτος μίλησε για την απελευθέρωση «συμπαθίνης» στις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις⁸⁰. Σε αυτό συνέβαλαν η απόδειξη του Dale ότι η ακετυλοχολίνη (Ach) απελευθερώνεται στις παρασυμπαθητικές νευρικές απολήξεις αλλά και η αναγνώριση από τον Otto Loewl το 1921 των αλλαγών που συμβαίνουν σε γειτονικά κύτταρα λόγω ακριβώς της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης⁹⁰. Στα 1933 είχαμε επίσης την απομόνωση από τον Erpsamer της «εντεραμίνης» σε κύτταρα του εντερικού τοιχώματος⁹¹. Αρκεί να αναλογιστεί κανείς ότι η συγκεκριμένη ουσία έμελλε να γίνει αργότερα (1948) γνωστή ως η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT) από τον M.M. Rapport^{92,93}. Σεροτονίνη σημαίνει παράγοντας που υπάρχει στον ορό του αίματος (serum) και προκαλεί σύσπαση των αγγείων («vasotonin» είχε άλλωστε ονομαστεί αρχικά). Η ανακάλυψή της στο Κ.Ν.Σ. έγινε από τους Twarog και Page στα 1953⁹⁴. Το γεγονός αυτό πρόσφερε πολλά στην έννοια της νευρομεταβίβασης. Αποδείχθηκε μέσα από μελέτες ότι διαθέτει ρόλο κεντρικού νευρομεταβιβαστού αφού έχει την ιδιότητα να συντίθεται, να αποθηκεύεται και να απελευθερώνεται από νευρώνες καθώς επίσης και να ασκεί προ- και μετα-συναπτικές δράσεις⁹⁵.

Η έρευνα που αποσκοπούσε στην ταυτοποίηση του μοριακού υποστρώματος της νευρωνικής μεταβίβασης κατά το δεύτερο μισό της δεκαετίας του 1930 εντάθηκε και στράφηκε από την περιφέρεια προς τον εγκέφαλο⁶⁶. Ο Quastel και συνεργάτες το 1936 απέδειξαν την παρουσία των απαραίτητων ενζύμων για τη σύνθεση της ακετυλοχολίνης στον εγκεφαλικό φλοιό⁹⁶. Οι Stedman και Stedman στα 1937 κατόρθωσαν να απομονώσουν την ακετυλοχολίνη

από ομογενοποιημένο εγκέφαλο⁹⁷. Οι Pugh και Quastel το 1937 καθώς επίσης και ο Blaschko και συνεργάτες την ίδια χρονιά ανακάλυψαν στον εγκέφαλο την ουσία που έμελλε να γίνει γνωστή ως μονοαμινοξειδάση (ΜΑΟ)⁹⁸⁻¹⁰⁰. Ο Vogt κατέδειξε την ύπαρξη της νοραδρεναλίνης ή αλλιώς νορεπινεφρίνης (NE), μιας μονοαμίνης που προσδιορίστηκε επίσης ως νευρομεταβιβαστής^{101,102}. Τελικά μέχρι το 1957 που ολοκληρώθηκε η εισαγωγή της πρώτης ομάδας ψυχοτρόπων φαρμάκων, υπήρχαν πέντε (5) ταυτοποιημένες ουσίες που είχαν χαρακτηριστεί ως νευρομεταβιβαστές με τα κριτήρια του J. Elkes: η ακετυλοχολίνη, η νορεπινεφρίνη, η σεροτονίνη, το γ-αμινοβουτιρικό οξύ (GABA) και η ουσία P (substance P)¹⁰³.

4.1. Νευροφαρμακολογία και Φαρμακοθεραπεία

Η μεγαλύτερη ανάπτυξη της Νευροφαρμακολογίας επήλθε στα μέσα της δεκαετίας του 1950 με την εισαγωγή του φασματοφωτόμετρου, ενός οργάνου που διαθέτει την αναλυτική ικανότητα να μετρά τη συγκέντρωση των εγκεφαλικών μονοαμινών και των μεταβολιτών τους, που εμπλέκονται στη νευρομεταβίβαση στο συναπτικό χάσμα. Πριν από την εισαγωγή του συγκεκριμένου οργάνου, η έρευνα που αφορούσε δραστικά φάρμακα στο ΚΝΣ περιοριζόταν στη συμπεριφορική φαρμακολογία. Πραγματοποιείτο με βάση τα αποτελέσματα από τη χορήγηση των φαρμακευτικών ουσιών καθώς και με νευροφυσιολογικές μετρήσεις¹⁰⁴. Η φασμαφωτομετρία παρείχε άμεση πρόσβαση στην ανίχνευση των βιοχημικών εκείνων αλλαγών που είναι υπεύθυνες για την επίδραση στη συμπεριφορά.

Πιο συγκεκριμένα, η ανάπτυξη της Νευροφαρμακολογίας των αντικαταθλιπτικών ξεκίνησε στα τέλη της δεκαετίας του 1950, όταν διαπιστώθηκε πως η ιπρονιαζίδη προκαλούσε αύξηση ενώ η ρεζερπίνη μείωση στις εγκεφαλικές μονοαμίνες, δηλ. τη σεροτονίνη (5-HT) και τη νορεπινεφρίνη (NE)^{105,106}. Καθώς η ιπρονιαζίδη, ένας ΜΑΟΙ, επέφερε ευφορία σε ασθενείς προσβεβλημένους από φυματίωση¹⁰⁷ και η ρεζερπίνη επέφερε δυσφορία σε κάποιους υπερτασικούς ασθενείς¹⁰⁸, υποστηρίχθηκε η άποψη ότι οι αλλαγές της διάθεσης πιθανόν να γίνονται με τη μεσολάβηση της 5-HT και της NE. Ο ισχυρισμός για τη συσχέτιση ανάμεσα στην έκπλυση μονοαμινών που προκαλεί η ρεζερπίνη και τη συνοδό εμφάνιση της κατάθλιψης, είχε ως αποτέλεσμα την εισαγωγή της δοκιμασίας αντιστροφής μέσω της ρεζερπίνης στην

υπηρεσία της έρευνας για νέα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Επίσης οδήγησε, με βάση λογικά επιχειρήματα προερχόμενα από το εργαστήριο, στο εύρημα της αναστολής επαναπρόσληψης της NE και της 5-HT με τη χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών^{109,110}.

Όσον αφορά την ανάπτυξη των νευροληπτικών, αυτή αρχίζει στις αρχές της δεκαετίας του 1960. Συμπίπτει δε με την ανακάλυψη πληθώρας Ο-μεθυλιωμένων μεταβολιτών ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης μέσω της δράσης της νιαλαμίδης, σε ποντίκια που υποβάλλονταν σε θεραπεία με χλωροπρομαζίνη ή αλοπεριδόλη. Η αύξηση της συσσώρευσης της 3-μεθοξυ-τυραμίνης και της νορ-μετανεφρίνης αποδόθηκε στην αντισταθμιζόμενη αύξηση της δράσης της υδροξυλάσης της τυροσίνης απέναντι σε φάρμακα που επέφεραν αποκλεισμό των υποδοχέων των κατεχολαμινών¹¹¹. Ο ισχυρισμός περί συσχέτισης μεταξύ του αποκλεισμού των υποδοχέων ντοπαμίνης (dopamine receptor blockade) και της χορήγησης νευροληπτικών οδήγησαν στην εισαγωγή μιας σειράς από δοκιμές, π.χ. ο ανταγωνισμός της αμφεταμίνης επέφερε στερεοτυπίες, με απώτερο στόχο τη φαρμακολογική ανίχνευση πιθανών νευροληπτικών¹¹². Η όλη ερευνητική προσπάθεια οδήγησε τελικά στην απόδειξη του ανταγωνισμού των υποδοχέων ντοπαμίνης με τη χορήγηση νευροληπτικών¹¹³.

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970 η ανάπτυξη μεθόδων προσδιορισμού της ικανότητας σύνδεσης των υποδοχέων (receptor binding assays) άνοιξε το δρόμο για τον υπολογισμό της ισχύος (potency) των αντικαταθλιπτικών με βάση την αναστολή επαναπρόσληψης (reuptake blocking) NE και 5-HT¹¹⁴. Η ταυτοποίηση διαφόρων υποτύπων υποδοχέων κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980 οδήγησε στον προσδιορισμό της χημικής συγγένειας (affinity) των νευροληπτικών με τους D2 υποδοχείς ντοπαμίνης και τους 5-HT_{2A} της σεροτονίνης¹¹⁵. Επίσης οδήγησε στην περιγραφή με ενάργεια των ιδιοτήτων των υποδοχέων, τους οποίους καταλαμβάνουν τα νευροληπτικά και τα αντικαταθλιπτικά προκειμένου να δράσουν¹¹⁶.

Η διαφοροποίηση των διαφόρων υποτύπων των υποδοχέων βελτιώθηκε περισσότερο κατά τη δεκαετία του 1980 με την εισαγωγή της γενετικής τεχνολογίας. Με τη βοήθεια γενετικών αντιγράφων των υποδοχέων (receptor cloning), πέντε (5) είδη υποδοχέων ντοπαμίνης, δεκατέσσερα (14) είδη υποδοχέων σεροτονίνης και πέντε (5) είδη μουσκαρινικών-χολινεργικών υποδοχέων είχαν αναγνωριστεί τουλάχιστον έως τα τέλη της δεκαετίας του 1990¹¹⁷⁻¹²⁰. Η νέα τεχνολογία στον τομέα της γενετικής άνοιξε το δρόμο για να ταιριάξουν απόλυτα οι ιδιότητες

των ψυχοτρόπων φαρμάκων με τη συγγένεια των υποδοχέων' για να έχουμε δηλαδή φάρμακα «κομμένα και ραμμένα» στους υποδοχείς ¹²¹⁻¹²³.

Λαμβάνοντας υπόψη μας τη χημική συγγένεια φαρμάκου- υποδοχέων, τα είκοσι έξι (26) καταγεγραμμένα νευροληπτικά που είναι διαθέσιμα για κλινική χρήση στη χώρα μας σήμερα μπορούν να χωρισθούν σε δύο βασικές κατηγορίες. Μία κατηγορία είναι αυτά που εμφανίζουν μεγαλύτερη συγγένεια (μερικά ίσως και την αποκλειστικότητα) για τους D2 υποδοχείς ντοπαμίνης σε σχέση με τους 5-HT_{2A} υποδοχείς σεροτονίνης. Μία δεύτερη κατηγορία είναι εκείνα που έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με τους 5-HT_{2A} υποδοχείς σεροτονίνης παρά με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τα εξής δεκατέσσερα (14) σκευάσματα: θειοπροπεραζίνη, τριφθοριοπεραζίνη, φθοριοφαιναζίνη (πιπεραζινικές φαινοθειαζίνες)- ντροπεριδόλη, αλοπεριδόλη, πενφλουριδόλη, πιμοζίδη, πιμπαπερόνη (βουτεροφαινόνες)- ζουκλοπενθιξόλη, κλοπενθιξόλη, φθοριοπενθιξόλη, χλωροπροθιξένιο (θειοξανθένια)- σουλπριρίδη και αμισουλπρίδη (βενζαμίδες). Η δεύτερη κατηγορία νευροληπτικών περιλαμβάνει τα εξής δώδεκα (12) σκευάσματα: λεβοπρομαζίνη, προμαζίνη, χλωροπρομαζίνη (αλειφατικές φαινοθειαζίνες), θειοριδαζίνη (πιπεριδινική φαινοθειαζίνη), κλοζαπίνη, λοξαπίνη (διβενζοξαζεπίνες), ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ζισπρασιδόνη, σερτινδόλη, αριπιπραζόλη.

Το πρώτο «άτυπο» νευροληπτικό, η κλοζαπίνη, συντέθηκε αρχικά στα 1958. Αν και δεν υπάρχει για την ώρα απόλυτα ξεκάθαρος ο ορισμός του της λέξης «άτυπο», στην ευρεία του έννοια αναφερόμαστε στα φάρμακα που έχουν τουλάχιστον ίση αντιψυχωτική αποτελεσματικότητα με τα κλασσικά νευροληπτικά χωρίς όμως να επιφέρουν σοβαρά εξωπυραμιδικά συμπτώματα, όψιμη δυσκινησία, ή σημαντική αύξηση προλακτίνης όπως εκείνα. Ο μηχανισμός δράσης τους στηρίζεται στην αναλογία αποκλεισμού 5-HT_{2A}/ D2 υποδοχέων. Εισήχθη ως λειτουργούσα ιδέα μάλλον παρά ως καλά προσδιορισμένο κριτήριο ταξινόμησης, από τον J.Kane και τους συνεργάτες του στα 1988 ⁵⁶. Στις ΗΠΑ οι κλινικές δοκιμές με κλοζαπίνη άρχισαν το 1972. Διακόπηκαν όμως το 1975 επειδή το φάρμακο συσχετίστηκε με θανάτους λόγω ακοκκιοκυτταραιμίας αρκετών ασθενών στη Φιλανδία. Μετά το 1988 χρησιμοποιείται παγκοσμίως σε ευρεία κλίμακα ¹²⁴.

Στη δεκαετία του 1990 εμφανίστηκαν και άλλα «άτυπα» από του στόματος νευροληπτικά (π.χ. ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη κ.λπ.), ενώ το έτος 2004 εισήχθη στην κυκλοφορία το πρώτο «άτυπο» μακράς δράσης αντιψυχωτικό (depot), η ρισπεριδόνη^{125,126}.

Θα μπορούσαμε να σημειώσουμε εδώ, όσον αφορά πάντοτε τα νευροληπτικά, ότι στη δεκαετία 1950 είχαμε σε παγκόσμιο επίπεδο τα πρώτα αντιψυχωτικά από του στόματος σκευάσματα (π.χ. χλωροπρομαζίνη, περφαιναζίνη, αλοπεριδόλη κ.α). Στη συνέχεια στη δεκαετία του 1960 κυκλοφόρησαν τα πρώτα κλασικά βραδείας αποδέσμευσης - μακράς δράσης (depot) αντιψυχωτικά (π.χ. αλοπεριδόλη, φλουφенаζίνη κ.α.).

Σε επιλεγμένη ομάδα δέκα νευροληπτικών (Πίνακας 1), υπάρχει μία ουσία, η θειοριδαζίνη (παρεμπιπτόντως έχει αποσυρθεί λόγω καρδιολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών), που παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια τόσο στους υποδοχείς D2 της ντοπαμίνης όσο και στους 5-HT_{2A} της σεροτονίνης. Στον ίδιο πίνακα υπάρχουν δυο φάρμακα η σερτινδόλη και η ρισπεριδόνη που παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια και για τα δύο είδη υποδοχέων. Επίσης ανευρίσκονται δύο ουσίες, η τριφθοριοπεραζίνη και η αλοπεριδόλη, που παρουσιάζουν μεγάλη συγγένεια με τους D2 υποδοχείς και μικρή για τους 5-HT_{2A} της σεροτονίνης. Παρατηρούνται τέλος τρεις (3) ουσίες στον Πίνακα 1, η λοξαπίνη, η χλωροπρομαζίνη και η κλοζαπίνη, οι οποίες έχουν σχετικά μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT_{2A} παρά για τους υποδοχείς D2 της ντοπαμίνης.

Πίνακας 1

Χημική συγγένεια δέκα (10) Νευροληπτικών τόσο για τους D2 υποδοχείς της Ντοπαμίνης όσο και για τους 5-HT_{2A} υποδοχείς της Σεροτονίνης

ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ	ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ (10 ⁻⁷ × Kd*)	
	ΣΥΝΔΕΣΗΣ Ντοπαμίνη D2	Σεροτονίνη 5- HT _{2A}
Θειοριδαζίνη	3.80	4.50
Σερτινδόλη	37.00	700.00

Ρισπεριδόνη	27.00	666.00
Τριφθοριοπεραζίνη	125.00	5.30
Αλοπεριδόλη	39.00	1.60
Κλοζαπίνη	0.47	39.00
Ζιπρασιδόνη	0.47	39.00
Χλωροπρομαζίνη	5.30	71.00
Ολανζαπίνη	5.10	67.00
Λοξαπίνη	6.10	73.00

Βασισμένος και τροποποιημένος σύμφωνα με τις δημοσιεύσεις 115, 196,197

*Kd= Ισοζύγιο μεταξύ αποσύνδεσης και σταθερότητας, σε moles

Τα είκοσι δύο (22) αντικαταθλιπτικά που είναι διαθέσιμα και χορηγούνται αυτή τη στιγμή στην Ελλάδα για τη θεραπεία της κατάθλιψης μπορούν να χωριστούν σε οκτώ(8) κατηγορίες, λαμβάνοντας υπόψη μας τη χημική συγγενείά τους με τους υποδοχείς σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης. Είναι τα εξής: οι μη εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης σε άλλοτε άλλο βαθμό (τρικυκλικά και τεταρτοκυκλικά σκευάσματα) [αμιτριπτυλίνη, αμοξαπίνη, δεσιπραμίνη, δοξεπίνη, ιμιπραμίνη, μαπροτιλίνη, νοτριπτυλίνη, χλωριμιπραμίνη], οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης SSRIs [παροξετίνη, φλουβοξαμίνη, φλουοξετίνη, σετραλίνη, σιταλοπράμη και εσιταλοπράμη], οι εκλεκτικοί αναστολείς σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης SNRIs [βενλαφαζίνη, ντουλοξετίνη], οι εκλεκτικοί παράγοντες με διπλή νοραδρενεργική και σεροτονινεργική ανταγωνιστική δράση διά μέσου ανταγωνισμού τόσο των α_2 αδρενεργικών υποδοχέων όσο και των 5-HT_{2A} και 5-HT_{2C} σεροτονινεργικών υποδοχέων (NASSA) [μιανσερίνη], στους παράγοντες με διπλή δράση που αφορά στον ανταγωνισμό των 5-HT₂ σεροτονινεργικών υποδοχέων αλλά και την αναστολή επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SARIs) [νεφαζοδόνη, τραζοδόνη], οι εκλεκτικοί αναστολείς νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης (NDRIs) [βουπροπιόνη], οι σεροτονινεργικοί παράγοντες/πρόδρομες ουσίες της 5-HT [όπως η l-τριπτοφάνη], και οι αναστρέψιμοι αναστολείς της μονοαμιδοξειδάσης (RIMAs) [μοκλοδεμίδη]. Αναμένεται επίσης να κυκλοφορήσει ο πρώτος εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης (NRIs) [ρεμποξετίνη]. Αναφέρονται

επίσης και οι μη εκλεκτικοί και μη αντιστρεπτοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) [φενελξίνη], οι οποίοι σήμερα δεν κυκλοφορούν πια στη χώρα μας ^{82,127}. Τέλος σημειώνεται ότι στη χώρα μας κυκλοφορεί και ένας συνδυασμός αντιψυχωτικού (περφαιναζίνη) με αντικαταθλιπτικό (αμιτριπτυλίνη) ⁸².

Μιλώντας με όρους ισχύος (δραστηκότητας) ως προς την αναστολή επαναπρόσληψης της NE ή/και της 5-HT, υπάρχει μεγάλη ποικιλία μεταξύ των αντικαταθλιπτικών. Σε επιλεγμένη ομάδα οκτώ(8) ουσιών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2, υπάρχουν δύο, η δεσιπραμίνη και η νοτριπτυλίνη, που δρουν ως εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της NE με καμία επίδραση στην επαναπρόσληψη της 5-HT, και δύο- η σετραλίνη και η φλουβοξαμίνη- που δρουν ως εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της 5-HT με πρακτικά καμία επίδραση στην επαναπρόσληψη της NE. Μία από τις ουσίες, η παροξετίνη, είναι ισχυρός αναστολέας της επαναπρόσληψης 5-HT με ουσιαστικά καμία επίδραση στην επαναπρόσληψη της NE. Η μιπραμίνη και η βενλαφαξίνη έχουν την ίδια περίπου δραστηκότητα όσον αφορά αναστολή της επαναπρόσληψης της 5-HT αλλά η πρώτη είναι περίπου 12 φορές δραστηκότερη από την δεύτερη ως προς την αναστολή επαναπρόσληψης της NE ^{114,128,129}.

Πίνακας 2

Ισχύς οκτώ (8) Αντικαταθλιπτικών σχετικά με την Αναστολή της Επαναπρόσληψης Νοραδρεναλίνης (NE) και Σεροτονίνης (5-HT)
IC50 Values (nm)

ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ	ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ	
	ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ	
	IC50 Values (nm)	
	NE	5-HT
Δεσιπραμίνη	2	300
Νοτριπτυλίνη	6	200
Σετραλίνη	300	4
Φλουβοξαμίνη	500	5

Παροξετίνη	70	1
Μαπροτιλίνη	40	2000
Βενλαφαξίνη	300	50
Ιμιπραμίνη	25	50

Βασισμένος και τροποποιημένος σύμφωνα με τις δημοσιεύσεις: 114,128, 129

4.2. Ψυχοφαρμακολογία και Φαρμακοθεραπεία

Η μεγάλη της ανάπτυξη της Ψυχοφαρμακολογίας συνέβη στα τέλη της δεκαετίας του 1950, μέσα όμως από τις δυσκολίες που προέκυψαν τόσο στη θεραπεία της σχιζοφρένειας με τη χλωροπρομαζίνη⁷³ όσο και της κατάθλιψης με την ιμιπραμίνη¹³⁰. Οι δυσκολίες αυτές έστρεψαν το ενδιαφέρον μας στην ετερογένεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης που εμφανίζεται εντός των διαγνωστικών κατηγοριών της σχιζοφρένειας και της κατάθλιψης, αλλά και στην ανάγκη για μία μεθοδολογία τέτοια που να κατοχυρώνει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των νέων νευροληπτικών και αντικαταθλιπτικών που θα ακολουθούσαν¹³¹.

Η μεθοδολογία με σκοπό την εκτίμηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας νέων φαρμάκων δημιουργήθηκε παράλληλα με την ανάπτυξη ευαίσθητων κλιμάκων αξιολόγησης¹³². Σημειώνεται επίσης ότι μέχρι εκείνο χρονικό σημείο η κατάταξη της ψυχικής νόσου γινόταν με βάση την ιδιοσυγκρασία του ατόμου. Τότε ακριβώς είχαμε την αντικατάσταση της κατάταξης της ψυχικής νόσου από άλλες κατατάξεις, φυσικά ομόφωνες, που λαμβάνουν υπόψη τους ορισμούς από λεξικό εννοιών καθώς και λειτουργικά διαγνωστικά κριτήρια¹³³. Παράλληλα με αυτά είχαμε την αντικατάσταση των μεμονωμένων κλινικών δοκιμών που μέχρι τότε διεξάγονταν σε ένα και μοναδικό κέντρο από άλλες πολυκεντρικές-συντονισμένες όμως κεντρικά- κλινικές έρευνες. Στις έρευνες αυτές τα μεγέθη των δειγμάτων τεκμηριώνονται από ισχυρές και αξιόπιστες στατιστικές δοκιμασίες¹³⁴.

Οι πληροφορίες που έχουν συλλεχθεί από προκλινικές και κλινικές μελέτες με ψυχοτρόπα φάρμακα κατά τις τέσσερις τελευταίες δεκαετίες, δεν παρείχαν τελικά τη

δυνατότητα να διαλευκανθεί τυχόν ετερογένεια εντός των διαγνωστικών κατηγοριών τόσο της σχιζοφρένειας όσο και της κατάθλιψης. Οι προσπάθειες να ταυτοποιηθούν οι υπότυποι της ψυχικής νόσου που διαφοροποιούνται ως προς τη θεραπευτική ανταπόκριση, έγιναν αρχικά με γραμμικές παλίνδρομες εξισώσεις και με βάση τη συμπτωματολογία του ασθενούς. Επίσης πραγματοποιήθηκαν είτε με βιολογικούς δείκτες είτε με δοκιμασίες φαρμακευτικής φόρτισης και τον προσδιορισμό στη συνέχεια των νευρομεταβιβαστών και των ενεργών μεταβολιτών τους με τη βοήθεια της Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Απόδοσης (HPLC-EC). Όλες οι προσπάθειες όμως δεν οδήγησαν σε σαφή συμπεράσματα. Με κανέναν από αυτούς τους τρόπους δεν ήταν δυνατό να προβλέψει κανείς μέχρι σήμερα ποιος ασθενής θα ανταποκριθεί στη θεραπεία και ποιος θα παραμείνει ανθεκτικός ¹³⁵.

Για παράδειγμα, ο ισχυρισμός ότι τα αντικαταθλιπτικά της κατηγορίας των δευτεροταγών αμινών, όπως η δεσιπραμίνη και η νορτριπτυλίνη, είναι πιο κατάλληλα για τη θεραπεία της κατάθλιψης με ψυχοκινητική επιβράδυνση^{136,137} δεν προέκυψε από στοιχεία που να αποδεικνύουν κάτι τέτοιο¹³⁸. Επίσης δεν επιβεβαιώθηκε τελικά η υπόθεση ότι ο καταθλιπτικός ασθενής με χαμηλή συγκέντρωση 3-μεθοξυ-4-υδροξυ-φαινυλ-γλυκόλης (MHPG) στο Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ENY) απαντά στα τρικυκλικά/τεταρτοκυκλικά αντικαταθλιπτικά που καθ' υπεροχή αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης σε σχέση με τη σεροτονίνη (όπως η δεσιπραμίνη, η νορτριπτυλίνη, η μαπροτυλίνη κ.α.). Επίσης δεν ευδοκίμησε ο ισχυρισμός ότι άτομα με κατάθλιψη και χαμηλές συγκεντρώσεις 5-υδροξυ-ινδολο-οξεικού οξέος(5-HIAA) στο ENY απαντούν σε εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ^{139,140}. Έως σήμερα δεν μπόρεσε να αναδειχθεί καμιά συνακόλουθη σχέση μεταξύ ισχύος αναστολής επαναπρόσληψης NE ή 5-HT και θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Επιχειρώντας τη σύνθεση των απόψεων, θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι δύο κύριες αυτές νευρομεταβιβαστικές οδοί (νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης)- και ίσως της ντοπαμίνης- εργάζονται παράλληλα και συνδυαστικά, προκειμένου να αποδώσουν την ίδια τελικά αντικαταθλιπτική απάντηση ^{135,141,142}.

Από την άλλη, οι ισχυρισμοί ότι οι σχιζοφρενείς που εμφανίζουν διέγερση και ανησυχία απαντούν καλύτερα στις «ηρεμιστικές» φαινοθειαζίνες όπως η χλωροπρομαζίνη και η θειοριδαζίνη, ενώ οι ασθενείς με απόσυρση και ψυχοκινητική επιβράδυνση απαντούν περισσότερο σε «κινητοποιητικές» φαινοθειαζίνες όπως η τριφθοριοπεραζίνη, δεν προέκυψαν με βάση αποδεικτικά στοιχεία ^{143,144}. Ούτε επιβεβαιώνεται επιστημονικά το ότι οι ασθενείς με

«αρνητικά» συμπτώματα σχιζοφρένειας ανταποκρίνονται καλύτερα στα «άτυπα» νευροληπτικά παρά στα κλασικά/τυπικά νευροληπτικά ¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Αυτό που θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε είναι ότι μπορεί στατιστικά να φαίνονται ή να προκύπτουν στα χαρτιά σημαντικές διαφορές – τουλάχιστον για τα «άτυπα» νευροληπτικά- κλινικά όμως οι διαφορές είναι μέτριες. Υπάρχει πάντως μια αξιοσημείωτη ομοιότητα μεταξύ της διάκρισης των «ηρεμιστικών» έναντι των «κινητοποιητικών» και των «ατύπων» έναντι των τυπικών/κλασικών νευροληπτικών. Η ειδοποιός διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών νευροληπτικών είναι ότι η πρώτη βασίζεται στην αναλογία χημικής συγγένειας μεταξύ των D2 ντοπαμινεργικών και των μουσκαρινικών-χολινεργικών υποδοχέων, ενώ η δεύτερη βασίζεται στην αναλογία μεταξύ των D2 ντοπαμινεργικών και των 5-HT_{2A} σεροτονινεργικών υποδοχέων. Στα «ηρεμιστικά» νευροληπτικά ο αποκλεισμός των D2-ντοπαμινεργικών υποδοχέων (και οι επακόλουθες εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις) μετριάζεται από τον αποκλεισμό των μουσκαρινικών-χολινεργικών υποδοχέων, ενώ στα «άτυπα» νευροληπτικά μετριάζεται αντίστοιχα από τον αποκλεισμό των 5-HT_{2A} σεροτονινεργικών υποδοχέων ^{116,148}. Με σωρεία αποδείξεων υποστηρίζεται ότι πολλοί ανθεκτικοί στη θεραπεία σχιζοφρενείς πηγαίνουν καλύτερα όταν αλλάζουν από ένα «τυπικό» σε ένα «άτυπο» νευροληπτικό. Η ραγδαία εξέλιξη που εμφανίζουν τα «άτυπα» νευροληπτικά ως η πρώτη επιλογή στη θεραπεία, ενισχύει αυτή τη θέση ^{149,150}. Η κλινική εμπειρία όμως δείχνει ότι σε μερικούς ασθενείς που λαμβάνουν «άτυπα» νευροληπτικά, η θεραπεία τους χρειάζεται να συμπληρωθεί με ένα «τυπικό» νευροληπτικό, στην αρχική περίοδο τουλάχιστον, προκειμένου να επιτευχθεί ο έλεγχος των σχιζοφρενικών συμπτωμάτων ^{151,152}.

5. Συζήτηση

Η πρόοδος στη φαρμακοθεραπεία της ψυχικής νόσου συνεχίστηκε και μετά την εισαγωγή της πρώτης ομάδας των πρωτότυπων ψυχοτρόπων φαρμάκων. Μάλιστα κατά το τέλος της δεκαετίας του 1970 η φαρμακοθεραπεία έγινε ο κυρίαρχος θεραπευτικός κανόνας στο χώρο της Ψυχιατρικής ⁸⁴. Κατά τη δεκαετία του 1980 η χρήση των αντικαταθλιπτικών επεκτάθηκε στη θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής, του πανικού και της ιδεοψυχαναγκαστικής

νόσου. Στη δεκαετία του 1990 η ομάδα των ψυχοτρόπων διευρύνθηκε και με φάρμακα που έχουν αποδεδειγμένη θεραπευτική δραστικότητα στη θεραπεία της νόσου Alzheimer⁸⁴.

Ανατρέχοντας επιμέρους στην ιστορία των αντιψυχωτικών φαρμάκων, αυτή μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις κύριες χρονικές περιόδους. Η πρώτη αρχίζει με την ανακάλυψη των κλασικών αντιψυχωτικών, τα οποία κάποιες φορές αποκαλούνται και νευροληπτικά ενώ πρόσφατα καταχωρούνται -όπως προαναφέρθηκε ήδη- και ως «τυπικά/συμβατικά» αντιψυχωτικά. Οι συγκεκριμένες ψυχοδραστικές ουσίες, βρέθηκε εκ των υστέρων πως δρουν θεραπευτικά προκαλώντας αποκλεισμό των D2 υποδοχέων, ιδιαίτερα στη μεσομεταιχμιακή ντοπαμινεργική οδό (mesolimbic dopamine pathway). Γιόρτασαν μάλιστα πριν δύο χρόνια την 50^η επέτειο της εισαγωγής τους στην κλινική πρακτική^{153,154}.

Η δεύτερη περίοδος της ανακάλυψης των αντιψυχωτικών τείνει να ολοκληρωθεί στις μέρες μας. Το ξεκίνημά της τοποθετείται στα τέλη της δεκαετίας του 1980 με την παρατήρηση ότι η κλοζαπίνη διαθέτει «άτυπες ιδιότητες» όπως προαναφέρθηκε, και οι οποίες αποδόθηκαν στον ταυτόχρονο αποκλεισμό των σεροτονινεργικών 5-HT_{2A} καθώς και των D2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων^{154,155}. Περισσότερα από δώδεκα (12) τέτοιου είδους άτυπα αντιψυχωτικά με 5-HT_{2A} / D2 ανταγωνιστικές ιδιότητες χρησιμοποιούνται σήμερα παγκοσμίως, με ακόμα λίγα περισσότερα σε αριθμό να περιμένουν να δουν το φως της κυκλοφορίας¹⁴⁸.

Η τρίτη χρονική περίοδος θα μπορούσε να φέρει τον προσδιορισμό ως "*η αντιψυχωτική ανακάλυψη που τοποθετείται πέραν της ανταγωνιστικής δράσης μεταξύ σεροτονίνης-ντοπαμίνης*". Νέες θεραπευτικές στρατηγικές όλο και περισσότερο στρέφουν το ενδιαφέρον μας στο χώρο των σχιζοφρενικών συμπτωμάτων και τα οποία παραδοσιακά αποδείχθηκαν ως δύσκολα να ελεγχθούν. Αναφερόμαστε ιδιαίτερος στις γνωστικές λειτουργίες, στην πρόληψη της εξέλιξης ή επιδείνωσής τους, ακόμα και στην πρόδρομη ή προ-συμπτωματική θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Επιπρόσθετα, μεγαλύτερη έμφαση δίνεται σήμερα σε στρατηγικές που στοχεύουν πια σε φαρμακολογικούς μηχανισμούς διαφορετικούς από εκείνους που αφορούν τους ντοπαμινεργικούς D2 υποδοχείς¹⁵⁶. Ως τέτοιο θεωρούνται π.χ. οι γενετικές παραλλαγές στην έκφραση της κατεχολ-Ο-μεθυλ-τρανσφεράσης (COMT) – του ενζύμου δηλαδή που καταβολίζει τη ντοπαμίνη^{157,158}, οι εκλεκτικοί D3 ή D4 ανταγωνιστές^{159,160}, οι εκλεκτικοί D1 παράγοντες με αγωνιστική δράση έναντι ανταγωνιστικής¹⁶¹, οι εκλεκτικοί αναστολείς

επαναπόσληψης νοραδρεναλίνης ^{162,163}. Όλα αυτά αφορούν τη δράση της ντοπαμίνης στον πρωτομετωπιαίο φλοιό και τη βελτίωση των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών. Επίσης μελετώνται προκλινικά και κλινικά παράγοντες που αφορούν αμιγώς τη σεροτονινεργική λειτουργία όπως 5-HT_{1A} αγωνιστές, εκλεκτικοί 5-HT_{2A} και 5-HT_{2C} ανταγωνιστές, αλλά και 5-HT₆ καθώς και 5-HT₇ ανταγωνιστές ^{154,164-166}. Νικοτινικοί χολινεργικοί αγωνιστές, μουσκαρινικοί χολινεργικοί ανταγωνιστές/αγωνιστές ¹⁶⁷, αγωνιστές των NMDA ¹⁶⁸ υποδοχέων καθώς και των AMPA υποδοχέων ¹⁶⁹, ανταγωνιστές των κανναβινοειδών ¹⁷⁰ κ.α. συμπληρώνουν το πεδίο της έρευνας, με πολλές όμως επιφυλάξεις. Με την ευκαιρία αυτή οφείλει να γίνει ιδιαίτερη μνεία στους μερικούς D₂ αγωνιστές, οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως σταθεροποιητές του ντοπαμινεργικού συστήματος. Αυτοί δρουν συνδυαστικά, ως D₂ αγωνιστές σε εγκεφαλικές περιοχές που υπολείπεται η ντοπαμινεργική λειτουργία και την ενισχύουν και παράλληλα ως D₂ ανταγωνιστές εκεί που η ντοπαμινεργική λειτουργία είναι σε υπερβολή και την ρυθμίζουν προς τα κάτω ¹⁷¹⁻¹⁷³.

Η υπεροχή της κλοζαπίνης στην αντιψυχωτική της αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με τη νευρο-απεικόνιση αλλά και τις γενετικές έρευνες οδήγησαν στη μεγάλη εξέλιξη ("έκρηξη") της φαρμακευτικής θεραπείας της σχιζοφρένειας. Άλλωστε στην αιτιολογία της νόσου εμπλέκονται περιβαλλοντικοί-αναπτυξιακοί- διατροφικοί και φυσικά γενετικοί παράγοντες ¹⁷⁴. Πιο αναλυτικά, η φαρμακογενομική (pharmacogenomics) προσδιορίζει τους τόπους-κλειδιά στις γενετικές αλληλουχίες και κατανοείται έτσι ο ρόλος τους στην ασθένεια και στην απάντηση στο φάρμακο. Η φαρμακογενετική (pharmacogenetics) με τη σειρά της, εκτιμά τους πολυμορφισμούς σχετικά με την κωδικοποίηση κάποιας περιοχής, οι οποίοι επηρεάζουν τη λειτουργία αυτής της περιοχής. Η γενετική έρευνα και πρόοδος μπορεί να αφορούν όχι μόνο τα νευρομεταβιβαστικά συστήματα και τους υποδοχείς αλλά και τυχόν πολυμορφισμούς των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Άλλωστε από τα τέλη της δεκαετίας του 1940 είχαμε τις πρώτες παρατηρήσεις ακόμα πως λόγω γενετικού καθορισμού οι απαντήσεις στα φάρμακα ποικίλουν μεταξύ των ατόμων και των φυλών ¹⁷⁵. Έτσι μπορεί να εξηγηθεί ακριβέστερα το γεγονός γιατί να ανταποκρίνεται κάποιος καλύτερα σε ένα αντιψυχωτικό και όχι και κάποιος άλλος που ίσως μεταβολίζει διαφορετικά το ίδιο φάρμακο ¹⁷⁶. Υπόσχεται λοιπόν και η γενετική έρευνα με τη σειρά της, να συμβάλει τα μέγιστα στην ανάπτυξη νέων και ίσως πιο αποτελεσματικών αντιψυχωτικών φαρμάκων ¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

Παράλληλα, και η ανάπτυξη της νευρο-απεικόνισης στηρίζει με τον τρόπο της αυτή την προσπάθεια για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας με ακόμα πιο αποτελεσματικό τρόπο. Πιο συγκεκριμένα, η νευροχημική απεικόνιση (χρησιμοποιούνται: PET, positron emission tomography- SPECT, single photon emission tomography- MRS, magnetic resonance spectroscopy) προσφέρει την απεικόνιση και τον ποσοτικό προσδιορισμό/ αξιολόγηση της κατανομής του φαρμάκου τοπικά ανά περιοχή. Καταγράφει όμως λεπτομερώς και τις ειδικές επιδράσεις μεταξύ των νευρομεταβιβαστών και των υποδοχέων¹⁸⁰. Η λειτουργική απεικόνιση (χρησιμοποιούνται: PET, SPECT και functional magnetic resonance imaging, fMRI) επιτρέπει με τη σειρά της τον εντοπισμό και τον ποσοτική εκτίμηση της δράσης του φαρμάκου πέραν των υποδοχέων, π.χ. αλλαγές που συμβαίνουν στην αιματική ροή (αιμάτωση, rCBF) του εγκεφάλου κατά περιοχές ή στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης¹⁸⁰.

Ερχόμενοι τώρα στο θέμα της κατάθλιψης και στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, θα λέγαμε ότι αποκτούν μεγάλο ενδιαφέρον καθότι η επίπτωση της κατάθλιψης παγκοσμίως εκτιμάται μεταξύ 10-12% του γενικού πληθυσμού. Αποτελεί στις μέρες μας μία από τις κοινές ψυχικές διαταραχές¹⁸¹. Αφότου στη δεκαετία του 1950 είχαμε την εισαγωγή των πρώτων τρικυκλικών φαρμάκων, έκτοτε υπήρξε ευρεία ανάπτυξη στο πεδίο των αποτελεσματικών αντικαταθλιπτικών. Η υπόθεση των μονοαμινών σχετικά με την κατάθλιψη προτείνει ότι υφίσταται δυσλειτουργία μεταξύ των μονοαμινεργικών νευρομεταβιβαστών νορεπινεφρίνης, σεροτονίνης ή/και ντοπαμίνης στο ΚΝΣ¹⁸². Εμφανίζεται ως πολύ πειστικό το γεγονός ότι νοραδρενεργικοί και ντοπαμινεργικοί παράγοντες μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικοί στην ενίσχυση των θετικών συναισθημάτων όπως η απόλαυση, η ευτυχία, το ενδιαφέρον, η έκπληξη και η δημιουργικότητα. Απεναντίας, οι σεροτονινεργικοί παράγοντες μοιάζει να είναι πιο αποτελεσματικοί στη μείωση των αρνητικών συναισθημάτων όπως ο θυμός, η ευερεθιστότητα, η λύπη, η ενοχή και η ανησυχία¹⁸³. Όμως οι φαρμακολογικοί στόχοι που βασίζονται σε τέτοιου είδους μονοαμινεργικές θεωρίες και μόνον, αδυνατούν να αποδώσουν πλήρως όλους τους τύπους κατάθλιψης (π.χ. μελαγχολική, αγχώδης, ψυχωτική) καθώς και την ανταπόκριση των συμπτωμάτων τους. Μολονότι διαφορετικά καταθλιπτικά συμπτώματα μπορεί να έχουν ξεχωριστή νευροβιολογική βάση, η τρέχουσα φαρμακοθεραπεία συνεχίζει παρόλα αυτά να στοχεύει κυρίως στα συγκεκριμένα μονοαμινεργικά συστήματα Σε αυτό το σημείο ίσως

εμπλέκονται και άλλα νευροβιολογικά συστήματα, τα οποία πιθανόν να αφορούν την παθογένεια της κατάθλιψης.

Για παράδειγμα, συχνά διαπιστώνεται ότι ένας ασθενής ανθεκτικός σε ένα αντικαταθλιπτικό απαντά σε ένα άλλο και ίσως μάλιστα της ίδιας κατηγορίας. Παρατηρούμε σχετικά στον Πίνακα 3 ότι κάποιοι ασθενείς με κατάθλιψη ανταποκρίνονται περισσότερο στη σερτραλίνη και σε μικρότερο βαθμό στην παροξετίνη, κι ας ανήκουν και τα δύο στην ίδια κατηγορία των SSRIs αντικαταθλιπτικών. Κάτι τέτοιο δεν θα μπορούσε να αποδοθεί σε ένα τυχαίο γεγονός ούτε σε δράση placebo. Επίσης δεν μπορεί να εξηγηθεί με βάση τον διαχωρισμό των συστημάτων των υποδοχέων του εγκεφάλου (π.χ. ντοπαμινεργικοί, σεροτονινεργικοί, αδρενεργικοί κ.λπ.), ή και των υποτύπων τους. Συγκεκριμένα, καταγράφεται όχι μόνο διαφορετική θεραπευτική ανταπόκριση στις ίδιας κατηγορίας φαρμακευτικά σκεύασματα, αλλά αρκετές φορές και διαφορετική απάντηση στο ίδιο σκεύασμα σε άλλοτε άλλο βαθμό κάθε φορά ¹⁸⁴. Οφείλουμε λοιπόν να προσανατολιστούμε όπως συνέβη και με τα αντιψυχωτικά παραπάνω, προς την κατεύθυνση των γενετικών πολυμορφισμών των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 ¹⁸⁵

Πίνακας 3

Τιμές Θεραπευτικής Ανταπόκρισης σε Αντικαταθλιπτικά(1980-1990)

ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΣΚΕΥΑΣΜΑ	ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ (PLACEBO)
Παροξετίνη	SSRI	45	23
Μιρταζαπίνη	NASSA	48	20
Φλουοξετίνη	SSRI	60	33
Αμιτριπτυλίνη	NSRI	60	25
Μοκλοβεμίδη	RIMA	64	24
Ιμιπραμίνη	NSRI	68	40
Σερτραλίνη	SSRI	79	48

Οι τιμές ανταπόκρισης καθορίζονται ως η μείωση τουλάχιστον κατά 50% στο συνολικό score της Κλίμακας Hamilton¹⁹⁸ για επτά επιλεγμένα αντικαταθλιπτικά, σε μία μετα-ανάλυση 300 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo).

[Βασισμένος και τροποποιημένος σύμφωνα με τις δημοσιεύσεις : 199,200]

Όπως διαπιστώνει κανείς η φαρμακογενετική και η φαρμακογενετική είναι και εδώ πάλι αρωγοί στην προσπάθεια ανάπτυξης νέων αντικαταθλιπτικών αλλά και της νευροβιολογικής κατανόησης της καταθλιπτικής διαταραχής. Υφίσταται άλλωστε ως ισχυρή η άποψη ότι γονίδια μέτριας δράσης, σε αλληλεπίδραση μεταξύ τους και σε συνδυασμό με περιβαλλοντικά γεγονότα, καθιστούν κάποια άτομα πιο ευάλωτα στην κατάθλιψη αλλά και διαφορετικά ως προς την πορεία νόσου και την απάντηση στην αντικαταθλιπτική αγωγή¹⁸⁶. Απόψεις που συγκλίνουν στο ίδιο σημείο δείχνουν ότι οι γενετικά καθοριζόμενες έκφραση και λειτουργία πρωτεϊνών οι οποίες με τη σειρά τους ρυθμίζουν τη λειτουργία των νευρομεταβιβαστικών συστημάτων (π.χ. υποδοχείς, διάυλοι ιόντων, μεταφορείς, ένζυμα) τελικά συνδέονται με στοιχεία καταθλιπτικής συμπεριφοράς¹⁸⁶. Μέσα λοιπόν από γενετικές μελέτες προκύπτουν πιθανοί στόχοι για τη φαρμακολογία του μέλλοντος κατά της κατάθλιψης. Ως τέτοιους πιθανούς φαρμακολογικούς στόχους θα παραθέταμε: φάρμακα που επηρεάζουν τα συστήματα δεύτερου αγγελιοφόρου (second-messenger systems) όπως η κυκλική -3',5'- μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP)¹⁸⁷ αλλά και φάρμακα που αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες οι οποίες συνδέονται με στοιχεία απάντησης (response-element-binding proteins) καθώς και με ειδικούς παράγοντες μεταγραφής (transcription factors)¹⁸⁸. Ως υποψήφια αντικαταθλιπτικά θεωρούνται και φάρμακα που ευοδώνουν τη νευροπροστασία και τη νευρογένεση τα οποία συντελούνται από παράγοντες όπως ο BDNF (brain-derived neurotrophic factor) κυρίως στην περιοχή του ιππόκαμπου^{189,190}. Εδώ σημειώνεται για την ιστορία ότι αυτός είναι ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης και του ECT¹⁹¹. Επίσης έχουμε φάρμακα που ρυθμίζουν τη γλουταμινεργική νευρομεταβίβαση (glutamatergic neurotransmission), όπως οι NMDA ανταγωνιστές που επιφέρουν μείωση στην αυξημένη γλουταμινεργική λειτουργία της κατάθλιψης¹⁹². Φάρμακα επίσης που τροποποιούν

τον μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων, ένα στοιχείο-κλειδί για τη μεταφορά του σήματος /μηνύματος¹⁹³. Τέλος αναφέρονται φάρμακα που ρυθμίζουν τους υποδοχείς και τη δραστηριότητα των κυτοκινών, μιας και στην κατάθλιψη συμβαίνει η υπερέκκρισή τους^{194,195}.

Συνοψίζοντας τα δεδομένα που παρατέθηκαν μέχρι τώρα, θα λέγαμε ότι ίσως στον γενετικό πολυμορφισμό θα πρέπει να αναζητήσουμε τυχόν ετερογένεια ανάμεσα στις διαγνωστικές κατηγορίες των ψυχικών νόσων τόσο της σχιζοφρένειας όσο και της κατάθλιψης. Εκεί επίσης θα πρέπει να εστιαστεί το ενδιαφέρον μας για την πρόοδο των ψυχοτρόπων φαρμάκων, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητά τους και τη εξειδίκευσή τους. Με βάση την εξέλιξη της γενετικής όσο και της βιοϊατρικής τεχνολογίας γενικότερα (η γενετική θεωρείται κλάδος της) θα μπορούσαμε να μιλήσουμε για μία *τέταρτη περίοδο ανάπτυξης της ψυχοφαρμακολογίας στην οποία ζούμε σήμερα*. Κάτι τέτοιο βέβαια θα ειπωθεί μετά από χρόνια αφού όλα τα πράγματα πάντοτε εκ των υστέρων εκτιμώνται και παίρνουν τη θέση που τους αναλογεί στην ιστορία της ανθρωπότητας .

6. Συμπεράσματα

Έγινε ανασκόπηση της ιστορίας της φαρμακοθεραπείας των ψυχικών νόσων. Τα φάρμακα που εισήχθησαν κατά την πρώτη περίοδο (δεύτερο μισό του 19^{ου} αιώνα) παρείχαν τα απαραίτητα μέσα για να αντικατασταθεί ο περιορισμός με φυσικά μέσα από φαρμακολογικά μέσα. Τα φάρμακα που εισήχθησαν κατά την δεύτερη περίοδο (πρώτο μισό του δεύτερου αιώνα) ουσιαστικά εξάλειψαν την νευροσύφιλη και την εγκεφαλική πελάγρα και μείωσαν την επικράτηση των διαταραχών μνήμης. Τα φάρμακα που εισήχθησαν κατά την διανυόμενη τρίτη περίοδο, παρείχαν αποτελεσματικές θεραπείες για την μανία, τη σχιζοφρένεια, την κατάθλιψη, την διπολική διαταραχή, την γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, την διαταραχή πανικού, την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και τη νόσο Alzheimer. Η ετερογένεια των πληθυσμών μέσα στις διαγνωστικές θεραπείες έχει εμποδίσει την πρόοδο στην βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Η εισαγωγή της γενετικής και της νευρο-απεικόνισης έχει ανοίξει τον δρόμο

για ψυχοτρόπα «κομμένα και ραμμένα» με βάση την ικανότητα σύνδεσής τους με τους υποδοχείς. Επιπρόσθετα, η μελέτη του γενετικού πολυμορφισμού, τόσο του κυτοχρώματος P450 όσο και των νευρομεταβιβαστικών υποδοχέων, ίσως ανατρέψει τη δυσκολία της ετερογένειας και βοηθήσει στη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, αλλά και εξειδίκευση των ψυχοτρόπων φαρμάκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gerard, R.W. (1957) Drugs for the soul; the rise of psychopharmacology. *Science*, 125: 201-203.
2. Macht, D.I. (1920) Contributions to psychopharmacology. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 31: 167-173.
3. Macht, D.I., Mora, C.F. (1921) Effect of opium alkaloids on the behavior of rats in the circular maze. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 16: 219-235.
4. Domino, E.F. (1999) History of Modern Psychopharmacology: A Personal View With an Emphasis on Antidepressants. *Psychosom. Med.*, 61: 591-598.
5. Curtis, R.H. (1993) *Medicine Great Lives*, pp.41-45. Charles Scribner's Sons, New York.
6. Georgotas, A., Gershon, S. (1981) Historical perspectives and current highlights on lithium treatment in manic-depressive illness. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1(1):27-31.
7. Soares, J.C., Gershon, S. (2000) The psychopharmacologic specificity of the lithium ion: origins and trajectory. *J. Clin. Psychiat.*, 61 (Suppl. 9):16-22.
8. Garrison, F.H. (1920) *History of Medicine*. Fourth Edition, Reprinted, p.525, p.844. W.B. Saunders Co, Philadelphia.
9. Lear, E. (1966) *Chemistry and Applied Pharmacology of Tranquilizers*. Charles C. Thomas, Springfield, p.23.
10. Edeleano, L. (1887) Ueber einige Derivate der Phenylmethacrylsäure und der Phenylisobuttersäure. *Bed. Dtsch. Chem. Ges.*, 20:616-620.
11. Tomes, N. (1984) *A Generous Confidence: Thomas Story Kirkbride and the Art of Asylum Keeping, 1840-1883*, pp.194-195, Cambridge University Press, New York.
12. Muller, U., Fletcher, P.C., Steinberg, H. (2006) The origin of pharmacopsychology: Emil Kraepelin's experiments in Leipzig, Dorpat and Heidelberg (1882-1892). *Psychopharmacology (Berl)*, 184(2):131-8.
13. Granau, H. (1905) Ueber Frequenz, Heilerfolge und Sterblichkeit in den öffentlichen preussischen Irrenanstalten von 1875 bis 1900, Marhold, Halle, p. 34.

14. Hordent, A. (1968) Psychopharmacology-some historical considerations. In: Joyce, C.R.B. (ed). Psychopharmacology dimensions and perspectives, pp. 95-148. J.B. Lippincott Co, Philadelphia.
15. Balme, R.H. (1976) Early medicinal use of bromides. *J. Roy. Coll. Physic.* 10:205-208.
16. Sourkes, T.L. (1991) Early clinical neurochemistry of CNS-active drugs. Bromides. *Mol. Chem. Neuropathol.*,14(2):131-42.
17. Ewing, J.A., Grant, W.J. (1965) The bromide hazard. *Sonthen. Med. J.*,58: 148-152.
18. Joynt, R.J. (1974) The use of bromides for epilepsy. *Am.J. Dis. Child.*, 128: 362-363.
19. Pearce, J.M. (2002) Bromide, the first effective antiepileptic agent.. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 72(3):412.
20. Jones, D.P., Jones, E.A. (1963) Drugs for insomnia.*Can. Med. Assoc. J.* , 89:1331
21. Gauillard, J., Cheref, S., Vacherontrystram, M.N., Martin, J.C. (2002) [Chloral hydrate: a hypnotic best forgotten?] *Encephale*, 28(3 Pt 1):200-204.
22. Lawson, R. (1876) A contribution to the investigation of the therapeutic actions of hyoscyamine. *Practitioner* 17:7-19.
23. Shorter, E. (1997) *A History of Psychiatry*, pp. 190-238. John Wiley & Sons, Inc., New York.
24. Cervello, V. (1882) Ueber die Physiologische Wirkung des paraldehyds und Beitrage zu den Studien ueber das Chloral- hydrate. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 16:265-290 .
25. Vaca, J.M., Herrero, M.A., Iglesias, J.L., Cabal, V.J., Curto, A., Gomez, S. (1992) [The morphine-scopolamine combination in chloroform anesthesia] *.Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, 4:239-45.
26. Lehmann, H.E. (1993) Before they called it psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 8: 291- 303.
27. Impens, E. (1912) Pharmakologisches ueber Luminal, oder Phenylaethylbarbituratsaure, ein neues Hypnoticum. *Dtsch. med.Wchnschr. (Leipzig u. Berlin)* 38: 945-947.
28. Juliusburger, O. (1912) Ueber Luminal ein neues Hypnoticum und Sedativum. *Berl. klin. Wchnschr.*, 49:940-942.
29. Loewe, S. (1912) Klinische Erfahrungen mit Luminal. *Deutsche reed. Wchnschr.*,38: 947-948.
30. Sharpless, S.K. (1965) Hypnotics and sedatives. II. Miscellaneous agents. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, L.S. Goodman, A. Gilman (Eds.), pp. 129-142. Macmillan, Toronto.
31. Lopez-Munoz, F., Ucha-Udabe, R., Alamo-Gonzalez, C. (2004) A century of barbiturates in neurology. *Rev. Neurol.*, 39(8):767-75.
32. McLeod, N. (1900). The bromide sleep: A new departure in the treatment of mania. *Br. Med. J.*, 1:134-136.
33. Epifaneo, G. (1915) D'ipnosi farmacologica prolungata e sua applicazione per la cura di alcune psicopatio. *Riv. Pat. Nerv. Ment.*, 20:273-274.
34. Klaesi, J. (1922) Ueber die Therapeutische Anwendung der 'Dauernarkose' mittels Somnifens bei Schizophrenen. *Z. Gesamte Neurol. Psychiat.*, 74:557-592.
35. Puca, A. (1927) La insulio-terapia nei malati di mente. *Rass. Studi psichiat.*, 16:461-468.
36. Sakel, M. (1934) Schizophrcniebehandlung mittels Insulin- hypoglykamie sowie hypoglykamischer Schocks. *Wiener Mcd. Wschr.*,84:1211-1213.

37. Rees, L. (1952) A comparative study of the value of insulin coma, electronarcosis, electro-shock and leukotomy in the treatment of schizophrenia. In: Premier Congres Mondial de Psychiatrie, Paris, 1950, vol. 4: Therapeutique Biologique, pp. 303-308. Hermann, Paris.
38. Lopez-Munoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W.W., Clervoy, P., Rubio, G. (2005) History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann. Clin. Psychiatry*, 17(3):113-135.
39. Kalinowski, L.B. (1986) History of convulsive therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 462:1-4.
40. Fink, M. (2000) Electroshock revisited. *American Scientist*, 88: 162- 167.
41. Fink, M. (2001) Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J. Affect Disord.*, 63(1-3):1-15.
42. Mignot, E. (2001) A hundred years of narcolepsy research. *Arch. Ital. Biol*, 139 (3):207-20.
43. Bradley, C. (1950) Benzedrine and dexedrine in the treatment of children's behavior disorders. *Pediatrics*, 5(1):24-37
44. Ban, T.A. (1981) *Psychopharmacology of Depression*, S. Karger, Basel, pp.1-2.
45. Steinberg, D.L. (1936) Hematoporphyrin treatment of severe depression. *Am. J. Psychiatry.*, 92:901- 903.
46. Gillis, A., Salfeld, D.G. (1953) Treatment of depressive states with dinitrile succinate. *J. Ment. Sci.*, 99: 542-548.
47. Cleghorn, R.A. (1950) A study of the effect of pituitary ACTH in depressed patients. *Canad. Med. Assoc. J.*, 63:329-335
48. Rubin, R.T., Miller, T.H., Rhodes, M.E., Czambel, R.K. (2006) Adrenal cortical responses to low- and high-dose ACTH (1-24) administration in major depressives vs. matched controls. *Psychiatry Res.*, 143(1):43-50.
49. Petrie, W.M., Ban, T.A. (1985) Vitamins in psychiatry. Do they have a role? *Drugs*, 30(1):58-65.
50. Claes, S.J. (2004) CRH, stress, and major depression: a psychobiological interplay. *Vitam Horm.*, 69: 117-150.
51. Koontz, D.W., Fernandes Filho, J.A., Sagar, S.M., Rucker, J.C. (2004) Wernicke encephalopathy. *Neurology*, 63(2):394.
52. Dickerson, J.W., Wiriyanti, J. (1978) Pellagra and mental disturbance. *Proc. Nutr. Soc.*, 37(2):167-171.
53. Caldwell, A. (1970) *Origins of psychopharmacology: from CPZ to LSD*. Springfield (IL): Charles C. Thomas Publisher; pp. 150-152.
54. Moriarty, K., Alagna, S.W., Lake, C.R. (1984) *Psychopharmacology: an historical perspective*. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 7(3): 411-432.
55. Deniker, P. (1989) From chlorpromazine to tardive dyskinesia (brief history of the neuroleptics). *Psychiatr. J. Univ. Ottawa*, 14(1): 253-259.
56. King, C., Voruganti, L.N.P. (2002) What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. *J. Psychiatry Neurosci.*, 27(3): 168-175.
57. Delay, J., Deniker, P. (1952) Le traitement des psychoses par une methode neurolytique derive de l'hibernotherapie. (Le 4560 R.P. utilise seul. En cure prolongee et continue.) *CR Congres Med Alien Neurol France*, 50: 497-502.

58. Deniker, P. (1970) Introduction of neuroleptic chemotherapy into psychiatry. In: Ayd, F.J., Blackwell, B., eds. Discoveries in biological psychiatry, pp.155-164. J.B. Lippincott Co, Philadelphia.
59. Gordon, M., Craig, P.N., Zirkle, C.L. (1964) Molecular modifications in the development of phenothiazines drugs. In : Molecular modification in drug design. Adv. Chem. , 45 : 140-147.
60. Caldwell, A.E. (1970) Origins of Psychopharmacology from CPZ to LSD, Charles C. Thomas, Springfield, pp.25-32 .
61. Ayd, F.J., Blackwell, B. (eds) (1970) Discoveries in Biological Psychiatry. J.B. Lippincott Co, Philadelphia.
62. Kurland, A. (1996) Reserpine. In : Ban, T.A., O.S. Ray, O.S. (eds.). A History of CINP Philadelphia. J.M. Productions, Brentwood.
63. Kuhn, R. (1957) Ueber die Behandlung depressiver Zustände mit einem iminodibenzylderivat (G 22,355). Schweiz.Med. Wschr., 87: 1135- 1140
64. Kuhn, R. (1970) The imipramine story. In : Ayd, F.J., Blackwell, B. (eds). Discoveries in Biological Psychiatry ,pp. 205-217. J.B. Lippincott Co, Philadelphia.
65. Kuhn, R. (1958) The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). Am. J. Psychiatry, 115: 459-464.
66. Ban, T.A. (1974) Depression and the Tricyclic Antidepressants, Ronalds Federated, Montreal, pp. 27-29.
67. Meyer, H., Mally, J. (1912) Hydrazine derivatives of Pyridinecarboxylic acids. Monatschrift Psychiat. Neurol., 33:400-410.
68. Selikoff, I.J., Robitzek, E.H., Orenstein, G.G. (1952) Treatment of pulmonary tuberculosis with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. JAMA , 150:973-980.
69. Zivkovic, P. (1908) Formation of ether of glycerol with phenol. Mschr. Chem., 2:29-30.
70. Berger, F.M. (1998) As I remember. In: Ban, T.A., Healy, D., Shorter, E. (eds). The Rise of Psychopharmacology and The Story of CINP, pp. 59-67. Animula, Budapest.
71. Cade, J. (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med. J. Aust. , 2:349-352.
72. Cade, J. (1970) The story of lithium. In : Ayd, F.J., Blackwell, B. (eds). Discoveries in Biological Psychiatry, pp.218-229. J.B. Lippincott Co, Philadelphia.
73. Hollister, L.E. (1976) Psychopharmacology in its second generation. Mil.Med., 141(6): 371-375.
74. Ravn, J.F. (1970) The history of thioxanthenes. In: Ayd, F.J., Blackwell, B. (eds). Discoveries in Biological Psychiatry , pp. 180-193. J.B. Lippincott Co, Philadelphia .
75. Janssen, P.A.J. (1970) The butyrophenone story In: Ayd, F.J., Blackwell, B. (eds). Discoveries in Biological Psychiatry, pp. 165-179. J.B. Lippincott Co, Philadelphia.
76. Granger, B., Albu, S. (2005) The haloperidol story. Ann. Clin. Psychiatry, 17(3):137-140.
77. Cohen, I.M. (1970) The benzodiazepines In: Ayd, F.J., Blackwell, B. (eds). Discoveries in Biological Psychiatry, pp. 130-141. J.B. Lippincott Co, Philadelphia.
78. Chakrabarti, J.K., Hotten, T.M., Pullar, I.A. , Type, N.C. (1989) Synthesis and pharmacological evaluation of a series of 4-piperazinylopyrazolo[3,4-b]- and -[4,3-b][1,5]benzodiazepines as potential anxiolytics. J. Med. Chem. ,32(12):2573-2582.

79. Anzini, M., Cappelli, A., Vomero, S., Cagnotto, A., Skorupska, M. (1992) Synthesis and benzodiazepine receptors affinity of 2,3-dihydro-9-phenyl-1H-pyrrolo[3,4-b]quinolin-1-one and 3-carbethoxy-4-phenylquinoline derivatives. *Farmaco*, 47(2):191-202.
80. Healy, D. (1997) *The Antidepressant Era*. Harvard University Press, Cambridge, pp. 145-147.
81. Jacobsen, E. (1986) The early history of psychotherapeutic drugs. *Psychopharmacology (Berl)*, 89(2):138-144.
82. Εθνικό Συνταγολόγιο (2003). Εκδότης: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), Αθήνα.
83. Curry, K. (2005) Psychiatric Drug Discovery and Development-SRI's Third Annual Conference. I. *Drugs*, 8(6):475-478.
84. Siepmann, M., Kirch, W. (2001) Psychopharmacotherapy in the 20th century. *Wien Med. Wochenschr.*, 151(15-17) : 397-402.
85. Ramon y Cajal, S. (1890a) Sur l'origine les ramifications des fibres nerveuses de la moelle embryonnaire. *Anat. Anz., Jena* 5: 85-111.
86. Ramon y Cajal, S. (1890b) Sur les fibres nerveuses de la couche granuleuse de cervelet et sur l' évolution des éléments cérébelleux. *Internat. Monatschr. f. Anat. u. Physiol. Leipzig*, 7:12-31.
87. Ramon y Cajal, S. (1909a) Les ganglions terminaux du nerf acoustique des oiseaux. *J.f.Psychol.u. Neurol. (Lepzig)*, 13: 214- 230.
88. Ramon y Cajal, S. (1928) *Studies on the Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. Oxford University Press, Oxford.
89. Sherrington, C.S. (1906) *The Integrative Action of the Nervous System*. Yale University Press, New York, p.427.
90. Dale, H.H., Feldberg, W., Vogt, M. (1936) Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J. Physiol. (London)*, 125:56-57.
91. Vialli, M., Erpsamer, V. (1933) Cellule enterocromaffini e cellule basi-granulose acidofile nei vertebrati *Zischr. Zellforsch. U. Mikr. Anat.*, 19:743-745.
92. Rapport, M.M., Green, A.A., Page, J.H. (1948) Serotonin (5-hydroxytryptamine), a vasoactive substance. *J. Biol. Chem.*, 176: 243-251.
93. Rapport, M., Green, A., Page, I.H. (1949) Purification of the substance which is responsible for vasoconstrictor activity of serum. *Federation Proceedings*, 6: 184-185.
94. Twarog, B.M., Page, I.H. (1953) Serotonin content at some mammalian tissues and urine and method for its determination. *J. Physiol.*, 175: 157-161.
95. Αντωνάτος Σπυρίδων (2005) Διερεύνηση και διαφοροποίηση του ρόλου των 5-HT_{1A} και 5-HT_{2C} υποδοχέων της σεροτονίνης (5-HT) στην πρόσληψη και επιλογή τροφής. Διατριβή για Διδακτορία- Εργαστήριο Πειραματικής Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. www.ekt.gr
96. Quastrel, J.H., Tennenbaum, M., Wheatley, A.H. (1936) Choline ester formation and choline esterase activities of tissue in vitro. *Biochem. J.*, 30: 1068-1070.
97. Stedman, E., Stedman, F. (1937) Mechanism of biological synthesis of acetylcholine: isolation of acetylcholine produced by brain tissue in vitro. *Biochem. J.*, 31: 817-820.
98. Blaschko, H., Richter, D., Scholassmann, H. (1937) The inactivation of adrenaline. *J. Physiol.*, 90: 1-19.

99. Pugh, C.E., Quastrel, J.H. (1937) Oxidase of aliphatic amines by brain and other tissues. *Biochem. J.*, 31: 286-291.
100. Zeller, E.A. (1938) Ueber des Enzymatischen Abbau von Histamin und Diaminen. *Helv. Chem. Acta*, 2:881-890.
101. Vogt, M. (1954) Concentration of sympathin in different parts of central nervous system under normal conditions and after administration of drugs. *J. Physiol.*, 123: 451-481.
102. Bacq, Z.M. (1983) Chemical transmission of nerve impulses. In: Parnham, M.J., Bruinvels, J. (eds.). *Discoveries in Pharmacology*, vol 1: pp.49-103. Elsevier, Amsterdam.
103. Elkes, J. (1958) Drug effects in relation to receptor specificity within the brain: Some evidence and provisional formulation. In: Wolstenholme, G.E.W., O'Connor, C.M. (eds.). *Neurological Basis of Behavior*, pp.303-333. Churchill, London.
104. Dews, P.B. (1978) Origins and future of behavioral pharmacology. *Life Sci.*, 22(13-15):1115-21.
105. Besendorf, H., Pletscher, A. (1956) Beeinflussung zentraler Wirkungen von Reserpin und 5-Hydroxytryptamin durch Isonicotin-sauerhydrazine. *Helv. Physiol. Acta*, 14:383-390.
106. Pletscher, A., Shore, P.A., Brodie, B.B. (1956) Serotonin as a mediator of reserpine action in the brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 116:84-89.
107. Flaherty, J.A. (1952) The psychiatric use of isonicotinic acid hydrazide: a case report. *Delaware Med. J.*, 24:298-300.
108. Lewis, W.H. (1971) Iatrogenic psychotic depressive reaction in hypertensive patients. *Am. J. Psychiat.*, 124:1416-1417.
109. Glowinski, J. (1998) Initial investigations of the central metabolism of radioactive catecholamines. In: Ban, T.A., Healy, D., Shorter, E. (eds). *The Rise of Psychopharmacology and The Story of CINP*, pp. 120-123. Animula, Budapest.
110. Furukawa, T., McGuire, H., Barbui, C. (2003) Low dosage tricyclic antidepressants for depression. Dept of Psychiatry, Nagoya City University Medical School, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya, Aichi, JAPAN, 467-8601. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
111. Carlsson, A., Lindquist, M. (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine on mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 20:140-144.
112. Janssen, P.A.J. (1998) Function and dysfunction of the basal ganglia. In: Ban, T.A., Healy, D., Shorter, E. (eds). *Discoveries in Biological Psychiatry*, pp. 63-68. Animula, Budapest.
113. Creese, I., Burt, D.R., Snyder, S.H. (1975) Dopamine receptor binding: differentiation of agonist and antagonist states with 3H-dopamine and 3H-haloperidol. *Life Sci.*, 17:993-1002.
114. Richelson, E. (1991) Biological basis of depression and therapeutic relevance. *J. Clin. Psychiat.*, 52(supplement 6): S4-S 10.
115. Richelson, E. (1999) Receptor pharmacology of neuroleptics relation to clinical effects. *J. Clin. Psychiat.* 60 (supplement 10): S5- S14.
116. Werkman, T.R., Glennon, J.C., Wadman, W.J., McCreary, A.C. (2006) Dopamine receptor pharmacology: interactions with serotonin receptors and significance for the aetiology and treatment of schizophrenia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 5(1): 3-23.
117. Bonner, T.I., Buckley, N.J., Young, A.C., Brann, M.R. (1987) Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science*, 237: 527-532.

118. Sokoloff, P., Schwartz, J.C. (1995) Novel dopamine receptors half a decade later. *Trends Pharmacol. Sci.*, 16:270-275.
119. Barnes, N.M., Sharp, T. (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38: 1083-1152.
120. Hoyer D. Hannon J.P., Martrin G.R. (2002) Pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Molecular Pharmacol. Biochem. Behav.*, 71; 533-554.
121. Bischoff, S., Bruinink, A., Gunst, F., Kraus, J., Schaub, M., Vassout, A., Maitre, L. (1992) Can brain region-selective dopamine (DA) receptor blockers preferentially act on schizophrenic subtypes? *Clin. Neuropharmacol.*, 15 (supplement 1): 23A-24A.
122. Hosoi, R., Ishikawa, M., Kobayashi, K., Clee, A., Yamaguchi, M., Inoue, O. (2002) Effects of rolipram on in vivo dopamine receptor binding. *J. Neur Trans.*, 109(9):1139-1149.
123. Malhotra, A.K., Murphy, G.M., Kennedy, J.L. (2004) Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am. J. Psychiatry*, 161(5):780-796.
124. McKenna, P.J., Bailey, P.E. (1993) The strange story of clozapine. *Br. J. Psychiatry*, 162: 32-37.
125. Kissling, W., Heres, S., Lloyd, K., Sacchetti, E., Bouhours, P., Medor, i R., L lorca, P.M. (2005) Direct transition to long-acting risperidone-analysis of long-term efficacy. *J Psychopharmacol.*, 19(5 suppl. 5):15-21.
126. Lasser, R.A., Bossie, C.A., Ceharubawi, G.M., Kane, J.M. (2005) Remission in schizophrenia: Results from 1-year study of long-acting risperidone injection *Schizophr. Res.*, 77(2-3):215-227.
127. Stahl, S.M. (2000) *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. Cambridge University Press, New York.
128. Bolden-Watson, C., Richelson, E. (1993) Blockade by newly developed antidepressants and biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci.*, 52:1023-1029.
129. Frazer, A. (1997) Antidepressants. *J. Clin. Psychiat.*, 58 (supplement 6): S9-S25.
130. Birkenhager, T.K., van den Broek, W.W., Moleman, P., Vulto, A.G., Bruijn, J.A. (2005) Imipramine dose in relation to therapeutic plasma level: are clinical trials using imipramine as a positive control flawed? *Psychopharmacology (Berl)*. , 13:1-5.
131. Janke, W., Kallus, W., Netter, P. (1988) Psychopharmacological acute trials: methodological problems and approaches for solutions. *Pharmacopsychiatry*, 21(6):288-289.
132. Guy, W. (1976) *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Pub. No. (ADM). (DHEW No. 76-338)*. (Rockville: National Institute of Mental Health) Government Printing Office, United States.
133. Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών, DSM-III, 1980, Αθήνα.
134. Ban, T.A. (1999b) Selective drugs versus heterogenous diagnoses Towards a New Methodology in Psychopharmacologic Research. *Psiquiatr. Biol.* 7:177-178.
135. den Boer J.A., George, M.S., ter Horst, G.J. (2005) Preface. In: den Boer J.A., George, M.S., ter Horst, G.J. (eds). *Focus on psychiatry- Current and Future Developments in Psychopharmacology*, pp. 7-8. Benecke, N.I., Amsterstam, The Netherlands.
136. Kielholz, P. (1968) Die Behandlung endogener Depressionen mit Psychophannaka. *Deutsche Chirurg. Med. Wschr.*, 93: 701-703.

137. Bouron, A., Chatton, J.Y. (1999) Acute application of the tricyclic antidepressant desipramine presynaptically stimulates the exocytosis of glutamate in the hippocampus *Neuroscience*, 90(3): 729-736.
138. Frahnert, C., Rovo, M.L., Grasmader, K. (2003) Analysis of eighteen antidepressants, four atypical antipsychotics and active metabolites in serum by liquid chromatography : a simple tool for therapeutic drug monitoring. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 749(1):35-47.
139. Potter, M.Z., Scheinin, M., Golden, R.N., Rudorfer, M.V., Cowdry, R.W., Calil, H.M., Ross, R.J., Linnoia, M. (1985) Selective antidepressants and cerebrospinal fluid. *Arch. Gen. Psychiat.* 42: 1171-1177.
140. Schatzberg, A.F. (1998) Noradrenergic versus serotonergic antidepressants: Predictors of treatment response. *J. Clin. Psychiat.*, 59 (supplement 14): 15-18.
141. Nutt, D.J. (2002) The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 17 (suppl. 1) : S1 – S12.
142. Schatzberg, A.F. (2004) Pharmacologic treatment of major depression: are two mechanisms really better than one? *J. Clin. Psychiatry*, 65 (suppl. 4): 3-4.
143. Marks, I. (1962) Predrug behavior as a predictor of response to phenothiazines among schizophrenics. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 137:597-601.
144. Lambert, P.A. (1998) Chlorpromazine: A true story by the progress effected by the drug. In: Ban, T.A., Healy, D., Shorter, E. (eds). *The Rise of Psychopharmacology and The Story of CINP*, pp. 237- 243. Animula, Budapest.
145. Breier, A., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Davis, O.R., Irish, D., Summerfelt, A., Carpenter, W.T. Jr. (1994) Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am. J. Psychiat.*, 151: 20-26.
146. Meltzer, H.Y. (1996) Atypical antipsychotic drugs. In: Bloom, F.E, Kupfer, D.J. (eds.). *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress*, pp. 1277-1286. Raven Press, New York.
147. Volanka, J., Czobor, P., Sheitman, B., Lindermayer, J.P., Citrome, L., Mc Evoy, J.P., Cooper, T.B., Chakos, M., Lieberman, J.A. (2002) Clozapine, olanzapine, risperidone and aripiprazole in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry*, 159(2):255-262.
148. Kelleher, J.P. (2005) New developments in antipsychotic medication. In: den Boer J.A., George, M.S., ter Horst, G.J. (eds). *Focus on psychiatry- Current and Future Developments in Psychopharmacology*, pp. 257-286. Benecke, N.I., Amsterdam, The Netherlands.
149. Stahl, S.M. (1999) Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J. Clin. Psychiat.*, 60 (supplement 10): S31-S41.
150. Dossenbach, M., Arango-Davila, C., Silva Ibarra, H., Landa, E., Aguilar, J., Caro, O., Leadbetter, J., Assuncao, S. (2005) Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine or haloperidol:12-month follow-up of the International schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J. Clin. Psychiatry*, 66(8):1021-1030.
151. Barbui, C., Nose, M., Mazzi, M.A., Bindman, J., Leese, M., Schene, A., Becker, T., et al. (2006) Determinants of first- and second- generation antipsychotic drug use in clinically

- unstable patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 21(2):73-79.
152. Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E., Bredford, D., Sheitman, B. (2001) Effectiveness of second- generation antipsychotics in patients with treatment- resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Psychiatry*, 158(4) 518-526.
 153. Stahl, S.M. (2000) *Essential Psychopharmacology*. 2nd edition. Cambridge University Press, New York.
 154. Stahl, S.M. (1999) *Psychopharmacology of antipsychotics*. London: Martin Dunitz.
 155. Meltzer, H.Y. (1989) Clinical studies on the mechanism of action of clozapine; the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 99: S18-S27.
 156. Stahl, S.M., Sayegan, D.K. (2000) New discoveries in the development of antipsychotics with novel mechanisms of action: beyond the atypical antipsychotics with serotonin dopamine antagonism. In: Ellenbroek, B.A., Cools, A.R. (eds). *Atypical antipsychotics*, pp. 215-232. Birkhäuser ,Basel, Switzerland.
 157. Matsumoto, M., Shannon Weickert, C., Akil, M. et al. (2003) Catechol-O-methyltransferase (COMT) m RNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*, 116: 127-137.
 158. Matsumoto, M., Weickert, C.S., Beltaifa S. et al. (2003) Catechol-O-methyltransferase (COMT) m RNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 28:1521-1530.
 159. Arnsten, A.E., Murphy, B., Merchant, K. (2000) The selective dopamine D4 receptor antagonist, PNU-101387G, prevents stress-induced cognitive deficits in monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 23: 405-410.
 160. Kondo, T., Mihara, K., Yasui, N., Nagashima, U. (2000) Therapeutic spectrum of nemonapride and its relationship with plasma concentrations of the drug and prolactin. *J.Clin. Psychopharmacol.*, 20: 404-409.
 161. Gao, W.J., Wang, Y., Goldman-Rakic, P.S. (2003) Dopamine modulation of perisomatic and peridendritic inhibition in prefrontal cortex. *J. Neurosci.*, 23: 1622-1630.
 162. Bymaster, F.P., Kanter, J.S., Nelson, D.L. et al. (2002) Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27: 699-711.
 163. Stahl, S.M. (2003) Neurotransmission of cognition, part 2. Selective NRIs are smart drugs: exploiting regionally selective actions on both dopamine and norepinephrine to enhance cognition. *J. Clin. Psychiatry*, 64: 110-111.
 164. Suzuki, M., Uchiumi, M., Murasaki, M. (1993) Effects of tandospirone, a 5-HT_{1A} receptor-related anxiolytic, on daytime sleepiness and psychomotor functions: a comparative double-blind study with diazepam. *Yakubutsu Seishin Kondo*, 13: 213-224.
 165. de Paulis, T. (2001) M-100907 (Aventis). *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2: 123-132.
 166. *Pharmaceutical Companies Analysis* (2003) Chichester: Espicom Business Intelligence.
 167. Freedman, R., Olincy, A., Ross, R.G. et al. (2003) The genetics of sensory gating deficits in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rep.*, 5: 155-161.

168. Peeters, M., Maloteaux, J.M., Hermans, E. (2003) Distinct effects of amantadine and memantine on dopaminergic transmission in the rat striatum. *Neurosci. Lett.*, 343: 205-209.
169. Sebban, C., Tesolin-Decros, B., Ciprian-Ollivier, J. et al. (2002) Effects of phencyclidine (PCP) and MK 801 on the EEGq in the prefrontal cortex of conscious rats; antagonism by clozapine, and antagonists of AMPA-, alpha (1)- and 5-HT(2A)- receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 135: 65-78.
170. Voruganti, L.N., Slomka, P., Zabel, P. et al. (2001) Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res.*, 107: 173-177.
171. Lahti, A.C., Weiler, M.A., Corey, P.K. et al. (1998) Antipsychotic properties of the partial dopamine agonist (-)-3-(3-hydroxyphenyl)-N-n-propylpiperidine (preclamol) in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 43: 2-11.
172. Tamminga, C.A. (2002) Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *J. Neural Transm.*, 109: 411-420.
173. Tamminga, C.A., Carlsson, A. (2002) Partial dopamine agonists and dopaminergic stabilizers, in the treatment of psychosis. *Curr. Drug Target CNS Neurol. Disord.*, 1: 141-147.
174. Luft, B., Taylor, D. (2006) A review of atypical antipsychotic drugs versus conventional medication in schizophrenia. *Expert Opin. Pharmacother.*, 7(13):1739-1749.
175. Motulsky, A.G.(1957) Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *JAMA*, 165: 835-837.
176. Fleischhacker, W.W., Widschwendter, C.G. (2006) Treatment of schizophrenia patients: comparing new-generation antipsychotics to each other. *Curr. Opin. Psychiatry*, 19(2):128-34.
177. Scharfetter, J. (2004) Pharmacogenetics of dopamine receptors and response to antipsychotic drugs in schizophrenia- an update. *Pharmacogenomics*; 5(6): 691-698.
178. Reynolds, G.P., Yao, Z., Zhang, X., Sun J, Zhang Z. (2005) Pharmacogenetics of treatment in first- episode schizophrenia: D3 and 5-T2c receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur. J. Neuropsychopharmacol.*,15(2): 143-151.
179. Wilfert, B., Zaal, R., Brouwers, J.R. (2005) Pharmacogenetics as a tool in the therapy of schizophrenia. *Pharm. World Sci.*, 27(1): 20-30.
180. Tamminga, C.A. , Conley, R.R. (1997) The application of neuroimaging techniques to drug development. *J. Clin. Psychiatry*, 58 (Suppl. 10): 3-6.
181. Weissman, M.M., Bland, R.C., Canino, G.J. et al. (1996) Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 276:293-299.
182. Hirschfeld, R.M. (2000) History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J. Clin. Psychiatry*, 61(suppl. 6): 4-6.
183. Delgado, P.L., Miller, H.L., Salomon, R.M. et al. (1999) Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol. Psychiatry*, 46: 212-220.
184. Sanchez, C., Hyttel, J. (1999) Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol. Neurobiol.*, 19 (4): 467 – 489.

185. Grasmader, K., Verwohlt, P.L., Rietschel, M., Dragicevic, A., Muller, M., Hienke, C., Freymann, N. et al. (2004) Impact of polymorphisms of cytochrome- P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 60(5): 329-336.
186. Lesch, K.P.(2005) The genetics of depression in the postgenomic area. In: den Boer J.A., George, M.S., ter Horst, G.J. (eds). *Focus on psychiatry- Current and Future Developments in Psychopharmacology*, pp. 159-174. Benecke, N.I., Amsterstam, The Netherlands.
187. Maji, H.K., Moore, G.R., Rajkowska, G., Chen, G. (2000) Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol. Psychiatry*, 5: 578-593.
188. Duman, R.S., Malberg, J., Thome, J. (1999) Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol. Psychiatry*, 46: 1181-1191.
189. Tao, X., Finkbeiner, S., Arnold, D.B. et al. (1998) Ca^{2+} influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron*, 20: 709-726.
190. Gould, E., Tanapat, P., Rydel, T., Hastings, N. (2000) Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol. Psychiatry*, 48: 715-720.
191. Duman, R.S., Heninger, G.R., Nestler, E.J. (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54: 597-606.
192. Farvolden, P., Kennedy, S.H., Lam, R.W. (2003) Recent developments in the psychobiology and pharmacotherapy of depression: optimising existing treatments and novel approaches for the future. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 12: 65-86.
193. Horrobin, D.F. (2001) Phospholipid metabolism and depression: the possible roles of phospholipase A2 and coenzyme A-independent transacylase. *Hum. Psychopharmacol.*, 16: 45-52.
194. Song, C. (2000) The interaction between cytokines and neurotransmitters in depression and stress: possible mechanism of antidepressant treatments. *Hum. Psychopharmacol.*, 15: 199-211.
195. Maes, M. (2001) The immunoregulatory effects of antidepressants. *Hum. Psychopharmacol.*, 16: 95-103.
196. Richelson, E., Nelson, A. (1984) Antagonism by neuroleptics of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *Eur. J. Pharmacol.*, 103: 197-204.
197. Richelson, E., Souder, T., Acuna, J. (1997) Binding studies with some new neuroleptics at human brain receptors. *Biol. Psychiatry*, 41(supplement 7): 228-232.
198. Hamilton, M. (1960) A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 23: 56-61.
199. Davis, J., Wang, Z., Janicak, P.G. (1993) A quantitative analysis of clinical drug trials for the treatment of affective disorders. *Psychopharmacol. Bull.*, 29: 175-181.
200. Fawcett, J., Barkin, R.L. (1997) Efficacy issues with antidepressants. *J. Clin. Psychiatry*, 58 (supplement 6): S32-S39.

Δημοσίευση στο περιοδικό «ΤΕΤΡΑΔΙΑ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ»
τεύχος Νο 99, Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2007: 43-62

ΑΝΤΩΝΑΤΟΣ
ΣΠΥΡΟΣ