



ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Άρθρο σύνταξης

«Ντόπινγκ» ένα σύγχρονο πρόβλημα χρήσης ψυχοτρόπων ουσιών <i>Ι.Α. Λιάππας</i>	15
--	----

Ανασκόπηση

Συννοσηρότητα χρήσης ουσιών και ψυχικών διαταραχών <i>Β. Λεωνιδάκη και Μ. Μαλλιάρη</i>	17
---	----

Ερευνητική εργασία

Μελέτη των στάσεων απέναντι στην τροφή σε τελειόφοιτες φοιτήτριες Διαιτολογίας/Διατροφής <i>Φ. Γονιδάκης, Α. Σιγάλα, Ε. Βάρσου, Α. Λάγιου, Γ.Ν. Παπαδημητρίου</i>	35
--	----

Ειδικά άρθρα

Ινομυαλγία των ενηλίκων – μια κατ' εξοχήν ψυχοσωματική νοσολογική οντότητα <i>Ν.Γ. Γαλανόπουλος, Δ.Ν. Αρτέμης, Χ. Κωνσταντινίδης, Μ. Λειβαδίτης</i>	44
Επανεξέταση της δράσης του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών: Πρωτογενείς επιδράσεις <i>Ε. Τσάλτα και Σ. Καλογεράκου</i>	62
Προσεχείς επιστημονικές εκδηλώσεις.....	79
Οδηγίες για τους συγγραφείς.....	82



PSYCHIATRIKI

Quarterly journal published by the Hellenic Psychiatric Association

CONTENTS

Editorial

- "Doping" a modern problem of psychotropic substances misuse**
I.A. Liappas 16

Review

- Comorbidity of substance use with mental disorders**
V. Leonidaki and M. Maliori 17

Research article

- A study of eating attitudes in Nutrition and Dietetics senior students**
F. Gonidakis, A. Sigala, E. Varsou, A. Lagiou, G.N. Papadimitriou 35

Special articles

- Fibromyalgia in adults-a mainly psychosomatic entity**
N.G. Galanopoulos, D.N. Artemis, H. Konstantinidis, M. Leivaditis 44

- A review of the effects of lithium on cognitive functions: primary effects**
E. Tsalta and St. Kalogerakou 62

- Future scientific meetings** 79

- Instructions to contributors**..... 83

Άρθρο Σύνταξης Editorial

«Ντόπινγκ» ένα σύγχρονο πρόβλημα χρήσης ψυχοτρόπων ουσιών

Ο ρόλος της σωματικής άσκησης στη σωματική και ψυχική ανάπτυξη και ευεξία, επισημάνθηκε για πρώτη φορά στην κλασική αρχαιότητα. Αρκετούς αιώνες αργότερα, συστηματικά οργανωμένες επιδημιολογικές μελέτες ανέδειξαν την ευεργετική επίδραση της άσκησης στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και την εν γένει υπεροχή των δεικτών επιβίωσης και της ποιότητας ζωής σε άτομα που αθλούνται.

Οι προγονοί μας αγάπησαν με πάθος τον αθλητισμό και οργάνωσαν τους πρώτους αγώνες, ενώ η έννοια της άσκησης απέκτησε φιλοσοφικό και ηθικό περιεχόμενο. Παρά τον ηθικό και πνευματικό ρόλο του αθλητισμού, η εμπορική εξέλιξη των οργανωμένων αθλητικών οργανώσεων «μολύνθηκε» από τα δεινά του πρωταθλητισμού, που στέφει τους νικητές των αγώνων όχι μόνο με τον κότινο ελιάς, αλλά και με μεγάλα ποσά χρημάτων και δημοσιότητα. Παράλληλα η αναζήτηση της εύκολης νίκης και της με κάθε τρόπο κατατρόπωσης του αντιπάλου οδήγησε στη διάδοση φαρμακευτικών βοηθημάτων για τον πολλαπλασιασμό της απόδοσης, δημιουργώντας μια «μαύρη αγορά» αναβολικών στεροειδών. Η χρήση των φαρμακευτικών βοηθημάτων από τους αθλητές για τη βελτίωση των επιδόσεών τους –γνωστή ως ντόπινγκ– αν και υπάρχει εδώ και αρκετούς αιώνες, μετά τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο εξαπλώθηκε σε μεγάλο βαθμό.

Ντόπινγκ είναι η εφαρμογή ή η χρήση από έναν αθλητή οποιασδήποτε ουσίας ξένης για τον οργανισμό ή οποιασδήποτε άλλης φυσιολογικής ουσίας που χορηγείται σε ασυνήθεις ποσότητες ή μέσω ενός μη φυσιολογικού τρόπου χορήγησης, με σκοπό την αύξηση της απόδοσης στον αγώνα με τεχνητά μέσα. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες ουσίες είναι ανδρογόνα και αναβολικά στεροειδή, διεγερτικά (αμφεταμίνες, κοκαΐνη, εφεδρίνη), β2 διεγέρτες, ερυθροποιητίνη, αυξητική ορμόνη, γλυκοκορτικοειδή, οπιοειδή αναλγητικά και διουρητικά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη σωματική σφαίρα σχετίζονται συνηθέστερα με ενδοκρινικές διαταραχές, καρδιαγγειακά συμβάματα, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, ενώ από την ψυχική σφαίρα συχνά παρατηρείται σωματική και ψυχική εξάρτηση, κατάθλιψη, μανία, ευμεταβλητότητα συναισθήματος, ψυχωτικά επεισόδια, αυξημένη επιθετικότητα και ευερεθιστότητα, επεισόδια σύγχυσης και έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών.

Ο ρόλος του ιατρικού κόσμου είναι ιδιαίτερα επίπονος στον αγώνα ενάντια στο ντόπινγκ. Οι ιατροί οφείλουν να ενημερώσουν τους αθλητές για τις οδυνηρές και επικίνδυνες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των αναβολικών και των βοηθημάτων στη σωματική και ψυχική υγεία, αλλά και για την ψυχοτρόπο δράση των ουσιών αυτών. Η επαρκής γνώση και επιμόρφωση των λειτουργών υγείας για την ακριβή φαρμακολογική δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των σκευασμάτων αυτών είναι το πρώτο όπλο στον αγώνα κατά του ντόπινγκ. Μια έγκυρη και επιστημονική προσέγγιση που θα διαφωτίσει για τις άγνωστες στο ευρύ κοινό μεταβολικές και νευροψυχιατρικές τους ιδιότητες είναι απαραίτητη.

Πρώτη προτεραιότητα έχει η ευαισθητοποίηση των εφήβων αθλητών, οι οποίοι για πρώτη φορά εισέρχονται στον αγωνιστικό χώρο συνεπαρμένοι από την επιτυχία των προτύπων τους, ενώ λόγω του ενθουσιώδους της ηλικίας είναι διατεθειμένοι να θυσιάσουν ακόμα και την υγεία τους για μια αθλητική επιτυχία.

Η ιατρική κοινότητα οφείλει να αναδείξει το ανεκτίμητο της αξίας της ζωής έναντι οποιασδήποτε επαγγελματικής επιτυχίας με επικίνδυνες για τη ζωή συνέπειες. Ο ρόλος του ιατρού είναι η προστασία της υγείας του ασθενούς και η βελτίωση της ποιότητας ζωής και όχι κοσμητικού τύπου παρεμβάσεις για την αύξηση της αθλητικής παραγωγικότητας. Δυστυχώς, οι εξελίξεις στη γνώση, την έρευνα και τη θεραπευτική των νοσημάτων συνοδεύεται και από αντίστοιχη εξέλιξη των μεθόδων ντόπινγκ, ενώ ακόμα και γενετικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία υπεραθλητών.

Πριν ο αθλητικός κόσμος θρηνήσει αλλά θύματα και αρκετοί αθλητές παροπλιστούν σωματικά και ψυχικά, καταρρακωμένοι από επικίνδυνα σκευάσματα, η ιατρική κοινότητα σε συνεργασία με του θεσμοθετημένους από την πολιτεία φορείς είναι υποχρεωμένη να λάβει μέτρα που θα κινούνται τόσο στον τομέα της πρόληψης όσο και στην καταστολή της διακίνησης και χρήσης των ουσιών αυτών.

Ιωάννης Α. Λιάππας

Καθηγητής Ψυχιατρικής, Επιστημονικός Υπεύθυνος Προγράμματος ΑΘΗΝΑ,
Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Βιβλιογραφία

1. Verroken M. Drug use and abuse in sports. *Baillieres BestPract Res Clin Endocrinol Metab* 2000, 14:1–23
2. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG. "Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: A looming public health concern?" *Drug and alcohol dependence* 2008, 98:1–12
3. Solomon LM, Mordkoff DS, Noll RC. Physical enhancement of human performance: is law keeping pace with science? *Genet Med* 2009, 6:249–258
4. Dunn WR, George MS, Churchill L, Spindler KP. Ethics in sports medicine. *Am J Sports Med* 2007, 35:840–844

Editorial

Άρθρο Σύνταξης

"Doping" a modern problem of psychotropic substances misuse

The role of physical activity in physical and mental development and well-being was noted for the first time in the classic antiquity. Many centuries later, systematically organised epidemiologic studies highlighted the beneficial effects of exercise in the prevention of cardiovascular diseases and indicated that people who exercise benefit higher quality of life and longer survival.

Our ancestors, who loved sports with passion, organised the first games, while the concept of exercise acquired philosophical and moral content. Despite the moral and intellectual role of sports, the development of organised athletic events in our days turned out to be a commercial fiesta. The winner is crowned not only with olive wreaths but also with huge amounts of money and popularity.

At the same time the quest for greatness has driven many athletes and coaches to push for unfair advantages by the use of performance-enhancing (ergogenic) drugs, commonly referred to as "doping". The use of pharmacologically active substances to improve performance in work or sports goes back centuries, but has increased dramatically after the second world war, leading to a development of a "black market" of steroids and anabolics. In sports, doping refers to the use of performance-enhancing drugs, particularly those forbidden by organizations that regulate competitions. The most commonly used substances are androgens and anabolic steroids, stimulants (amphetamines, cocaine, ephedrine), beta2 agonists, erythropoetin, growth hormone, glucocorticoids, opioid analgesics and diuretics. Their adverse effects are usually associated with endocrine disorders, cardiovascular events, liver and renal failure. Concerning their psychotropic action, these substances can cause physical and psychological dependence, depression, mania, mood swings, psychotic episodes, increased aggressiveness and irritability, confusional states and cognitive impairment.

The medical community plays a crucial role in the fight against doping. The doctors owe to inform athletes about the painful and dangerous effects of doping substances in physical and mental health, as well as about their psychotropic action.

Medical professionals owe to support education and awareness-raising programmes, since sufficient knowledge and training could be the first step in the fight against doping. A valid and scientific approach that will shed light on metabolic and neuropsychiatric properties of these substances, which are unknown to the wide public, is essential.

Adolescents is a special target group in the field of prevention since they enter for first time in the world of professional sports, with high motivations, while due to their enthusiasm they can even sacrifice their health for an athletic success. The medical community owes to indicate the value of life against any professional success with harmful for health or even fatal consequences. The doctor's role goes along with the protection of health and the improvement of quality of life and not with interventions for the increase of athletic performance.

Unfortunately, recent developments in knowledge, research and treatment of diseases is accompanied by a corresponding evolution of doping methods, and even genetic techniques used to create super athletes nowadays.

Before its too late for many athlete lives, the medical community in collaboration with sports organizations and state institutions is compelled to take action against doping with increased awareness, to contribute in prevention and repression of this new medical and social problem. At first stage measures to prohibit the availability of performance enhancing drugs, including measures against trafficking are considered essential.

Ioannis A. Liappas

Professor of Psychiatry, Chairman of the ATHENA program, 1st Psychiatric Unit, University of Athens, School of Medicine, Eginitio Hospital

References

1. Verroken M. Drug use and abuse in sports. *Baillieres BestPract Res Clin Endocrinol Metab* 2000, 14:1-23
2. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG. "Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: A looming public health concern?" *Drug and alcohol dependence* 2008, 98:1-12
3. Solomon LM, Mordkoff DS, Noll RC. Physical enhancement of human performance: is law keeping pace with science? *Genet Med* 2009, 6:249-258
4. Dunn WR, George MS, Churchill L, Spindler KP. Ethics in sports medicine. *Am J Sports Med* 2007, 35:840-844

Συννοσηρότητα χρήσης ουσιών και ψυχικών διαταραχών

Β. Λεωνιδάκη, Μ. Μαλλιώρη

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Ψυχιατρική 2009, 20:17–34

Η παρούσα ανασκόπηση αφορά το θέμα της διπλής διάγνωσης και συγκεκριμένα τη συν-εμφάνιση προβλημάτων ψυχικής υγείας και διαταραχής χρήσης ουσιών. Οι μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες από τις ΗΠΑ, Αυστραλία και Αγγλία παρουσιάζονται και καταδεικνύουν τη στενή σχέση μεταξύ των δύο διαταραχών. Οι ελληνικές έρευνες συμφωνούν με αυτά τα ευρήματα, αλλά έχουν σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς. Πολλοί και υψηλοί παράγοντες κινδύνου παρουσιάζονται στα άτομα με διπλή διάγνωση, όπως βίαιη ή αυτοκτονική συμπεριφορά, αυτό-τραυματισμός και μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία. Το παρόν άρθρο δίνει έμφαση στην αιτιοπαθογένεια και τη θεραπεία της διπλής διάγνωσης. Οι κύριες εξηγήσεις για την αιτιοπαθογένεια της διπλής διάγνωσης είναι οι ακόλουθες: (α) Ύπαρξη αιτιακής σχέσης: η ψυχική διαταραχή είναι το κύριο πρόβλημα και η διαταραχή χρήση ουσιών είναι επακόλουθο της, ή αντιστρόφως η χρήση ουσιών έχει οδηγήσει σε προβλήματα ψυχικής υγείας. (β) Κάποιος τρίτος παράγοντας είναι η αιτία και των δύο διαταραχών. (γ) Η συννοσηρότητα οφείλεται στην τύχη. (δ) Κάθε διαταραχή αμοιβαία επιδεινώνει την άλλη, ανεξάρτητα της αιτίας. Τέλος, διαφορετικά μοντέλα θεραπείας παρουσιάζονται: (α) Το μοντέλο αλληλοδιαδοχής αναφέρεται σε προγράμματα που παρέχουν αρχικά θεραπεία για το ένα είδος διαταραχής (είτε για την ψυχιατρική διαταραχή είτε για τη διαταραχή εξάρτησης ουσιών) και στη συνέχεια για το επόμενο. (β) Στο παράλληλο μοντέλο, η φροντίδα του ασθενή παρέχεται ταυτόχρονα από τα δύο είδη υπηρεσιών. (γ) Τα ολοκληρωμένα προγράμματα για άτομα με διπλή διάγνωση συνδυάζουν και τροποποιούν παρεμβάσεις για την ψυχική υγεία και την τοξικοεξάρτηση που παρέχονται από την ίδια υπηρεσία.

Λέξεις ευρετηρίου: Διπλή διάγνωση, συννοσηρότητα, ψυχικές διαταραχές, διαταραχές λόγω χρήσης ουσιών.

Εισαγωγή

Την τελευταία εικοσαετία υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον στη διεθνή σκηνή γύρω από το θέμα της συνύπαρξης ψυχικών διαταραχών και διαταραχών συνδεδεμένων με χρήση ουσιών. Αυτό το φαινόμενο έχει αναδειχθεί σε κεντρικό κλινικό θέμα πλέον και στην Ελλάδα. Οι κύριοι λόγοι για το αυξημένο αυτό ενδιαφέρον, τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό, περιλαμβάνουν: την αποασυλοποίηση,¹ την αυξημένη διαθεσιμότητα ουσιών στο ψυχιατρικό και γενικό πληθυσμό^{2,3} και τον τρόπο οργάνωσης των υπηρεσιών ψυχικής υγείας.^{4,5}

Σε αυτά πρέπει να προστεθεί η μεγάλη προσοχή που δίνεται τώρα στο εξωτερικό και κυρίως σε χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, στο θέμα της αξιολόγησης και διαχείρισης του ρίσκου, το οποίο έχει αναδειχθεί μέσα από την ανάπτυξη της δικαστικής ψυχιατρικής και ψυχολογίας.⁶ Πιο αναλυτικά, στον πληθυσμό των ατόμων που εμφανίζει και τα δύο είδη διαταραχής καταγράφεται η ύπαρξη μεγάλου αριθμού παραγόντων κινδύνου. Επομένως η εστίαση στο θέμα της αξιολόγησης και διαχείρισης του ρίσκου οδήγησε και στην αύξηση της προσοχής γύρω από αυτόν τον πληθυσμό.

Το παρόν άρθρο επιδιώκει να διαπραγματευτεί το θέμα του ορισμού, της επιδημιολογίας της «διπλής διάγνωσης» και των χαρακτηριστικών του πληθυσμού αυτού, αλλά κυρίως της αιτιολογίας και της θεραπείας της, ρίχνοντας φως στις διαφορετικές θεωρητικές προσεγγίσεις και παρεμβάσεις. Η διεθνή εμπειρία μπορεί να αναδείξει ερευνητικές και θεραπευτικές κατευθύνσεις που μπορεί να έχουν εφαρμογή στη χώρα μας.

Ορισμός της «Διπλής Διάγνωσης»

Η συνύπαρξη ψυχικής διαταραχής και διαταραχής χρήσης ουσιών περιγράφεται συνήθως από τον όρο «διπλή διάγνωση» ή «συννοσηρότητα». Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, αρχίζει να γίνεται αντιληπτό ότι η συνύπαρξη των δύο αυτών διαταραχών συμβαίνει αρκετά συχνά ώστε να μην μπορεί να αποδοθεί στην τύχη.⁷ Από το σημείο αυτό, οι παραπάνω όροι αρχίζουν να χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα, φτάνοντας σήμερα στο σημείο να έχουν πια καθιερωθεί, διατηρώντας το ίδιο νόημα.

Ο όρος «διπλή διάγνωση» συχνά χρησιμοποιείται για άτομα που έχουν κάποια σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή, κυρίως σχιζοφρένια, όμως μπορεί να περιλάβει οποιαδήποτε κατηγορία ψυχικής διαταραχής που συνυπάρχει με διαταραχή χρήσης ουσιών, όπως διπολική διαταραχή, κατάθλιψη, αγχώδη διαταραχή, διαταραχή μετατραυματικού στρες και διαταραχή προσωπικότητας.

Ωστόσο, ανάλογα με το είδος της εκάστοτε διαταραχής τα κλινικά χαρακτηριστικά διαφέρουν σημαντικά. Για παράδειγμα, σε ένα πληθυσμό με εξάρτηση από ηρωίνη, τα άτομα με αγχώδη διαταραχή ή κατάθλιψη είχαν πολύ διαφορετική κλινική εικόνα από αυτά με ψυχωτική διαταραχή.⁸

Εντούτοις, η συγκεκριμένη ορολογία μπορεί να χαρακτηριστεί απλουστευτική και να κριθεί ως παραπλανητική σε σχέση με το τι δηλώνει για τη φύση της σχέσης που υπάρχει μεταξύ αυτών των δύο διαταραχών. Αυτό όμως που πρέπει να τονιστεί είναι ότι τα άτομα με διπλή διάγνωση έχουν αυξημένες και πολύπλοκες ανάγκες, ενώ η ύπαρξη ή όχι δυο διακριτών προβλημάτων είναι κάτι αμφιλεγόμενο.⁹

Επιδημιολογία

Η γνώση της συχνότητας εμφάνισης περιπτώσεων διπλής διάγνωσης έχει εφαρμογές τόσο σε θέματα αξιολόγησης και θεραπείας, όσο και στην κατανόηση γύρω από πιθανούς κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες και παράγοντες κινδύνου για καθεμία διαταραχή. Επομένως, πριν την παρουσίαση θεμάτων αιτιολογίας και θεραπείας, κρίθηκε απαραίτητο να συζητηθούν τα στοιχεία που προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες.

Έρευνες στον κλινικό πληθυσμό

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μικρών ερευνών στον κλινικό πληθυσμό, στα αποτελέσματα των οποίων όμως παρατηρείται ιδιαίτερα υψηλή διακύμανση.¹⁰⁻¹⁴ Οι Mueser et al¹⁰ διαπίστωσαν ότι η συχνότητα διαταραχών χρήσης ουσιών σε ψυχιατρικούς ασθενείς ποικίλει από 20–65% σε έρευνες στην Αμερική και στην Αυστραλία. Αντίστοιχα ποσοστά και διακύμανση ποσοστών βρέθηκε σε πρόσφατες έρευνες στην Ευρώπη, σε χώρες όπως στην Αγγλία (48%),¹¹ Γερμανία (21–29%)¹² και Ισπανία (59%).¹³ Αντιστρόφως, ανάλογη

διακύμανση εμφανίζεται στα ποσοστά ψυχιατρικών διαταραχών σε δείγματα ατόμων με διαταραχές χρήσης ουσιών. Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση σε αγγλόφωνα άρθρα το ποσοστό αυτό σε άτομα τρίτης ηλικίας κυμαινόταν από 21–66%.¹⁴

Η μεγάλη διακύμανση στα παραπάνω ποσοστά εξηγείται κυρίως από μεθοδολογικές δυσκολίες των παραπάνω ερευνών, όπως ο τρόπος αξιολόγησης της χρήσης ουσιών, τα διαγνωστικά κριτήρια και τα κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.¹⁰ Επίσης, οι διαφορές στα ποσοστά μεταξύ των χωρών μπορεί να εξηγούνται από διαφορές στη διαθεσιμότητα των ναρκωτικών και σε θέματα πολιτικής και νομοθεσίας.¹³ Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει το είδος της δομής/υπηρεσίας (setting). Για παράδειγμα, τα ποσοστά διπλής διάγνωσης στις εγκληματολογικές υπηρεσίες, συμπεριλαμβανομένων των φυλακών είναι από τα υψηλότερα, ενώ τα ποσοστά σε εσωτερικές μονάδες είναι υψηλότερα από αυτά σε υπηρεσίες στην κοινότητα.¹⁵

Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι η μεγαλύτερη αδυναμία των παραπάνω ερευνών είναι το γεγονός ότι έχουν πραγματοποιηθεί στον κλινικό κι όχι στο γενικό πληθυσμό και επομένως τείνουν να δίνουν μία παραπλανητική εικόνα. Τα άτομα που έχουν δύο ή περισσότερες διαταραχές είναι πιθανότερο να ζητήσουν βοήθεια από επαγγελματίες ψυχικής υγείας και να βρίσκονται σε θεραπεία σε σχέση με άτομα που φέρουν μόνο μία από τις δύο διαταραχές.¹⁶ Επομένως η συχνότητα των ατόμων με διπλή διάγνωση αναμένεται να είναι χαμηλότερη στο γενικό πληθυσμό.

Έρευνες στο γενικό πληθυσμό

Τα παραπάνω δείχνουν ότι μόνο ευρείας κλίμακας έρευνες στο γενικό πληθυσμό μπορούν να δώσουν έγκυρα και αξιόπιστα αποτελέσματα για τη συχνότητα εμφάνισης ατόμων με διπλή διάγνωση. Τέτοιες έρευνες έχουν γίνει στην Αμερική, Αυστραλία και Μεγάλη Βρετανία και κοινό εύρημα τους είναι η στενή σχέση μεταξύ ψυχιατρικών διαταραχών και διαταραχών χρήσης ουσιών.¹⁷⁻²²

Διαταραχές χρήσης ουσιών σε άτομα με ψυχικές διαταραχές

Οι διαταραχές χρήσης ουσιών εμφανίζονται πιο συχνά σε άτομα με ψυχιατρικές διαταραχές απ' ότι

στο γενικό πληθυσμό, όπως δείχνουν επιδημιολογικές έρευνες (πίνακας 1). Στη Μελέτη Εθνικής Συννοσηρότητας (ΜΕΣ), από τα άτομα με διαταραχή άγχους ή συναισθήματος, ένα 15% εμφάνιζε ταυτόχρονα μέσα σε ένα διάστημα 12 μηνών κάποια διαταραχή χρήσης ουσιών, έναντι 11% του γενικού πληθυσμού.^{18,19} Παρόμοια ποσοστά βρέθηκαν και στην πιο πρόσφατη Εθνική Επιδημιολογική Έρευνα στο Αλκοόλ και Συναφείς Διαταραχές (ΕΕΕΑΣ),²⁰ και στην Αγγλική Εθνική Έρευνα για την Ψυχιατρική Συννοσηρότητα (ΑΕΕΨΣ). Επιπλέον, η ΑΑΕΨΣ είναι η μόνη μελέτη που εκτίμησε τη συχνότητα του καπνίσματος, που είναι θεαματικά υψηλότερη στα άτομα με ψυχικές διαταραχές σε σχέση με αυτή του γενικού πληθυσμού.²¹

Ωστόσο, χρειάζεται να διευκρινιστεί ότι τα παραπάνω ποσοστά αφορούν την ταυτόχρονη εμφάνιση των δύο διαταραχών μέσα στους τελευταίους 12 μήνες. Η συχνότητά εμφάνισης διαταραχών χρήσης ουσιών κατά τη διάρκεια ζωής των ατόμων με ψυχικές διαταραχές εμφανίζεται πολύ υψηλότερη. Η Επιδημιολογική Έρευνα Περιοχών (ΕΕΠ) ανά Περιφέρεια (Epidemiologic Catchment Area, ECA) βρήκε ότι τα άτομα με ψυχική διαταραχή είχαν 2,7 περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν διαταραχή χρήσης ουσιών κατά τη διάρκεια της ζωής τους σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, οι συχνότητες στην ΕΕΠ δείχνουν ότι σχεδόν το ένα τρίτο των ατόμων με ψυχική διαταραχή είχε εμφανίσει κάποια διαταραχή χρήση ουσιών,¹⁷ ενώ στην ΜΕΣ, πάνω από τα μισά άτομα του δείγματος εμφάνισαν τέτοια διαταραχή.¹⁹

Ακόμα αξίζει να σημειωθεί ότι στη ΜΕΣ και ΑΕΕΨΣ, οι συχνότητες για τις διαταραχές χρήσης αλκοόλ, δείχνουν ότι ο γενικός πληθυσμός έχει περισσότερες πιθανότητες να τις εμφανίσει σε σχέση με άτομα με ψυχικές διαταραχές, πράγμα που δεν συμβαίνει όμως στην περίπτωση των διαταραχών χρήσης ναρκωτικών. Διαφορετικές ερμηνείες μπορεί να δοθούν γι' αυτό το αποτέλεσμα, μία εκ των οποίων είναι ότι το αλκοόλ σε αντίθεση με τα ναρκωτικά είναι μία νόμιμη ουσία χρήσης και έχει κεντρικό ρόλο στο δυτικό πολιτισμό. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι οι παρενέργειες που έχει το αλκοόλ όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ψυχιατρικά φάρμακα.

Πίνακας 1. Ποσοστά (και τυπικό σφάλμα-ΤΣ) εμφάνισης διαταραχών χρήσης ουσιών σε άτομα με ψυχικές διαταραχές και στο γενικό πληθυσμό στις πέντε μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες για τη συννοσηρότητα.

Επιδημιολογική έρευνα	Οποιαδήποτε διαταραχή ουσιών		Διαταραχή χρήσης από αλκοόλ		Διαταραχή χρήσης από ναρκωτικά	
	Πρόσφατη % (ΤΣ)	Κατά τη διάρκεια της ζωής	Πρόσφατη % (ΤΣ)	Κατά τη διάρκεια της ζωής	Πρόσφατη % (ΤΣ)	Κατά τη διάρκεια της ζωής
<i>ΕΕΑ</i>						
Άτομα με ψυχικές διαταραχές	–	29	–	22	–	15
Γενικός πληθυσμός	6 (0,3)	17 (0,4)	5 (0,2)	14 (0,4)	2 (0,1)	6 (0,2)
<i>ΜΕΣ</i>						
Άτομα με ψυχικές διαταραχές	15	51	4–8	18–27	1–4	9–15
Γενικός πληθυσμός	11 (0,5)	27 (1)	10	24	4	12
<i>ΕΕΕΑΣΔ</i>						
Άτομα με ψυχικές διαταραχές	20 (0,8)	–	17 (0,8)	–	7 (0,6)	–
Γενικός πληθυσμός	9 (0,3)	–	9 (0,2)	–	2 (0,1)	–
<i>ΕΜΨΥΕ</i>	–	–	–	–	–	–
<i>ΑΕΕΨΣ</i>						
Άτομα με ψυχικές διαταραχές	–	–	2–8	–	7–12	–
Γενικός πληθυσμός	–	–	5–12	–	5	–

ΕΕΑ=Εθνική Επιδημιολογική Έρευνα,¹⁷ ΜΕΣ=Μελέτη Εθνικής Συννοσηρότητας,^{18,19} ΕΕΕΑΣΔ=Εθνική Επιδημιολογική Έρευνα Περιοχών στο Αλκοόλ και Συναφείς Διαταραχές,²⁰ ΕΜΨΥΕ=Εθνική Έρευνα για την Ψυχική Υγεία και Ευημερία,²² ΑΕΕΨΣ=Αγγλική Εθνική Έρευνα για την Ψυχιατρική Συννοσηρότητα²⁴

Όσον αφορά τους τύπους συννοσηρότητας, η ΕΕΠ βρήκε ότι τα άτομα με διαταραχή αντικοινωνικής προσωπικότητας ή σχιζοφρένεια έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν διαταραχή χρήσης ουσιών, ενώ τα άτομα με διαταραχές άγχους και διάθεσης είναι αυτά που ακολουθούν.¹⁷ Παρόμοια είναι και τα ευρήματα της ΜΕΣ.¹⁹ Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται συχνότερα από το γενικό πληθυσμό, (αλκοόλ, κάνναβη και κοκαΐνη) είναι οι ίδιες ουσίες που τείνουν να χρησιμοποιούνται και από τα άτομα με ψυχική διαταραχή. Τα τελευταία όμως τείνουν να

χρησιμοποιούνται και σε μικρότερες ποσότητες, πιθανόν λόγω του ότι επιδρούν πιο έντονα στα άτομα αυτά, λόγω των ήδη υπαρχόντων προβλημάτων.²³

Ψυχικές διαταραχές σε άτομα με διαταραχές χρήσης ουσιών

Τα ποσοστά για την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών σε άτομα με διαταραχές χρήσης ουσιών επίσης καταδεικνύουν στενή σχέση μεταξύ των δύο ειδών διαταραχής (πίνακας 2). Μάλιστα, τα ποσοστά συννοσηρότητας παρουσιάζονται μεγαλύτερα σε άτο-

Πίνακας 2. Ποσοστά και τυπικό σφάλμα (ΤΣ) εμφάνισης ψυχικών διαταραχών σε άτομα με διαταραχές χρήσης ουσιών και στο γενικό πληθυσμό στις πέντε μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες για τη συννοσηρότητα.

Επιδημιολογική έρευνα	Ψυχική διαταραχή			
	Πρόσφατη		Κατά τη διάρκεια της ζωής	
<i>ΕΕΑ</i>				
Διαταραχή χρήσης ουσιών	–		–	
Διαταραχή χρήσης από αλκοόλ	–		37 (1,4)	
Διαταραχή χρήσης από ναρκωτικά	–		53 (1,1)	
Γενικός πληθυσμός	15 (0,4)		23 (0,4)	
<i>ΜΕΣ</i>				
Διαταραχή χρήσης ουσιών	43		51	
Διαταραχή χρήσης από αλκοόλ	33–45		41–55	
Διαταραχή χρήσης από ναρκωτικά	32–53		48–65	
Γενικός πληθυσμός	30*		48*	
<i>ΕΕΕΑΣΔ</i>				
Διαταραχή χρήσης ουσιών	20 (0,8) ¹	18 (0,8) ²	–	–
Διαταραχή χρήσης από αλκοόλ	19 (0,8) ¹	17 (0,9) ²	–	–
Διαταραχή χρήσης από ναρκωτικά	32 (2,0) ¹	16 (2,0) ²	–	–
Άτομα χωρίς διαταραχή χρήσης ουσιών	9 (0,2) ¹	11 (0,3) ²	–	–
	¹ Διαταραχές συναισθήματος			
	² Αγχώδεις διαταραχές			
<i>ΕΜΨΥΕ</i>				
Διαταραχή χρήσης ουσιών	–		–	
Διαταραχή χρήσης από αλκοόλ	341*		48 ²	
Διαταραχή χρήσης από ναρκωτικά	641*		65 ²	
Άτομα χωρίς διαταραχή χρήσης ουσιών	9–11 ^{1*}		12–15 ²	
	¹ Άνδρες			
	² Γυναίκες			
<i>ΑΕΕΨΣ</i>				
Διαταραχή χρήσης ουσιών	–		–	
Διαταραχή χρήσης από αλκοόλ	30		–	
Διαταραχή χρήσης από ναρκωτικά	45		–	
Άτομα χωρίς διαταραχή χρήσης ουσιών	12		–	

*Περιλαμβάνει δεύτερη διαταραχή χρήσης ουσιών στην έννοια της ψυχικής διαταραχής

ΕΕΑ=Επιδημιολογική Έρευνα Περιοχών,¹⁷ ΜΕΣ=Μελέτη Εθνικής Συννοσηρότητας,^{18,19} ΕΕΕΑΣΔ=Εθνική Επιδημιολογική Έρευνα στο Αλκοόλ και Συναφείς Διαταραχές,²⁰ ΕΜΨΥΕ=Εθνική Έρευνα για την Ψυχική Υγεία και Ευημερία,²² ΑΕΕΨΣ=Αγγλική Εθνική Έρευνα για την Ψυχιατρική Συννοσηρότητα²⁴

μα με διαταραχές χρήσης ουσιών, απ' ότι σε άτομα με ψυχικές διαταραχές. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι σε κάποιες από τις έρευνες, όπως στην ΕΕΨΥΕ, ως ψυχική διαταραχή συμπεριλαμβάνεται η διαταραχή χρήσης από κάποια δεύτερη ουσία (π.χ διαταραχή χρήσης από αλκοόλ για άτομα με διαταραχή χρήσης από ναρκωτικά).²² Με αλλά λόγια, η χρήση διαφορετικών ουσιών λαμβάνεται ως συννοσηρότητα, κάτι

που μπορεί να ευθύνεται ως ένα βαθμό για το αυξημένο μέγεθος των ποσοστών αυτών.

Γενικότερα, κοινό εύρημα είναι ότι τα άτομα που κάνουν χρήση ουσιών έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν κάποια ψυχική διαταραχή από το γενικό πληθυσμό και μάλιστα τα άτομα που κάνουν χρήση ναρκωτικών έχουν υψηλότερες πιθανότητες σε σχέση με τα αυτά που κάνουν χρήση αλ-

κούλ. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στην ΕΕΠ τα άτομα με διαταραχή χρήσης ναρκωτικών είχαν 4,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν κάποια ψυχική διαταραχή κατά τη διάρκεια της ζωής τους.^{17,25} Στην ΕΕΕΑΣ έχουν 4,9 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν κάποια διαταραχή διάθεσης και 2,8 φορές κάποια διαταραχή άγχους κατά τα διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών.²⁰

Οι διαταραχές άγχους βρέθηκαν να είναι οι τύποι διαταραχών που εμφανίζονται με τη μεγαλύτερη συχνότητα στα άτομα με διαταραχή χρήσης ουσιών, σύμφωνα με τις ΕΕΠ, ΕΕΨΥΕ και ΑΑΕΨΣ. Η ΕΕΕΑΣ και η ΜΕΣ βρήκαν ότι οι διαταραχές διάθεσης είναι αυτές που έχουν τη μεγαλύτερη συχνότητα. Η ΜΕΣ είναι η μόνη που ανέδειξε την υψηλή συχνότητα διαταραχών συμπεριφοράς και αντικοινωνικής προσωπικότητας στα άτομα με διαταραχή χρήσης ουσιών. Παρά τις φαινομενικές αυτές διαφορές, τα αποτελέσματα των πέντε ερευνών όσον αφορά τους τύπους συννοσηρότητας είναι παρόμοια.

Ελληνική πραγματικότητα

Στην Ελλάδα η συχνότητα εμφάνισης ταυτόχρονων ψυχικών διαταραχών σε δείγμα ατόμων που βρισκόταν σε θεραπεία για χρήση ουσιών χωρίς υποκατάσταση ήταν η ακόλουθη: 20% για διαταραχές του άξονα I, 20% για διαταραχές του άξονα II, ενώ 40% εμφάνισε ταυτόχρονα και τα δύο είδη διαταραχών.²⁶ Η παρουσία ταυτόχρονης συννοσηρότητας σε 80% του δείγματος είναι μια συχνότητα πολύ υψηλότερη από αυτές που συναντάμε στη διεθνή βιβλιογραφία. Οι ερευνητές προτείνουν ως εξήγηση των υψηλών αυτών ποσοστών το γεγονός ότι η χρήση ναρκωτικών στην Ελλάδα δεν ήταν τόσο διαδεδομένη σε σύγκριση με άλλες χώρες εκείνη την περίοδο κι έτσι κυρίως άτομα με αποκλίνουσα συμπεριφορά ήταν αυτά που έκαναν χρήση ουσιών.¹⁴ Μια διαφορετική εξήγηση όμως μπορεί να είναι ότι η συντριπτική πλειοψηφία του δείγματος αποτελείται από χρήστες ηρωίνης, κάτι που δεν συναντάμε στις έρευνες του εξωτερικού. Εξίσου υψηλά ήταν τα ποσοστά σε παλαιότερη έρευνα σε άτομα με διαταραχή χρήσης από οπιοειδή που βρίσκονταν σε θεραπεία ή στη φυλακή (90% για ψυχική διαταραχή κατά τη διάρκεια της ζωής και 66% για ταυτόχρονη διαταραχή).²⁷

Δυο ευρείας κλίμακας έρευνες στο γενικό πληθυσμό για τη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και χρήσης ουσιών έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής στην Ελλάδα. Τα ευρήματα και των δύο ερευνών συμφωνούν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας, με τα άτομα που κάνουν χρήση ουσιών να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά καταθλιπτικού συναισθήματος.^{28,29}

Οστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι χρειάζονται καινούργιες μελέτες τόσο στο γενικό, όσο και κλινικό πληθυσμό, που θα ακολουθούν τα πρότυπα των μεγάλων επιδημιολογικών μελετών του εξωτερικού για τη συννοσηρότητα των διαφορετικών ψυχικών διαταραχών με τις διαταραχές χρήσης ουσιών, παρέχοντας μια αντιπροσωπευτική εικόνα της κατάστασης που επικρατεί στη χώρα μας.

Όλες οι παραπάνω ελληνικές έρευνες είναι περιγραφικές-συναφειακές (descriptive-cross sectional). Επομένως δεν μπορούν να οδηγήσουν σε συμπεράσματα για το είδος της σχέσης μεταξύ των διαταραχών χρήσης ουσιών και των ψυχιατρικών διαταραχών (αν είναι αιτιακή σχέση και ποιο είδος διαταραχής προκαλεί το άλλο). Οι έρευνες που απαιτούνται για την μελέτη της κατεύθυνσης αυτής της σχέσης είναι ευρείας κλίμακας που θα ακολουθούν τα ίδια άτομα στο γενικό πληθυσμό από την παιδική τους ηλικία έως την ενήλικη ζωή τους (cohort/longitudinal).

Οστόσο, το συμπέρασμα που προκύπτει από τις παραπάνω περιγραφικές έρευνες είναι ότι τα υψηλά ποσοστά συννοσηρότητας καταδεικνύουν την ανάγκη για διεξοδική κλινική αξιολόγηση (assessment), ώστε να εξασφαλίζεται ότι το πλήρες φάσμα της διαταραχής έχει αναγνωρισθεί και ότι η κατάλληλη παρέμβαση για κάθε πτυχή της έχει επιλεγεί.

Χαρακτηριστικά των ασθενών με διπλή διάγνωση

Η αύξηση του κλινικού ενδιαφέροντος γύρω από την συννοσηρότητα έγκειται μεταξύ άλλων στη συνειδητοποίηση ότι η συνύπαρξη διαφορετικών διαταραχών μπορεί να περιπλέξει τη θεραπεία και μακροπρόθεσμα να συντελέσει στην εξέλιξη σοβαρότερης ψυχικής ασθένειας.³⁰ Υπάρχει μία μεγάλης έκτασης διεθνής βιβλιογραφία συναφειακών (cross-sectional) κυρίως ερευνών σε κλινικά δείγματα που εστιάζει στις συνέπειες και τα κλινικά χαρακτηριστι-

κά της συννοσηρότητας και φαίνεται να στηρίζει τα παραπάνω.^{15,26,31-34}

Τα άτομα με διπλή διάγνωση εμφανίζουν ένα μεγάλο αριθμό παραγόντων κινδύνου σε διάφορους τομείς. Καταρχάς, έχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν βίαιη συμπεριφορά κι επιθετικότητα, αλλά και αυτοκτονική συμπεριφορά και αυτοτραυματισμό. Ακόμα, έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης πολλαπλών προβλημάτων, όπως αυξημένη επαφή με το σύστημα ποινικής δικαιοσύνης, αυξημένο αριθμό προβλημάτων υγείας, συμπεριλαμβανομένων νόσων μεταδιδόμενων με το αίμα και μειωμένη κοινωνική λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής.^{15,31}

“Όσον αφορά τη θεραπεία, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα άτομα με διπλή διάγνωση συνήθως εμφανίζουν φτωχά θεραπευτικά αποτελέσματα, λιγότερη δέσμευση και μειωμένη παραμονή στη θεραπεία, μειωμένη τήρηση και αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής.^{26,32,33} Σε σχέση με την πορεία της ασθένειας, για τα άτομα που εμφανίζουν ψυχωτική διαταραχή, παράλληλα με την κατάχρηση ουσιών, έχει βρεθεί ότι έχουν αυξημένες πιθανότητες υποτροπής της ψυχωτικής διαταραχής και επιδείνωση των συμπτωμάτων.³⁴

Ωστόσο, τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι διαφορετικά, ανάλογα με τον τύπο ψυχικής διαταραχής που συνυπάρχει με την διαταραχή χρήσης ουσιών, κάτι που δείχνει την ανάγκη για διαφοροποίηση των ασθενών με «διπλή διάγνωση».³⁵

Αιτιοπαθογένεια

Τα υψηλά ποσοστά των ατόμων με διπλή διάγνωση που παρουσιάστηκαν παραπάνω, αλλά και τα αποτελέσματα πολλών ερευνών, δείχνουν ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ ψυχικής ασθένειας και διαταραχών χρήσης ουσιών.^{36,37} Αυτό όμως που δεν είναι ξεκάθαρο είναι η φύση της σχέσης αυτής. Οι σημαντικότερες υποθέσεις γύρω από το θέμα της αιτιοπαθογένειας της διπλής διάγνωσης παρουσιάζονται παρακάτω. Διαφορετικές υποθέσεις μπορούν να εξηγήσουν την συννοσηρότητα σε διαφορετική ομάδα ατόμων και παραπάνω από ένα από τα ακόλουθα μοντέλα μπορεί να έχει εφαρμογή για το ίδιο άτομο.²³

1. Αιτιακή σχέση (το ένα είναι επακόλουθο του άλλου).

2. Τρίτος παράγοντας (ως ανεξάρτητη αιτία και για τα δύο είδη διαταραχών).

3. Η συννοσηρότητα οφείλεται στην τύχη.

4. Μοντέλο διπλής κατεύθυνσης (η καθεμία διαταραχή αμοιβαία επιδεινώνει την άλλη, ανεξάρτητα από την αιτία).

Αιτιακή σχέση

Σύμφωνα με τη σχέση αλληλοδιαδοχής, είτε η ψυχική διαταραχή είναι η κύρια διαταραχή και οδήγησε στη συνέχεια σε διαταραχή χρήσης ουσιών, που σε αυτήν την περίπτωση είναι το δευτερεύον πρόβλημα, είτε η διαταραχή χρήσης ουσιών είναι η κύρια διαταραχή και η ψυχική διαταραχή εμφανίζεται ως συνέπιά της. Διαφορετικές θεωρίες και αποτελέσματα ερευνών υπάρχουν για τη στήριξη της καθεμιάς περίπτωσης.

Η ψυχική διαταραχή ως κύρια διάγνωση

Η υπόθεση της αυτο-χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής (self-medication hypothesis) στηρίζει την πρώτη εκδοχή και εξηγεί τη διαταραχή χρήσης ουσιών ως αποτέλεσμα κάποιας ψυχικής διαταραχής. Πιο συγκεκριμένα αυτή η υπόθεση προτείνει ότι: (α) η χρήση ουσιών ανακουφίζει τον ανθρώπινο ψυχολογικό πόνο, (β) υπάρχει ένας σημαντικός βαθμός ιδιαιτερότητας στο προτιμώμενο ναρκωτικό του κάθε ατόμου και η επιλογή μιας συγκεκριμένης ουσίας βασίζεται στη φαρμακολογική της επίδραση σε σχέση με το είδος των οδυνηρών συναισθημάτων που βιώνει το άτομο.^{38,39} Ωστόσο, ερευνητικά υπάρχει μερική μόνο στήριξη της υπόθεσης αυτής και αφορά κυρίως το πρώτο σκέλος, παρά το δεύτερο.^{19,40} Κριτική έχει ασκηθεί στη συγκεκριμένη περίπτωση για το ότι δεν λαμβάνει υπόψη βιολογικούς μηχανισμούς και κλινικές παρατηρήσεις για την επίδραση των ουσιών στη ψυχική υγεία.⁴¹

Μία γενικότερη εκδοχή της υπόθεσης της αυτο-χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής είναι αυτή της ανακούφισης της δυσφορίας, που λαμβάνει σημαντικότερη ερευνητική στήριξη. Τα άτομα με ψυχική διαταραχή είναι πιο επιρρεπή στη δυσφορία και άρα πιο επιρρεπή στις διαταραχές χρήσης ουσιών, αφού η χρήση ουσιών γίνεται αρχικά για την ανακούφιση αυτών των επώδυνων αισθημάτων.⁴²

Ένα άλλο μοντέλο που έχει πρόσφατα προταθεί, είναι αυτό της υπερευαισθησίας (supersensitivity model). Σύμφωνα με αυτό, τα άτομα με σχιζοφρένεια είναι βιολογικά και ψυχολογικά πιο ευάλωτα, λόγω της αλληλεπίδρασης περιβαλλοντικών και γενετικών επιρροών. Αυτό οδηγεί σε αυξημένες πιθανότητες τα άτομα αυτά να βιώσουν αρνητικές εμπειρίες ακόμα και μετά τη χρήση μικρής ποσότητας ουσιών, που κάνει πιθανότερη τη διάγνωση κατάχρησης ουσιών στα άτομα αυτά παρά στο γενικό πληθυσμό. Με άλλα λόγια, αυτή η υπερευαισθησία των ατόμων με ψυχική διαταραχή στις επιδράσεις των ουσιών, ευθύνεται για τα υψηλά ποσοστά διαταραχής χρήσης ουσιών. Το μοντέλο υπερευαισθησίας θα πρέπει να ελεγχθεί περαιτέρω ερευνητικά, αν και υπάρχουν ευρήματα στη βιβλιογραφία που προσφέρουν κάποια στήριξη.²³

Διαταραχή χρήσης ουσιών ως κύρια διάγνωση

Μία διαφορετική εκδοχή είναι ότι η χρήση ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε ψυχιατρικές επιπλοκές και αυτές να καταλήξουν σε ψυχιατρική ασθένεια. Αυτή η εκδοχή στηρίζεται κυρίως στις επιδράσεις των διαφόρων ουσιών και στον τρόπο που αυτές μπορεί να επηρεάσουν την ψυχική υγεία.

Αλκοόλ: Το αλκοόλ φαίνεται να συμβάλλει με διάφορους τρόπους στην ανάπτυξη ψυχικής ασθένειας. Αναμφίβολα το αλκοόλ ή τα στερεοτικά συμπτώματα στην απουσία του φαίνεται να είναι η αιτία για την εκδήλωση ψευδαισθήσεων, όπως το τρομώδες παραλήρημα, η βραχεία ψευδαισθησιακή εμπειρία και η ψυχωτική διαταραχή προκαλούμενη από αλκοόλ. Ωστόσο, το αλκοόλ δεν έχει βρεθεί να παίζει αιτιακό ρόλο στην πρόκληση σχιζοφρένειας.

Το αλκοόλ επίσης μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη, η οποία είναι πιθανόν να συντελέσει στην εκδήλωση ψυχικής ασθένειας. Ακόμα, μπορεί να συντελέσει στη χειροτέρευση των συμπτωμάτων άγχους, ειδικά σε περιόδους αποχής και στην εκδήλωση παθολογικής ζήλιας.⁴³

Επίσης, η κατάθλιψη έχει συχνά βρεθεί να είναι δευτερεύουσα στις διαταραχές χρήσης αλκοόλ, τόσο σε περιόδους χρήσης αλκοόλ, όσο και ως στερεοτικό

σύμπτωμα σε περιόδους αποχής. Αυτό συνδέεται με την κατευναστική επίδραση του αλκοόλ στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ωστόσο είναι σημαντικό να υπάρχει διαχωρισμός μεταξύ της προσωρινής κατάθλιψης προκαλούμενης από αλκοόλ και την διάγνωση μείζονος μονοπολικής κατάθλιψης (unipolar major depression).⁴⁴

Κάνναβη: Επίσης, η κάνναβη έχει βρεθεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη ψυχικής ασθένειας, και ειδικότερα στην ανάπτυξη ψυχωτικής διαταραχής.⁴⁵ Μακρόχρονες, ευρείας κλίμακας μελέτες που ακολουθούν την ίδια ομάδα ατόμων στο γενικό πληθυσμό, έχουν δείξει ότι η κάνναβη είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση ψυχωτικής διαταραχής, περιλαμβανομένης της σχιζοφρένειας.^{46,47} Η Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη (tetrahydrocannabinol) που είναι το κύριο συστατικό της κάνναβης, φαίνεται να μπορεί να προκαλεί ψυχωτικά συμπτώματα σε μη ψυχωτικά άτομα.⁴⁸ Ωστόσο, η κάνναβη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας, μόνο όταν μια συγκεκριμένη γενετική αλληλουχία είναι παρούσα, εκδήλωση ενός γονιδιακού πολυμορφισμού, κάτι που δείχνει τη ζωτική σημασία της αλληλεπίδρασης μεταξύ του βιολογικού και περιβαλλοντικού παράγοντα.⁴⁹

Στον ελληνικό πληθυσμό, τα αποτελέσματα περιγραφικής συναφειακής (cross-sectional) έρευνας στο γενικό πληθυσμό, που έγινε από τους Stefanis et al,⁵⁰ στηρίζουν τη θετική σχέση μεταξύ κάνναβης και σχιζοφρενικών συμπτωμάτων.

Κοκαΐνη: Η κοκαΐνη και τα διεγερτικά είναι ικανά για την πρόκληση βραχείας ψυχωτικής αντίδρασης και παρανοϊκών ιδεών.⁵¹ Υπάρχουν επίσης κάποιες ενδείξεις για εγκεφαλικές δυσλειτουργίες μετά από μακρόχρονη χρήση που θα μπορούσαν να παίζουν κάποιο ρόλο στην εκδήλωση σχιζοφρένειας,⁵² αλλά γενικότερα δεν υπάρχει αρκετή έρευνα για τη στήριξη ενός τέτοιου συμπεράσματος. Μακρόχρονη χρήση διεγερτικών φαίνεται επίσης να μπορεί να οδηγήσει σε κατάθλιψη και διαταραχές διάθεσης. Οι πιθανές αυτές επιδράσεις της κοκαΐνης και των διεγερτικών γενικότερα, σχετίζονται με την άμεση επίδρασή τους στο σύστημα ντοπαμίνης και την αυξημένη απελευθέρωσή της.⁵³

Τρίτος παράγοντας

Ο τρίτος παράγοντας, που είναι η κοινή αιτία της ψυχικής διαταραχής και της διαταραχής χρήσης ουσιών, μπορεί να είναι βιολογικός ή ψυχοκοινωνικός, να συνδέεται είτε με το ίδιο το άτομο και την προσωπική του ιστορία, είτε με το περιβάλλον του. Επομένως, στην κατηγορία αυτή πολλές διαφορετικές θεωρίες μπορεί να συμπεριληφθούν.

Γενετικός παράγοντας

Όσον αφορά τον γενετικό παράγοντα, παρότι σήμερα γνωρίζουμε ότι γενετικοί παράγοντες συντελούν είτε σε ψυχικές διαταραχές,⁵⁴ ή σε διαταραχές χρήσης ουσιών,⁵⁵ δεν μπορούμε να πούμε αν ο ίδιος κοινός αιτιολογικός γενετικός παράγοντας κρύβεται πίσω από τα διαφορετικά είδη διαταραχών. Χρειάζονται έρευνες που να εξετάζουν αν υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχών χρήσης ουσιών στις οικογένειες ατόμων με ψυχική διαταραχή, ή αντιστρόφως αν υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα ψυχικών διαταραχών στις οικογένειες ατόμων με διαταραχές χρήσης ουσιών. Τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα ερευνών είναι αντικρουόμενα και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ενός τέτοιου συμπεράσματος.⁴²

Νευροπαθολογία

Η νευροβιολογία των ατόμων με διπλή διάγνωση θα μπορούσε να είναι μια άλλη πιθανή εξήγηση για τα υψηλά ποσοστά εμφάνισης συννοσηρότητας.⁵⁶ Τα ίδια γνωστικά (cognitive) ελλείμματα και οι ίδιες βιολογικές ανωμαλίες έχουν παρατηρηθεί τόσο στα άτομα με σχιζοφρένεια, όσο και στα άτομα με διαταραχή χρήσης ουσιών.⁵⁷

Ωστόσο, το μεγαλύτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνουν τα ευρήματα που δείχνουν ότι η υπερλειτουργία του συστήματος ντοπαμίνης φαίνεται να έχει ρόλο τόσο στη χρήση ουσιών, όσο και στη σχιζοφρένεια. Άμεσα ή έμμεσα όλες οι ουσίες επιδρούν στο σύστημα ντοπαμίνης και αυξάνουν την απελευθέρωσή της, κάτι που οδηγεί στις ευεργετικές επιδράσεις των ουσιών και ίσως στην έντονη επιθυμία για χρήση (craving).⁵⁸ Από την άλλη το σύστημα ντοπαμίνης φαίνεται να έχει κεντρικό ρόλο στη σχιζοφρένεια. Η δράση των αντιψυχωτικών φαρμάκων βασίζεται στη δέσμευση των υποδοχέων ντοπαμίνης,⁵⁹ ενώ ψυχω-

τικά συμπτώματα προκαλούνται και σε υγιή άτομα όταν τα επίπεδα ντοπαμίνης στον εγκέφαλο αυξηθούν.⁶⁰ Τα παραπάνω προτείνουν ότι κάποια δυσλειτουργία στο σύστημα ντοπαμίνης μπορεί να ευθύνεται και για τα δύο είδη διαταραχών.

Πρόσφατα, οι Chambers et al⁶¹ εξηγούν με ποιο τρόπο νευροβιολογικές ανωμαλίες στον ιππόκαμπο και στο μετωπιαίο λοβό, οι οποίες εμφανίζονται στη σχιζοφρένεια, έχουν επίδραση στο κύκλωμα των νευρώνων που μεσολαβεί την ευεργετική επίδραση των ναρκωτικών, έτσι ώστε να ενισχύουν τις θετικές επιδράσεις και να αναστέλλουν τον έλεγχο της συμπεριφοράς αναζήτησης ουσιών.

Τραυματική εμπειρία

Μία διαφορετική εκδοχή είναι ότι και τα δύο είδη διαταραχών είναι αποτέλεσμα κάποιας τραυματικής εμπειρίας που έχει συμβεί στο παρελθόν. Οι Kolodziej et al⁶² βρήκαν ότι το 21% των ατόμων με διάγνωση διπολικής διαταραχής και διαταραχής χρήσης ουσιών εμφάνιζε διαταραχή μετατραυματικού άγχους. Σε σύγκριση ατόμων με και χωρίς διαταραχή μετατραυματικού άγχους σε ένα δείγμα ατόμων με εξάρτηση από κοκαΐνη, τα άτομα με μετατραυματικό άγχος εμφάνισαν μεγαλύτερο αριθμό τραυματικών εμπειριών και υψηλότερα ποσοστά διαγνώσεων του άξονα I και II.⁶³

Ωστόσο, οι έρευνες αυτές δεν είναι αρκετές για να αποφανθούμε ότι προηγούμενη τραυματική εμπειρία είναι η αιτία και των δύο διαταραχών. Τα άτομα με διαταραχές χρήσης ουσιών μπορεί να έχουν περισσότερες πιθανότητες να βιώσουν κάποια τραυματική εμπειρία και να έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν διαταραχή μετατραυματικού στρες όταν εκτεθούν σε τραυματική εμπειρία, λόγω των λιγότερο ανεπτυγμένων μηχανισμών αντιμετώπισης (coping mechanisms).⁶⁴ Το ίδιο ισχύει και για τα άτομα με ψυχική διαταραχή. Μακροχρόνιες έρευνες που θα ακολουθήσουν άτομα του γενικού πληθυσμού από την παιδική ηλικία έως την ενήλικη ζωή χρειάζονται ώστε να φανεί η χρονική ακολουθία μεταξύ τραυματικής εμπειρίας αφενός και των ψυχικών διαταραχών και διαταραχών χρήσης ουσιών αφετέρου για να οδηγηθούμε σε έγκυρα συμπεράσματα για το είδος της σχέσης.

Χαρακτηριστικά προσωπικότητας- Διαταραχή προσωπικότητας

Άλλοι τρίτοι κοινοί παράγοντες που θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνοι και για τα δύο είδη διαταραχών είναι τα χαρακτηριστικά προσωπικότητας. Η παρορμητικότητα, η αναζήτηση έντονων συναισθημάτων⁶⁵ και η ευαισθησία στο άγχος⁶⁶ είναι χαρακτηριστικά προσωπικότητας που φαίνεται παίζουν ρόλο στις διαταραχές χρήσης ουσιών. Οι Castellanos & Conrod⁶⁷ όμως αναφέρουν ότι αυτά τα χαρακτηριστικά προσωπικότητας μπορούν να θεωρηθούν ως παράγοντες κινδύνου και για άλλα ψυχολογικά προβλήματα που εμφανίζονται ταυτόχρονα με τη χρήση ουσιών. Για παράδειγμα, η ευαισθησία στο άγχος συνδέεται με ψυχοπαθολογία σχετική με το άγχος,⁶⁸ ενώ η παρορμητικότητα και η αναζήτηση δυνατών συναισθημάτων με την αντικοινωνική συμπεριφορά και τις διαταραχές προσωπικότητας γενικότερα.^{69,70}

Πιο συγκεκριμένα, η σχέση μεταξύ της παρορμητικότητας (impulsivity) αφενός και των διαταραχών χρήσης ουσιών και των διαταραχών προσωπικότητας αφετέρου έχει απασχολήσει ιδιαίτερα. Σε συναφειακές (cross-sectional) έρευνες, έχει βρεθεί ότι τα άτομα που έχουν ταυτόχρονα διαταραχή χρήσης ουσιών και διαταραχές του άξονα II (κυρίως άτομα με μεθοριακή ή αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας), επιδεικνύουν μεγαλύτερη παρορμητικότητα.^{70,71}

Ωστόσο, αυτού του τύπου οι έρευνες που αναφέρονται παραπάνω δεν περιλαμβάνουν follow-up του δείγματος, ώστε να επιτρέπουν ένα συμπέρασμα για το είδος της σχέσης μεταξύ των χαρακτηριστικών προσωπικότητας και των διαφορετικού είδους διαταραχών. Η παρορμητικότητα θα μπορούσε απλά να θεωρηθεί ως ένα πρώτο σύμπτωμα διαταραχής προσωπικότητας, κάτι που θα οδηγούσε σε διαφορετική αιτιολογία της διπλής διάγνωσης: ότι δηλαδή οι διαταραχές χρήσης ουσιών είναι επακόλουθο ψυχιατρικής διαταραχής (διαταραχής του άξονα II στη συγκεκριμένη περίπτωση) και τότε η πρώτη υπόθεση που αναφέρθηκε παραπάνω για την ύπαρξη αιτιακής σχέσης θα ήταν αυτή που θα είχε ισχύ. Μάλιστα, μια πρόσφατη μακρόχρονη έρευνα βρήκε ότι η διαταραχή συμπεριφοράς (conduct disorder) και η διαταραχή προσωπικότητας στο ξεκίνημα της εφηβείας είναι παράγοντες πρόβλεψης για διαταραχή χρήσης ουσιών.⁷²

Τα παραπάνω ισχύουν και για τα άλλα χαρακτηριστικά προσωπικότητας που αναφέρθηκαν προηγουμένως και όχι μόνο για την παρορμητικότητα.

Πολλαπλοί παράγοντες

Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που έχουν συντελέσει στη συννοσηρότητα ψυχικής διαταραχής και διαταραχής χρήσης ουσιών μπορεί να ανιχνευτεί στη βιβλιογραφία. Για παράδειγμα, ένας μεγάλος αριθμός περιβαλλοντικών μεταβλητών έχει συνδεθεί τόσο με τη χρήση ουσιών, όσο και με την κατάθλιψη. Τα οικογενειακά προβλήματα, ο ανεπαρκής οικογενειακός έλεγχος, το χρόνιο και άμεσο στρες και η χαμηλή κοινωνική τάξη έχουν συνδεθεί τόσο με τη χρήση ουσιών, όσο και με την κατάθλιψη.⁷³

Η μειωμένη γνωστική λειτουργία φαίνεται να συμβάλλει τόσο στην ανάπτυξη διαταραχή χρήσης ουσιών, όσο και ψυχικής ασθένειας.²³ Τα ποσοστά μειωμένης γνωστικής λειτουργίας επίσης εμφανίζονται υψηλότερα σε δείγμα ατόμων με διπλή διάγνωση, σε σύγκριση με άτομα που εμφανίζουν ένα είδος διαταραχής.⁷⁴

Η συννοσηρότητα οφείλεται στην τύχη

Η διαταραχή χρήσης ουσιών έχει διαφορετική αιτιολογία από αυτή της ψυχικής διαταραχής και επομένως η συννοσηρότητα είναι ένα τυχαίο γεγονός. Δεδομένου ότι και δύο είδη διαταραχής εμφανίζουν υψηλά ποσοστά, ένας σημαντικός αριθμός ατόμων θα βιώσει και τα δύο είδη διαταραχής στη βάση του παράγοντα «τύχη». Ωστόσο, εάν θεωρηθεί ότι η συννοσηρότητα των διαταραχών χρήσης ουσιών με τις ψυχικές διαταραχές είναι καθαρά θέμα τύχης, τότε αν η συχνότητα εμφάνισης των διαταραχών χρήσης ουσιών στον πληθυσμό είναι p και αυτή των ψυχικών διαταραχών r , η συχνότητα εμφάνισης της συννοσηρότητας θα έπρεπε να είναι $p \times r$.⁷⁵

Στις μεγάλες όμως επιδημιολογικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό,^{17-22,24} τα ποσοστά συννοσηρότητας είναι τόσο υψηλά, ώστε να μην μπορούν να αποδοθούν στην τύχη.

Το μοντέλο διπλής κατεύθυνσης

Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, ο ασθενής υποφέρει από δυο διαφορετικές διαταραχές που η μία επιδεινώνει την άλλη, ανεξάρτητα από το ποια είναι η αιτία

τους.⁷⁶ Οι διαταραχές μπορεί να μην σχετίζονται μεταξύ τους, εννοώντας πως η πορεία της κάθε διαταραχής είναι ανεξάρτητη,⁷ είτε καθεμία να προδιαθέτει για την εμφάνιση της άλλης.⁷⁷

Από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η σχέση της χρήσης και κατάχρησης αλκοόλ με την κατάθλιψη και το άγχος. Μικρές ποσότητες αλκοόλ μπορούν να βοηθήσουν στην ανακούφιση της κατάθλιψης και του άγχους, έτσι ώστε άτομα που βιώνουν ένα από τα δύο να καταναλώνουν αλκοόλ, σύμφωνα με την υπόθεση αυτοχορήγησης φαρμακευτικής αγωγής (self-medication hypothesis) που αναφέρθηκε παραπάνω.^{38,39} Από την άλλη όμως, μακρόχρονη χρήση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του άγχους και της κατάθλιψης, είτε ως στερητικό σύμπτωμα, είτε ως ψυχολογική αντίδραση κατά την ενεργή φάση της κατάχρησης αλκοόλ.^{78,79}

Οι Driessen et al⁸⁰ βρήκαν ότι η κατάθλιψη επηρεάζει το πέρασμα από τη χρήση αλκοόλ στην εξάρτηση από αυτό, αλλά όχι τα μετέπειτα στάδια όταν η εξάρτηση από το αλκοόλ έχει πλέον αναπτυχθεί. Οι Preuss et al⁸¹ βρήκαν ότι άτομα με εξάρτηση από αλκοόλ και διάγνωση κατάθλιψης ως ανεξάρτητη διαταραχή είχαν κάνει περισσότερες απόπειρες αυτοκτονίας, ήταν λιγότερο πιθανόν να πίνουν κατά τη διάρκεια της σοβαρότερης απόπειράς τους και είχαν λιγότερο σοβαρή εξάρτηση από το αλκοόλ απ' ό,τι άτομα με εξάρτηση από αλκοόλ και διάγνωση δευτερεύουσας κατάθλιψης προκαλούμενης από το αλκοόλ. Ωστόσο, άλλες έρευνες δεν βρήκαν καμία αλληλεπίδραση μεταξύ κατάθλιψης και αλκοόλ, σε follow-up ατόμων με εξάρτηση από αλκοόλ.⁸²

Η αξία του συγκεκριμένου μοντέλου έγκειται στο ότι η συνεμφάνιση κυρίας ψυχικής διαταραχής και διαταραχής χρήσης ουσιών μπορεί να αλλάξουν την παρουσία η μία της άλλης, κάνοντας τη διάγνωση και τη θεραπεία πιο δύσκολη.⁷ Έτσι, αυτό το μοντέλο επίσης τονίζει την αξία των μελετών για την επιδημιολογία και τη θεραπεία της διπλής διάγνωσης και δίνει έμφαση στο ότι η θεραπεία της μιας των δύο διαταραχών θα βελτιώνει την πορεία της άλλης.⁸³

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Τα χαρακτηριστικά της κλινικής εικόνας των ατόμων με διπλή διάγνωση και η δυσκολία τους να

εμπλακούν και να δείξουν συμμόρφωση με τη θεραπεία έχει ήδη παρουσιαστεί παραπάνω. Πρόκειται για ένα πληθυσμό που έχει αυξημένα προβλήματα, αλλά αντιστέκεται στη θεραπεία και επομένως η παροχή αποτελεσματικών υπηρεσιών για τα άτομα αυτά είναι ζωτικής σημασίας. Μέχρι σήμερα όμως δεν υπάρχει κάποιο μοντέλο θεραπείας που να είναι παγκόσμια αποδεκτό. Οι διαφορετικές προσεγγίσεις γύρω από την θεραπεία της διπλής διάγνωσης παρουσιάζονται παρακάτω με τα εξής μοντέλα:

1. Μοντέλο αλληλοδιαδοχής & παράλληλο μοντέλο.
2. Ενιαίο (ολοκληρωμένο) μοντέλο.

Το μοντέλο αλληλοδιαδοχής και το παράλληλο μοντέλο

Το μοντέλο αλληλοδιαδοχής αναφέρεται σε προγράμματα που παρέχουν αρχικά το ένα είδος θεραπείας (είτε για την ψυχιατρική διαταραχή είτε για τη διαταραχή εξάρτησης ουσιών) και στη συνέχεια προσφέρουν το επόμενο. Με άλλα λόγια υπάρχει διαδοχική παροχή υπηρεσιών για την ψυχική υγεία και για την κατάχρηση ουσιών. Το ποιο είδος θεραπείας παρέχεται πρώτο, εξαρτάται από την κάθε περίπτωση.

Στο παράλληλο μοντέλο, η φροντίδα του ασθενή παρέχεται ταυτόχρονα από τα δύο είδη υπηρεσιών, αυτών για την ψυχική υγεία και αυτών για τις διαταραχές χρήσης ουσιών. Η καλή επικοινωνία μεταξύ των διαφορετικών υπηρεσιών είναι απαραίτητο στοιχείο για την παροχή αποτελεσματικής φροντίδας. Συχνή επαφή και ομοφωνία για τα βασικά στοιχεία του θεραπευτικού πλάνου αναμένεται να επιτυγχάνεται από αυτούς που παρέχουν την κάθε υπηρεσία. Ο ίδιος φορέας ή διαφορετικός μπορεί να παρέχει και τα δύο είδη υπηρεσίας.^{76,84}

Τα παραπάνω μοντέλα όμως έχουν σημαντικές αδυναμίες, ιδιαίτερα το μοντέλο αλληλοδιαδοχής. Το πιο ανησυχητικό γύρω από μοντέλο αυτό είναι ότι αγνοεί πως τα δύο είδη διαταραχών αλληλεπιδρούν και επομένως αν το ένα από τα δύο μείνει χωρίς θεραπεία μπορεί να επιδεινώσει την υπό θεραπεία διαταραχή. Μάλιστα το συγκεκριμένο μοντέλο έχει κατηγορηθεί ότι προσφέρει «δικαιολογίες» για την αποφυγή παροχής υπηρεσιών στον ασθενή. Για παράδειγμα ο ασθενής με διπλή διάγνωση μέχρι να λύσει το πρόβλημα χρήσης ουσιών που αντιμετωπίζει

δεν γίνεται δεκτός για θεραπεία από ομάδα επαγγελματιών για την ψυχική υγεία.

Επιπλέον, η προσέγγιση αυτή επιτρέπει στο σύστημα για την ψυχική υγεία και την κατάχρηση ουσιών να υπάρχουν ξεχωριστά, χωρίς να απαιτείται από το προσωπικό του κάθε χώρου να μάθει νέες δεξιότητες, ώστε να μπορεί να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά και τα δύο είδη προβλημάτων.

Από την άλλη, το παράλληλο μοντέλο αποσκοπεί στον παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας και είναι ένα βήμα μπροστά σε σχέση με το προηγούμενο μοντέλο. Ένα από τα πλεονεκτήματά του είναι ότι οι θεραπευτές που εμπλέκονται στο κάθε πεδίο, αρχίζουν να γίνονται πιο ενήμεροι και για το τι συμβαίνει στο άλλο.

Ωστόσο, το μεγάλο μειονέκτημα αυτού του μοντέλου είναι ότι συχνά η έλλειψη αποτελεσματικής επικοινωνίας μεταξύ των ομάδων, έχει ως αποτέλεσμα να μην καλύπτονται αποτελεσματικά οι ανάγκες του ασθενή. Ένας από τους λόγους που η επικοινωνία μεταξύ των διαφορετικών υπηρεσιών εμφανίζεται δύσκολη είναι η διαφορετική φιλοσοφία τους. Υπάρχουν θεμελιώδεις διαφορές μεταξύ των υπηρεσιών για την ψυχική υγεία και για την κατάχρηση ουσιών, καθώς χρησιμοποιούν διαφορετικά είδη παρέμβασης. Οι υπηρεσίες ψυχικής υγείας παρέχονται σε όλους ανεξαρτήτως, ενώ το ζήτημα της προσωπικής ευθύνης είναι κεντρικό για την παροχή υπηρεσιών για κατάχρηση ουσιών.

Άλλα προβλήματα σχετίζονται με τη χρηματοδότηση, καθώς σε κάποια συστήματα παροχής υπηρεσιών, απαγορεύεται κάποιος να κάνει χρήση δύο υπηρεσιών ταυτόχρονα. Μπορεί να υπάρχουν διοικητικά προβλήματα λόγω του ότι οι διαφορετικές υπηρεσίες ανήκουν σε διαφορετικούς οργανισμούς, δυσκολία όσον αφορά τη μετακίνηση και λόγω της μεγάλης απόστασης μεταξύ των υπηρεσιών, και της διαφορετικής κατάρτισης του προσωπικού. Γενικά, το μοντέλο αυτό δουλεύει καλύτερα σε μικρότερα συστήματα που περιλαμβάνουν και τα δύο είδη υπηρεσιών, έτσι ώστε διοικητικές και γραφειοκρατικές δυσκολίες να αποφεύγονται. Ένα τελευταίο μειονέκτημα είναι ότι μπορεί να δημιουργήσει στρες στον ασθενή σχετικά με το μεγάλο φόρτο θεραπείας που χρειάζεται να παίρνει ταυτόχρονα.^{10,76}

Τα παραπάνω εμπόδια των παραπάνω μοντέλων στην αποτελεσματική θεραπεία των ατόμων με δι-

πλή διάγνωση φαίνονται να στηρίζονται και ερευνητικά. Σε διαχρονικές μελέτες σε μεγάλο κλινικό δείγμα, βρέθηκε ότι τα θεραπευτικά προγράμματα για την κατάχρηση ουσιών πετυχαίνουν καλύτερα αποτελέσματα για τα άτομα με διπλή διάγνωση όταν έχουν έναν προσανατολισμό για τη θεραπεία αυτής της συγκεκριμένης ομάδας απ' ότι αυτά που δεν είχαν.^{85,86} Αντιστρόφως, η θεραπεία ατόμων με διπλή διάγνωση σε γενικό ψυχιατρικό τμήμα δεν επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα.⁸⁷

Ενιαίο (ολοκληρωμένο) μοντέλο

Το ενιαίο μοντέλο είναι αυτό που θεωρείται ότι μπορεί να ξεπεράσει τα εμπόδια και τους περιορισμούς των άλλων δύο μοντέλων στη θεραπεία της διπλής διάγνωσης. Τα ολοκληρωμένα προγράμματα θεραπείας ή προγράμματα για τα άτομα με διπλή διάγνωση συνδυάζουν ή ενσωματώνουν παρεμβάσεις για την ψυχική υγεία και την τοξικοεξάρτηση. Οι διαφορετικές αυτές υπηρεσίες γίνονται μέρος του ίδιου συνολικού κλινικού πακέτου και παρέχονται από τον ίδιο θεραπευτή ή ομάδα θεραπευτών σε μία συγκεκριμένη υπηρεσία που έχει τη δική της προσέγγιση και φιλοσοφία.

Ωστόσο, πρέπει να γίνει σαφές ότι δεν γίνεται απλά συνδυασμός των διαφορετικών παρεμβάσεων. Συχνά οι παρεμβάσεις αυτές θα πρέπει να τροποποιηθούν για να καλύψουν τις ανάγκες του συγκεκριμένου πληθυσμού. Για παράδειγμα, η ανάπτυξη κοινωνικών δεξιοτήτων θα έχει διπλό νόημα, αφού δεν θα αποσκοπεί μόνο στη βελτίωση των σχέσεων αλλά και στην αποφυγή καταστάσεων με υψηλό κίνδυνο χρήσης ουσιών. Ο στόχος των υπηρεσιών αυτών θα πρέπει να είναι η θεραπεία και των δύο διαφορετικών καταστάσεων που το άτομο αντιμετωπίζει.⁴

Διαφορετικά είδη ολοκληρωμένων προγραμμάτων

Ένας μεγάλος αριθμός τέτοιων προγραμμάτων περιγράφεται στη βιβλιογραφία τα τελευταία 20 χρόνια. Από τα πρώτα ήταν του Minkoff⁸⁸ που πρότεινε το συνδυασμό του βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου για την ψυχική ασθένεια με αυτό των 12 βημάτων για τις εξαρτήσεις. Ένα πιο πρόσφατο μοντέλο για άτομα με ψυχωτική διαταραχή και διαταραχή χρήσης ουσιών προτείνει την ενσωμάτωση γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας με την ψυχολογική και φαρμακολογι-

κή θεραπεία για τα ψυχωτικά συμπτώματα.⁸⁹ Μία διαφορετική πρόταση είναι η ενσωμάτωση προγράμματος για διπλή διάγνωση σε θεραπευτική κοινότητα.⁹⁰

Οι Oshoer & Kofoed⁹¹ έχουν προτείνει την ύπαρξη διαφορετικών σταδίων στα θεραπευτικά προγράμματα της διπλής διάγνωσης και η ίδια ιδέα προτάθηκε πρόσφατα σε σχετική καθοδήγηση που εκδόθηκε από το αγγλικό υπουργείο υγείας.⁹² Τα διαφορετικά αυτά στάδια περιλαμβάνουν:

- *Δέσμευση σε θεραπεία*: Η ανάπτυξη και διατήρηση μίας θεραπευτικής συμμαχίας μεταξύ προσωπικού και πελάτη
- *Αύξηση κινήτρου*: Συνέντευξη παροχής κινήτρων και συζήτηση μπορεί να δυναμώσει το κίνητρο και τη δέσμευση σε αλλαγή
- *Ενεργός θεραπεία*: Γίνεται συμφωνία με τον πελάτη για το ποιοι είναι οι αναμενόμενοι στόχοι θεραπείας και ακολουθεί ολοκληρωμένη θεραπεία για τα προβλήματα ψυχικής υγείας και κατάχρησης ουσιών
- *Πρόληψη της υποτροπής*: Όταν ο πελάτης απέχει από τις ουσίες ή τουλάχιστον έχει μειώσει τη χρήση τους, παρεμβάσεις για την πρόληψη και τη διαχείριση μελλοντικών υποτροπών (κατάχρησης ουσιών και ψυχικών προβλημάτων) πρέπει να ακολουθούν.

Αποτελεσματικότητα

Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι Drake et al⁴ εντόπισαν οχτώ στοιχεία που φαίνονται να έχουν σημασία στα προγράμματα διπλής διάγνωσης:

- *Στάδια θεραπείας*: Τα στάδια που περιγράφονται παραπάνω να βρίσκονται ενσωματωμένα στα προγράμματα αυτά
- *Δυναμικό street-working*: Σημαντικό για τη δέσμευση στη θεραπεία, ειδικά άστεγων ή γενικά αυτών που αποφεύγουν την επαφή με τις υπηρεσίες
- Παρεμβάσεις για την αύξηση κινήτρου
- *Συμβουλευτική*: ατομική, ομαδική ή θεραπεία οικογένειας
- *Παρεμβάσεις κοινωνικής υποστήριξης*: Ενδυνάμωση του κοινωνικού περιβάλλοντος των ασθενών, ώστε να υποστηρίξει την ενδυνάμωση συμπεριφοράς
- *Προοπτική μακροπρόθεσμης θεραπείας*: Η δυνατότητα συνέχισης της θεραπείας στην κοινότητα με

παρεμβάσεις αποκατάστασης, για πρόληψη της υποτροπής και άλλα επιπλέον οφέλη συνίσταται

- *Συνολική προσέγγιση*: Η αλλαγή πολλών τομέων στη ζωή του ασθενή, πέρα από τα συμπτώματα των δύο κύριων προβλημάτων, όπως: δραστηριότητα και συνήθειες, κατοικία, αντιμετώπιση του στρες, φίλοι
- Ευαισθησία στις διαφορετικές κουλτούρες.

Σε άλλη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, τα πιο αποτελεσματικά θεραπευτικά προγράμματα είναι αυτά που συνδυάζουν φαρμακολογική θεραπεία, εντατική διαχείριση κατά περίπτωση, συνέντευξη παροχής κινήτρων, ατομική και ομαδική ψυχοθεραπεία και συμμετοχή της οικογένειας.⁹³

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα αυτών των προγραμμάτων γενικότερα, κριτήρια απέναντι στα οποία έχουν βρεθεί αποτελεσματικά είναι: μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο, της σοβαρότητας των ψυχιατρικών συμπτωμάτων, της συχνότητας χρήσης ουσιών, βελτίωση της ποιότητας ζωής και των συνθηκών κατοικίας.⁹⁴⁻⁹⁶ Ωστόσο, δεν βρέθηκε κάποιο συγκεκριμένο είδος ολοκληρωμένου προγράμματος να είναι πιο αποτελεσματικό από τα υπόλοιπα.⁹⁷

Σε μετα-ανάλυση που έγινε από το Cochrane Collaboration, βρέθηκε ότι τα προγράμματα που είναι σχεδιασμένα ειδικά για τα άτομα με διπλή διάγνωση, δεν φάνηκε να υπερτερούν από τη συνήθη περίθαλψη.⁹⁸ Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος τους αρχίζουν να θέτουν σε αμφισβήτηση την υπεροχή των ολοκληρωμένων προγραμμάτων για τη διπλή διάγνωση, ειδικά όταν απουσιάζουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να συγκρίνουν τα διαφορετικά μοντέλα. Ωστόσο, πρέπει να διευκρινιστεί ότι μόνο 6 μελέτες, από τις οποίες οι 4 ήταν μικρές, συμπεριλήφθηκαν στην παραπάνω μετα-ανάλυση.

Εφαρμογές

Ο τρόπος που η ολοκληρωμένη προσέγγιση παρέχεται στα άτομα με διπλή διάγνωση στην πράξη μπορεί να διαφέρει σημαντικά και εξαρτάται πολύ από διοικητικά και οργανωτικά θέματα. Εδώ αναφέρεται ενδεικτικά το παράδειγμα των ΗΠΑ και της Αγγλίας.

Στις ΗΠΑ το δημόσιο σύστημα ψυχικής υγείας και αυτό της τοξικοεξάρτησης είναι ανεξάρτητα μεταξύ

τους. Η εφαρμογή ολοκληρωμένης θεραπείας γίνεται με δύο τρόπους. Σε κάποιες Πολιτείες των ΗΠΑ γίνεται ενσωμάτωση παρεμβάσεων για τη διαταραχή χρήσης ουσιών σε ομάδες ψυχικής υγείας. Οι πρακτικές με τις οποίες γίνεται αυτό περιλαμβάνουν: εκπαίδευση του υπάρχοντος προσωπικού σε θέματα διαταραχής χρήσης ουσιών και πρόσληψη νέου προσωπικού, εξειδικευμένου στη χρήση ουσιών που προστίθεται στην υπάρχουσα ομάδα. Σε άλλες πολιτείες όμως, δημιουργούνται εξειδικευμένες νέες ομάδες εκπαιδευμένες ειδικά για τη διπλή διάγνωση.¹⁰

Στην Αγγλία, η θεραπευτική προσέγγιση βρίσκεται μεταξύ του παράλληλου και του ολοκληρωμένου μοντέλου. Το πλεονέκτημα αυτής της χώρας είναι ότι ένα σημαντικό μέρος των υπηρεσιών για τις διαταραχές χρήσης ουσιών παρέχονται από το σύστημα ψυχικής υγείας. Η Προσέγγιση του Προγράμματος Φροντίδας (Care Programme Approach) που έχει αναπτυχθεί εκεί, επιδιώκει το συντονισμό μεταξύ των ομάδων ψυχικής υγείας και των ομάδων για τη διαταραχή χρήσης ουσιών.^{99,15} Το πρόγραμμα αυτό βασίζεται μεταξύ άλλων σε ένα πρόγραμμα διαχείρισης των αναγκών του ασθενή που έχει αμοιβαία συμφωνηθεί και συχνές ανασκοπήσεις της προόδου του ασθενή.⁷⁶

Εμπόδια και πραγματιστικές παρεμβάσεις

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που δυσκολεύουν την παροχή αποτελεσματικών υπηρεσιών για τη διπλή διάγνωση και τα περισσότερα προβλήματα υπάρχουν σε διεθνές επίπεδο. Σε πολλές χώρες, υπάρχει διαχωρισμός της χρηματοδότησης μεταξύ των υπηρεσιών ψυχικής υγείας και αυτών για τις διαταραχές χρήσης ουσιών. Δεν υπάρχει καλά εκπαιδευμένο προσωπικό και για τα δύο είδη διαταραχών, ενώ συχνά εντοπίζεται απροθυμία των επαγγελματιών ψυχικής υγείας να παρέχουν τις υπηρεσίες τους στα άτομα με συννοσηρότητα.

Χρειάζεται να υπάρξει δράση ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα υπηρεσιών που προσφέρεται για τα άτομα με διπλή διάγνωση. Απαιτείται στενή συνεργασία και συντονισμός μεταξύ των υπηρεσιών ψυχικής υγείας και αυτών για τη διαταραχή χρήση ουσιών. Η εκπαίδευση γύρω από τα θέματα διπλής διάγνωσης σε προπτυχιακά και μεταπτυχιακά προγράμματα των επαγγελματιών ψυχικής υγείας μπορεί επίσης να φανεί ωφέλιμη.¹⁰⁰

Για παράδειγμα, θα οδηγήσει σε κατάλληλα καταρτισμένο προσωπικό και στην αλλαγή μη ευνοϊκών στάσεων για αυτήν την ομάδα ασθενών. Η πραγματοποίηση αποτελεσματικής αξιολόγησης απαιτείται ώστε και τα δύο είδη προβλημάτων να εκτιμώνται, με ιδιαίτερη έμφαση στους κινδύνους για τον κάθε ασθενή και στην ανάπτυξη σχεδίου για τη διαχείριση των ρίσκων αυτών. Τέλος, το ότι αυτός ο πληθυσμός έχει συχνά σοβαρά προβλήματα υγείας, συμπεριλαμβανομένων ηπατίτιδας Β, ηπατίτιδας C και λοίμωξης HIV, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και χρειάζεται η υποβολή των ασθενών αυτών στις ανάλογες εξετάσεις και εμβόλια για την ανίχνευση και την πρόληψή τους.

Συμπεράσματα

Η συννοσηρότητα είναι ένα φαινόμενο που αποτελεί κλινική πραγματικότητα και όχι απλά μια θεωρητική κατασκευή και έχει σημαντικές επιπτώσεις στην κλινική πρακτική. Τα επιδημιολογικά στοιχεία, άλλωστε, δείχνουν ότι τα ποσοστά συννοσηρότητας είναι ιδιαίτερα υψηλά, για να μπορούν να αποδοθούν στην τύχη.

Οστόσο, είναι ένας πληθυσμός με πολλαπλές ανάγκες και κινδύνους και η ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών μοντέλων και παρεμβάσεων είναι ζωτικής σημασίας. Η κατανόηση των αιτιολογικών σχέσεων μεταξύ των δύο διαφορετικών διαταραχών είναι ένα ακόμα βήμα προς αυτήν την κατεύθυνση. Μεγάλη ερευνητική προσπάθεια λαμβάνει χώρα σε διεθνές επίπεδο γύρω από αυτό το θέμα τις δύο τελευταίες δεκαετίες.

Οι επαγγελματίες που δουλεύουν στον κλινικό χώρο οφείλουν να έχουν γνώση της στενής σχέσης των δύο διαταραχών και να δίνουν έμφαση στη διαχείριση των προβλημάτων γύρω από τη χρήση ουσιών. Η ανάπτυξη κατάλληλων δεξιοτήτων, η προσεκτική αξιολόγηση των αναγκών του κάθε ασθενούς και πάνω από όλα η στενή συνεργασία μεταξύ των επαγγελματιών ψυχικής υγείας και αυτών στο χώρο των εξαρτήσεων είναι που μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερα αποτελέσματα.

Ευχαριστίες: Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε το King's College, UK, που μας επέτρεψε την πρόσβαση στο έντυπο και ηλεκτρονικό υλικό που χρησιμοποιήθηκε για το παρόν άρθρο.

Comorbidity of substance use with mental disorders

V. Leonidaki and M. Maliori

A΄ Psychiatric Department, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2009, 20:17–34

This contribution reviews the international literature about dual diagnosis, meaning patients who have simultaneously mental health problems and substance use disorders and discusses epidemiology, clinical characteristics, but primarily etiopathogenesis and different treatment models and interventions. The epidemiological data coming from large-scale studies in the general population in USA, Australia and UK demonstrate the close relationship between mental health problems and substance use disorders. Also, the results from Greek research projects support this close relationship, but their research designs have significant limitations. Multiple and high risks are common in this population, like violent or suicidal behavior, self-harm, physical problems, while they appear less responsive to treatment. Subsequently, different models for etiopathogenesis of dual diagnosis have been suggested: (a) Causal relationship: secondary substance use disorder is subsequent of primary mental illness (self-medication hypothesis, supersensitivity model) or vice versa (alcohol, cannabis, and cocaine use trigger or contribute to development of mental illness). (b) Third factor as the cause of both mental and substance use disorders (genetic factor, neuropathology, traumatic experience, personality characteristics, multiple factors). (c) Comorbidity is due to chance. (d) Each disorder mutually exacerbates the other, regardless the cause. Here, the relationship between alcohol and depression is discussed further as example. The ideas and the research-evidence which support each of these models are presented. Also there is an overview of different treatment models: (a) Consecutive treatment: mental health treatment and substance misuse treatment are provided consecutively. (b) Parallel treatments: the patient attends programs of both mental health and substance use services simultaneously. (c) Integrated treatment: the same clinical team addresses both mental health issues and substance use disorders. The first two models have significant weaknesses due to lack of focus on the interaction of the different disorders or to administrative and managerial barriers. On the other hand, integrated programs appear to overcome these limitations. They use modified interventions provided by the same team in order to address the multiple needs of the patients. Different types of integrated programs are discussed. More pragmatist interventions should also be taken into consideration. It is expected that some direction for research and clinical practice to Greece will emerge from this contribution.

Key words: Dual diagnosis, comorbidity, mental disorders, substance use disorders.

References

1. Schmetzer AD. Deinstitutionalization and dual diagnosis. *J Dual Diagn* 2007, 3:95–102
2. Hall T, Lynskey M, Degenhardt L. The 12-month prevalence of substance use and ICD-10 substance use disorders in Australian adults: Findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Addiction* 1999, 94:1541–1550
3. Kokkevi A, Loukadakis M, Plagianakou S, Politikou K, Stefanis C. Sharp increase in illicit drug use in Greece: Trends from a general population survey on licit and illicit drug use. *Eur Addict Res* 2000, 6:42–49
4. Drake RE, Essock SM, Shaner A, Carey KB, Minkoff K, Kola L et al. Implementing dual diagnosis services for clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2001, 52:469–76
5. Drake RE, Mercer-McFadden C, Mueser KT, McHugo GJ, Bond GR. Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders. *Schizophren Bull* 1998, 24:589–608
6. Thomson L. Clinical management of forensic psychiatry. *J Forens Psychiatry Psychol* 1999, 10:367–390

7. Lehnman AF, Myers P, Corty E. Assessment and Classification of Patients With Psychiatric and Substance Abuse Syndromes. *Hosp Commun Psychiatry* 1989, 40:1019–1025
8. Maremmani I, Pacini M, Pani P. The mental status of 1090 heroin addicts at entry into treatment: Should depression be considered a "dual diagnosis"? *Ann Gen Psychiatry* 2007, 6:31
9. Adamowski T, Hadrys T, Kiejna A. Comorbidity of psychiatric disorders. Clinical practice or theoretical concepts? *Advanc Clin Experiment Med* 2007, 16:303–307
10. Mueser K, Noorsdy DL, Drake RE, Fox L. *Integrated treatment for dual disorders: a guide to effective practice*. New York, The Guilford Press, 2003
11. Phillips P, Johnson S. Drug and alcohol misuse among inpatients with psychotic illnesses in three inner-London psychiatric units. *Psychiatr Bull* 2003, 27:217–220
12. Soyka M, Albus M, Kathmann N, Finelli A, Hofstetter S, Holzbach R et al. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993, 242:362–372
13. Nocon A, Berge D, Astals M, Martin-Santos R, Torrens M. Dual diagnosis in an inpatient drug-abuse detoxification unit. *Eur Addict Res* 2007, 13:192–200
14. Bartels SJ, Blow FC, Van Citters AD, Brockmann LM. Dual diagnosis among older adults: Co-occurring substance abuse and psychiatric illness. *J Dual Diagn* 2006, 2:9–30
15. Strathdee G, Manning V, Best D. Dual diagnosis in a primary care group (PCG). *A step-by-step epidemiological needs assessment and design of a training and service response model*. London, Department of Health and National Treatment Agency for Substance Misuse, 2002
16. Anthenelli RM. The initial evaluation of dual diagnosis patient. *Psychiatr Ann* 1994, 24:427–431
17. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd EH, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990, 264: 2511–2518
18. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry* 1996, 66:17–31
19. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Huhges M, Eshleman S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders among persons aged 15–54 in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51:8–19
20. Grant B, Stinson FS, Dawson DA, Chou P, Dufour MC, Compton W et al. Prevalence and Co-occurrence of Substance Use Disorders and Independent Mood and Anxiety Disorders. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61:807–816
21. Farrell M, Howes S, Taylor C, Lewis G, Jenkins R, Bebbington P et al. Substance misuse and psychiatric comorbidity: an overview of the OPCS National Psychiatric Morbidity Survey. *Int Rev Psychiatry* 2003, 15:43–49
22. Teesson M, Hall W, Lynskey M, Degenhardt L. Alcohol- and drug- use disorders in Australia: implications of the National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Austr N Zealand J Psychiatry* 2000, 34:206–213
23. Mueser K, Drake R, Wallach M. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav* 1998, 23: 717–34
24. Farrell M, Howes S, Bebbington P, Brugha T, Jenkins R, Lewis G et al. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. *Br J Psychiatry* 2001, 179:432–437
25. Regier DA, Kaebler CT. The Epidemiologic Catchment Area (ECA) Program: Studying the prevalence and incidence of psychopathology. In: Tsuang MT, Tohen M, Zahner GE (eds) *Textbook in psychiatric epidemiology*. New York, Willey-Liss, 1995:135–157
26. Kokkevi A, Stefanis N, Anastasopoulou E, Kostogianni C. Personality disorders in drug abusers: Prevalence and their association with Axis I Disorders as predictors of treatment retention. *Addict Behav* 1998, 3:841–853
27. Kokkevi A, Stefanis C. Drug abuse and psychiatric comorbidity. *Comprehens Psychiatry* 1995, 36:329–337
28. Stefanis CN, Kokkevi A. Depression and drug use. *Psychopathology* 1986, 19:124–131
29. Madianos MG, Gefou-Madianou D, Stefanis CN. Symptoms of depression, suicidal behaviour and use of substances in Greece: A nationwide general population survey. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 89:155–166
30. Kessler RC. Epidemiology of Psychiatric Comorbidity. In: Tsuang MT, Tohen M, Zahner GE (eds) *Textbook in psychiatric epidemiology*. New York, Willey-Liss, 1995:179–197
31. Najavits LM, Weiss RD, Shaw SR. A clinical profile of women with posttraumatic stress disorder and substance dependence. *Psychol Addict Behav* 1999, 13:98–104
32. Swartz MS, Swanson JW, Hiday VA, Borum R, Wagner HR, Burns BJ. Violence and mental illness: The effects of substance abuse and nonadherence to medication. *Am J Psychiatry* 1998,155:226–231
33. Weiss KA, Smith TE, Hull JW, Piper AC, Hubbert JD. Predictors of risk of nonadherence in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2002, 28:341–349
34. Drake RE, Brunette MF. Complications of severe mental illness related to alcohol and other drug use disorders. In: Galanter M (ed) *Recent developments in alcoholism*. New York, Plenum, 1998:285–299
35. Brems C, Johnson ME, Burns R et al. Dual diagnosis: Variations across differing comorbid diagnoses. *J Dual Diagn* 2006, 2:109–129
36. Mcfarlane AC, Epidemiological evidence about the relationship between PTSD and alcohol abuse: The nature of the association. *Addict Behav* 1998, 23:813–825
37. Merikangas KR, Mehta RL, Molnar BE, Walters EE, Swendsen JD, Aguilar-Gaziola S et al. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: Results of the international consortium in psychiatric epidemiology. *Addict Behav* 1998, 23:893–907
38. Khantzian EJ. The Self-medication hypothesis revised: the dually diagnosed patient. *Prim Psychiatry* 2003, 10:47–48, 53–54
39. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: reconsideration and recent applications. *Harvard Rev Psychiatry* 1997, 4:231–244
40. Hall DH, Queener JE. Self-medication hypothesis of substance use: Testing Kantzian's updated theory. *J Psychoact Drugs* 2007, 39:151–158
41. Goldsmith RJ. An integrated psychology for the addictions: Beyond the self-medication hypothesis. *J Addict Dis* 1993, 12:139–154

42. Gregg L, Barrowclough C, Haddock G. Reasons for increased substance use in psychosis. *Clin Psychol Rev* 2007, 27:494–510
43. Edwards G, Marshall EJ, Cook C. *The treatment of drinking problems: A guide for the helping professions*. Cambridge, Cambridge University Press, 2003
44. Raimo EB, Schuckit MA. Alcohol dependence and mood disorders. *Addict Behav* 1998, 23:933–946
45. Arsenault L, Cannon M, Witton J, Murray R. Cannabis as a potential factor in schizophrenia. In: Castle D, Murray R (eds) *Marijuana and madness: psychiatry and neurobiology*. Cambridge, Cambridge University Press, 2004:101–118
46. Arsenault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffit T. Cannabis use in adolescence and the risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Br Med J* 2002, 325:1212–1213
47. Van Os J, Bak M, Bijl RV, De Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002, 156:319–327
48. Sundram S, Dean B, Copolov D. The endogenous cannabinoid system in schizophrenia. In: Castle D, Murray R (eds) *Marijuana and madness: psychiatry and neurobiology*. Cambridge, Cambridge University Press, 2004:127–141
49. Caspi A, Moffit TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H et al. Moderation of the effects of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-o-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005, 57:1117–1127
50. Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004, 99:1333–1341
51. Leonard BE. *Fundamentals of psychopharmacology*. Chichester, John Wiley, 2003
52. Angelucci F, Ricci V, Pomponi M, Conte G, Mathe AA, Attilio Tonali P et al. Chronic heroin and cocaine abuse is associated with decreased serum concentrations of the nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor. *J Psychopharmacol* 2007, 21:820–825
53. Stahl SM. *Essential pharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge, United States, 2000
54. Baron M, Endicott J, Ott J. Genetic linkage in mental illness. Limitations and prospects. *Br J Psychiatry* 1990, 157:645–655
55. Hurd YL. Perspectives on current directions in the neurobiology of addiction disorders relevant to genetic risk factors. *Cns Spectrums* 2006, 11:855–862
56. Gonzales JJ, Inzel TR. The conundrum of co-occurring mental and substance use disorders: Opportunities for research. *Biol Psychiatry* 2004, 56:723–725
57. Tracy JI, Josiassen RC, Bellack AS. Neuropsychology of dual diagnosis: Understanding the combined effects of schizophrenia and substance use disorders. *Clin Psychol Rev* 1995, 15:67
58. Franken IH, Booij J, van den Brink W. The role of dopamine in human addiction: from reward to motivated attention. *Eur J Pharmacol* 2005, 526:199–206
59. Kapur S, Mizrahi R, Ming L. From dopamine to salience to psychosis-linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res* 2005, 79:59–68
60. Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B, Krystal JH. The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry* 1998, 31:104–109
61. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001, 50:71–83
62. Kolodziej ME, Griiffin ML, Najavitis LM, Otto MW, Greenfield SF, Weiss RD. Anxiety disorders among patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2005, 80:251–257
63. Back S, Dansky BS, Coffey SF, Sonne S, Brady KT. Cocaine dependence with and without post-traumatic stress disorder: A comparison of substance use, trauma history and psychiatric comorbidity. *Am J Addict* 2000, 9:51–62
64. Chilcoat HD, Breslau N. Investigations of causal pathways between PTSD and drug use disorders. *Addict Behav* 1998, 23:827–840
65. Sarraon C, Verdoux HM, Schmitt L, Bourgeois M. Addiction and personality traits: Sensation seeking, anhedonia, impulsivity. *Encephale* 1999, 25:569–575
66. Stewart SH, Kusher MG. Introduction to the special issues on "Anxiety sensitivity and addictive behaviors". *Addict Behav* 2001, 26:775–785
67. Castellanos N, Conrod P. Brief interventions targeting personality risk factors for adolescent substance misuse reduce depression, panic and risk-taking behaviours. *J Mental Hlth* 2006, 15:645–658
68. Schmidt, NB, Lerew DR, Jackson RJ. The role of anxiety sensitivity in the pathogenesis of panic: Prospective evaluation of spontaneous panic attacks during acute stress. *J Abnorm Psychol* 1997, 106:355–364
69. Martens WH. Dimensions of pathological lying in individuals with antisocial personality disorder. *Am J Forens Psychiatry* 2006, 27:59–71
70. Dom G, Wilde B, Hulstijn W, van Den Brink W, Sabbe B. Behavioural aspects of impulsivity in alcoholics with and without a cluster-B personality disorder. *Alc Alc* 2006, 41:412–420
71. Rudio G, Jimenez M, Rodriguez-Jimenez R, Martinez I, Iribarren MM, Jimenez-Arriero MA et al. Varieties of impulsivity in males with alcohol dependence: the role of cluster-B personality disorder. *Alc Clin Experiment Res* 2007, 31:1826–1832
72. Cohen P, Chen H, Crawford TN et al. Personality disorders in early adolescence and the development of later substance use disorders in the general population. *Drug Alc Depend* 2007, 88:S71–S84
73. Volkow ND. The reality of comorbidity: Depression and drug abuse. *Biol Psychiatry* 2004, 56:714–717
74. Manning V, Wanigaratne S, Best D, Strathdee G, Schrover I, Gossop M. Screening for cognitive functioning in psychiatric outpatients with schizophrenia, alcohol dependence, and dual diagnosis. *Schizophr Res* 2007, 91:151–158
75. Rhee SH, Hewitt JK, Corley R, Willcutt EG, Pennington BF. Testing hypotheses regarding the causes of comorbidity: examining the underlying deficits of comorbid disorders. *J Abn Psychol* 2005, 114:346–362
76. Ghodse H. *Drugs and addictive behavior: A guide to treatment*. Cambridge, Cambridge, 2002
77. Wittchen HU, Perkonig A, Reed V. Comorbidity of mental disorders and substance use disorders. *Eur Addict Res* 1996, 2:36–47

78. Allan CA. Alcohol problems and anxiety disorders. A critical review. *Alc Alcohol* 1995, 30:145–151
79. Baving L, Olbrich H. Alcoholism and depression. *Eur Addict Res* 1996, 2:29–35
80. Driessen M, Arolt V, John U, Veltrup C, Dilling H. Psychiatric comorbidity in hospitalized alcoholics after detoxification treatment. *Eur Addict Res* 1996, 2:17–23
81. Preuss UW, Schuckit MA, Smith TL, Danko GP, Dasher AC, Hesselbrock MN. A comparison of alcohol-induced and independent depression in alcoholics with histories of suicide attempts. *J Stud Alc* 2002, 63:498–502
82. Hodgins DC, El-Guebaly N, Armstrong S, Dufour M. Implications of depression on outcome from alcohol dependence: A 3-year prospective follow-up. *Alcohol Clin Experiment Res* 1999, 23:151–157
83. Nunes EV, Deliyannides DA. Research issues in dual diagnosis. In: Solomom J, Zimberg S, Shollar E (eds) *Dual diagnosis: Evaluation, treatment, training and program development*. New York, Plenum, 1993:287–309
84. Kranzler HR, Rosenthal RN. Dual diagnosis: Alcoholism and co-morbid psychiatric disorders. *Am J Addict* 2003, 12(Suppl 1):S26–S40
85. Moggi F, Ouimette PC, Finney JW, Moos RH. Effectiveness of treatment for substance abuse and dependence for dual diagnosis patients: A model of treatment factors associated with one-year outcomes. *J Stud Alc* 1999, 60:856–866
86. Grella CE, Stein JA. Impact of program services on treatment outcomes of patients with comorbid mental and substance use disorders. *Psychiatr Serv* 2006, 57:1007–1015
87. Case N. The dual-diagnosis patient in a psychiatric day treatment program: A treatment failure. *J Subst Abuse Treatm* 1991, 8:69–73
88. Minkoff K. An integrated treatment model for dual diagnosis of psychosis and addiction. *Hosp Commun Psychiatry* 1989, 40:1031–1036
89. Kavanagh DJ, Young R, Boyce L, Clair A, Sitharthan T, Clark D et al. Substance Treatment Options in Psychosis (STOP): A new intervention for dual diagnosis. *J Mental Hlth* 1998, 7:135–143
90. Kandel Y. Treatment program for dual-diagnosis substance abusers. *Arch Psychiatry Psychother* 2007, 9:61–67
91. Oshoer FC, Kofoed LL. Treatment of patients with psychiatric and psychoactive substance abuse disorders. *Hosp Commun Psychiatry* 1989, 40:1025–1030
92. Alcohol Concern: The National Agency on Alcohol Misuse, Mental Health & Alcohol Misuse Project Briefing: Dual Diagnosis and Alcohol: 2002. Available from: http://www.alcoholconcern.org.uk/files/20030811_172403_dualdiagnosisbriefing.pdf
93. Tsuang J, Fong TW. Treatment of patients with schizophrenia and substance abuse disorders. *Curr Pharmaceut Des* 2004, 10:2249–2261
94. Moggi F, Brodbeck J, Koltzsch K, Hirsbrunner HP, Bachmann KM. One-year follow-up of dual diagnosis patients attending a 4-month integrated inpatient treatment. *Eur Addict Res* 2002, 8:30–37
95. Granholm E, Anthenelli R, Monteiro R, Sevcik J, Stoler M. Brief integrated outpatient dual-diagnosis treatment reduces psychiatric hospitalizations. *Am J Addict* 2003, 12:306–313
96. Judd PH, Thomas N, Schwartz T, Outcalt A, Hough R. A dual diagnosis demonstration project: Treatment outcomes and cost analysis. *J Psychoact Drugs* 2003, 35(Suppl 1): 181–192
97. Tiet QQ, Mausbach B. Treatments for patients with dual diagnosis: A review. *Alcohol Clin Experiment Res* 2007, 31:513–536
98. Jeffery DP, Ley A, McLaren S, Siegfied N. *Psychosocial treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse (Review)*. The Cochrane Collaboration, 2007:4 (Review)
99. Farrell M, Marshall J. Organization and delivery of treatment services for dual diagnosis. *Psychiatry* 2006, 6:34–36
100. Keys CB, Fletcher RJ, Holmes PA, Schloss PJ. Bridging the two cultures of dual diagnosis: Research and service. *Res Development Disabil* 1989, 10:277–284

Αλληλογραφία: Β. Λεωνιδάκη, Ψυχολόγος Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Βασ. Σοφίας 72, 115 28 Αθήνα
 Τηλ.: 0044 7760 3699 30
 e-mail: venetia.leonidaki@iop.kcl.ac.uk

Ερευνητική Εργασία Research Article

Μελέτη των στάσεων απέναντι στην τροφή σε τελειόφοιτες φοιτήτριες Διαιτολογίας/Διατροφής

Φ. Γονιδάκης,¹ Α. Σιγάλα,² Ε. Βάρσου,¹ Α. Λάγιου,² Γ.Ν. Παπαδημητρίου¹

¹Α' Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

²Τμήμα Επισκεπτών Υγείας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, ΑΤΕΙ Αθήνας, Αθήνα

Ψυχιατρική 2009, 20:35–43

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι στάσεις απέναντι στην τροφή σε δείγμα από τελειόφοιτες φοιτήτριες του τμήματος Διαιτολογίας και Διατροφής (ΔΔ) του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου και να συγκριθούν με αντίστοιχες τελειόφοιτες φοιτήτριες του Τμήματος Επισκεπτών Υγείας (ΕΥ) του ΤΕΙ Αθήνας. Το ερωτηματολόγιο στάσεων απέναντι στο φαγητό EAT-26, μια σειρά από 12 ανδρικές και γυναικείες φιγούρες και δύο ερωτηματολόγια για δημογραφικά, κλινικά και διατροφικά χαρακτηριστικά χορηγήθηκαν σε 44 φοιτήτριες ΔΔ και 37 φοιτήτριες ΕΥ αντίστοιχα. Η ομάδα των φοιτητριών ΔΔ είχε χαμηλότερες μέσες βαθμολογίες στο EAT-26 ($p=0,03$) και στην υποκλίμακα του στοματικού ελέγχου του ίδιου ερωτηματολογίου ($p=0,01$). Η βαθμολογία του EAT-26 στην ομάδα των φοιτητριών ΔΔ συσχετίστηκε θετικά με το μέγεθος της φιγούρας εαυτού (Kendall's tau- $b=0,2$ $p=0,04$) και τη δυσαρέσκεια από το σώμα (Kendall's tau- $b=0,3$ $p=0,01$). Η ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η αποφυγή του βραδινού γεύματος (OR=0,7, $p=0,03$), η επιλογή ως ιδανικής λεπτότερης γυναικείας φιγούρας (OR=2,1, $p=0,003$) και περισσότερο ογκώδους φιγούρας εαυτού (OR=0,5, $p=0,001$) ήταν οι τρεις παράγοντες που προέβλεπαν καλύτερα ποια φοιτήτρια συνολικά και από τις δύο ομάδες, βρισκόταν σε κίνδυνο για την εμφάνιση διαταραχής πρόσληψης τροφής (EAT \geq 20). Οι τελειόφοιτες φοιτήτριες ΔΔ παρουσιάζουν λιγότερο διαταραγμένες στάσεις απέναντι στο φαγητό συγκριτικά με τις τελειόφοιτες φοιτήτριες της συγκριτικής ομάδας.

Λέξεις ευρετηρίου: Διαταραχές πρόσληψης τροφής, διαιτολογία, φοιτήτριες, εικόνα σώματος.

Εισαγωγή

Αν και η ψυχογενής ανορεξία και βουλιμία είναι σχετικά σπάνιες ψυχικές διαταραχές,^{1,2} η συχνότητά τους είναι σημαντικά μεγαλύτερη στον πληθυσμό των εφήβων και νέων ενήλικων κοριτσιών.^{2,3} Οι Lucas et al⁴ ανέφεραν ότι περίπου 40% των νέων περιπτώσεων ψυχογενούς ανορεξίας εμφανίζεται μεταξύ του 15ου και του 19ου έτους της ηλικίας. Σύμφωνα με το παραπάνω εύρημα, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών θα εμφανίσει για πρώτη φορά συμπτώματα διαταραχής πρόσληψης τροφής κατά την διάρκεια των σπουδών στην τριτοβάθμια εκπαίδευση.⁵ Σε τρεις πρόσφατες μελέτες που ερεύνησαν τον επιπολασμό των διαταραχών πρόσληψης τροφής σε φοιτητές πανεπιστημίου βρέθηκε ότι 1–2,2% των φοιτητών έπασχαν από κάποια διαταραχή πρόσληψης τροφής.^{6–8} Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και από προγενέστερες μελέτες.^{9,10}

Όπως είναι αναμενόμενο, μεταξύ των φοιτητών, το ποσοστό των γυναικών που αναφέρουν διαταραγμένες στάσεις απέναντι στο φαγητό είναι σημαντικά υψηλότερο από το αντίστοιχο ποσοστό των ανδρών. Οι Prouty et al¹¹ και Makino et al¹² ανέφεραν αντίστοιχα ότι 17% και 5,1% των φοιτητριών είχαν διαταραγμένες στάσεις απέναντι στην τροφή, ενώ οι Tamim et al¹³ ανέφεραν ότι 6,1% των φοιτητριών εφαρμόζαν επικίνδυνες πρακτικές για τον έλεγχο του σωματικού βάρους. Από το σύνολο των σχολών της τριτοβάθμιας εκπαίδευσης το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει επικεντρωθεί περισσότερο σε αυτές που σχετίζονται με τις επιστήμες της υγείας.¹⁴ Οι Szweda & Thorne¹⁵ ανέφεραν ότι 20% των υποψηφίων κοριτσιών για τη νοσηλευτική σχολή και 19% των πρωτοετών φοιτητριών της ιατρικής είχαν διαταραγμένες διατροφικές συνήθειες. Επιπλέον οι Babar et al¹⁶ βρήκαν ότι 21,7% των φοιτητριών της ιατρικής και της νοσηλευτικής είχαν ανορεκτική συμπεριφορά.

Η δίαιτα ή η επιθυμία για μείωση του βάρους είναι ιδιαίτερα συχνή σε φοιτήτριες πανεπιστημίου, παρόλο που μόνο ένα μικρό μέρος από αυτές είναι υπέρβαρες (8–11%) ή παχύσαρκες (0,8–1%).^{17–19} Περίπου μισές (44–47,9%) από τις φοιτήτριες δηλώνουν ότι έχουν την επιθυμία ή προσπαθούν να χάσουν βάρος^{18,19} και περίπου 14% ότι κάνουν συστηματική δίαιτα.¹⁹ Είναι ενδιαφέρον ότι η δίαιτα και ιδιαίτερα η αποφυγή κατανάλωσης τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη αυτοεκτίμηση και υψηλές βαθμολογίες του ερωτηματολογίου στάσεων απέναντι στην διατροφή Eating Attitudes Test (EAT-26).²⁰

Παρόλο που η σχέση μεταξύ της δίαιτας και των διαταραχών πρόσληψης τροφής έχει μελετηθεί εκτεταμένα,^{21,22} η επίπτωση των διαταραχών πρόσληψης τροφής στους επαγγελματίες που ασχολούνται με τη δίαιτα και τη διατροφή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Οι Kinzl et al²³ μελέτησαν την «ψυχογενή ορθορεξία» σε μικρό αριθμό διαιτολόγων. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι: η «ψυχογενής ορθορεξία» είναι πολύ συχνή στους διαιτολόγους, καθώς πολλές γυναίκες επιλέγουν να σπουδάσουν διαιτολογία στα πλαίσια της προσπάθειάς τους να αντιμετωπίσουν μια προϋπάρχουσα διαταραχή πρόσληψης τροφής.²³ Να σημειωθεί ότι ο όρος «ορθορεξία» αναφέρεται στην εμμονοληπτική προσήλωση του ατόμου στην «υγιεινή» διατροφή, που το οδηγεί σε αυστηρή επιλογή, παρασκευή και κατανάλωση συγκεκριμένων μόνο τροφών που θεωρούνται από αυτό «υγιεινές».²³ Σε πρόσφατη μελέτη οι Gonidakis et al²⁴ βρήκαν ότι οι πρωτοετείς φοιτήτριες διαιτολογίας και διατροφής (ΔΔ) είχαν εντονότερα διαταραγμένες στάσεις απέναντι στο φαγητό και ειδικότερα μεγαλύτερη τάση για περιορισμό της διατροφής (δίαιτα) σε σύγκριση με πρωτοετείς σπουδάστριες της Σχολής Επισκεπτών Υγείας (ΕΥ). Η ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης για την ομάδα των φοιτητριών ΔΔ έδειξε ότι οι φοιτήτριες ΔΔ που απέφευγαν το βραδινό, επέλεγαν λεπτότερες ως ιδανικές γυναικείες φιγούρες και περισσότερο ογκώδεις φιγούρες ως αντιπροσωπευτικές του σώματός τους, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση διαταραχής πρόσληψης τροφής (βαθμολογία EAT-26 \geq 20).

Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι στάσεις απέναντι στο φαγητό σε τελιόφοιτες φοιτήτριες ΔΔ καθώς και οι πιθανοί παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν την πιθανότητα για διαταραγμένες στάσεις απέναντι στο φαγητό και κατά προέκταση για διαταραχή πρόσληψης τροφής σε φοιτήτριες της τριτοβάθμιας εκπαίδευσης. Η αρχική ερευνητική υπόθεση ήταν ότι παρόλο που η Διαιτολογία φαίνεται να επιλέγεται από φοιτήτριες που έχουν περισσότερο διαταραγμένες στάσεις απέναντι στο φαγητό,²⁴ η φοίτηση στη σχολή και η ενημέρωση που παρέχεται για τις διατροφικές ανάγκες του ανθρώπινου σώματος μπορεί να λειτουργεί ψυχοεκπαιδευτικά και να ομαλοποιεί τις στάσεις αυτές σε σημαντικό βαθμό. Για τον παραπάνω λόγο ως ομάδα σύγκρισης επιλέχθηκαν φοιτήτριες από το τμήμα Επισκεπτών Υγείας του ΤΕΙ της Αθήνας καθώς στις σπουδές τους περιλαμβάνεται και εκπαίδευση σε θέματα διατροφής και διαιτολογίας. Σύμφωνα με την ερευνητική υπόθεση οι δύο ομάδες τελιόφοιτων φοιτητριών δεν θα πρέπει να παρουσιά-

ζουν σημαντικές διαφορές στις στάσεις τους απέναντι στο φαγητό.

Υλικό-Μέθοδος

Σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε το πρώτο τρίμηνο του ακαδημαϊκού έτους, για 2 συνεχόμενα έτη. Προσεγγίστηκαν 65 φοιτήτριες του 4ου έτους του τμήματος Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, καθώς και 60 τελειόφοιτες φοιτήτριες του Τμήματος Επισκεπτών Υγείας του ΤΕΙ Αθήνας που παρακολουθούσαν τις παραδόσεις των μαθημάτων. Σε κάθε φοιτήτρια που συμμετείχε στη μελέτη χορηγήθηκε το ερωτηματολόγιο στάσεων απέναντι στην διατροφή Eating Attitude Test (EAT-26), μια ομάδα από 12 γυναικείες και ανδρικές φιγούρες προσοδευτικά αυξανόμενου βάρους και δύο ερωτηματολόγια για τη συλλογή δημογραφικών, κλινικών και διατροφικών πληροφοριών. Τέλος, ένα μέλος της ερευνητικής ομάδας (ΑΣ) μέτρησε σε παρακείμενη αίθουσα το βάρος και το ύψος της κάθε φοιτήτριας ώστε να υπολογιστεί αντίστοιχα ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).

Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από τα αρμόδια επιστημονικά και διοικητικά όργανα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και του τμήματος Επισκεπτών Υγείας του ΤΕΙ Αθηνών. Κάθε φοιτήτρια που συμμετείχε στην έρευνα ενημερώθηκε για το περιεχόμενό της και έδωσε γραπτά τη συγκατάθεσή της για τη συμμετοχή της. Τα κριτήρια επιλογής των φοιτητριών ήταν: ηλικία όχι μεγαλύτερη των 25 ετών και επαρκής γνώση της ελληνικής γλώσσας (ανάγνωση και γραφή), απουσία αναπηρίας, χρόνιας σωματικής πάθησης (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης) και διαγνωσμένης ψυχικής διαταραχής υπό θεραπευτική αγωγή.

Ερωτηματολόγια

Ερωτηματολόγιο για τη συλλογή δεδομένων που αφορούσαν την ηλικία, το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο της γονεϊκής οικογένειας, την οικογενειακή κατάσταση της φοιτήτριας και τον τύπο της διαμονής της. Το ερωτηματολόγιο περιείχε επίσης ερωτήσεις που αφορούσαν διαιτητικές πρακτικές τον τελευταίο μήνα καθώς και το ελάχιστο, το μέγιστο και το θεωρούμενο ως ιδανικό σωματικό βάρος μετά την ηλικία των 17 ετών. Το επάγγελμα του πατρός χρησιμοποιήθηκε ως ένδειξη της κοινωνικό-οικονομικής κατάστασης της φοιτήτριας. Οι φοιτήτριες ομαδοποιήθηκαν αντίστοιχα σε τρεις κατηγορίες: χαμηλό επίπεδο (αγρότες, χειρώνακτες και εργάτες), μέσο επίπεδο (τεχνίτες, μέσοι υπάλληλοι, ελεύθεροι επαγγελματίες με χαμηλό εισόδημα, ιδιο-

κτήτες μικρών ή μεσαίου μεγέθους καταστημάτων) και ανώτερο επίπεδο (επιστήμονες, επιχειρηματίες και υψηλόβαθμα στελέχη επιχειρήσεων).²⁵

Ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση της συχνότητας των γευμάτων. Οι φοιτήτριες ερωτήθηκαν πόσο συχνά πήραν πρωινό, δεκατιανό, μεσημεριανό και βραδινό τον τελευταίο μήνα. Κάθε ερώτηση είχε 5 πιθανές απαντήσεις σε κλίμακα τύπου Likert (κάθε ημέρα, 5 φορές/εβδομάδα, 3 φορές/εβδομάδα, 1 φορά/εβδομάδα και ουδέποτε). Η βαθμολογία για κάθε ερώτηση κυμαινόταν από 1 (κάθε ημέρα) σε 5 (ουδέποτε). Η μεγαλύτερη βαθμολογία αντιστοιχούσε συνεπώς σε συχνότερη παράλειψη γευμάτων.

*Το ερωτηματολόγιο στάσεων διατροφής Eating Attitudes Test (EAT-26).*²⁶ Το EAT-26 αποτελείται από 26 ερωτήσεις με 5 πιθανές απαντήσεις σε κλίμακα τύπου Likert. Η βαθμολογία κάθε ερώτησης κυμαίνεται από 0-3, με συνέπεια η τελική βαθμολογία του ερωτηματολογίου να κυμαίνεται από 0-78. Η αξιολόγηση της εγκυρότητας του ερωτηματολογίου στα ελληνικά έχει γίνει από τον Σίμο.²⁷ Το EAT-26 αποτελείται από τρεις υποκλίμακες: Δίαιτα, Βουλιμία και Στοματικός Έλεγχος. Στην ελληνική έκδοση του ερωτηματολογίου βαθμολογία ίση ή μεγαλύτερη από 20 θεωρείται ότι είναι δηλωτική υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση διαταραχής πρόσληψης τροφής. Παρόλο που το ερωτηματολόγιο EAT-26 δεν είναι διαγνωστικό εργαλείο για τις διαταραχές πρόσληψης τροφής, έχει βρεθεί ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό για την ανίχνευση πιθανών περιπτώσεων διαταραχής πρόσληψης τροφής.²⁸

Χορηγήθηκε επίσης μια σειρά από 12 ανδρικές και γυναικείες φιγούρες και ζητήθηκε από τις φοιτήτριες να σημειώσουν ποια θεωρούσαν την ιδανική ανδρική και γυναικεία σιλουέτα, καθώς και ποια γυναικεία φιγούρα αντιπροσωπεύει καλύτερα το δικό τους σώμα κατά τη στιγμή της εξέτασης.²⁹ Οι φιγούρες παρουσιάστηκαν και βαθμολογήθηκαν σε ιεραρχική σειρά ξεκινώντας από την περισσότερο ισχνή (βαθμός 1) και τελειώνοντας με την περισσότερο ογκώδη (βαθμός 12). Η διαφορά μεταξύ της ιδανικής γυναικείας φιγούρας και της φιγούρας εαυτού εκφραζόμενη ως απόλυτος αριθμός, χρησιμοποιήθηκε ως ένδειξη της δυσαρέσκειας του ατόμου για το σώμα του.

Στατιστικές δοκιμασίες

Οι στατιστικές δοκιμασίες Students' t-test και χ^2 χρησιμοποιήθηκαν για την σύγκριση ποσοτικών και ποιοτικών παραμέτρων αντίστοιχα. Η δοκιμασία συσχέτισης Kendall's tau-b χρησιμοποιήθηκε για την ανεύρεση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της βαθμολογίας του

EAT-26 και ποσοτικών και κατηγορικών μεταβλητών. Τέλος, η ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να διερευνήσει πιθανούς παράγοντες που προέβλεπαν την υψηλή βαθμολογία του EAT-26 ($EAT26 \geq 20$) στο σύνολο του δείγματος της μελέτης. Για την ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης R2 Nagelkerke για να υπολογιστεί το ποσοστό της μεταβλητότητας της εξαρτημένης μεταβλητής που ερμηνεύεται από τις ανεξάρτητες μεταβλητές του μοντέλου που παρήγαγε η ανάλυση καθώς και η δοκιμασία Hosmer-Lemeshow για να διερευνηθεί αν το μοντέλο που παρήγαγε η λογαριθμική παλινδρόμηση διαθέτει καλή εφαρμογή.

Αποτελέσματα

Από τις 65 φοιτήτριες ΔΔ που προσεγγίστηκαν μετά τη λήξη των παραδόσεων μία εξαιρέθηκε από τη μελέτη γιατί λάμβανε αγωγή με αντικαταθλιπτικά, 1 γιατί έπασχε από νεανικό σακχαρώδη διαβήτη, 9 γιατί ήταν μεγαλύτερες από 25 έτη και 11 γιατί αρνήθηκαν να συμμετάσχουν. Συνολικά 44 φοιτήτριες ΔΔ περιελήφθησαν στη μελέτη. Αντίστοιχα από τις 60 φοιτήτριες ΕΥ που προσεγγίστηκαν, 14 εξαιρέθηκαν γιατί ήταν μεγαλύτερες από 25 έτη και 9 γιατί αρνήθηκαν να συμμετάσχουν. Συνολικά 37 φοιτήτριες περιελήφθησαν στη μελέτη.

Σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων φοιτητριών

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Οι φοιτήτριες ΔΔ προέρχονταν σε μεγαλύτερο ποσοστό από οικογένειες με υψηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο σε σύγκριση με τις φοιτήτριες ΕΥ ($p=0,009$) (πίνακας 1). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά στην ηλικία (πίνακας 2), την οικογενειακή κατάσταση (όλες οι φοιτήτριες ήταν άγαμες) και τον τύπο της διαμονής (πίνακας 1).

Δείκτης Μάζας Σώματος και Δίαιτα

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά στις απαντήσεις τους που αφορούσαν τον μέγιστο και ελάχιστο ΔΜΣ μετά την ηλικία των 17 ετών, τον θεωρούμενο ως ιδανικό και τον πραγματικό ΔΜΣ κατά την διάρκεια της εξέτασης (πίνακας 2). Επίσης οι δύο ομάδες δεν διέφεραν στο ποσοστό των φοιτητριών που απάντησαν ότι έκαναν δίαιτα το τελευταίο βήμη, καθώς και στο ποσοστό των φοιτητριών που θεωρούσαν τον εαυτό τους υπέρβαρο (πίνακας 1). Είναι ενδιαφέρον ότι ενώ και στις δύο ομάδες ο μέσος όρος του ΔΜΣ ήταν μεταξύ 22 και 23, δηλαδή εντός των φυσιολογικών ορίων, σχεδόν οι μισές από τις φοιτήτριες και των δύο ομά-

δων απάντησαν πως θεωρούσαν ότι κατά τη στιγμή της εξέτασης ήταν υπέρβαρες (πίνακας 1).

Συχνότητα γευμάτων

Λόγω του μικρού αριθμού των απαντήσεων στις επιλογές «μια φορά την εβδομάδα» και «ουδέποτε», οι απαντήσεις κωδικοποιήθηκαν εκ νέου σε «πάντα», «3 έως 5 φορές την εβδομάδα» και «λιγότερο από 3 φορές την εβδομάδα». Οι δύο ομάδες διέφεραν στο ότι περισσότερες φοιτήτριες ΔΔ ανέφεραν ότι έπαιρναν πρωινό ($p=0,005$) ή/και βραδινό ($p=0,01$) σε τακτικότερη βάση μέσα στην εβδομάδα από τις φοιτήτριες ΕΥ (πίνακας 3). Είναι αξιοσημείωτο ότι περισσότερες από τις μισές φοιτήτριες ΕΥ ανέφεραν ότι τρώνε πρωινό (56,8%) ή/και βραδινό (54,1%) λιγότερο από 3 φορές την εβδομάδα (πίνακας 3).

Στάσεις απέναντι στην τροφή και φιγούρες σώματος

Οι φοιτήτριες ΔΔ είχαν χαμηλότερους μέσους όρους βαθμολογίας τόσο στη συνολική κλίμακα EAT-26 ($p=0,03$) όσο και στην υποκλίμακα του στοματικού ελέγχου ($p=0,006$) (πίνακας 4). Παρά τις παραπάνω διαφορές το ποσοστό των φοιτητριών που είχαν υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση Διαταραχής Πρόσληψης Τροφής ($EAT26 \geq 20$) δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (ΔΔ: 5(11,4%) έναντι ΕΥ: 6 (16,2%), $\chi^2=0,4$, $p=0,5$). Το παραπάνω εύρημα είναι ενδεικτικό ότι αν και οι φοιτήτριες ΕΥ έχουν συνολικά περισσότερο διαταραγμένες στάσεις απέναντι στην τροφή, το ποσοστό των φοιτητριών που είναι σε κίνδυνο για διαταραχή πρόσληψης τροφής ($EAT26 \geq 20$) δεν είναι μεγαλύτερο από αυτό των φοιτητριών ΔΔ. Οι υπόλοιπες μετρήσεις δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 4).

Ειδικότερα για τις φοιτήτριες ΔΔ, η δοκιμασία συσχέτισης Kendall's tau-b για ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές έδειξε ότι η βαθμολογία του EAT-26 συσχετιζόταν θετικά με το μέγεθος της φιγούρας εαυτού (Kendall's tau-b=0,2 $p=0,04$) και τη δυσαρέσκεια από το σώμα (Kendall's tau-b=0,3, $p=0,01$).

Παράγοντες που σχετίζονται με διαταραγμένες στάσεις απέναντι στην τροφή

Η ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η αποφυγή κατανάλωσης βραδινού ($p=0,03$), η επιλογή περισσότερο λεπτής ως ιδανικής γυναικείας φιγούρας ($p=0,003$) και η αξιολόγηση ως πιο ογκώδους της τρέχουσας φιγούρας εαυτού ($p=0,001$) σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διαταραχής πρόσληψης τροφής ($EAT26 \geq 20$). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές

Πίνακας 1. Σύγκριση μεταξύ των φοιτητριών Διαιτολογίας/Διατροφής (ΔΔ) και Επισκεπτών Υγείας (ΕΥ). Δημογραφικά χαρακτηριστικά και διαίτα. Ποιοτικές μεταβλητές.

Παράγοντας		ΔΔ N=44		ΕΥ N=37		χ ²		
		N	(%)	N	(%)	χ ²	BE	p
Κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο	Χαμηλό	5	11,4	8	21,6	9,4	2	0,009
	Μέσο	21	47,7	25	67,6			
	Ψηλό	18	40,9	4	10,8			
Διαμονή	Οικογένεια	16	36,4	16	43,2	0,4	1	0,7
	Μόνη/συγκάτοικος	28	63,6	21	56,8			
Δίαιτα	Ναι	7	15,9	6	16,2	0,01	1	0,9
	Όχι	37	84,1	31	83,8			
Αξιολόγηση ότι είναι υπέρβαρη	Θετική απάντηση	20	45,5	20	54,1	6,1	1	0,7
	Αρνητική απάντηση	24	56,4	17	45,9			

N=αριθμός φοιτητριών, BE=βαθμοί ελευθερίας, p=επίπεδο σημαντικότητας

Πίνακας 2. Σύγκριση μεταξύ των φοιτητριών Διαιτολογίας/Διατροφής (ΔΔ) και Επισκεπτών Υγείας (ΕΥ). Δημογραφικά χαρακτηριστικά και Δείκτης Μάζας Σώματος. Ποσοτικές μεταβλητές.

Μεταβλητή	ΔΔ N=44		ΕΥ N=37		t-test		
	ΜΟ	ΣΑ	ΜΟ	ΣΑ	t	BE	p
Ηλικία	21,3	1,4	21,8	1,9	1,5	79	0,09
ΔΜΣ (μέτρηση)	22,3	4,2	22,7	4	0,4	79	0,7
Ελάχιστος ΔΜΣ	20,1	2,9	20,1	3,3	0,08	79	0,9
Μέγιστος ΔΜΣ	23,7	4,5	23,9	4,9	0,2	79	0,9
Ιδανικός ΔΜΣ	20,5	1,8	20,6	2	0,1	79	0,9

N=αριθμός φοιτητριών, ΜΟ=μέσος όρος, ΣΑ=σταθερή απόκλιση, BE=βαθμοί ελευθερίας, p=επίπεδο σημαντικότητας

που εισήχθησαν στην ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης ήταν οι τρεις υποκλίμακες του EAT-26, οι τρεις βαθμολογίες από τις ανθρώπινες φιγούρες, οι βαθμολογίες του ερωτηματολογίου που αφορούσε τη συχνότητα των γευμάτων, η ηλικία και τέλος το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο ως κατηγορική μεταβλητή. Ο δείκτης R² Nagelkerke υπολογίστηκε στο 0,224, συνεπώς οι τρεις παράγοντες που ανέδειξε η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης μπορούν να ερμηνεύσουν το 22,4% της διακύμανσης της βαθμολογίας του EAT-26. Επίσης η δοκιμασία Hosmer-Lemeshow δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,7) γεγονός που αποδεικνύει ότι το μοντέλο που παρήγαγε η ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης διαθέτει καλή εφαρμογή (πίνακας 5).

Συζήτηση

Συνολικά το 81,5% (44 από τις 55) των φοιτητριών ΔΔ και το 80,5% (37 από τις 46) των φοιτητριών ΕΥ που προσεγγίστηκαν και πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη δέχτηκαν να συμμετάσχουν. Η κυριότερη αντίρρηση που εξέφρασαν οι φοιτήτριες που αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους ήταν ότι δεν ήθελαν να ζυγιστούν μπροστά στους ερευνητές. Αν και είναι άγνωστες οι διατροφικές στάσεις αυτών των φοιτητριών, η εντύπωση των ερευνητών ήταν ότι οι σωματικές τους αναλογίες δεν απέκλιναν σημαντικά από το σύνολο των φοιτητριών που συμμετείχαν στη μελέτη. Δεν ήταν δηλαδή στο σύνολό τους παχύσαρκες ή απισχνασμένες.

Πίνακας 3. Σύγκριση των φοιτητριών Διαιτολογίας/Διατροφής (ΔΔ) και Επισκεπτών Υγείας (ΕΥ). Συχνότητα γευμάτων.

Μεταβλητές		ΔΔ N=44		ΕΥ N=37		Στατιστική επεξεργασία		
		N	%	N	%	χ^2	BE	p
Πρωινό	Κάθε ημέρα	29	65,9	12	32,4	10,5	2	0,005
	5-3 φορές/εβδομάδα	5	11,4	4	10,8			
	<3 φορές/εβδομάδα	10	22,7	21	56,8			
Δεκατιανό	Κάθε ημέρα	24	54,5	16	43,2	2,4	2	0,3
	5-3 φορές/εβδομάδα	7	15,9	4	10,8			
	<3 φορές/εβδομάδα	13	29,5	17	45,9			
Μεσημεριανό	Κάθε ημέρα	32	72,7	30	81,1	0,8	2	0,7
	5-3 φορές/εβδομάδα	9	20,5	5	13,5			
	<3 φορές/εβδομάδα	3	6,8	2	5,4			
Βραδινό	Κάθε ημέρα	26	59,1	12	32,4	8,6	2	0,01
	5-3 φορές/εβδομάδα	8	18,2	5	13,5			
	<3 φορές/εβδομάδα	10	22,7	20	54,1			

N=αριθμός φοιτητριών, ΜΟ=μέσος όρος, ΣΑ=σταθερή απόκλιση, ΒΕ=βαθμοί ελευθερίας, Ρ=επίπεδο σημαντικότητας

Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί κατά πόσο οι τελειόφοιτες φοιτήτριες που σπουδάζουν Διαιτολογία και Διατροφή έχουν παρόμοιες στάσεις απέναντι στην τροφή και στο σώμα τους σε σχέση με τις φοιτήτριες της ομάδας σύγκρισης. Η υπόθεσή μας όχι μόνο επιβεβαιώθηκε, αλλά σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης οι φοιτήτριες ΔΔ είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες τόσο στο EAT-26 συνολικά όσο και στην υποκλίμακα του στοματικού ελέγχου. Επιπλέον οι φοιτήτριες ΔΔ ήταν περισσότερο συνεπείς στην λήψη πρωινού και βραδινού σε σχέση με τις φοιτήτριες της ομάδας σύγκρισης. Τα παραπάνω αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα προηγούμενης μελέτης μας που αφορούσε τις πρωτοετείς φοιτήτριες των ίδιων σχολών.²⁴ Να σημειωθεί ότι δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο ποσοστό των φοιτητριών που ήταν σε κίνδυνο για διαταραχή πρόσληψης τροφής (EAT26 \geq 20). Το παραπάνω εύρημα υποδηλώνει ότι αν και οι τελειόφοιτες φοιτήτριες ΔΔ συνολικά έχουν λιγότερο διαταραγμένες στάσεις απέναντι στην τροφή σε σύγκριση με τις φοιτήτριες ΕΥ, υπάρχει ένα ποσοστό από αυτές που βρίσκεται σε κίνδυνο για διαταραχή πρόσληψης τροφής το οποίο δεν διαφέρει από αυτό της ομάδας ΕΥ. Στις φοιτήτριες ΔΔ το ποσοστό των φοιτητριών που βρίσκονταν σε κίνδυνο για διαταραχή

πρόσληψης τροφής ήταν 11,4% ενώ στις φοιτήτριες ΕΥ 16,2%. Τα ποσοστά αυτά είναι παρόμοια με ευρήματα που αναφέρονται στην διεθνή βιβλιογραφία από μελέτες που έγιναν σε φοιτήτριες πανεπιστημίου^{11,12,17} καθώς και με το ποσοστό που αναφέρεται στην μελέτη των Gonidakis et al²⁴ για την ομάδα των πρωτοετών φοιτητριών ΕΥ. Είναι ενδιαφέρον ότι στην μελέτη των Gonidakis et al²⁴ το αντίστοιχο ποσοστό πρωτοετών φοιτητριών ΔΔ που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για διαταραχή πρόσληψης τροφής ήταν σχεδόν τρεις φορές μεγαλύτερο από αυτό που προέκυψε στην παρούσα μελέτη.

Ο δεύτερος στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθούν παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση διαταραγμένων στάσεων απέναντι στο φαγητό σε φοιτήτριες της τριτοβάθμιας εκπαίδευσης. Η ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η αποφυγή του βραδινού γεύματος και η δυσαρέσκεια από το σώμα, όπως εκφράζεται από την επιλογή περισσότερο ισχνής ως ιδανικής γυναικείας φιγούρας και περισσότερο ογκώδους της φιγούρας εαυτού, ήταν οι παράγοντες αυτοί που σχετίστηκαν με την εμφάνιση διαταραγμένων στάσεων απέναντι στο φαγητό (EAT26 \geq 20). Οι ίδιοι ακριβώς παράγοντες βρέθηκαν ότι σχετίζονταν με ψηλές βαθμολογίες του EAT-26 (EAT26 \geq 20) και στη μελέτη των Gonidakis et al²⁴ για τις πρωτοετείς φοιτή-

Πίνακας 4. Σύγκριση των φοιτητριών Διαιτολογίας/Διατροφής (ΔΔ) και Επισκεπτών Υγείας (ΕΥ). Στάσεις απέναντι στο φαγητό και φιγούρες σώματος.

Μεταβλητές	ΔΔ N=44		ΕΥ N=37		Στατιστική επεξεργασία		
	ΜΟ	ΣΑ	ΜΟ	ΣΑ	t	ΒΕ	P
EAT-26 συνολικό	8,1	7,1	12,4	9,7	2,3	79	0,03
EAT-26 Δίαιτα	4,9	4,7	6,5	6,4	1,3	79	0,2
EAT-26 Βουλιμία	1,3	2,1	2,4	3,5	1,6	79	0,1
EAT-26 Στοματικός έλεγχος	1,9	2,1	3,6	3,2	2,9	79	0,01
Ιδανική γυναικεία φιγούρα	5,8	0,6	5,6	0,9	1,3	79	0,2
Ιδανική ανδρική φιγούρα	6,3	0,7	6,2	0,8	0,5	79	0,6
Φιγούρα εαυτού	6,6	1,6	6,4	1,5	0,6	79	0,5
Δυσσάρεσκεια από το σώμα	1,2	1,1	1,3	1,3	0,4	79	0,7

N=αριθμός φοιτητριών, ΜΟ=μέσος όρος, ΣΑ=σταθερή απόκλιση, ΒΕ=βαθμοί ελευθερίας, P=επίπεδο σημαντικότητας

Πίνακας 5. Παράγοντες που σχετίζονται με υψηλή βαθμολογία στο EAT-26 (≥ 20). Ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης.

Παράγοντες	β	ΣΣ	P	OR
Συχνότητα βραδινού	-0,5	0,2	0,03	0,7
Ιδανική γυναικεία φιγούρα	0,7	0,3	0,003	2,1
Φιγούρα εαυτού	-0,6	0,2	0,001	0,5

β =Συντελεστής Λογαριθμικής Παλινδρόμησης, ΣΣ=Σταθερό Σφάλμα P=σημαντικότητα, OR=Σχετικός λόγος

τριες ΔΔ. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν επίσης αναφορές ότι η διαταραχή στην εικόνα του σώματος³⁰ και οι μη σταθερές διατροφικές συνήθειες σχετίζονται με ψηλές βαθμολογίες στο EAT-26 σε φοιτήτριες πανεπιστημίου.¹² Η μείωση του αριθμού των ημερήσιων γευμάτων φαίνεται να είναι μια από τις προσφιλείς μεθόδους απώλειας βάρους σε γυναίκες που κάνουν δίαιτα.¹⁹ Είναι ενδιαφέρον ότι δεν βρέθηκε διαφορά στην επιλογή της ιδανικής ανδρικής φιγούρας, εύρημα που συντονίζεται με την κλινική παρατήρηση ότι σε κορίτσια με διαταραγμένες στάσεις απέναντι στην τροφή η υπερβολική ενασχόληση με την εικόνα σώματος εστιάζεται κυρίως στο δικό τους σώμα και όχι σε αυτό των άρρενων συντρόφων τους.

Οι δύο κύριοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός του δείγματος των φοιτητριών και η μη χρήση κάποιου συγκεκριμένου εργαλείου διάγνωσης για τις διαταραχές πρόσληψης τροφής. Το μικρό μέγεθος του δείγματος οφείλεται στο μικρό αριθμό των φοιτητριών που παρακολουθούν τις πα-

ραδόσεις των μαθημάτων καθώς και στην αδυναμία της ερευνητικής ομάδας να επεκτείνει το χρονικό διάστημα της παρατήρησης πέραν των δύο ακαδημαϊκών ετών. Οι διαταραγμένες στάσεις απέναντι στο φαγητό, όπως μετρώνται με το EAT-26, είναι πολύ περισσότερο συχνές σε πληθυσμούς φοιτητριών της τριτοβάθμιας εκπαίδευσης σε σύγκριση με τις διαταραχές πρόσληψης τροφής.^{7,8,31} Το μικρό μέγεθος του δείγματος της παρούσας μελέτης σε συνδυασμό με τη μικρή επίπτωση των διαταραχών πρόσληψης τροφής, δεν επέτρεψε τη χρήση κάποιου διαγνωστικού εργαλείου για τις διαταραχές πρόσληψης τροφής.

Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης στις τελειόφοιτες φοιτήτριες ΔΔ με την προγενέστερη μελέτη των Gonidakis et al²⁴ στις πρωτοετείς φοιτήτριες ΕΥ θέτει ένα ενδιαφέρον ερώτημα. Τα νέα κορίτσια που επιλέγουν να σπουδάσουν Διαιτολογία έχουν περισσότερο διαταραγμένες στάσεις απέναντι στην τροφή; Και αν ναι, τα τέσσερα έτη φοίτησης με την ενημέρωση και εκπαίδευση που παρέχουν σε

θέματα διατροφής μπορεί να έχουν κάποιο θετικό ρόλο στην ομαλοποίηση των διαταραγμένων αυτών στάσεων απέναντι στο φαγητό λειτουργώντας ως μια άτυπη ψυχοεκπαιδευτικού τύπου παρέμβαση; Η πραγματοποίηση στο μέλλον μιας μελέτης με μεγαλύτερο δείγμα που θα εξέταζε τις ίδιες φοιτήτριες στο πρώτο και τελευταίο έτος της σχολής τους, θα μπορούσε

πιθανώς να απαντήσει στο παραπάνω ερώτημα που είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν αναλογιστεί κανείς το αντικείμενο εργασίας του επαγγελματία διαιτολόγου/ διατροφολόγου και τη συνάφειά του με τις διαταραχές πρόσληψης τροφής στην αντιμετώπιση των οποίων καλείται πολλές φορές να συνδράμει με τις επιστημονικές του γνώσεις.

A study of eating attitudes in Nutrition and Dietetics senior students

F. Gonidakis,¹ A. Sigala,² E. Varsou,¹ A. Lagiou,² G.N. Papadimitriou¹

¹A^{*} Psychiatric Department, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

²Health Visitor's Department, Health Care Profession School Technological Institute of Athens

Psychiatriki 2009, 20:35–43

The aim of the study was to investigate eating attitudes and related factors in a sample of senior female students of Harokopeion University, Nutrition and Dietetics Department (ND). The group of ND students was compared to a relative sample of female senior students of Technological Institute of Athens, Health Visitor's School (HV). Sixty five ND and 60 HV female senior students were approached after lectures. From the 55 ND and the 46 HV students that were eligible to be included in the study, 44 ND and 37 HV students agreed to participate. Ten ND and 14 HV students were excluded because they were either older than 25 years or suffering from a chronic physical or mental disorder. Eleven ND and 9 HV students refused to participate mainly because they did not want to be weighted by the researchers. Eating Attitudes Test (EAT-26), and two questionnaires for demographic, clinical and nutritional data were administered to all participants. Also each student was asked to pinpoint on a set of 12 male and female figures the figure that was more likely to represent their own body as well as their ideal female and male body. The ND group scored lower in the mean EAT-26 total score ($p=0.03$) and oral control subscale ($p=0.01$) than the HV group. EAT-26 score in the ND group correlated positively with self figure (Kendall's tau-b=0.2, $p=0.04$) and body dissatisfaction (Kendall's tau-b=0.3, $p=0.01$). The difference between the ideal female figure and the self figure was used as an indication of body dissatisfaction. Logistic regression analysis showed that avoidance of dinner (OR= 0.7, sig=0.03), choosing leaner ideal women figure (OR= 2.1, sig=0.03) and larger self image (OR=0.5, sig=0.001) were the three factors that could predict high EAT-26 total scores (EAT-26 ≥ 20) in the group of senior female students from both university departments. In conclusion, Nutrition and Dietetics senior female students showed less disordered eating attitudes than senior female Health Visitor's students. Furthermore, the estimation of the ideal female body figure as compared to the perception of the participant's own body figure was significantly related to disordered eating attitudes in the total sample of female university students

Key words: Eating disorders, dietetics, university students, body image.

Βιβλιογραφία

1. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F et al. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63:305–312
2. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord* 2003, 34:383–396
3. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES et al. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry* 2007, 164:1259–1265
4. Lucas AR, Beard CM, O'Fallon WM et al. 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn. a population-based study. *Am J Psychiatry* 1991, 148:917–922
5. Phillips EL, Pratt HD. Eating disorders in college. *Pediatr Clin North Am* 2005, 52:85–96
6. Kugu N, Akyuz G, Dogan O et al. The prevalence of eating disorders among university students and the relationship with some individual characteristics. *Aust NZJ Psychiatry* 2006, 40:129–135
7. Uzun O, Gulec N, Ozsahin A et al. Screening disordered eating attitudes and eating disorders in a sample of Turkish female college students. *Compr Psychiatry* 2006, 47:123–126
8. Mancilla-Diaz JM, Franco-Paredes K, Vazquez-Arevalo R et al. A two-stage epidemiologic study on prevalence of eating disorders in female university students in Mexico. *Eur Eat Disord Rev* 2007, 5:463–470
9. Schotte DE, Stunkard AJ. Bulimia vs bulimic behaviors on a college campus. *JAMA* 1987, 258:1213–1215
10. Kurtzman FD, Yager J, Landsverk J et al. Eating disorders among selected female student populations at UCLA. *J Am Diet Assoc* 1989, 89:45–53
11. Prouty AM, Protinsky HO, Canady D. College women: eating behaviors and help-seeking preferences. *Adolescence* 2002, 37:353–363
12. Makino M, Hashizume M, Yasushi M et al. Factors associated with abnormal eating attitudes among female college students in Japan. *Arch Womens Ment Health* 2006, 9:203–208
13. Tamim H, Tamim R, Almawi W et al. Risky weight control among university students. *Int J Eat Disord* 2006, 39:80–83
14. Herzog DB, Pepose M, Norman DK et al. Eating disorders and social maladjustment in female medical students. *J Nerv Ment Dis* 1985, 173:734–737
15. Szweda S, Thorne P. The prevalence of eating disorders in female health care students. *Occup Med (Lond)* 2002, 52:113–119
16. Babar N, Alam M, Ali SS, Ansari A, Atiq M, Awais A et al. Anorexic behaviour and attitudes among female medical and nursing students at a private university hospital. *J Pak Med Assoc* 2002, 52:272–276
17. Cilliers J, Senekal M, Kunneke E. The association between the body mass index of first-year female university students and their weight-related perceptions and practices, psychological health, physical activity and other physical health indicators. *Public Health Nutr* 2006, 9:234–243
18. Navia B, Ortega RM, Requejo AM et al. Influence of the desire to lose weight on food habits, and knowledge of the characteristics of a balanced diet, in a group of Madrid university students. *Eur J Clin Nutr* 2003, 57(Suppl 1):S90–93
19. Bellisle F, Monneuse MO, Steptoe A et al. Weight concerns and eating patterns: a survey of university students in Europe. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995, 19:723–730
20. Liebman M, Cameron BA, Carson DK et al. Dietary fat reduction behaviors in college students: relationship to dieting status, gender and key psychosocial variables. *Appetite* 2001, 36:51–56
21. Neumark-Sztainer D, Wall M, Guo J et al. Obesity, disordered eating, and eating disorders in a longitudinal study of adolescents: how do dieters fare 5 years later? *J Am Diet Assoc* 2006, 106:559–568
22. Butryn ML, Wadden TA. Treatment of overweight in children and adolescents: does dieting increase the risk of eating disorders? *Int J Eat Disord* 2005, 37:285–295
23. Kinzl JF, Hauer K, Traweger C et al. Orthorexia nervosa in dieters. *Psychother Psychosom* 2006, 75:395–396
24. Gonidakis F, Sigala A, Varsou E et al. A study of eating attitudes and related factors in a sample of 1st year female Nutrition and Dietetics students of Harokopion University in Athens Greece. *Eat Weight Disord* (υπό δημοσίευση)
25. Μαδιανός Μ, Ζαρνάρη Ο. Δείκτες κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου. Στο: *Υγεία και Ελληνική κοινωνία*. Εθνικό Κέντρο Κοινωνικών Ερευνών, Αθήνα, 1988:28–30
26. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y et al. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med* 1982, 12:871–878
27. Σίμος Γ. *Διερεύνηση των ψυχογενών διαταραχών στην πρόσληψη τροφής και των δυνατοτήτων πρόληψης*. Διδακτορική Διατριβή, Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, 1996:97–105
28. Koslowsky M, Scheinberg Z, Bleich et al. The factor structure and criterion validity of the short form of the Eating Attitudes Test. *J Pers Assess* 1992, 58:27–35
29. Furnham A, Baguma P. Cross-cultural differences in the evaluation of male and female body shapes. *Int J Eat Disord* 1994, 15:81–89
30. Yates A, Edman J, Aruguete M. Ethnic differences in BMI and body/self-dissatisfaction among Whites, Asian subgroups, Pacific Islanders, and African-Americans. *J Adolesc Health* 2004, 34:300–307
31. Tölgyes T, Nemessury J. Epidemiological studies on adverse dieting behaviours and eating disorders among young people in Hungary. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004, 39:647–654

Αλληλογραφία: Φ. Γονιδάκης, Ψυχίατρος, Αιγινήτειο Νοσοκομείο Βασ. Σοφίας 74, 115 28 Αθήνα
 Τηλ: 210-72 89 160, 697 7370056, Fax: 210-72 89 409
 e-mail: fragoni@yahoo.com

Ειδικό Άρθρο Special article

Ινομυαλγία των ενηλίκων – μια κατ' εξοχήν ψυχοσωματική νοσολογική οντότητα

Ν.Γ. Γαλανόπουλος,¹ Δ.Ν. Αρτέμης,² Χ. Κωνσταντινίδης,¹ Μ. Λειβαδίτης²

¹Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

²Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

Ψυχιατρική 2009, 20:44–61

Στην εργασία αυτή παρουσιάζεται η κλινική οντότητα της ινομυαλγίας και γίνεται μια ανασκόπηση των ερευνητικών δεδομένων που αφορούν την αιτιοπαθογένεια και τη θεραπεία της. Όπως προκύπτει από τα δεδομένα, βιολογικοί-γενετικοί παράγοντες συνδεδεμένοι κυρίως με τους μηχανισμούς επεξεργασίας του πόνου, σε συνδυασμό με σοβαρές στρεσογόνες εμπειρίες, μπορεί να ευθύνονται για την πρόκληση της νόσου. Ανασκοπούνται η συμβολή νευροδιαβιβαστών (όπως η ουσία P), ο ρόλος των ορμονών (ιδίως του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα), οι διαταραχές του ύπνου, η συμμετοχή των ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών που συνδέονται με την αντίληψη του πόνου. Η θεραπεία της ινομυαλγίας είναι συνδυαστική και περιλαμβάνει κυρίως αντικαταθλιπτική αγωγή σε συνδυασμό με ψυχοεκπαιδευτικές, γνωσιακές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις και προγράμματα αποκατάστασης. Στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της νόσου, η οποία χωρίς βοήθεια μπορεί να καταστεί ιδιαίτερα βασανιστική και αναπηριογόνος, εμπλέκονται πολλές ειδικότητες θεραπευτών υγείας.

Λέξεις ευρητηρίου: Ινομυαλγία, κόπωση, διαταραχή ύπνου, κατάθλιψη, stress.

Εισαγωγή-Ορισμός

Η λέξη ινομυαλγία υποδηλώνει μια κατάσταση επώδυνης προσβολής του μυϊκού συστήματος. Το κύριο σύμπτωμα είναι ο χρόνιος βασανιστικός μυοσκελετικός πόνος, ο οποίος συχνά δεν συνοδεύεται από μεγάλο βαθμού περιορισμό της κινητικότητας. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνυπάρχουν έντονη κόπωση, διαταραχή του ύπνου, καταθλιπτική και αγχώδης συμπτωματολογία. Πρόκειται για συμπτώματα, τα οποία αναφέρονται συχνά και από ασθενείς που εμφανίζουν διάφορες αμιγώς ψυχιατρικές διαταραχές.

Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της ινομυαλγίας βρίσκεται διαφορετικός ανάλογα με την πληθυσμιακή ομάδα που μελετάται και τη μεθοδολογία της έρευνας. Συνήθως κυμαίνεται από 1,4% έως 7,3%,¹⁻⁷ ή κατ' άλλους από 0% έως 3,7% στους άνδρες,¹⁰ και από 0,7% έως 10,5% στις γυναίκες.^{3,8}

Κατά τα έτη 1997-2002 στις ΗΠΑ καταγράφηκαν 62.000 αιτήσεις αποζημίωσης ανά έτος για ινομυαλγία, με αναλογία γυναικών/ανδρών 1,64/1.⁹

Επιδημιολογικά στοιχεία

Φύλο

Αρκετές μελέτες ασχολήθηκαν με τις διαφορές στην κλινική εικόνα της ινομυαλγίας ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες.^{10,11}

Σε ομάδα 536 ασθενών με ινομυαλγία (469 γυναίκες και 67 άνδρες) οι Yunus et al¹² κατέγραψαν στους άνδρες μικρότερης έντασης διάχυτο πόνο, χαμηλότερο TP score (βλ. κατωτέρω), ηπιότερο αίσθημα κόπωσης και ηπιότερα συμπτώματα ευερέθιστου εντέρου. Στους άνδρες παρά τη σχετική ηπιότητα ανωτέρω των συμπτωμάτων καταγράφεται (σε σύγκριση πάντα με τις γυναίκες) παρόμοια συνολική βαρύτητα (global illness severity) και λειτουργική επιβάρυνση.

Οι Muhammad B. Yunus et al¹⁰ δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές, ανάμεσα στα δύο φύλα, σχετικά με την ύπαρξη άγχους, κατάθλιψης, σωματοποίησης, ψυχαναγκαστικής συμπεριφοράς, επιθε-

τικότητας ή διαπροσωπικής ευαισθησίας. Διαφορά επίσης δεν διαπιστώθηκε στην ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκε με τη χρήση του Short-Form 36 (SF 36) σε μελέτη που πραγματοποίησαν οι Buskila et al.¹¹

Ηλικία

Η συχνότητα της ινομυαλγίας αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας μετά από την ηλικία των 18 ετών, κορυφώνεται στη μέση ηλικία και κατόπιν σταδιακά υποχωρεί.^{1,5,13} Οι Torbas et al σε δείγμα 1930 γυναικών από την Τουρκία αναφέρουν το υψηλότερο ποσοστό (10,1%) στην ηλικιακή ομάδα των 50-59 ετών.¹

Επίπεδο εκπαίδευσης και εισόδημα

Το χαμηλότερο οικογενειακό εισόδημα, όπως και το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης σχετίζονται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης ινομυαλγίας^{1,5,14,15} σε αρκετές μελέτες. Όμως, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώνεται από όλους τους ερευνητές.¹⁶

Δομή της οικογένειας

Οι Torbas et al στην Τουρκία κατέγραψαν υψηλότερο ποσοστό ινομυαλγίας σε γυναίκες που προέρχονταν από οικογένειες με πυρηνική δομή,¹ καθώς και σε γυναίκες που είχαν χηρέψει.

Αιτιοπαθογένεια

Το ενδιαφέρον των ερευνητών για την αιτιοπαθογένεια της ινομυαλγίας έχει στραφεί κυρίως σε έξι τομείς:

1. Στη μικροσκοπική κατασκευή και τη λειτουργία των γραμμωτών μυών.
2. Στους νευροδιαβιβαστές που παρεμβαίνουν στη διαδικασία του πόνου.
3. Στις ορμόνες που πιθανόν να συμμετέχουν στην πρόκληση της διαταραχής.
4. Στον ρόλο ορισμένων ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών.
5. Στην παθολογία του ύπνου.
6. Σε γενετικούς παραγόντες.

Οι γραμωτοί μύες

Οι μελέτες που επικεντρώνονται στους γραμωτούς μύες αναφέρουν μια πληθώρα αλλοιώσεων της μικροσκοπικής δομής τους (εκφύλιση μυϊκών ινών, παρουσία σωματίων λιποφουσκίνης, συσσώρευση γλυκογόνου και λιπιδίων). Όσον αφορά τη λειτουργικότητα της μυϊκής ίνας έχει καταγραφεί σημαντική μείωση της μικροκυκλοφορίας καθώς και μείωση του μεταβολισμού της (χαμηλή φωσφορυλίωση και μειωμένη οξειδωτική ικανότητα).¹⁷⁻¹⁹

Οι νευροδιαβιβαστές που παρεμβαίνουν στη διαδικασία του πόνου

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών αφορά τις ουσίες που παρεμβαίνουν στη διαδικασία του πόνου. Αρκετές μελέτες αφορούν τη σεροτονίνη (5-HT: 5 υδροξυτρυπταμίνη) και τους μεταβολίτες της, την ουσία P (substance P-SP), τον αυξητικό παράγοντα των νεύρων (NGF: Nerve Growth Factor), το πεπτίδιο που συνδέεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP: calcitonin gene-related peptide).²⁰⁻²⁴

Σεροτονίνη

Η αναλγητική δράση της σεροτονίνης συνιστάται κυρίως

- α. Στην αναστολή της απελευθέρωσης SP στο νωτιαίο μυελό (στους νευρώνες που μεταφέρουν επώδυνα ερεθίσματα από την περιφέρεια) καθώς και
- β. Στην αύξηση του ουδού μεταβίβασης του αλγινού ερεθίσματος στα ραχιαία κέρατα του νωτιαίου μυελού.²⁶

Ελάττωση της σύνθεσής της οδηγεί σε ελάττωση του ουδού του πόνου.²⁶ Η σεροτονίνη συντίθεται από το αμυνοξύ τρυπτοφάνη, το οποίο υπάρχει ελεύθερο στο πλάσμα και μπορεί να μεταφερθεί διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στο ΚΝΣ.

Σε ασθενείς με INM διαπιστώθηκε ελάττωση των επιπέδων τρυπτοφάνης στο περιφερικό αίμα.²⁷ Οι Yunus et al²⁶ υπολόγισαν το πηλίκο μεταφοράς της τρυπτοφάνης από το πλάσμα προς το ΚΝΣ και διαπίστωσαν ελάττωσή του σε ασθενείς. Η ελάττωση αυτή βρέθηκε ανάλογη με τη ένταση του πόνου, το

stress, τον κακής ποιότητας ύπνο και την κεφαλαλγία των ασθενών με INM.

Έχει επίσης περιγραφεί, διαταραχή στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης με ελάττωση του 5 υδροξυινδολοξικού οξέος (5-HIAA) που είναι ένας μεταβολίτης της σεροτονίνης.²⁵ Η ελάττωση της συγκέντρωσης σεροτονίνης στο πλάσμα που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με INM βρέθηκε να είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον αριθμό των TR.^{29,30} Αυτό δεν επιβεβαιώνεται από όλους τους ερευνητές.^{31,32} Δεν έχει διαπιστωθεί επίσης αξιολογική συσχέτιση της συγκέντρωσης της σεροτονίνης πλάσματος με τον πόνο, με την ύπαρξη ψυχικής διαταραχής, με τον περιορισμό της λειτουργικής ικανότητας και με τις διαταραχές του ύπνου των ασθενών με INM.³³⁻³⁵

Όσον αφορά τους πολυμορφισμούς του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης διαπιστώθηκε υψηλότερη συχνότητα του γονότυπου S/S σε ασθενείς με INM και συσχέτισή του γονότυπου αυτού με υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης και ψυχολογικού stress.³⁶

Οι Bondy et al³⁷ μελετώντας τον πολυμορφισμό του υποδοχέα 5-HT_{2A} της σεροτονίνης αναφέρουν αυξημένη συχνότητα γονότυπου T/C και C/C του σχετικού γονιδίου της σε ασθενείς σε σύγκριση με μάρτυρες. Αν και οι συχνότητα ασθενών με γονότυπο T/T ανευρίσκεται μειωμένη, οι ερευνητές περιγράφουν υψηλότερα σκορ πόνου στους ασθενείς με αυτό το γονότυπο.

Διαπιστώθηκε ελάττωση της ικανότητας σύνδεσης του μεταφορέα της σεροτονίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με INM. Οι Legangneux et al³⁸ διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της υψηλής συγκέντρωσης της σεροτονίνης πλάσματος πλουσίου σε αιμοπετάλια και της χαμηλής συγκέντρωσης της 5-HIAA (στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό). Η κατάσταση αυτή συσχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της INM.³⁹

Ουσία P

Η ουσία P (substance P-SP) είναι μια νευροδιαβιβαστική ουσία που ενισχύει την κεντρομόλα μεταβίβαση των αλγινών ερεθισμάτων με διάφορους

τρόπους. SP απελευθερώνεται στα ραχιαία κέρατα του ΝΜ ύστερα από ερεθίσματα που άγονται από την περιφέρεια μέσω των Α5 εμμύελων νευρικών ιών.⁴⁰ Παραγωγή SP γίνεται επίσης πρωτογενώς (*de novo*) στο ΚΝΣ. Η SP διαχέεται στο ΕΝΥ.

Η SP προκαλεί ελάττωση του ουδού των μετασυναπτικών δυναμικών καθώς και αύξηση του αριθμού των περιφερικών μηχανοευαίσθητων πεδίων υποδοχής των νευρώνων που μεταφέρουν ερεθίσματα πόνου.⁴⁰ Επίσης η SP δρα μετασυναπτικά στις νευρικές ίνες των οδών μεταβίβασης του πόνου μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα της νευροκινίνης (neurokinin-1 receptor-NK-1r) και διευκολύνει έτσι την ενεργοποίηση κι άλλων υποδοχέων όπως των N-methyl-D-aspartate (NMDA) που συμμετέχουν στο μηχανισμό του πόνου.⁴⁰

Υποδοχείς NMDA έχουν εντοπιστεί σε μη εμμύελους περιφερικούς νευράξονες και σε πολλά κύτταρα του ΚΝΣ. Η SP ενεργοποιεί τους υποδοχείς NMDA, απομακρύνοντας το ιόν Mg^{+2} από την υπομονάδα του υποδοχέα που συνδέεται με αυτό το ιόν. Οι υποδοχείς αυτοί λειτουργούν ως διάυλοι ιόντων Ca^{+2} . Η είσοδος των ιόντων στον ενδοκυττάριο χώρο, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διεγερσιμότητας των νευρώνων.⁴¹

Στους ασθενείς με ΙΝΜ διαπιστώθηκε μια τριπλάσια περίπου συγκριτικά με τους μάρτυρες αύξηση της SP στο ΕΝΥ.⁴² Η αύξηση αυτή σε μία από τις μελέτες συνδυάζονταν με ελάττωση της αιμάτωσης περιοχών του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη διαδικασία του πόνου όπως του ουραίου πυρήνα και του θαλάμου. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι αυξημένα επίπεδα SP έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση άγχους αλλά όχι κατάθλιψης.^{43,44}

Στην παθοφυσιολογία του πόνου της ΙΝΜ έχουν επίσης ενοχοποιηθεί και άλλες ουσίες, όπως ο από τον εγκέφαλο προερχόμενος νευροτροφικός παράγοντας (BDNF: Brain-derived neurotrophic factor), οπιοειδή πεπτίδια όπως η met-enkephalin-Arg6-Pho (MEAP), καθώς και από κύτταρα της σειράς των νευρογλοιακών κυττάρων προερχόμενος νευροτροφικός παράγοντας (GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factor).⁴⁵⁻⁴⁷

Οι Laske et al διαπίστωσαν σε ασθενείς αυξημένα επίπεδα BDNF ανεξάρτητα από την παρουσία κα-

τάθλιψης ή τη διάρκεια της ΙΝΜ.⁴⁵ Οι Baraniuk et al κατέγραψαν σε ασθενείς με ΙΝΜ αυξημένα επίπεδα MEAP στο ΕΝΥ, σε σύγκριση με ασθενείς που παρουσιάζουν μηχανικής αιτιολογίας οσφυαλγίες. Η αύξηση της MEAP συσχετίστηκε με την ελάττωση του ουδού του πόνου.⁴⁶ Οι Sarchielli et al βρήκαν σε ασθενείς με ΙΝΜ χαμηλά επίπεδα BDNF στο ΕΝΥ.⁴⁷ Επίσης σε ασθενείς με ΙΝΜ (αλλά όχι σε ασθενείς με άλλες χρόνιες επώδυνες καταστάσεις όπως νευροπαθητικό πόνο, οστεοαρθρίτιδα ή ρευματοειδή αρθρίτιδα) διαπιστώθηκε ελάττωση της λειτουργικότητας ενός συστήματος ενδοκυττάριας μεταβίβασης του σήματος, του συστήματος των Gi πρωτεϊνών. Έχει αποδειχθεί ότι το σύστημα αυτό συμμετέχει στην πρόκληση του πόνου. Διατυπώθηκε η υπόθεση της διαταραχής της σχέσης ισορροπίας μεταξύ της αναστολής και της ευόδωσης των επώδυνων ερεθισμάτων του συστήματος της αδενυλικυκλάσης με τη διαμεσολάβηση των πρωτεϊνών Gi.⁴⁸

Διατυπώθηκε επίσης η άποψη ότι η ΙΝΜ αποτελεί σύνδρομο νευροπαθητικού πόνου.^{49,50} Σε ασθενείς με ΙΝΜ μετά την εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων παρατηρήθηκε αυξημένη ένταση και διπλάσια διάρκεια του προκαλούμενου πόνου σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα μετά από εφαρμογή μηχανικού ερεθισμού των καμπτήρων των δακτύλων στην περιοχή του αντιβραχίου.⁴⁹ Οι Ramuk et al συγκρίνοντας ομάδα ασθενών με ΙΝΜ, με ομάδα ασθενών με χρόνια διάχυτο μυοσκελετικό πόνο (ΧΔΜΠ) ως προς την παρουσία νευροπαθητικού πόνου με την «Κλίμακα Αξιολόγησης Νευροπαθητικών Συμπτωμάτων και Σημείων Leeds» (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), διαπίστωσαν σαφώς υψηλότερη συχνότητα ύπαρξης τέτοιου πόνου στους ασθενείς με ΙΝΜ. Ο πόνος αυτός σχετιζόταν θετικά με τον αριθμό των ΤΡ.⁵⁰

Ο ρόλος των ορμονών

Αρκετοί ερευνητές ασχολήθηκαν με το ρόλο των ορμονών του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα, των ορμονών του θυρεοειδούς, της αυξητικής ορμόνης και του ινσουλινοειδούς παράγο-

ντα -1. Επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ορμόνες του φύλου, η προλακτίνη και η μελατονίνη.^{51,52}

1. Υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδικός άξονας (ΥΥΕ-άξονας)

α. *Συγκέντρωση κορτιζόλης.* Τα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνών διαφέρουν συχνά μεταξύ τους. Σε μελέτες σύγκρισης με μάρτυρες συγκέντρωση της ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα έχει βρεθεί άλλοτε σε φυσιολογικά όρια και άλλοτε ελαττωμένα.⁵³ Η συγκέντρωσή της στον ορό βρέθηκε επίσης ελαττωμένη, φυσιολογική ή αυξημένη το βράδυ,⁵⁴ με την ημερήσια διακύμανση φυσιολογική ή διαταραγμένη.⁵⁵ Η συγκέντρωσή της στα ούρα 24ώρου βρέθηκε χαμηλότερη των φυσιολογικών ενώ η συγκέντρωσή της στον ορό κατά τη διάρκεια της ημέρας βρέθηκε φυσιολογική.⁵⁶ Ενδιαφέρον έχει το εύρημα ότι η συγκέντρωσή της στο σίελο βρέθηκε αυξημένη.⁵⁵ Οι Gur et al διαπίστωσαν ότι τη χαμηλή συγκέντρωση κορτιζόλης πλάσματος σχετίζεται με τον αριθμό των ΤΡs, την κόπωση και τις διαταραχές του ύπνου.⁵⁷

Φυσιολογική, ελαττωμένη ή αυξημένη συγκέντρωση αναφέρθηκε επίσης για τη σφαιρίνη που συνδέει την κορτιζόνη (CBG: cortisol binding globulin).⁵⁸

β. *Δυναμική μελέτη του ΥΥΕ-άξονα.* Σε ασθενείς με INM βρέθηκε υπέρμετρη αύξηση της έκκρισης φλοιό ορμόνης (ACTH) ύστερα από εξωγενή ερεθισμό με ορμόνη που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη (corticotropine releasing hormone, CRH) καθώς και ύστερα από υπογλυκαιμία που προκαλείται από χορήγηση ινσουλίνης.⁵⁹

Η έκκριση της ACTH αυξάνεται σε συνθήκες stress.⁵⁶ Η εντονότερη έκκριση της ACTH σε τέτοιες συνθήκες πιθανόν να οφείλεται στην αντιδιουρητική ορμόνη, η οποία μέσω της CRH αυξάνει την έκκριση της ACTH.⁶⁰

Πιθανώς στους ασθενείς με INM να δημιουργείται η εξής ακολουθία συμβάντων: Η αυξημένη συγκέντρωση SP και η ελαττωμένη συγκέντρωση σεροτονίνης, προκαλούν ελάττωση του ουδού ερεθισμού των νευρώνων και αυξημένη μεταφορά αλγινών ερεθισμάτων από την περιφέρεια. Η

έκκριση CRH από τους νευρώνες του υποθαλάμου μειώνεται λόγω της επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε στρεσογόνα αλγινά ερεθίσματα και έτσι ελαττώνεται η έκκριση ACTH και το peak της κορτιζόλης.⁵¹

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες έχουν πιθανώς ενεργό ρόλο (παρατηρήθηκε άλλωστε ότι οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν έναν από τους πυροδοτούντες παράγοντες στην εκδήλωση INM) στη ρύθμιση της λειτουργίας του ΥΥΕ-άξονα (02-14) σε ασθενείς με INM. Παρατηρήθηκε ότι η SP μπορεί να πυροδοτήσει την έκκριση κυτταροκινών όπως οι IL-1, IL-6, TNF-α που με τη σειρά τους ερεθίζουν την απελευθέρωση αυξητικού παράγοντα των νευρώνων (NGF) ή απευθείας προκαλούν πόνο.⁵¹

Ενδιαφέρον έχει το σχήμα αλληλεπίδρασης μεταξύ του νευρικού συστήματος και του άξονα ΥΥΕ που πρότειναν οι Adler & Geenen.⁶² Σύμφωνα με αυτό σε συνθήκες χρόνιου ή επαναλαμβανόμενου stress από κάποια (οποιαδήποτε) αιτία παρατηρείται αρχικά ενεργοποίηση και αργότερα ελάττωση της απαντητικότητας του ΥΥΕ-άξονα και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αυτή εκφράζεται κλινικά με την εμφάνιση κόπωσης, κακής ποιότητας ύπνου, διαταραχών του συναισθήματος, κ.ά. καθώς και με αύξηση της ευαισθησίας στον πόνο, αύξηση της συγκέντρωσης SP στο ENY, ελάττωση της έκκρισης CRH και παραπέρα ελάττωση της ενεργοποίησης του ΥΥΕ-άξονα. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένας ανατροφοδοτούμενος φαύλος κύκλος που οδηγεί στην κλινική εικόνα της INM.

2. Λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα

Παρά το γεγονός ότι η κλινική εικόνα της INM και του υποθυρεοειδισμού εμφανίζουν κάποιες ομοιότητες, η συγκέντρωση των θυρεοειδικών ορμονών βρέθηκε σε φυσιολογικά όρια.^{63,64} Παρατηρήθηκε όμως μειωμένη απαντητικότητα μετά ερεθισμό με ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης (TRH: thyrotropin releasing hormone). Ίσως αυτό να συνδέεται με τη διατάραξη της λειτουργίας του ΥΥΕ-άξονα καθότι έχει βρεθεί ότι η CRH μέσω της σωματοστατίνης αναστέλλει τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου.⁶⁵

3. Αυξητική ορμόνη (GH) και ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1)

Έχει βρεθεί μικρή ελάττωση της συγκέντρωσης GH και IGF-1 στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με INM.⁶⁵ Η έκκριση της GH πραγματοποιείται κατά τα στάδια του ύπνου 3 & 4, τα οποία διαταράσσονται σε ασθενείς με INM. Φαίνεται ότι σε ασθενείς με χαμηλή συγκέντρωση IGF-1 η απαντητικότητα σε εξωγενή ερεθισμό της έκκρισης της GH (π.χ. με υπογλυκαιμία, ή με χορήγηση κλονιδίνης) είναι ελαττωμένη.⁵⁶ Την ελαττωμένη δραστηριότητα του άξονα IGF-1 και GH οι McCall-Hosenfeld et al απέδωσαν στην ηλικία και την παχυσαρκία των ασθενών με INM και όχι στην ίδια την INM.⁶⁸ Η ελάττωση της GH μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωμένη ικανότητα για άσκηση, μυϊκή αδυναμία και μειωμένη ανοχή στο κρύο, καταστάσεις συχνές σε ασθενείς με INM.

4. Ορμόνες του φύλου

Αναφέρθηκε φυσιολογική συγκέντρωση οιστρογόνων, ωχρινότροπου (LH) και θυλακιοτρόπου (FSH) ορμόνης.⁶⁷ Όμως ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν χαμηλή συγκέντρωση οιστρογόνων παρά την αυξημένη συγκέντρωση FSH.⁶⁸ Καταγράφηκαν επίσης ελαττωμένη συγκέντρωση δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHE) ορού και ελεύθερης τεστοστερόνης, όχι όμως από όλους τους ερευνητές.⁶⁹ Μετά από πρόκληση υπογλυκαιμίας σε ποσοστό 21% των ασθενών διαπιστώθηκε ελαττωμένη συγκέντρωση DHE σε σύγκριση με μάρτυρες.⁶⁹

Αναφέρθηκε επίσης διαταραχή της έκκρισης LH μετά ερεθισμό με LHRH (ορμόνη που απελευθερώνει την ωχρινότροπο ορμόνη).⁵⁶

Προλακτίνη. Αναφέρθηκε φυσιολογική συγκέντρωση σε ασθενείς με INM.^{57,72} Μετά όμως από δοκιμασία με πρόκληση υπογλυκαιμίας ή με χορήγηση TRH (ορμόνη που απελευθερώνει θυρεοτροπίνη) αναφέρθηκε αυξημένη έκκριση προλακτίνης,^{65,69} όχι όμως από όλους τους ερευνητές.^{55,69} Ίσως σε ένα ποσοστό ασθενών με INM υπάρχει αυξημένη απάντηση προλακτίνης μετά από ενεργοποίηση του ΥΥΕ-άξονα ή ειδικά της θυρεοειδικής λειτουργίας.⁶⁸

Μελατονίνη. Η μελατονίνη, η έκκριση της οποίας επηρεάζεται από τον κιρκάδιο ρυθμό του νευρο-ενδοκρινικού συστήματος, μελετήθηκε στην INM μετά την παρατήρηση ότι η νόσος προκαλεί ένα αίσθημα εξάντλησης και ύπνου που δεν ανανεώνει. Αναφέρθηκε φυσιολογική, αυξημένη και ελαττωμένη συγκέντρωση νυχτερινής έκκρισης μελατονίνης. Τα ευρήματα αυτά δεν επιτρέπουν συμπεράσματα σχετικά με το ρόλο της ουσίας αυτής στην INM.⁷¹

Διαταραχές ύπνου στην INM

Ο κακής ποιότητας ύπνος των ασθενών με INM δεν φαίνεται να σχετίζεται με ψυχολογικούς παράγοντες αλλά με την ίδια την INM.⁷²

Σε φυσιολογικά άτομα, πειραματική διατάραξη του σταδίου 4 του non-REM ύπνου οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων πόνου και κόπωσης συγκρίσιμων με αυτών των ασθενών με INM.⁷³ Αυτό όμως δεν παρατηρήθηκε σε άτομα με επαρκή φυσική δραστηριότητα.⁷⁴

Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) ασθενών με INM παρατηρήθηκαν μετά από ανάλυση με ηλεκτρονικούς υπολογιστές, μια διατάραξη με παρεμβολή α-κύματος στο δ κύμα του ύπνου. Οι Roizenblatt et al έδειξαν τρεις παραλλαγές του α-HEΓ ύπνου σε ασθενείς με INM: φασική (50% έναντι 7% των μαρτύρων), τονική (20% έναντι 9% των μαρτύρων) και χαμηλού α (30% έναντι 84% των μαρτύρων). Οι ασθενείς με φασική παραλλαγή (α παρεμβολή στον αργού κύματος ύπνο) εμφανίζουν συχνότερα αύξηση της ευαισθησίας, διάχυτο πόνο, δυσφορία μετά το πρωινό ξύπνημα εντονότερη αντίδραση στον πόνο, πρωινή δυσκαμψία και κακής ποιότητας ύπνο.⁷⁵

Σε ασθενείς με INM εμφανίζεται έντονη αύξηση του κυκλικού εναλλασσόμενου προτύπου ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Το πρότυπο αυτό καταδεικνύει μια κατάσταση αστάθειας του επιπέδου εγρήγορσης που αντανακλά την αδυναμία του εγκεφάλου να διατηρεί και να ρυθμίζει τη δομή του ύπνου. Όπως διαπιστώθηκε από τους Rizzi et al, το ανωτέρω πρότυπο HEΓ σχετιζόνταν με κακής ποιότητας ύπνο και συχνότερες αφυπνίσεις.⁷⁶ Ο μεγαλύτερος αριθμός των αιφνίδιων μεταβολών

της ΗΕΓ-φικής συχνότητας συνδυαζόταν με ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα (αύξηση του εύρους των μυϊκών συσπάσεων) και με την παρουσία περιοδικών αλλαγών του ρυθμού της αναπνοής.⁷⁷

Ενδιαφέρον έχει επίσης η αποκάλυψη ΗΕΓφικών ανωμαλιών του ύπνου σε παιδιά και μητέρες ασθενών με INM. Το εύρημα συνηγορεί υπέρ της επίδρασης γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της INM.⁷⁸

Η συμμετοχή των ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών

Σε ασθενείς με INM ύστερα από άσκηση σε βαθμό που να προκαλέσει άλγος διαπιστώθηκε ενεργοποίηση του μετωπιαίου και του βρεγματικού λοβού, όπως αναμένονταν, όμως σε συνδυασμό με περιοχική ελάττωση της αιματικής ροής στην οπίσθια περιοχή του σπληνίου. Αυτό συνηγορεί υπέρ της συμμετοχής κεντρικών εγκεφαλικών μηχανισμών στην πρόκληση του πόνου στους ασθενείς αυτούς.⁷⁹ Σε φυσιολογικά άτομα η άσκηση αυξάνει τον ουδό του πόνου σε θερμικά δερματικά και σε μηχανικά ερεθίσματα, τόσο στην περιοχή εφαρμογής τους όσο και σε άλλες περιοχές του σώματος. Το αντίθετο παρατηρήθηκε σε ασθενείς με INM. Αυτό οδήγησε τους ερευνητές στην υπόθεση ότι η υπεραλγησία στους ασθενείς με INM οφείλεται σε μειωμένη δραστηριότητα των ανασταλτικών κατιουσών οδών που συμμετέχουν στην επεξεργασία ερεθισμάτων του πόνου.⁸⁰

Υπέρ της συμμετοχής εγκεφαλικών μηχανισμών συνηγορούν τα αποτελέσματα μελέτης των Staud et al, οι οποίοι εφαρμόζοντας θερμικά και πιεστικά ερεθίσματα που υπερβαίνουν τον ουδό του πόνου υπό συνθήκες άσκησης των άκρων χεριών, παρατήρησαν ελάττωση της αντίληψης των ερεθισμάτων αυτών στα χέρια αλλά και σε άλλα μέρη του σώματος σε υγιείς μάρτυρες, αύξηση όμως σε ασθενείς με INM.⁹⁰

Οι Cook et al⁸¹ συνέκριναν δυο ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από ασθενείς που έπασχαν από INM και η δεύτερη από υγιείς μάρτυρες. Στην πρώτη φάση της μελέτης κατέγραψαν τις υποκειμενικές αντιδράσεις των δύο ομάδων σε επώδυνα και μη επώδυνα θερμικά ερεθίσματα χωρίς απει-

κονιστικό έλεγχο. Στη δεύτερη φάση της μελέτης κατέγραψαν τις αντιδράσεις των δύο ομάδων σε επώδυνα και μη επώδυνα θερμικά ερεθίσματα με τη χρήση «λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού» (functional Magnetic Resonance Imaging, f-MRI). Αναφέρονται τα ακόλουθα ευρήματα: (α) Οι ασθενείς εμφάνισαν εντονότερη αντίδραση (σε σχέση με τους υγιείς) σε υποκειμενικό επίπεδο. (β) Στους ασθενείς παρατηρήθηκε εντονότερη δραστηριότητα (σε πολλές εγκεφαλικές περιοχές) σε επώδυνα και μη επώδυνα ερεθίσματα. Δηλαδή στους ασθενείς με INM καταγράφηκε σημαντική συμμετοχή των εγκεφαλικών λειτουργιών στην αντίληψη του πόνου όπως και μια κατάσταση υπερπροσοχής και επαγρύπνησης προς επώδυνα ερεθίσματα.

Οι Peyron et al αναφέρουν αυξημένη δραστηριότητα σε περιοχές του εγκεφάλου που συμμετείχαν στη γνωσιακή και αισθητηριακή αντίληψη του πόνου σε ασθενείς με INM.⁸² Μελέτες με PET (Positron Emission Tomography) και SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) έδειξαν ελαττωμένη αιματική ροή προς τον θάλαμο στους ασθενείς αυτούς.^{83,84} Μελέτες με f-MRI έδειξαν ενεργοποίηση του θαλάμου ύστερα από επώδυνα ερεθίσματα πίεσης στους μάρτυρες, αλλά όχι στους ασθενείς με INM.⁸⁷ Τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της μη ενεργοποίησης ανασταλτικών μηχανισμών του πόνου στο επίπεδο του θαλάμου.⁸⁵

Επίσης οι Guedji et al με ^{99m}Tc-ECD SPECT μελετώντας την εγκεφαλική αιματική ροή και το μεταβολισμό σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου διαπίστωσαν στους ασθενείς υπερδιάχυση σε περιοχές που συμμετέχουν στην αισθητική αντίληψη του πόνου και υποδιάχυση σ' αυτές που συμμετέχουν στην επικέντρωση της προσοχής στον πόνο και στη συναισθηματική του επεξεργασία.⁸⁴

Ενδιαφέρον έχει η μελέτη των Montoya et al⁸⁵ σε ασθενείς με INM, τους οποίους υπέβαλαν σε επώδυνα ερεθίσματα μελετώντας με f-MRI τη δραστηριότητα των εγκεφαλικών περιοχών που συμμετέχουν στη διαδικασία του πόνου αρχικά χωρίς και μετά με την παρουσία σημαντικών γι' αυτούς προσώπων. Η παρουσία αυτών των προσώπων οδήγησε σε ελάττωση της δραστηριότητας αυτών των περιοχών. Αυτό δείχνει τη συμβολή των ανώ-

τερων εγκεφαλικών λειτουργιών στην αντίληψη του πόνου.

Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι στη μελέτη του μεταβολισμού του εγκεφάλου με ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG-PET) από τους Yunus et al, στην οποία δεν διαπιστώθηκαν διαφορές σε ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι κάθε παρατηρούμενη μεταβολή της αιματικής εγκεφαλικής ροής δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως διαταραχή του μεταβολισμού του εγκεφάλου.⁸⁶

Η μελέτη των δυναμικών που σχετίζονται με γεγονότα (Events-Related Potentials, ERP) μετά την εφαρμογή αισθητηριακών ερεθισμάτων συμβάλει στη μελέτη των γνωσιακών λειτουργιών του εγκεφάλου. Οι Montoya et al⁸⁷ χορήγησαν δύο διαδοχικά σωματοαισθητικά ερεθίσματα και αργότερα δύο διαδοχικά ακουστικά ερεθίσματα (2 τόνους), με μεσοδιάστημα 550 ± 50 msec, αφενός σε γυναίκες με INM, αφετέρου σε υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς εμφάνιζαν σε σύγκριση με τους μάρτυρες μικρότερο εύρος των ERP που ακολουθούσε το δεύτερο σωματοαισθητηριακό (όχι όμως και το δεύτερο ακουστικό) ερέθισμα

Οι Yoldas et al⁸⁸ μελέτησαν ομάδα γυναικών με INM, την οποίαν συνέκριναν με ομάδα γυναικών μαρτύρων σχετικά με το P300, το οποίο αποτελεί συστατικό στοιχείο των ακουστικών ERP και επιτρέπει την ποσοτικοποίηση της δυσλειτουργίας των γνωσιακών λειτουργιών. Συγκεκριμένα κατέγραψαν το λανθάνοντα χρόνο που αποτελεί μέτρο της ταχύτητας ταξινόμησης των ερεθισμάτων και το εύρος δυναμικού, που αποτελεί ένα δείκτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας που σχετίζεται με τη μνημονική λειτουργία.⁸⁸ Δεν διαπίστωσαν διαφορές μεταξύ γυναικών με INM & μαρτύρων. Όμως διαπίστωσαν στους ασθενείς αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έντασης του άλγους από τη νόσο και του λανθάνοντος χρόνου του P300 καθώς και θετική συσχέτιση μεταξύ της έντασης του άλγους από τη νόσο και του εύρους του P300. Όμως δεν διαπίστωσαν συσχέτιση των παραπάνω παραμέτρων με την ένταση του άγχους και της κατάθλιψης στους ασθενείς.

Εντούτοις, οι Alanoglu et al αναφέρουν ότι ασθενείς με INM παρουσιάζουν παράταση του λανθάνοντος χρόνου του P300 και ελάττωση του εύρους του P300 χωρίς να υπάρχει συσχέτιση των ευρημάτων αυτών με ή τον αριθμό των TP της INM, την επίπτωση της νόσου στην κατάσταση υγείας, τον κοινωνικό ρόλο, τη φυσική ή κοινωνική λειτουργική ικανότητα και το σωματικό πόνο όπως αυτά αξιολογήθηκαν με την SF-36.⁸⁹

Μελετήθηκε επίσης η επίδραση δύο διαφορετικών συναισθηματικών καταστάσεων (δυσάρεστης και ευχάριστης) σε ομάδα ασθενών με INM και σε ομάδα ασθενών με παρόμοιας βαρύτητας μυοσκελετικό πόνο που δεν οφείλονταν σε ινομυαλγία στα προκαλούμενα σωματοαισθητικά δυναμικά (somatosensory-evoked potentials) μετά την εφαρμογή μη επώδυνων απτικών ερεθισμάτων. Οι ασθενείς με INM παρουσίασαν ανωμαλίες στη διαδικασία της επεξεργασίας της πληροφορίας τόσο υπό ευχάριστες όσο και υπό δυσάρεστες συνθήκες.⁸⁶

Γενετικοί παράγοντες

Πολλές έρευνες αναζητούν τους γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της INM.⁹¹⁻⁹⁴

Οι Arnold et al μελετώντας συγγενείς ασθενών με INM αναφέρουν ισχυρή οικογενειακή συσσώρευση (aggregassion) της διαταραχής καθώς και υψηλό αριθμό TP σε συνδυασμό με χαμηλό σκορ μυαλγικού πόνου στους συγγενείς των ασθενών.⁹¹ Οι Mikkelsen et al μελετώντας ομάδα διδύμων διαπίστωσαν ότι η συμβολή του γενετικού παράγοντα στην ανάπτυξη συνδρόμου μυοσκελετικού πόνου ανέρχεται στο 35% για τα αγόρια και στο 56% για τα κορίτσια.⁹² Έχει αναφερθεί συσχέτιση της INM με πολυμορφισμό του γονιδίου *HTR 2A*, του γονιδίου που σχετίζεται με τη σεροτονίνη,⁹⁵ του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης⁹⁵ και του γονιδίου της μονοαμινοξειδάσης A και IL-4, όχι όμως από όλους τους ερευνητές.⁹⁶

Έχει μελετηθεί εκτενώς η σχέση της INM με πολυμορφισμούς του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση της κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφερίνης (Catechol-O-methyltransferase, COMT). Η COMT είναι ένα ένζυμο που αδρανοποιεί της κατεχολαμίνες

και έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση σοβαρών ψυχιατρικών διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια ή η διπολική διαταραχή.⁹⁷ Έχουν περιγραφεί τρεις πολυμορφισμοί του γονιδίου LL, LH και HH οι οποίοι έχουν συσχετισθεί και με άλλες διαταραχές π.χ. με ημικρανία (ο γονότυπος LL αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισής της). Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές οι γονότυποι LL και LH ανευρίσκονται συχνότερα σε ασθενείς με INM,¹⁰⁰ παρά σε μάρτυρες, δεν φαίνεται όμως να σχετίζονται με τα ψυχιατρικά συμπτώματα που συνοδεύουν την INM.⁹⁹

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της INM είναι πλούσια και ποικίλη. Περιλαμβάνει συμπτώματα που εμφανίζονται περισσότερο ή λιγότερο συχνά. Η εκδήλωση και επιδείνωσή τους έχει συσχετισθεί με διάφορους παράγοντες.

Συνήθη συμπτώματα της INM

1. Διάχυτος μυοσκελετικός πόνος συχνά καταλαμβάνει και τα τέσσερα τεταρτημόρια του σώματος όπως και τη ράχη, διαρκεί για τρεις τουλάχιστον μήνες και έχει ποικίλους χαρακτήρες (καυστικός, νυγμώδης, κ.ά.). Είναι συχνά πολύ βασανιστικός για τον ασθενή και οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της λειτουργικής του ικανότητας. Ενίοτε συνοδεύεται από ήπιες αρθραλγίες ή από αιμωδίες άκρων χειρών. Όταν ο πόνος έχει θωρακική εντόπιση και δεν συνδυάζεται με ιδιαίτερη τοπική ευαισθησία στην τοπική άσκηση πίεσης μπορεί να δημιουργηθεί σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με καρδιακά προβλήματα (στηθάγχη, έμφραγμα κ.ά.).
2. Έντονη κόπωση που δεν δικαιολογείται από τη δραστηριότητα που προηγήθηκε και είναι ιδιαίτερα αισθητή αμέσως μετά το πρωινό ξύπνημα.
3. Διαταραχές ύπνου με τη μορφή των συχνών αφυπνίσεων, των ενοχλήσεων στη διάρκεια του ύπνου, της δυσκολίας του ασθενούς να κοιμηθεί, κ.ά. Ο ύπνος όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο ασθενής δεν τον ανανεώνει, δεν τον ξεκουράζει.
4. Αίσθημα διόγκωσης χωρίς οίδημα των αρθρώσεων και παραισθησίες χωρίς αντικειμενικά νευρο-

λογικά ευρήματα^{100,101} που μπορεί να παρουσιαστούν στα άκρα αλλά και σε κάθε περιοχή του σώματος και δεν σχετίζονται με την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών.¹⁰³

5. Μυϊκή αδυναμία και ζάλη, συγκοπικά επεισόδια κατά την ορθοστασία, αγγειοκινητικές διαταραχές με αλλαγή χρώματος των άκρων.
6. Διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών όπως της μνήμης, του λόγου ή της διανοητικής διαύγειας, καθώς και ψυχιατρικές καταστάσεις όπως κατάθλιψη (μείζων ή ελάσσων, δυσθυμία), αγχώδεις διαταραχές.
7. Ενίοτε, ηλεκτροκαρδιογράφημα με στατιστικά σημαντική ελάττωση της μεταβολής της τιμής του διαστήματος R-R κατά τη βαθιά εισπνοή.¹⁰⁴

Με βάση τα κριτήρια που θεσπίστηκαν το 1990 από την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρία ο ασθενής πάσχει από ινομυαλγία εάν εμφανίζει:

- i. Διάχυτο πόνο σε αμφότερα τα ημιμόρια του σώματος, επάνω και κάτω από τη μέση καθώς και αξονικό σκελετικό πόνο (κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης και στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα). Ο πόνος πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον τρεις διαδοχικούς μήνες.
- ii. Τουλάχιστον 11 από τα 18 παρακάτω ευαίσθητα σημεία (tender points: TP) κατά την εφαρμογή δύναμης περίπου 4 kg. Η δοκιμασία πραγματοποιείται με τον αντίχειρα του εξεταστή ο οποίος πιέζει ωσότου να πάρει λευκό χρώμα η ονυχοφόρος φάλαγγα. Το άθροισμα των ευαίσθητων σημείων, που αποκαλύπτονται σε κάθε ασθενή ονομάζεται TP score του ασθενούς. Τα ευαίσθητα σημεία βρίσκονται:
 1. Στις καταφύσεις των αυχενικών μυών στην περιοχή του ινίου.
 2. Εκατέρωθεν της περιοχής που αντιστοιχεί στις ακανθώδεις αποφύσεις του πέμπτου έκτου και έβδομου αυχενικού σπονδύλου.
 3. Αμφοτερόπλευρα στη μεσότητα του άνω χείλους του τραπεζοειδούς μυός.
 4. Αμφοτερόπλευρα στην κατάφυση του άνω με έσω χείλους της ωμοπλάτης.

5. Αμφοτερόπλευρα στο δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα περίπου 3 cm εξωτερικά του χείλους του στέρνου.
6. Αμφοτερόπλευρα στην κατάφυση των μυών στον έξω κόνδυλο των αγκώνων.
7. Αμφοτερόπλευρα στο άνω τεταρτημόριο των γλουτών.
8. Αμφοτερόπλευρα στην κατάφυση των μυών στον μείζονα τροχαντήρα του μηριαίου οστού.
9. Αμφοτερόπλευρα στην περιοχή του λιπώδους σώματος στην έσω επιφάνεια κατά τη μέση γραμμή του γόνατος.

Καταστάσεις που συνοδεύονται από INM

Έχει αναφερθεί δευτεροπαθής INM ύστερα από ρευματοειδή αρθρίτιδα (12% περίπου), οστεοαρθρίτιδα (7%), συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο (22–47%), νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet (8,9–37,1%), πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren (20–35%), ελκώδη κολίτιδα (19%), νόσο Crohn (49%), ψωρίαση (8,3%), σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (9%), ηπατίτιδα C (18,9%).¹¹

Εκλυτικοί παράγοντες

Την εκδήλωση INM μπορεί να πυροδοτήσουν μια σειρά παράγοντες όπως οι λοιμώξεις (περισσότερο οι ιογενείς), μια χειρουργική επέμβαση ή μία άλλη νόσος, το ψυχικό stress, ένας σοβαρός τραυματισμός.^{106–111} Άλλοι εκλυτικοί παράγοντες μπορεί να είναι οι χρόνιες διαταραχές του ύπνου καθώς και επί μακρόν μειωμένη φυσική δραστηριότητα.¹⁰⁶

Κακοποίηση-INM

Το ιστορικό φυσικής, συναισθηματικής ή σεξουαλικής κακοποίησης, η απουσία στοργής τα οικογενειακά προβλήματα όπως διάζευξη γονέων ή συχνοί καυγάδες του γονεϊκού ζεύγους έχουν συσχετιστεί με αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης κατά την ενήλικη ζωή INM.^{109–111}

Οι Ciccone et al συγκρίνουν 53 γυναίκες με INM με 53 γυναίκες χωρίς INM και δεν βρήκαν διαφορά ως προς τη σεξουαλική κακοποίηση, διαπίστωσαν όμως συχνότερα σωματική κακοποίηση.

Οι ερευνητές αναφέρουν επίσης ότι η ομάδα των γυναικών με INM παρουσίαζε συχνότερα μετατραυματική διαταραχή από stress. Το εύρημα αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι το χρόνιο stress ευνοεί την ανάπτυξη INM.¹¹¹ Οι ερευνητές συγκρίνοντας ομάδες ασθενών με INM με ομάδες ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, με ρευματική νόσο μαλακών μορίων του μυοσκελετικού συστήματος και με μάρτυρες, διαπίστωσαν υψηλότερα ποσοστά φυσικής, λεκτικής ή σεξουαλικής κακοποίησης στους ασθενείς με INM συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες. Συγκεκριμένα το ποσοστό αυτό έφτανε το 70,7% των ασθενών με INM (24,3% λεκτική, 60,9% φυσική και 14,8% σεξουαλική κακοποίηση).¹¹⁰

Η κακοποίηση προκαλούνταν κυρίως από άτομα του οικογενειακού τους περιβάλλοντος και συχνά είχε μακροχρόνια διάρκεια (1–10 έτη). Ενδιαφέρον έχει επίσης η μελέτη των Imbierowicz & Egle οι οποίοι σύγκριναν ομάδα ασθενών με INM με ομάδα ασθενών με σωματόμορφες διαταραχές πόνου και διαπίστωσαν παρόμοια συχνότητα ιστορικού με ψυχική ταλαιπωρία κατά την παιδική ηλικία όπως: φυσική και σεξουαλική κακομεταχείριση, πτώχεια συναισθηματικών σχέσεων με τους γονείς, απουσία στοργής, οικογενειακά προβλήματα όπως οικονομική δυσπραγία, καυγάδες, διάζευξη ή κατάχρηση αλκοόλ.¹¹²

Η κακοποίηση κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας έχει συσχετιστεί με διαταραχές του ημερήσιου ρυθμού έκκρισης της κορτιζόλης, όπως ελάττωση της συγκέντρωσής της, αύξηση της ανταπόκρισής της σε δοκιμασίες που ενεργοποιούν την παραγωγή της μετά την πρωινή αφύπνιση, καθώς και επιπέδωση της 24ωρης διακύμανσης των ρυθμών έκκρισής της.¹⁰⁹

Οι ασθενείς που πάσχουν από μετατραυματική διαταραχή από stress εμφανίζουν υψηλό ποσοστό INM. Οι Amital et al εκτίμησαν το ποσοστό συννοσηρότητας στο 49% έναντι 5% συννοσηρότητας με κατάθλιψη και απουσία της διαταραχής σε ομάδα μαρτύρων.¹¹⁰

Μετατραυματική INM

Οι Buskilla et al¹¹² συνέκριναν 102 ασθενείς με τραυματισμό στον αυχένα με 59 ασθενείς, οι οποί-

οι είχαν υποστεί τραυματισμό των κάτω άκρων. Διαπιστώθηκε ότι στο 21,6% (22 άτομα) των ασθενών με τραυματισμό του αυχένα διαγνώστηκε INM κατά μέσο όρο 3,2 μήνες μετά από το ατύχημα. Αντίθετα στη δεύτερη ομάδα μόλις ένας ασθενής (1,7%) ανέπτυξε INM, ποσοστό που δεν αποκλίνει από τον επιπολασμό της νόσου στο γενικό πληθυσμό.

Ποιότητα ζωής στην INM

Τα βασανιστικά συμπτώματα της INM οδηγούν συχνά σε ελάττωση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς επηρεάζουν την καθημερινή τους δραστηριότητα, την οικογενειακή και σεξουαλική ζωή τους και την απόδοση στην εργασία τους.

Οι Casace et al¹⁴ χρησιμοποιώντας το FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire– Ερωτηματολόγιο Βαρύτητας της Ινομυαλγίας) διαπίστωσαν υψηλότερο ποσοστό έκπτωσης της ποιότητας ζωής στις γυναίκες με INM σε σύγκριση με γυναίκες μάρτυρες.

Επίσης γυναίκες με INM παρουσιάζουν σε υψηλή συχνότητα παραισθήσεις (87%), διαταραχές ύπνου (72%), κεφαλαλγία εκ τάσεως (70%), σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (60%) και ωτο-αιθουσαίο σύνδρομο (72%).

Οικογενειακή ζωή-INM

Οι Soderberg et al¹⁵ αναφέρουν ότι η INM των γυναικών επηρεάζει αρνητικά τη ζωή των συζύγων τους (οι οποίοι συνήθως δεν είναι πληροφορημένοι σχετικά με την INM) και δημιουργεί προβλήματα στις σχέσεις του ζευγαριού μεταξύ του αλλά και με συγγενείς, φίλους ή παιδιά.

Σεξουαλική ζωή-INM

Αναφέρθηκε ότι οι γυναίκες με INM εμφανίζουν μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας και της ικανοποίησης. Εμφανίζουν επίσης ευαισθησία στα γεννητικά όργανα καθώς και πόνο σε άλλα μέρη του σώματος πριν, κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής και μετά από αυτήν. Η σεξουαλική δυσλειτουργία συνυπάρχει με άγχος και κατάθλιψη. Μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας αναφέρθηκε επίσης από τους Prins et al, οι οποίοι όμως επισημαίνουν ότι αν η διαδικασία της σεξουαλικής αντα-

πόκρισης αρχίσει, συνήθως εξελίσσεται ικανοποιητικά.¹⁶

Απουσία από την εργασία στην INM

Οι Kivimaki et al¹⁷ μετά από παρακολούθηση ενός έτους διαπίστωσαν αυξημένη πιθανότητα απουσίας από την εργασία σε ασθενείς με INM (Hazard Ratio=1,85) ιδίως στην υποομάδα των ασθενών που παρουσίαζαν και άλλη χρόνια διαταραχή όπως αρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, κατάθλιψη ή άλλη ψυχική πάθηση (HR=2,63). Στην υποομάδα των ασθενών που δεν έπασχαν από τις χρόνιες αυτές καταστάσεις η παρουσία δευτεροπαθούς INM αύξανε κατά 1,4–1,5 φορές τον κίνδυνο απουσίας. Αυτό δείχνει ότι από μόνη της η INM μπορεί να οδηγήσει σε απουσίες από την εργασία.

Αντικειμενική εξέταση

Εκτός από την αναζήτηση των προαναφερθέντων χαρακτηριστικών ευαίσθητων σημείων της INM, πρέπει να εξετάζεται όλο το μυοσκελετικό σύστημα για την πιθανή ύπαρξη πυροδοτούντων σημείων (trigger points), η πίεση των οποίων θα προκαλέσει έντονο πόνο σε άλλες περιοχές. Ο ασθενής δεν αντιδρά συνήθως προκαταβολικά στην πίεση των πυροδοτούντων σημείων επειδή δεν γνωρίζει ότι θα πονέσει, ενώ μπορεί να αντιδρά προκαταβολικά κατά τη πίεση των ευαίσθητων σημείων.

Η εξέταση των άλλων συστημάτων έχει σκοπό τη διαφοροποίηση της INM από μια σειρά άλλες παθήσεις που μπορεί να εμφανίσουν ανάλογες με αυτήν εκδηλώσεις.

Για τον αποκλεισμό της ορθοστατικής υπότασης η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της INM, είναι ανάγκη να μετρηθεί η αρτηριακή πίεση σε όρθια θέση και σε κατάκλιση (μετά από 3 min ορθοστασίας). Ελάττωση της συστολικής κατά 20 mmHg ή της διαστολικής κατά 10 mmHg υποδεικνύει την παρουσία ορθοστατικής υπότασης.

Εργαστηριακός έλεγχος

Ο έλεγχος αυτός δεν βοηθάει ιδιαίτερα στη διάγνωση ή στην παρακολούθηση της INM. Χρειάζεται

πάντως ένας καλός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος προκειμένου να αποκλειστούν καταστάσεις αναιμίας, νεφρικής ή ηπατικής προσβολής. Για να αποκλειστεί το σύνδρομο ανήσυχων κνημών για το οποίο έχουν ενοχοποιηθεί χαμηλά αποθέματα σιδήρου του μυελού των οστών, θα απαιτηθεί η μέτρηση της φερριτίνης.

Σε περιπτώσεις θωρακικού πόνου θα απαιτηθεί έλεγχος για αποκλεισμό νοσήματος του καρδιαγγειακού συστήματος, ενώ σε σοβαρή διαταραχή του ύπνου, έλεγχος με διαγράμματα ύπνου για αποκλεισμό άπνοιας ύπνου ή ναρκοληψίας. Έχει αναφερθεί αύξηση της πιθανότητας ανίχνευσης αντιπυρηνικών ή/και αντιθυροειδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με INM.

Αντιμετώπιση της INM

Η θεραπεία των ασθενών με INM αποτελεί μια ιδιαίτερη σύνθετη διαδικασία που πρέπει να μεθοδεύεται και να εφαρμόζεται από μια ομάδα ειδικών με βάση ένα πρόγραμμα ξεχωριστής αντιμετώπισης κάθε εκδήλωσης της νόσου. Την ομάδα αυτήν θα πρέπει να αποτελέσουν ο θεράπων γιατρός (π.χ. ο ρευματολόγος, ο παθολόγος, ο γενικός γιατρός), με τη βοήθεια άλλων ιατρικών ειδικοτήτων ανάλογα με τις εκδηλώσεις των ασθενών (π.χ. ψυχίατρος, καρδιολόγος, φυσίατρος κ.ά.), καθώς και ειδικοί παραϊατρικών επαγγελματιών όπως φυσικοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, κλινικοί ψυχολόγοι, εξειδικευμένοι νοσηλευτές.

Η ομάδα αυτή θα πρέπει, έχοντας υπόψη της τα συμπτώματα των ασθενών, την επίπτωση της νόσου σε κάθε πλευρά της ζωής τους, τις ιδιαίτερες ανάγκες των ασθενών και του περιβάλλοντός τους, να θέσει ιεραρχημένους στόχους όπως τη βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης, την υποχώρηση των συμπτωμάτων, τη βελτίωση της ψυχικής ευεξίας και της κοινωνικής δραστηριοποίησης. Στην προσπάθεια αυτή θα χρησιμοποιηθούν φάρμακα, προγράμματα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία όπως προγράμματα ασκήσεων, υδροθεραπεία, εργοθεραπεία κ.ά.) και ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Όπως θα αναφερθεί παρακάτω, ο συνδυασμός παρεμβάσεων ανάλογα με τις ανάγκες και τις ιδιαιτερότητες της προσωπικότητας/

καθημερινής ζωής των ασθενών έχει τα καλύτερα αποτελέσματα.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής παρέμβασης εκτιμάται αντικειμενικά με ειδικά ερωτηματολόγια.¹¹⁸

I. Φαρμακευτική αγωγή

Στη θεραπεία της INM έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως αντικαταθλιπτικά αλλά και αντιεπιληπτικά, οπιοειδή, απλά αναλγητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), άλλα φάρμακα με δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).

Αντικαταθλιπτικά

Τρικυκλικά (ΤΑ). Τα τρικυκλικά αποτελούν την καλύτερα μελετημένη ομάδα φαρμάκων για την αντιμετώπιση της INM. Η αναλγητική τους δράση στους ασθενείς με INM δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως από τις σχετικές μελέτες.

Η αμυτριπυλίνη και η κυκλοβενζαπρίνη (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα) είναι οι καλύτερα μελετημένες ουσίες από αυτήν την ομάδα.

Η αγωγή πρέπει να ξεκινά με χαμηλές δόσεις τρικυκλικών όπως 5–10 mg αμιτριπυλίνης 1 με 3 ώρες πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση. Η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά. Η τελική δόση του φαρμάκου πρέπει να καθορίζεται σε συνεργασία με τον ίδιο τον ασθενή ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (selective serotonin reuptake inhibitors-SSRI). Οι μελέτες για τα SSRI αφορούν κατά κύριο λόγο τη fluoxetine, ενώ μικρότερες μελέτες έχουν γίνει και για τη citalopram και τη fluvoxamine. (από τις μελέτες φαίνεται ότι δόσεις fluoxetine μεταξύ 20 με 80 mg/ημ με ΜΟ τα 45 mg/ημ είναι αποτελεσματικότερες του placebo και βελτιώνουν σημαντικά τα συμπτώματα των ασθενών με INM.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (selective norepinephrine receptor reuptake, SNRI) Αναστολείς όπως η venlafaxine και η duloxetine, έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με INM. Δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες απέδειξαν ότι οι ασθενείς που λάμβαναν

60–120 mg/ημ duloxetine εμφάνισαν σημαντική βελτίωση συγκριτικά με όσους λάμβαναν placebo. Μια μικρότερη μελέτη με 15 ασθενείς έδειξε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν 75 mg/ημ venlafaxine βελτιώθηκαν όσον αφορά τον πόνο συγκριτικά με όσους λάμβαναν placebo.

Αντιεπιληπτικά

Τα νέας γενιάς αντιεπιληπτικά pregabalin και gabapentin χρησιμοποιήθηκαν σε πολυκεντρικές μελέτες με ασθενείς με INM. Σε αυτές φάνηκε πως οι ασθενείς που λάμβαναν τα φάρμακα αυτά βελτιώθηκαν σημαντικά συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν placebo. Η βελτίωση αφορούσε ασθενείς που λάμβαναν δόσεις 450 mg/ημ pregabalin και ασθενείς που λάμβαναν 1200–2400 mg/ημ gabapentin.

Άλλα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ

Η pramipexole, μια ουσία αγωνιστής της ντοπαμίνης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με INM και έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα ώστε να αξιολογηθεί ο ρόλος της στη θεραπεία της INM.

Η zolpidem καθώς και χαμηλές δόσεις βενζοδιαζεπινών (όπως η clonazepam) φάνηκε να βελτιώνουν την ποιότητα του ύπνου σε ασθενείς με INM, χωρίς όμως να έχουν αποτέλεσμα στα άλλα συμπτώματα της INM.

Αναλγητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Συνήθως δεν είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της INM. Τα ΜΣΑΦ αποδείχτηκαν αναποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του πόνου στην INM αν και μπορεί να έχουν συνεργική δράση όταν χορηγούνται με φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ.

Ασθενή οπιοειδή

Το tramadol που συνδυάζει αγωνιστική δράση στο υποδοχέα μ-οπιοειδών και ανασταλτική δράση στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης φάνηκε χρήσιμο. Οι Bennett et al αναφέρουν μετά τη χορήγησή του σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά INM βελτίωση της λειτουργικότητας και

της ποιότητας ζωής σε συνδυασμό με ελάττωση του πόνου, δυσκαμψίας και των διαταραχών του ύπνου. Σε ποσοστό 20,5% αναφέρθηκαν παρενέργειες του φαρμάκου όπως ναυτία κυρίως και λιγότερο ζάλη, κνησμός, δυσκοιλιότητα, υπνηλία.¹¹⁹

Ψυχοθεραπευτική παρέμβαση

Ο ασθενής με INM συχνά διέρχεται κάποια στάδια μέχρι να αποδεχθεί τη διαταραχή που εμφανίζει και να την αντιμετωπίσει. Σχηματικά αυτά περιγράφησαν από τους Prochaska & Diclemente:¹²⁰

- α. Ο/η ασθενής ακόμη κι αν έχει χρόνια πόνο και κόπωση δεν έχει αντιληφθεί ότι έχει πρόβλημα.
- β. Ο/η ασθενής προσπαθεί να βρει κάποια εξήγηση για τα συμπτώματά του και αναρωτιέται μήπως αποτελούν ένα μη αντιμετωπίσιμο θεραπευτικά στοιχείο της καθημερινότητάς του.
- γ. Ο/η ασθενής αρχίζει να το συζητά με σημαντικά γι' αυτόν πρόσωπα, να αναζητά πληροφορίες αλλά όταν του ανακοινώνεται από το γιατρό του η διάγνωση της INM δεν την αποδέχεται.

δ. Ο/η ασθενής αποδέχεται τη διάγνωση και αρχίζει να συνεργάζεται με αυτούς που του προσφέρουν υπηρεσίες υγείας προκειμένου να αλλάξει συνήθειες και να υποβληθεί σε θεραπευτικά σχήματα.

- ε. Ο/η ασθενής αρχίζει να γνωρίζει καλύτερα τη νόσο του και αναζητά, όταν χρειάζεται, βοήθεια από τους αρμόδιους επαγγελματίες υγείας.

Η εκπαίδευση του ασθενούς και των οικείων του σχετικά με τη φύση, την κλινική έκφραση και την πορεία της νόσου διευκολύνουν σημαντικά την εφαρμογή κάθε θεραπευτικής παρέμβασης και όπως φάνηκε βελτιώνουν τον πόνο, την ποιότητα του ύπνου, την κόπωση, την ποιότητα ζωής, την αερόβια ικανότητα, το αίσθημα του ασθενούς ότι θα τα καταφέρει.^{121,122} Ως προς τον αριθμό των συνεδριών οι Jeffrey et al συγκρίνοντας μια ομάδα ασθενών που υπεβλήθη σε μια θεραπευτική συνεδρία με ομάδα που υπεβλήθη σε 12 συνεδρίες σε διάστημα 17 εβδομάδων, διαπίστωσαν βελτίωση των συμπτωμάτων της INM μόνο στη δεύτερη ομάδα.¹²³ Ιδιαίτερα αποδίδει η εκπαιδευτική παρέμβαση αυτή όταν συνοδεύεται από το κατάλληλο πρό-

γραμμα αποκατάστασης (ασκήσεις, χειρομαλάξεις, ψυχοθεραπεία).¹²²

Τεχνικές που στοχεύουν στη βελτίωση της ικανότητας του ασθενούς να αντιμετωπίζει μόνος του τα προβλήματά του (χωρίς να αρνείται την παράλληλη βοήθεια από ειδικούς) φάνηκε ότι οδηγούν σε ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά τη συνολική βαρύτητα της ΙΝΜ, τον πόνο, τη φυσική δραστηριότητα και τα ΤΡ. Υπάρχουν τρεις βασικές ψυχοεκπαιδευτικές κατευθύνσεις:¹²⁴

- i. Ο/η ασθενής βοηθείται να θέσει ρεαλιστικούς στόχους που προοδευτικά τους επιτυγχάνει π.χ. αυξάνει τη φυσική του δραστηριότητα αρχίζοντας να περπατά 10 min 3 φορές την εβδομάδα και προοδευτικά αυξάνει τη διάρκεια και τη συχνότητα της βάρδισής του.
- ii. Ο/η ασθενής παρακολουθεί άλλους ασθενείς σαν αυτόν που με την κατάλληλη παρέμβαση βελτίωσαν τη λειτουργία τους και ελάττωσαν τα συμπτώματά τους (ομαδική θεραπεία, ομάδες αυτοβοήθειας πασχόντων από ΙΝΜ).
- iii. Ο/η ασθενής παρακολουθεί και βαθμολογεί ο ίδιος την εξέλιξη των συμπτωμάτων του.

Σημαντικά προσφέρουν επίσης οι ψυχολογικού τύπου παρεμβάσεις με τη μορφή γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας (ΓΣΘ).^{125,124} Η παρέμβαση αυτή, όσον αφορά την ανακούφιση από τον πόνο έχει χρησιμοποιηθεί με ευνοϊκά αποτελέσματα, ελεγμένα με τη βοήθεια νευροαπεικονιστικών μεθόδων, σε υγιείς μετά από εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων ή κοινωνικού stress,¹²⁶ σε καρκινοπαθείς που πονούν¹²⁷ και στην ΙΝΜ.^{124,125}

Η ΓΣΘ βοηθά τους ασθενείς να αντιληφθούν την επίδραση που ασκούν οι σκέψεις, οι προσδοκίες ή οι συμπεριφορές τους στα συμπτώματά τους, δίνει έμφαση στην υπευθυνοποίηση και ενεργοποίηση του ασθενούς, στην αντιμετώπιση δυσλειτουργικών γνωσιών και στάσεων, στο συμπεριφορικό έλεγχο των συμπτωμάτων, στην αντιμετώπιση των δυσλειτουργικών επιλογών τους. Διδάσκει τρόπους γνωσιακής και συμπεριφορικής αντιμετώπισης των δυσκολιών τους (π.χ. ελάττωση της προσοχής στον πόνο με ευχάριστες δραστηριότητες, ισορροπία μεταξύ της καθημερινής εργασίας και των ευχάριστων δραστηριοτήτων, κ.ά.). Όπως φάνηκε από μια

σειρά μελετών η θεραπεία αυτή διαθέτει αυτοτελή αποτελεσματικότητα στην ΙΝΜ.¹²⁴

Αξίζει να σημειωθεί η αναγκαιότητα συνδυασμού ΓΣΘ με εκπαίδευση και προγράμματα αποκατάστασης όπως προαναφέρθηκε.¹²⁴ Οι Bennett & Nelson συνδυάζοντας φαρμακευτική αγωγή, ΓΣΘ και εκπαίδευση αναφέρουν βελτίωση της φυσικής λειτουργίας, της συμπεριφοράς που σχετίζεται με τον πόνο και των στρατηγικών αντιμετώπισης της ΙΝΜ.

Όπως φάνηκε από μια μελέτη των Nielson et al¹²⁶ μια σειρά παράμετροι καθορίζουν την ανταπόκριση των ασθενών στα θεραπευτικά σχήματα, όπως: η αίσθηση των ασθενών ότι ελέγχουν τον πόνο τους, η πεποίθησή τους ότι η ΙΝΜ δεν είναι κατ' ανάγκην αναπηρική κατάσταση και ότι ο πόνος τους δεν συνδέεται με κάποια οργανική βλάβη, η αναζήτηση βοήθειας για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους, η προοδευτικά αυξανόμενη δραστηριότητά τους, η χρήση στρατηγικών αντιμετώπισης της νόσου από τους ίδιους.

Συμπέρασμα

Η ΙΝΜ είναι ένα σύνδρομο που εμπλέκει περισσότερες από μια ιατρικές ειδικότητες τόσο για τη διερεύνηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που την προκαλούν, όσο και για τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπισή της. Υπάρχουν περιορισμένες γνώσεις όσον αφορά τους μηχανισμούς που προκαλούν την ΙΝΜ. Η έρευνα έως σήμερα έχει παρουσιάσει ενδείξεις πως η ΙΝΜ είναι ένα σύνδρομο που οφείλεται σε πολλαπλούς αιτιολογικούς παράγοντες, επίκτητους αλλά και κληρονομικούς. Τα συστήματα που κυρίως επηρεάζονται στον ασθενή με ΙΝΜ είναι το μυοσκελετικό, το ενδοκρινικό, και σε σημαντικό βαθμό το κεντρικό και περιφερικό νευρικό.

Οι σύγχρονες θεραπευτικές παρεμβάσεις στην ΙΝΜ περιλαμβάνουν τη φαρμακευτική αγωγή, τη φυσική αγωγή και την ψυχοθεραπευτική παρέμβαση. Ο συνδυασμός τους φαίνεται να έχει σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στην έκβαση της νόσου.

Fibromyalgia in adults– a mainly psychosomatic entity

N.G. Galanopoulos,¹ D.N. Artemis,² H. Konstanidis,¹ M. Leivaditis²

¹Rheumatological Outpatient Clinic University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece

²Psychiatric Clinic University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece

Psychiatriki 2009, 20:44–61

This paper presents the clinical entity of fibromyalgia and is a review of the research data on its pathogenesis and treatment. Current data indicate that bio-genetic factors associated mainly with the mechanisms of pain, combined with serious stressful experiences, may be responsible for causing the disease. The contribution of neurotransmitters (such as substance P), of hormones (in particular of the hypothalamus-pituitary axis), of sleep disturbance, of brain circuits linked to the perception of pain is discussed. The treatment of fibromyalgia is complex and involves in particular antidepressant therapy in combination with psychoeducational cognitive and behavioral interventions and rehabilitation programs. In the diagnosis and treatment of the disease, which, without assistance can become torturing, many specialties of health professionals are involved.

Key words: Fibromyalgia, fatigue, sleepdisorder, depression, stress.

Βιβλιογραφία

1. Topbas M, Cakirbay H, Culec H et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20–64 in Turkey. *Scand J Rheum* 2005, 2:140–144
2. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*, 1998:778–799
3. Jacobsen S, Prescott E, Kjoller M et al. Fibromyalgia in the adult Danish population: I. A prevalence study. *Scand J Rheumatol* 1993, 22:233–237
4. White KP, Speechley M, Harth M et al. The London fibromyalgia Epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London. *J Rheumatol* 1999, 26:1570–1577
5. Makela M and Heliövaara M. Prevalence of fibromyalgia in the Finnish population. *Br Med J* 1991, 303:216–219
6. Lydell Cand Meyers OL. The prevalence of fibromyalgia in a South African community. *Scand J Rheumatol* 1992, 94:345–351
7. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO et al. Prevalence of the rheumatic diseases in Brasil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004, 31:594–597
8. White KP, Thomspson J. Fibromyalgia syndrome in an Amish community: a controlled study to determine disease and symptom prevalence. *J Rheumatol* 2003, 30:1835–1840
9. Weir PT, Harlan GA, Nikoy FL et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision Codes. *J Clin Rheumatol* 2006, 12:124–128
10. Yunus MB, Celiker R, Aldag AJ. Fibromyalgia in men: comparison of psychological features with women. *J Rheumatol* 2004, 31:2464–2467
11. Buskila D, Neumann L, Alhoashle A et al. Fibromyalgia syndrome in men. *Semin Arthritis Rheum* 2000, 30:47–51
12. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC et al. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 2000, 27:485–490
13. White KP, Speechley M, Harth M et al. The London fibromyalgia Epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London. Ontario. *J Rheumatol* 1999, 26:1570–1577
14. Schochat T, Raspe H. Elements of fibromyalgia in an open population. *Rheumatology (Oxford)* 2003, 42:829–835
15. Wolfe F, Ross K, Anderson J et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995, 38:19–28
16. Cathey MA, Wolfe F, Kleinheksel SM et al. Socioeconomic impact of fibrositis. A study of 81 patients with primary fibrositis. *Am J Med* 1986, 81:78–84
17. Sprott H, Salemi S, Bradley LA et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:245–251
18. Morf S, Amman-Vesti B, Forster A et al. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia- measured by capillary microscopy and laser fluximetry. *Arthritis Res Ther* 2005, 7:209–216
19. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S et al. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int* 2006, 26:585–597

20. Spath M. Current experience with %-HT3 receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002, 28:319–328
21. Russell J. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002, 28:329–342
22. Schwarz MJ, Offenbaecher M, Neumeister A et al. Experimental evaluation of an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia. *Adv Exp Med Bio* 527:265–275
23. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther Jun* 2006, 21:8:R99
24. Galeotti N, Ghelardini C, Zoppi M et al. A reduced functionality of Gi proteins as a possible cause of Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001, 28:2298–2304
25. Gursoy S, Erdal E, Herken H et al. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003, 23:104–107
26. Alnigenis MN, Barland P. Fibromyalgia syndrome and serotonin. *Clin Exp Rheumatol* 2001, 19:205–210 (Review)
27. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA et al. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl* 1989, 19:158–163
28. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC et al. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992, 19:90–94
29. Kravitz HM, Katz R, Kot E et al. Biochemical clues to a fibromyalgia-depression link: imipramine binding in patients with fibromyalgia or depression and in healthy controls. *J Rheumatol* 1992, 19:1428–1432
30. Hrycaj P, Stratz T, Muller W. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1993, 20:1986–1988. No abstract available
31. Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI et al. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 1999, 83:313–319
32. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992, 35:550–556
33. Klein R, Bansch M, Berg PA. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1992, 17:593–598
34. Eich WR, Fischer HP, Hartmann M et al. *Psychosomatoc Medicine* 1999, 61:84–130
35. Russell IJ. Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. *Am J Med Sci* 1998, 315:377–384 (Review)
36. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2482–2488
37. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999, 6:433–439
38. Legangneux E, Mora JJ, Spreux-Varoquaux O et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40:290–296
39. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006;8, R99
40. Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:329–342 (Review)
41. Henriksson KG, Sorensen J. The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:343–351 (Review)
42. Liu Z, Welin M, Bragee B et al. A high-recovery extraction procedure for quantitative analysis of substance P and opioid peptides in human cerebrospinal fluid. *Peptides* 2000, 21:853–860
43. Martensson B, Nyberg S, Toresson G et al. Fluoxetine treatment of depression. Clinical effects, drug concentrations and monoamine metabolites and N-terminally extended substance P in cerebrospinal fluid. *Acta Psychiatr Scand* 1989, 79:586–596
44. Hutson PH, Patel S, Jay MT et al. Stress-induced increase of cortical dopamine metabolism: attenuation by a tachykinin NK1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2004, 19:57–64
45. Laske C, Stransky E, Eschweiler GW et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *J Psychiatr Res* 2007, 41:600–605
46. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J et al. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Muskuloskelet Disor* 2004, 5:48
47. Sarchielli P, Alberti A, Candelieri A et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. *Cephalalgia* 2006, 26:409–415
48. Galeotti N, Ghelardini C, Zoppi M et al. A reduced functionality of Gi proteins as a possible cause of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001, 28:2298–2304
49. Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl* 2005, 75:22–28 (Review)
50. Pamuk ON, Yesil Y, Cakir N. Factors that affect the number of tender points in fibromyalgia and chronic widespread pain patients who did not meet the ACR 1990 criteria for fibromyalgia: are tender points a reflection of neuropathic pain? *Semin Arthritis Rheum* 2006, 36:130–134
51. Geenen R, Jacobs JWG, Bijlsma JWW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:389–404 (Review)
52. Weihe E, Nohr D, Michel S et al. Molecular anatomy of the neuro-immune connection. *Int J Neurosci* 1991, 59:1–23
53. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S et al. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1999, 106:534–543
54. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN et al. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1034–1039
55. Catley D, Kaell AT, Kirschbaum C et al. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2000, 13:51–61
56. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:389–404 (Review)
57. Gur A, Cevik R, Sarac AJ et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:1504–1506
58. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1989, 19:154–157
59. Riedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *J Rheumatol* 1998, 57, 2:817

60. Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998, 840:684-697 (Review)
61. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000, 113:8-12 (Review)
62. Adler GK, Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2005, 31:187-202 (Review)
63. Riedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *J Rheumatol* 1998, 57(Suppl 2):817
64. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992, 19:1120-1122
65. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000, 113:8-12 (Review)
66. McCall-Hosenfeld JS, Goldenberg DL, Hurwitz S et al. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 concentrations in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003, 30:809-814
67. Samborski W, Sobieska M, Pieta P et al. Normal profile of sex hormones in women with primary fibromyalgia. *Ann Acad Med Stetin* 2005, 51:23-26
68. Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999, 876:325-338 discussion 339 (Review)
69. Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI et al. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 1999, 83:313-319
70. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994, 21:2125-2130
71. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000, 19:9-13
72. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:353-365 (Review)
73. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J et al. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999, 26:1586-1592
74. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976, 38:35-44
75. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA et al. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001, 44:222-230
76. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol* 2004, 31:1193-1199
77. Sergi M, Rizzi M, Braghioroli A et al. Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. *Eur Respir J* 1999, 14:203-208
78. Price DD, Mao J, Frenk H et al. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994, 59:165-174
79. Wik G, Fischer H, Finer B et al. Retrosplenial cortical deactivation during painful stimulation of fibromyalgic patients. *Int J Neurosci* 2006, 116:1-8
80. Staud R, Robinson ME, Price DD. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain* 2005, 118:176-184
81. Cook DB, Lange G, Ciccone DS et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004, 31:364-378
82. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000, 30:263-288 (Review)
83. Laurent B, Peyron R, Garcia Larrea L et al. Positron emission tomography to study central pain integration. *Rev Neurol (Paris)*, 2000, 156:341-351 (Review)
84. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S et al. ^{99m}Tc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007, 34:130-134
85. Montoya P, Larbig W, Braun C et al. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004, 50:4035-4044
86. Yunus MB, Young CS, Saeed SA et al. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum* 2004, 51:513-518
87. Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M et al. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2005, 67:957-963
88. Yoldas T, Ozgocmen S, Yildizhan H et al. Auditory p300 event-related potentials in fibromyalgia patients. *Yonsei Med J* 2003, 44:89-93
89. Alanoglu E, Ulas UH, Ozdag F et al. Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2005, 25:345-349
90. Staud R, Robinson ME, Price DD. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain* 2005, 118:176-184
91. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004, 50:944-952
92. Mikkelsson M, Kaprio J, Salminen JJ et al. Widespread pain among 11-year-old Finnish twin pairs. *Arthritis Rheum* 2001, 44:481-485
93. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of Disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2:671-678 (Review)
94. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007, 8:67-74
95. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2482-2488
96. Su SY, Chen JJ, Lai CC et al. The association between fibromyalgia and polymorphism of monoamine oxidase A and interleukin-4. *Clin Rheumatol* 2007, 26:126
97. Fassbender HG, Wegner K. Morphologie und Pathogenese des Weichteilrheumatismus. *Z Rheumaforsch* 1973, 32:355-374
98. Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998, 57(Suppl 2):63-66
99. Gursoy S, Erdal E, Herken H et al. Significance of catechol methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003, 23:104-107
100. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L et al. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 1986, 15:340-347
101. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988, 15:1271-1273
102. Benett RM, Kelly WN, Harris ED et al. *Textbook of Rheumatology*, Philadelphia, WB Saunders Co, 1997:511-519

103. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991, 34:15-21
104. Weir PT, Harlan GA, Nikoy FL et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision Codes. *J Clin Rheumatol* 2006, 12:124-128
105. Yunus BM. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia a syndrome. *Rheum Dis N Am* 28, 2002:201-217
106. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH et al. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000, 26:737-763 (Review)
107. McLean SA, Williams DA, Harris RE et al. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005, 52:366-669
108. Castro I, Barrantes F, Tuna M et al. Prevalence of abuse in fibromyalgia and other rheumatic disorders at a specialized clinic in rheumatic diseases in Guatemala City. *J Clin Rheumatol* 2005, 11:140-145
109. Ciccone DS, Elliott DK, Chandler HK et al. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome: a test of the trauma hypothesis. *Clin J Pain* 2005, 21:378-386
110. Imbierowicz K, Egle UT. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain* 2003, 7:113-119
111. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum* 1997, 40:446-452
112. Cacace E, Ruggiero V, Anedda C et al. Quality of life and associated clinical distress in fibromyalgia. *Reumatismo* 2006, 58:226-229 Italian
113. Söderberg S, Strand M, Haapala M, Lundman B. Living with a woman with fibromyalgia from the perspective of the husband. *J Adv Nurs* 2003, 42:143-150
114. Prins MA, Woertman L, Kool MB et al. Sexual functioning of women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24:555-561
115. Kivimaki M, Leino-Arjas P, Kaila-Kangas L et al. Increased absence due to sickness among employees with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2007, 66:65-69
116. Turk DC, Monarch ES, Williams AD. Psychological evaluation of patients diagnosed with fibromyalgia syndrome: a comprehensive approach. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:219-233 Review.
117. Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH, Abeles AM. Update on Fibromyalgia Therapy. *Am J Med* 2008, 121:555-561
118. Prochaska JO, DiClemente CC, Velicer WF et al. An empirical typology of subjects within stage of change. *Addict Behav* 1995, 20:299-320
119. Lemstra M, Olszynski WP. The effectiveness of multidisciplinary rehabilitation in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clin J Pain* 2005, 21:166-174
120. Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2006, 20:835-846
121. Jeffrey JE, Bellman N, Bain L et al. Tailoring of the TAP fibromyalgia program: comparison of 8-weekly session and 1-day blitz. *Arthritis Rheum* 1998; 41:S348
122. Bennett R, Nelson D. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2:416-424 (Review)
123. Montoya P, Larbig W, Braun C et al. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004, 50:4035-4044
124. Singer T, Seymour B, O'Doherty J et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004, 303:1157-1162
125. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2002, 24:526-542 (Review)
126. Nielson WR, Jensen MP. Relationship between changes in coping and treatment outcome in patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain* 2004, 109:233-241
127. Garcia J, Simon MA, Duran M et al. Differential efficacy of a cognitive-behavioral intervention versus pharmacological treatment in the management of fibromyalgic syndrome. *Psychol Health Med* 2006, 11:498-506

Αλληλογραφία: Δ.Ν. Αρτέμης, Λεωφόρος Πάλιουρα Επανωμή Θεσσαλονίκης, Τ.Θ. 2111, 575 00 Θεσσαλονίκη
Τηλ. 6948 882 605

Ειδικό άρθρο Special article

Επανεξέταση της δράσης του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών: Πρωτογενείς επιδράσεις

Ε. Τσάλτα και Σ. Καλογεράκου

*Εργαστήριο Πειραματικής Ψυχολογίας,
Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο*

Ψυχιατρική 2009, 20:62–78

Η ευεργετική δράση του λιθίου στην αντιμετώπιση και προφύλαξη της διπολικής διαταραχής και της μονοπολικής κατάθλιψης είναι τεκμηριωμένη. Επιπρόσθετα, πληθώρα πρόσφατων δεδομένων αποδίδει στο λίθιο σημαντική νευροπροφυλακτική/νευροτροφική δράση. Δεδομένου του νευροπροστατευτικού αυτού προφίλ, θα ανέμενε κανείς και ευοδωτική δράση επί των γνωσιακών λειτουργιών. Ωστόσο η υπόθεση ότι το λίθιο μπορεί να δρα ως γνωσιακός ενισχυτής έρχεται σε σύγκρουση με παλαιότερα κλινικά δεδομένα που του προσάπτουν πρόκληση «γνωσιακού θάμβους» (cognitive blurring) και επιδεινωτική δράση επί της μνήμης. Ο στόχος της ανασκόπησης αυτής είναι να επανεξετάσει τα ευρήματα παλαιότερων μελετών, κλινικών και πειραματικών, και να τα συνδυάσει με πρόσφατα κλινικά και πειραματικά δεδομένα που αναφέρονται στην πρωτογενή δράση του λιθίου επί της μάθησης, μνήμης, προσοχής και εκτελεστικών λειτουργιών. Βάσει της σύνθεσης αυτής, προτείνουμε ότι, τα σχετικά ευρήματα δεν στοιχειοθετούν εικόνα γνωσιακής έκπτωσης γενικά και μνήμης ειδικότερα. Βάσει πρόσφατων μελετών προτείνουμε, επιπλέον, ότι το λίθιο δρα ευοδωτικά επί των γνωσιακών λειτουργιών κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες.

Λέξεις ευρετηρίου: Λίθιο, γνωσιακές λειτουργίες, μνήμη, μάθηση, προσοχή, γνωσιακή ενίσχυση.

Εισαγωγή

Το λίθιο αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής στην οξεία φάση, καθώς και στη φάση συντήρησης της διπολικής διαταραχής.¹ Είναι, επιπλέον, αποτελεσματική συμπληρωματική στην αντικαταθλιπτική θεραπεία στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής κατάθλιψης.^{2,3} Παράλληλα, πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν σημαντική νευροπροστατευτική/νευροτροφική δράση του λιθίου,^{4,5} ιδιαίτερα στην περιοχή του ιπποκάμπου. Η τεκμηριωμένη πλέον δράση του πάνω σε κυτταρικές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη νευρωνική ατροφία και θάνατο έχουν οδηγήσει στην υπόθεση ότι η δράση αυτή μπορεί να αποδειχτεί χρήσιμη στην αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών διαταραχών που συνδέονται με νευροεκφυλιστικές διαδικασίες.⁶ Εφόσον το λίθιο παρέχει νευροπροστασία, είναι λογικό να προσδοκά κανείς και κάποια αντίστοιχα λειτουργικά οφέλη στο γνωσιακό επίπεδο, δηλαδή μια δράση γνωσιακού ενισχυτή. Η υπόθεση αυτή έρχεται σε σύγκρουση με αναφορές ασθενών στους οποίους χορηγείται λίθιο, και οι οποίοι συχνά διαμαρτύρονται για έκπτωση της νοητικής τους ικανότητας.^{7,8} Η αντίφαση αυτή έχει κινητοποιήσει σημαντική ερευνητική δραστηριότητα με στόχο τη διερεύνηση των γνωσιακών επιπτώσεων της χορήγησης λιθίου, στον άνθρωπο αλλά και σε πειραματόζωα. Ωστόσο η σχετική βιβλιογραφία παραμένει διφορούμενη. Η πλειονότητα των παλαιότερων κλινικών μελετών (επί το πλείστον σε ασθενείς με διπολική διαταραχή) συνδέει τη χορήγηση λιθίου με γνωσιακό θάμβος και διαταραχές μνήμης.⁹ Πιο σύγχρονες νευροψυχολογικές μελέτες προτείνουν ότι οι αρνητικές επιπτώσεις που ως πρόσφατα αποδίδονταν στο λίθιο, μπορεί να είναι συνέπειες της ίδιας της διπολικής διαταραχής.¹⁰ Επιπρόσθετα, πρόσφατες κλινικές έρευνες καταδεικνύουν ευεργετική δράση του λιθίου στη γνωσιακή λειτουργικότητα ασθενών με άνοια.¹¹⁻¹³ Η ανομοιογένεια της κλινικής βιβλιογραφίας εμφανίζεται και στην αντίστοιχη εργαστηριακή έρευνα. Και εδώ, ωστόσο, αρχίζουν να εμφανίζονται ενδείξεις γνωσιακής ευόδωσης σε φυσιολογικά πειραματόζωα μετά από χρόνια λήψη λιθίου, και σε δόσεις που προσεγγίζουν τις κλινικές δόσεις συντήρησης.¹⁴⁻¹⁶

Η ανασκόπησή μας, υποκινούμενη από τις αντιφάσεις μεταξύ παλαιότερων και πρόσφατων δεδομένων, στόχο έχει να επανεξετάσει και να συνθέσει τις καταγεγραμμένες επιδράσεις του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών ανθρώπου και πειραματόζωων, αξιολογώντας έτσι την υπόθεση ότι το λίθιο μπορεί να προσφέρει δράση γνωσιακού ενισχυτή. Η βασική μας πηγή πληροφόρησης είναι τα νευροψυχολογικά/συμπεριφορικά δεδομένα από διπολικούς ασθενείς, φυσιολογικούς μάρτυρες και πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε χορήγηση λιθίου. Ένα δεύτερο, επόμενο μέρος θα εξετάσει τη δράση του λιθίου επί των γνωσιακών ελλειμμάτων που συνδέονται με νευροψυχιατρικές διαταραχές, καθώς και με τα πειραματικά ανάλογα των διαταραχών αυτών.

Καθώς η ανασκόπηση συνδυάζει κλινικές μελέτες και μελέτες σε πειραματόζωα πρέπει, στο σημείο αυτό, να επισημάνουμε μια πρακτική δυσκολία που συνίσταται στην περιορισμένη συγκρισιμότητα των καθεστώτων λιθίου μεταξύ των δύο τύπων μελέτης. Στις κλινικές μελέτες, οι δόσεις λιθίου και η αντίστοιχη συγκέντρωση πλάσματος που αναφέρεται ως «θεραπευτική» ή «συντήρησης» είναι σαφής και ομοιογενής (0,5 έως 1,2 mEq/Lt¹⁷). Αυτό δεν ισχύει με τις μελέτες σε πειραματόζωα, ιδιαίτερα με τις παλαιότερες οι οποίες έχουν χρησιμοποιήσει υψηλές δόσεις λιθίου και οξεία ή, πάντως, μικρής διάρκειας χορήγηση (<15 ημερών), συχνά χωρίς να αναφέρουν τη σχετική συγκέντρωση πλάσματος. Επομένως, οι μελέτες αυτές μπορεί να καταγράφουν μη ειδικές, τοξικές επιπτώσεις της χορήγησης λιθίου, και οξεία δράση.^{18,19} Αντίθετα οι πρόσφατες πειραματικές μελέτες επιμένουν σε παρατεταμένη χορήγηση χαμηλών δόσεων λιθίου, που παράγουν συγκέντρωση πλάσματος συγκρίσιμη με αυτή των κλινικών συγκεντρώσεων συντήρησης. Οι αντιφάσεις που συχνά παρατηρούνται μεταξύ παλαιών και πρόσφατων πειραματικών αποτελεσμάτων μπορούν, εν μέρει τουλάχιστον, να αποδοθούν στις διαφορές αυτές.

Το λίθιο είναι μια κλινικά δοκιμασμένη ουσία χαμηλού κόστους. Έτσι, ένα πρόσθετο, σημαντικό κίνητρο για την ανασκόπηση αυτή είναι το γεγονός ότι αν αυτό το «παραμελημένο κατιόν»⁶ πράγματι προσφέρει ενίσχυση της γνωσιακής επάρκειας, αυτό συνεπάγεται σημαντικότατο όφελος (σε χαμηλό

κόστος) για μεγάλες νευροψυχιατρικές νοσολογικές ενότητες όπως οι καταθλίψεις, η διπολική διαταραχή, η σχιζοφρένεια και η άνοια.²⁰

Οι επιδράσεις του λιθίου σε βασικές συμπεριφορές

Το λίθιο επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα κεντρικών νευροχημικών μηχανισμών, είναι λοιπόν πιθανόν ότι έχει ορισμένες μη ειδικές συμπεριφορικές δράσεις. Για να αξιολογηθεί η δράση του στις ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες πρέπει πρώτα να σκιαγραφηθούν οι επιπτώσεις του σε βασικές συμπεριφορικές παραμέτρους όπως είναι η αρτιότητα της κινητικής ικανότητας, η ευαισθησία σε θετικούς και απωθητικούς ερεθισμούς (ενίσχυση/τιμωρία) και, φυσικά, η διάθεση και οι συναισθηματικές αντιδράσεις.

Λίθιο, κινητικότητα και εξερεύνηση: Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του λιθίου στην ανθρώπινη κινητικότητα. Σε πειραματόζωα οι παλαιές έρευνες αναφέρουν μειωμένη δραστηριότητα.²¹ Ωστόσο οι πρόσφατες, πιο αξιόπιστες έρευνες αναφέρουν φυσιολογική επίδοση ή ελαφρά υποδραστηριότητα.^{18,22-24} Η εξερευνητική δραστηριότητα σε καινούργια περιβάλλοντα, όπως το ανοιχτό πεδίο, φαίνεται να ελαττώνεται αρχικά^{23,25-26} αλλά η παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη έκθεση στο νέο περιβάλλον καταδεικνύει σταδιακή μείωση της εξερεύνησης παρόμοια με αυτή που εμφανίζουν πειραματόζωα-μάρτυρες.^{19,23} Αυτό δείχνει ανεπηρέαστους βασικούς μηχανισμούς προσοχής (βλέπε Λίθιο και Προσοχή). Ως συμπέρασμα, θεραπευτικά επίπεδα πλάσματος λιθίου δεν φαίνονται να επηρεάζουν την αυθόρμητη δραστηριότητα, ενώ η εξερευνητική δραστηριότητα επηρεάζεται ήπια και αναστρέψιμα.

Λίθιο, ενίσχυση και τιμωρία: Δεδομένα για τη δράση του λιθίου στην ανθρώπινη ευαισθησία σε θετικούς ερεθισμούς μπορούν να συναχθούν από έρευνες κατάχρησης ουσιών, κυρίως αλκοόλ. Το λίθιο δεν φαίνεται να μειώνει την κατανάλωση αλκοόλ σε αλκοολικούς,²⁷ ούτε να αλλοιώνει την υποκειμενική αξιολόγηση της ευφορικής αξίας του αλκοόλ σε φυσιολογικούς μάρτυρες.²⁸ Σε πειραματόζωα, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις μειωμένης εκούσιας κατανάλωσης μετά από λήψη λιθίου,^{29,30} αλλά και

αντίθετα δεδομένα, που υποδεικνύουν αύξηση της ευφορικής αξίας του αλκοόλ.^{31,32} Τα στοιχεία σχετικά με τη λήψη μορφίνης είναι επίσης αντιφατικά. Στον άνθρωπο, το λίθιο φαίνεται να ενδυναμώνει τα ευφορικά της αποτελέσματα,³³ αλλά σε εθισμένα πειραματόζωα μειώνει την κατανάλωση της ουσίας.³⁴ Τέλος, άμεση παρατήρηση της δράσης του λιθίου πάνω στη μάθηση που υποστηρίζεται από ποικίλους ενισχυτές (τροφή, κοινωνική συνεύρεση) καταδεικνύει βελτιωμένη μάθηση σε πειραματόζωα που έχουν λάβει λίθιο ανεξάρτητα από το είδος ενισχυτή.¹⁴ Αυτό υποδηλώνει αύξηση της προσλαμβανόμενης ηδονικής αξίας των ενισχυτών από το λίθιο, παρατήρηση απροσδόκητη ίσως, δεδομένης της αντιμανικής του δράσης.

Είναι τεκμηριωμένο ότι το λίθιο προκαλεί ναυτία και γευστική αποστροφή, αν και σε αρκετά υψηλές δόσεις.^{35,36} Δεδομένου ότι γεύσεις και οσμές συμβάλλουν στη διαμόρφωση της αίσθησης του πόνου,³⁷ είναι πιθανόν ότι το λίθιο έχει επιπτώσεις στην ισχύ απωθητικών ερεθισμών. Παλαιότερες έρευνες με πειραματόζωα αναφέρουν μειωμένη αντίδραση στο σοκ,^{21,38} αλλά πρόσφατες έρευνες δεν υποστηρίζουν την παρατήρηση αυτή.¹⁶ Συγκρουόμενα αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί σχετικά με την επίδραση του λιθίου στην αναληψία που προκαλείται από οπιοειδή (³⁹σε σύγκριση με⁴⁰).

Εν κατακλείδι, τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του λιθίου στην αποτελεσματικότητα θετικών και απωθητικών ερεθισμάτων είναι διφορούμενα. Επομένως, η αξιολόγηση των γνωσιακών επιπτώσεων του λιθίου καλό είναι να γίνεται με την παράλληλη χρήση διαδικασιών ενίσχυσης και αποστροφής.

Λίθιο, άγχος και φόβος: Μια παλαιότερη μελέτη αναφέρει φυσιολογική καταστολή δραστηριότητας μετά από σοκ, αλλά μειωμένη καταστολή στην παρουσία εξαρτημένων φοβικών ερεθισμάτων, μετά από λίθιο.³⁸ Ωστόσο πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι το λίθιο δεν αλλοιώνει το «πάγωμα» (μείωση ή αναστολή δραστηριότητας) που προκαλείται από εξαρτημένους ερεθισμούς φόβου, αν και ενισχύει τη δράση διαφόρων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, ανάλογα με τη δόση.^{41,42} Επίσης, η χρόνια χορήγηση λιθίου δεν αλλοιώνει την εγκατάσταση φόβου σε διάφορα μοντέλα εξαρτημένου φόβου,^{15,16} ούτε

την εγκατάσταση ενεργού αποφυγής.²¹ Αν και αυτή η μελέτη των Hines & Poling²¹ αναφέρει ελλειμματική μάθηση παθητικής αποφυγής, νεότερες μελέτες καταδεικνύουν βελτίωση της παθητικής αποφυγής μετά από χορήγηση λιθίου.^{16,23} Σε αντίθεση με τα παραπάνω δεδομένα, που αμφισβητούν την επίδραση του λιθίου πάνω στο φόβο και άγχος, πρέπει να αναφερθεί μια πρόσφατη μελέτη που κατέδειξε ότι η χρόνια χορήγηση λιθίου σε νεογνά επιμύων αυξάνει, μακροπρόθεσμα, την αγχώδη συμπεριφορά.⁴³

Τα διφορούμενα αυτά αποτελέσματα πάνω στην επίδραση του λιθίου στο φόβο και άγχος ενισχύουν το προηγούμενο συμπέρασμά μας ότι, δηλαδή, οι γνωσιακές επιπτώσεις της ουσίας αυτής πρέπει να ελέγχονται μέσω παράλληλης χρήσης θετικών και απωθητικών κινήτρων.

Λίθιο και στρες: Η αλληλεπίδραση του λιθίου με τις επιπτώσεις του στρες συγκεντρώνουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον πρόσφατα, καθώς διαφαίνεται ότι η χρόνια χορήγησή του σε θεραπευτικές δόσεις προστατεύει, και πιθανόν αναστρέφει, τα αρνητικά επακόλουθα του στρες σε νευροανατομικό, νευροχημικό και συμπεριφορικό επίπεδο. Σε πειραματόζωα το χρόνιο λίθιο μειώνει τις οξείες εκφάνσεις άγχους που προκαλούνται από το στρες, όπως είναι η υποδραστηριότητα μετά από σοκ, απομόνωση ή ακινητοποίηση (^{38,44,45}βλ. Λίθιο και Κατάθλιψη). Επίσης, το λίθιο φαίνεται να εξουδετερώνει την ανηδονία που προκαλεί το στρες.³⁷ Επίσης προστατεύει, και ίσως αναστρέφει, τις γνωσιακές επιπτώσεις του χρόνιου μεταβαλλόμενου στρες (chronic variate stress), όπως είναι η έκπτωση της χωροταξικής μνήμης αναφοράς στον υποβρύχιο κλωβό (water maze^{24,46}). Στο ίδιο μοντέλο, το χρόνιο λίθιο προκαλεί μείωση των ελεύθερων ριζών που προκύπτουν μετά από το στρες (αντιοξειδωτικές ιδιότητες) στον ιππόκαμπο, αν και δεν αναστρέφει την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από χρόνιο μεταβαλλόμενο στρες.⁴⁷

Δεδομένου ότι το λίθιο φαίνεται να τροποποιεί τις επιπτώσεις του στρες στη δραστηριότητα, σε ηδονικές παραμέτρους και σε γνωσιακές λειτουργίες, είναι προφανές ότι η όποια δράση του πάνω στη μάθηση/μνήμη τεκμηριώνεται μέσω δοκιμασιών που ενέχουν στρες πρέπει παράλληλα να επιβεβαιώνεται και με τη χρήση αντίστοιχων, θετικά εν-

σχυόμενων δοκιμασιών όπως είναι η ενισχυόμενη εναλλαγή κατεύθυνσης, την οποία χρησιμοποιεί το εργαστήριό μας.^{15,16}

Λίθιο και κατάθλιψη: Όπως προαναφέρθηκε, οι κλινικές μελέτες καταδεικνύουν ότι το λίθιο είναι μια από τις πιο αποτελεσματικές συμπληρωματικές στα αντικαταθλιπτικά θεραπείες για την ανθεκτική μονοπολική κατάθλιψη.^{2,3} Ως μονοθεραπεία, το λίθιο δεν φαίνεται αποτελεσματικό στην οξεία αντιμετώπιση της μονοπολικής κατάθλιψης, αν και είναι καλύτερο από εικονική θεραπεία (placebo) στην οξεία θεραπεία της διπολικής κατάθλιψης. Μια μετα-αναλυτική ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας των Souza & Goodwin⁴⁸ προτείνει ότι το λίθιο επίσης προσφέρει αποτελεσματική προφύλαξη στη μονοπολική κατάθλιψη.

Δεδομένα από μοντέλα κατάθλιψης σε πειραματόζωα (σε συγκέντρωση πλάσματος συναφή με την κλινική) υποστηρίζουν τον ρόλο του λιθίου ως ενισχυτή αντικαταθλιπτικών.⁴⁹⁻⁵² Οι σχετικές πειραματικές μελέτες συσχετίζουν αυτή την ενισχυτική δράση του λιθίου με αυξήσεις στη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση, και ειδικότερα με τη ρυθμιστική δράση του επί των 5-HT_{1B} αυτοϋποδοχέων στο φλοϊό, μετά από οξεία χορήγηση, ή/και στον ιππόκαμπο, μετά από χρόνια χορήγηση.⁵³ Τα δεδομένα σχετικά με τη δράση λιθίου ως μονοθεραπεία, σε μοντέλα κατάθλιψης πάντα, είναι διφορούμενα, όπως και τα κλινικά δεδομένα. Στο μοντέλο υποκινησίας μετά από αναγκαστική κολύμβηση ή στρες ακινητοποίησης έχει αναφερθεί αντικαταθλιπτική δράση του λιθίου,^{45,54} αλλά και απουσία επίδρασης ή ακόμη και επιδείνωση της υποκινησίας μετά από οξεία χορήγηση χαμηλών δόσεων.^{55,56} Παρομοίως, στο μοντέλο της επίκτητης παραίτησης (learned helplessness) έχει επίσης παρατηρηθεί βελτίωση μετά από χρόνια αλλά όχι οξεία χορήγηση,⁵⁷ απουσία δράσης⁵⁸ αλλά και επιδείνωση των καταθλιπτικών μορφών συμπτωμάτων μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση.⁵⁹

Εν κατακλείδι, το λίθιο δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη γενική κινητικότητα, αν και μειώνει προσωρινά την εξερευνητική δραστηριότητα. Τα στοιχεία σχετικά με τη δράση του επί της προσλαμβανόμενης αξίας θετικών ερεθισμάτων (ενίσχυση) είναι περιορισμένα και ουδέτερα, αλλά το λίθιο φαί-

νεται να μετριάξει τις επιπτώσεις των αποστροφικών ερεθισμάτων και του στρες. Για το λόγο αυτό, καταστάσεις ή πειραματικά μοντέλα που ενσωματώνουν απωθητικούς ερεθισμούς και στρες (όπως μοντέλα εξαρτημένου φόβου και κατάθλιψης σε πειραματόζωα), πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά στην εκτίμηση των γνωσιακών επιπτώσεων του λιθίου. Για να επιβεβαιωθούν, τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών πρέπει να συσχετίζονται με δεδομένα από αντίστοιχες, θετικά κινητοποιούμενες διαδικασίες.

Επιδράσεις του λιθίου στις γνωσιακές λειτουργίες

Όπως ήδη επισημάνθηκε, οι διαθέσιμες μελέτες πάνω στη δράση του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών είναι αντιφατικές. Διπολικόι ασθενείς σε λίθιο αλλά και φυσιολογικοί εθελοντές (μετά από σχετικά σύντομη χορήγηση) συχνά παραπονούνται για νοητική επιβράδυνση ή «γνωσιακό θάμβος». ⁶⁰⁻⁶² Ωστόσο, πρόσφατες ανασκοπήσεις τείνουν προς το συμπέρασμα ότι αυτές οι υποκειμενικές αναφορές δεν συνοδεύονται από αντικειμενικές και συγκεκριμένες γνωσιακές δυσλειτουργίες. ^{10,18,63}

Παρακάτω εξετάζονται μελέτες που αναφέρονται στη δράση του λιθίου επί της μάθησης, μνήμης, προσοχής και εκτελεστικών λειτουργιών ανθρώπου και πειραματοζώων. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών συνοψίζονται στον πίνακα 1. Ανάλογη παρουσίαση των ερευνών σε πειραματόζωα παρατίθεται σε προηγούμενη ανασκόπηση. ⁶⁴

Λίθιο και μάθηση

Κλινικές μελέτες: Τα δεδομένα που αναφέρονται στην επίδραση του λιθίου στη μάθηση είναι περιορισμένα και συνήθως αποτελούν «υποπροϊόντα» μελετών μνήμης σε κλινικούς και, περιστασιακά, σε φυσιολογικούς πληθυσμούς. Για παράδειγμα, σε δοκιμασίες μνήμης που βασίζονται σε ανάκληση καταλόγων λέξεων, η λειτουργικότητα της μάθησης συνάγεται από την πρώτη ανάκληση της λίστας. Επίσης, συνάγεται από την εμφάνιση σταδιακής βελτίωσης (λόγω εξάσκησης: practice effects) μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις δοκιμασιών μνήμης και προσοχής.

Παρά τα υποκειμενικά παράπονα νοητικής επιβράδυνσης και ορισμένα στοιχεία που δείχνουν μειωμένη εγρήγορση σε φυσιολογικούς εθελοντές μετά από 2 εβδομάδες χορήγησης λιθίου, ⁶² τα αντικειμενικά, καταγεγραμμένα αποτελέσματα μαθησιακής έκπτωσης λόγω λιθίου σε κλινικούς πληθυσμούς, είναι απροσδόκητα λίγα. Σε μια έρευνα που συνέκρινε τις επιδόσεις ασθενών υπό μακρόχρονη θεραπεία λιθίου με το μέσο όρο του πληθυσμού, οι Lund et al ⁶⁵ διαπίστωσαν φυσιολογική μάθηση, με εξαίρεση ένα έλλειμμα ήσσονος σημασίας στη μνήμη και την αντιληπτική λειτουργία: οι συγγραφείς αποδίδουν το έλλειμμα αυτό στις μη-ειδικές επιδράσεις του λιθίου στην εγρήγορση. Οι Marusarz et al ⁶⁶ αναφέρουν ότι οι επιδόσεις διπολικών ασθενών υπό αγωγή λιθίου δεν διέφεραν από εκείνες μαρτύρων χωρίς λίθιο, στη μάθηση, μνήμη και τις υποκείμενες οργανωτικές λειτουργίες. Οι Shaw et al ⁶⁷ αναφέρουν φυσιολογικά αποτελέσματα εξάσκησης μεταξύ διπολικών επαναλήψεων νευροψυχολογικών δοκιμασιών σε διπολικούς εξωτερικούς ασθενείς με ή χωρίς θεραπεία λιθίου. Τέλος, οι Yucel et al, ⁶⁸ οι οποίοι αξιολόγησαν τη λεκτική μάθηση και μνήμη διπολικών ασθενών επί μια τετραετία χορήγησης λιθίου, αναφέρουν βελτίωση στη λεκτική μάθηση. Στο σύνολό τους, οι μελέτες αυτές όχι μόνο δεν στηρίζουν την άποψη ότι το λίθιο διαταράσσει τη μάθηση σε διπολικούς ασθενείς, αλλά παραθέτουν στοιχεία για το αντίθετο. ⁶⁸

Σε υγιείς εθελοντές τα στοιχεία είναι πιο διχασμένα, ίσως λόγω της αναγκαστικά βραχείας χορήγησης λιθίου. Μετά από 14 ημέρες λήψης λιθίου, εθελοντές εμφάνισαν επιβράδυνση στη μαθησιακή τους καμπύλη σε σύγκριση με μια ομάδα υγιών μαρτύρων σε εικονική αγωγή. ⁶² Επίσης, μετά από 3 εβδομάδες χορήγησης λιθίου ή εικονικής θεραπείας σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε βελτίωση λόγω εξάσκησης στην ομάδα εικονικής θεραπείας: η ομάδα λιθίου επίσης έδειξε βελτίωση η οποία ήταν όμως πιο περιορισμένη, εύρημα συμβατό με την άποψη ότι το λίθιο έχει αρνητικές επιπτώσεις στη μάθηση. ⁶³ Η ίδια μελέτη επίσης καταγράφει καθυστέρηση στην εμφάνιση των επιδράσεων της εξάσκησης στην ομάδα λιθίου στα πλαίσια μιας δοκιμασίας προσοχής. Στον αντίποδα, υγιείς εθελοντές υπό βραχεία χορήγηση λιθίου (subchronic: 1-7 ημέρες) έδειξαν

Πίνακας 1. Η δράση του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών: Μελέτες σε ψυχιατρικούς ασθενείς και υγιείς εθελοντές.

Πληθυσμός	Μάθηση	Άμεση και βραχεία μνήμη	Μακράς διάρκειας λεκτική μνήμη	Οπτική μνήμη	Προσοχή	Εκτελεστικές λειτουργίες
Ασθενείς σε λιθιο/μάρτυρες	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Lund et al 1982 ∅ Maruszczak et al 1981 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Kusumo & Vaughan, 1977 ↓ Loo et al 1981 ↓ Lund et al 1982 ↓ Senturk et al 2007 ↓ Van Gorp et al 1998 ∅ Jauhar et al 1993 ∅ Maruszczak et al 1981 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Loo et al 1981 ↓ Lund et al, 1982 ↓ Van Gorp et al, 1998 ∅ Kusumo & Vaughan 1977 ∅ Maruszczak et al 1981 ↓ Kusumo & Vaughan 1977 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Loo et al 1981 ∅ Van Gorp et al 1998 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Lund et al 1982 ∅ Van Gorp et al 1998 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Van Gorp et al 1998* ↓ Mur et al 2007 ↓ Goswami et al 2002 ∅ Senturk et al 2007
Ασθενείς σε λιθιο-χωρίς λιθιο	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Shaw et al 1987 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Christodoulou et al 1981 ↓ Kocsis et al 1993 ↓ Reus et al 1979 ↓ Shaw et al 1987 ∅ Sharma & Singh 1988 ∅ Squire et al 1980 ∅ Telford & Worrall 1978 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Christodoulou et al 1981 ↓ Kocsis et al 1993 ↓ Reus et al 1979 ↓ Shaw et al 1987 ∅ Sharma & Singh 1988 ∅ Smigan & Perris 1983 ∅ Squire et al 1980 ∅ Telford & Worrall 1978 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Squire et al 1980 ∅ Sharma & Singh 1988 ↓ Christodoulou et al 1981 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Sharma & Singh, 1988 ∅ Squire et al 1980 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Sharma & Singh 1988 ∅ Squire et al 1980
Ασθενείς σε χρόνιο λιθιο	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Yucel et al 2007 					
Υγιείς εθελοντές	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Kropf & Müller-Oerlinghausen 1979 (2 weeks treatment) ↓ Stip et al 2000 (3 weeks treatment) ∅ Calil et al 1990 (8 weeks treatment) ∅ Karniol et al 1978 (1-7 days treatment) 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Kropf & Müller-Oerlinghausen 1979 ∅ Calil et al 1990 ∅ Karniol et al 1978 ∅ Kolk et al 1993 ∅ Stip et al 2000 ∅ Weingartner et al 1985 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Karniol et al 1978 ↓ Kropf & Müller-Oerlinghausen 1979 ∅ Stip et al 2000 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Judd et al 1977 b,c 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Judd et al 1977b ↓ Judd et al 1979 ∅ Calil et al 1990 ∅ Stip et al 2000 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Judd et al 1979

↑: βελτίωση, ↓: επιδείνωση, ∅: καμία δράση επί των γνωσιακών λειτουργιών στόμων κατά τη λήψη λιθίου.

(*) Επιδείνωση μόνο σε περιπτώσεις συννοσηρότητας αλκοολισμού.

απρόσκοπτη άμεση ανάκληση λέξεων.⁶⁹ Μετά από μακρόχρονη (8 εβδομάδες) χορήγηση λιθίου ή εικονικής θεραπείας, οι Calil et al⁷⁰ δεν διαπίστωσαν διαταραχές στη μάθηση και αναφέρουν φυσιολογική εξέλιξη των αποτελεσμάτων εξάσκησης.

Μελέτες μάθησης σε πειραματόζωα

Όπως προαναφέρθηκε, οι πειραματικές διαδικασίες αποστροφής, μεμονωμένα, δεν προσφέρουν αξιόπιστες μετρήσεις της δράσης του λιθίου στις γνωσιακές λειτουργίες, λόγω των μη ειδικών επιπτώσεων του στην αντίληψη του πόνου, το στρες και το φόβο. Επομένως, στην αξιολόγηση της σχετικής βιβλιογραφίας, μεγαλύτερη βαρύτητα πρέπει να δοθεί σε θετικά κινητοποιούμενες δοκιμασίες όπως είναι οι χωροταξικές δοκιμασίες ενισχυόμενης επιλογής κατευθύνσεων σε συμβατικούς ή υποβρύχιους λαβυρίνθους.

Οι παλαιότερες έρευνες, οι οποίες δεν αναφέρουν συγκέντρωση πλάσματος λιθίου και χρησιμοποιήσαν κυρίως αποστροφικές δοκιμασίες σε επίμυες, συνήθως διαπιστώνουν υπολειμματική μάθηση. Οι Richter-Levin et al⁷¹ αναφέρουν μια εμμένουσα δυσκολία στη μάθηση ενεργητικής αποφυγής σε επίμυες, μετά από σύντομη χορήγηση λιθίου. Η σύντομη χορήγηση επίσης καθυστέρησε την ανάπτυξη εξαρτημένου φόβου.⁷² Μετά από χρόνια χορήγηση (>1 μηνός), επίσης αναφέρονται διαταραχές στη μάθηση παθητικής αποφυγής²¹ και διαφοροποιήσεων.⁷³ Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι πρόσφατες μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν συγκέντρωση πλάσματος παρόμοια με την κλινική, αναφέρουν βελτιωμένη μάθηση παθητικής αποφυγής μετά από σύντομη και χρόνια χορήγηση λιθίου^{23,15} και απουσία επιπτώσεων στην ανάπτυξη εξαρτημένου φόβου.¹⁶

Παλαιές και νεότερες μελέτες που χρησιμοποίησαν διαδικασίες θετικής ενίσχυσης και σύντομη χορήγηση λιθίου (<10 ημερών) δείχνουν μεγαλύτερη ομοφωνία. Σε ποντίκια, το λίθιο δεν επηρέασε τη μάθηση ενισχυόμενης εναλλαγής κατεύθυνσης στον κλωβό 4 κατευθύνσεων.⁷⁴ Σε επίμυες, οξεία χορήγηση πριν και μετά την εκπαίδευση σε λαβυρίνθους επίσης δεν επηρέασε τη μάθηση.⁷⁵ Η μάθηση διαφοροποιήσεων ποικίλης δυσκολίας αναφέρεται

φυσιολογική,^{76,77} εκτός μιας περίπτωσης όπου η διαφοροποίηση βασιζόταν σε ερεθισμούς χαμηλής αντιληπτικής αξίας και μάλιστα με ταυτόχρονη παρουσίαση ενός έντονου διασπαστικού ερεθισμού (distractor⁷⁷). Στον υποβρύχιο λαβύρινθο Morris, όπου η μάθηση συνάγεται από τη σταδιακή επιτάχυνση εντοπισμού μιας υποβρύχιας πλατφόρμας, επίμυες έδειξαν προσωρινή διαταραχή μάθησης, αλλά μόνον αν η εκπαίδευση ξεκινούσε 3 μέρες μετά την έναρξη χορήγησης λιθίου. Αντίθετα, η μάθηση ήταν απρόσκοπτη όταν η εκπαίδευση ξεκινούσε 10 ημέρες μετά την έναρξη χορήγησης.⁷¹ Στην ίδια μελέτη, υψηλές δόσεις λιθίου κατέστησαν αδύνατη τη μάθηση πλοήγησης λαβυρίνθου βάσει οπτικών διαφοροποιήσεων, αλλά μόνον λόγω αδράνειας των πειραματοζώων: χαμηλότερες δόσεις επέφεραν μια επιβράδυνση στην πλοήγηση, αλλά η ομάδα του λιθίου δεν διέφερε από τους μάρτυρες σε αριθμό λαθών.⁷¹

Τα πλέον ενδιαφέροντα αποτελέσματα απαντώνται σε μελέτες που συνδυάζουν χρόνια χορήγηση λιθίου (>1 μήνα) και θετικά ενισχυόμενες διαδικασίες μάθησης. Οι Gallo et al⁷⁸ έδειξαν ότι, σε νεαρούς επίμυες, η χρόνια χορήγηση λιθίου, όπως και ο έντονος περιβαλλοντικός ερεθισμός κατά τα πρώτα εξελικτικά στάδια, αύξησαν σημαντικά έναν δείκτη μαθησιακής ικανότητας: παράλληλα, οι δύο χειρισμοί αύξησαν σημαντικά τον λόγο βάρους φλοιωδών/υποφλοιωδών περιοχών. Στην ενισχυόμενη εναλλαγή κατεύθυνσης στον κλωβό T, το χρόνιο λίθιο δεν επηρέασε τη μάθηση της εύκολης μορφής της διαδικασίας, όπου το πειραματόζωο καλείται να χρησιμοποιήσει μια πληροφορία αμέσως μετά τη χορήγησή της (καθυστερήση 0"). Προκάλεσε όμως σημαντική βελτίωση στην εκμάθηση της δυσκολότερης εκδοχής της διαδικασίας (καθυστερήση 45").¹⁵ Τέλος, επίμυες που εκπαιδεύτηκαν σε τρεις διαφορετικές θετικά ενισχυόμενες διαδικασίες διαφορετικής δυσκολίας έδειξαν σημαντική βελτίωση της μάθησης και στις τρεις, ανεξάρτητα από τον τύπο ενίσχυσης (τροφή ή πρόσβαση σε κοινωνική συναστροφή¹⁴).

Εν κατακλείδι, τα μάλλον ισχνά δεδομένα που διαθέτουμε σχετικά με τη μάθηση σε διπολικούς ασθενείς και φυσιολογικούς μάρτυρες υπό καθε-

στώς λιθίου δεν τεκμηριώνουν ειδικές αρνητικές επιπτώσεις του λιθίου στη μάθηση, παρά μόνο μια μη ειδική επιβράδυνση στην επίδοση. Διαφαίνεται επίσης ότι το λίθιο επιβραδύνει τη μάθηση κυρίως στα αρχικά στάδια χορήγησης, ενδεχομένως λόγω μη ειδικών επιδράσεων στην εγρήγορση και τη διάθεση: η επιβράδυνση αυτή όμως φαίνεται να υποχωρεί μετά από παρατεταμένη χορήγηση. Η παρουσία αλλά και η αναστρεψιμότητα της επιβράδυνσης επιβεβαιώνεται από τα δεδομένα μελετών σε πειραματόζωα, που δείχνουν ότι όταν η μάθηση ξεκινά εντός 10 ημερών από την έναρξη χορήγησης λιθίου παρατηρείται βραδύτητα, η οποία αντανακλάται από αυξημένους χρόνους αντίδρασης, χωρίς όμως αυξήσεις στον αριθμό λαθών.⁷¹ Σε αντίθεση με τις μελέτες που χρησιμοποιούν βραχεία χορήγηση, εκείνες με χρόνια χορήγηση λιθίου σε πειραματόζωα ομόφωνα αναφέρουν βελτίωση της μάθησης, η οποία μάλιστα σε μια περίπτωση συσχετίστηκε με αύξηση του λόγου βάρους φλοιωδών και υποφλοιωδών περιοχών.⁷⁸

Λίθιο και μνήμη

Κλινικές μελέτες: Οι σχετικές μελέτες έχουν διερευνήσει τις επιδράσεις του λιθίου σε διάφορες λειτουργίες της μνήμης, συμπεριλαμβανόμενης της άμεσης, βραχυπρόθεσμης και μακρόχρονης λεκτικής μνήμης και της οπτικής μνήμης. Τα δεδομένα προέρχονται από ψυχιατρικούς ασθενείς, κυρίως διπολικούς, οι οποίοι ενίοτε συγκρίνονται με διπολικούς ασθενείς που δεν έχουν ακόμη λάβει θεραπεία ή με υγιείς εθελοντές. Οι παλαιότερες κλινικές μελέτες, σχεδόν στο σύνολό τους, συσχετίζουν τη χορήγηση λιθίου με διαταραχές μνήμης.⁹ Η άποψη αυτή υποστηρίζεται και από ορισμένες ερευνητικές εργασίες.⁷⁹⁻⁸¹ Πρέπει να αναφερθεί ότι, καθώς οι πιο πρόσφατες μελέτες προσπαθούν πιο οργανωμένα από τις παλαιότερες να διαχωρίσουν τις νευροψυχολογικές επιδράσεις του λιθίου από αυτές της ίδιας της διπολικής διαταραχής, τα αποτελέσματά τους πρέπει να αντιμετωπισθούν με ιδιαίτερη προσοχή.

Λίθιο, άμεση και βραχείας διάρκειας λεκτική μνήμη: Ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές σε χρόνια προφυλακτική θεραπεία λιθίου εμφανίζουν ελλείμματα σε δοκιμασίες άμεσης ανάκλησης και βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης, σε σύγκριση είτε με

υγιείς μάρτυρες χωρίς αγωγή είτε με το μέσο όρο του πληθυσμού.^{65,82-83} Ωστόσο, μια σύγκριση της άμεσης λεκτικής μνήμης ορθοθυμικών διπολικών ασθενών σε μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό και υγιών μαρτύρων, το λίθιο και το βαλπροϊκό προκάλεσαν ίσης βαρύτητας έλλειμμα. Αυτό δείχνει είτε ότι οι δύο φαρμακευτικές παρεμβάσεις επηρεάζουν τη βραχεία μνήμη με παρόμοιο τρόπο, ή ότι το παρατηρούμενο έλλειμμα συνδέεται με την ίδια τη διπολική διαταραχή.⁸⁴ Μία άλλη μελέτη που συνέκρινε διπολικούς ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλκοολισμού με υγιείς μάρτυρες, επίσης αναφέρει ότι οι γνωσιακές επιπτώσεις του λιθίου δεν μπορούσαν να διαχωριστούν από αυτές της διπολικής διαταραχής (Van Gorp et al 1998). Τέλος, δυο ακόμη μελέτες αναφέρουν απρόσκοπτη βραχυπρόθεσμη μνήμη σε διπολικούς ασθενείς με λίθιο.^{66,85}

Μία εναλλακτική στρατηγική ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε στη διερεύνηση της δράσης λιθίου στη μνημονική λειτουργία είναι η αξιολόγηση των επιπτώσεων της διακοπής λιθίου σε ασθενείς με συναισθηματική διαταραχή. Σε μελέτες αυτού του τύπου, ορθοθυμικοί διπολικοί ασθενείς σε συνεχιζόμενη θεραπεία λιθίου εμφάνισαν διαταραχές στην άμεση και μακροπρόθεσμη μνήμη σε σύγκριση με ορθοθυμικούς ασθενείς στους οποίους διακόπηκε η θεραπεία.⁸⁶ Παρομοίως, διπολικοί ασθενείς που εξετάστηκαν πριν και 16 ημέρες μετά από διακοπή λιθίου παρουσίασαν σημαντική βελτίωση.⁸⁷ Τέλος, μία μελέτη που εξέτασε την άμεση λεκτική μνήμη διπολικών ασθενών και ασθενών με μείζονα κατάθλιψη (α) υπό καθεστώς λιθίου, (β) μετά από διακοπή και (γ) μετά από επανάληψη της θεραπείας, αναφέρει ότι το αρχικό έλλειμμα των ασθενών επανεμφάνισθη με την επαναφορά του λιθίου.⁸¹ Ωστόσο, μια παρόμοια μελέτη που επίσης εντόπισε σημαντική βελτίωση της άμεσης ανάκλησης μετά από διακοπή λιθίου, δεν εντόπισε επανεμφάνιση του αρχικού ελλείμματος με την επαναφορά του λιθίου.⁶⁷ Ως αντίποδας των παραπάνω αποτελεσμάτων πρέπει να σημειωθεί ότι οι μελέτες διακοπής λιθίου που χρησιμοποίησαν τη σωστή μεθοδολογία διπλής-τυφλής διασταύρωσης φαρμακολογικών συνθηκών (randomised double-blind cross-over design) λιθίου και εικονικής θεραπείας, δεν εντόπισαν διαφορές μεταξύ των δύο καθεστώτων στην άμεση και βρα-

χυπρόθεσμη μνήμη.^{88,89} Τέλος, μια ακόμα μελέτη διακοπής που εξέτασε τη βραχυπρόθεσμη μνήμη σύντομα μετά τη διακοπή λιθίου αλλά και μέχρι 12 μήνες αργότερα, επίσης καταγράφουν απρόσκοπτη μνήμη κατά τη διάρκεια χορήγησης λιθίου.⁹⁰

Μια τρίτη στρατηγική προσπέλασης των επιδράσεων του λιθίου στη βραχυπρόθεσμη μνήμη είναι η χορήγησή του σε υγιείς εθελοντές. Οι Korpf & Müller-Oerlinghausen⁶² αναφέρουν σημαντικές διαταραχές. Οι Weingartner et al⁹¹ αναφέρουν φυσιολογική ανάκληση τρεχόντων γεγονότων κατά τη λήψη λιθίου, αλλά μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης προαπαντηθέντων αντικειμένων μεταξύ άγνωστων συναφών διασπαστικών ερεθισμών. Μία μόνη δόση λιθίου σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε διαταραχές στη βραχυπρόθεσμη μνήμη.⁹² Παρομοίως, 7ήμερη λήψη δεν είχε επίδραση στην άμεση ανάκληση φυσιολογικών εθελοντών που πέρασαν από λίθιο σε εικονική θεραπεία για το ίδιο διάστημα.⁶⁹ Τέλος, δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν πιο μακρόχρονη χορήγηση λιθίου και εικονικής θεραπείας με σχεδιασμό διπλής-τυφλής διασταύρωσης φαρμακολογικών συνθηκών δεν αναφέρουν διαταραχές στη βραχυπρόθεσμη μνήμη λόγω λιθίου (^{63,70} 3 και 8 εβδομάδες αντίστοιχα).

Λίθιο, καθυστερούμενη ανάκληση λέξεων και λεκτική μνήμη μακράς διάρκειας: Μελέτες που συγκρίνουν την απόδοση ασθενών με συναισθηματική διαταραχή υπό καθεστώς λιθίου και μαρτύρων σε δοκιμασίες καθυστερούμενης ανάκλησης γενικά αναφέρουν ελλείμματα.^{65,83} Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη που κατέγραψε διαταραχές βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης και καθυστερούμενης ανάκλησης σε διπολικούς ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλκοολισμού και φυσιολογικούς μάρτυρες, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι (όπως και στη βραχεία μνήμη) τα ελλείμματα που κατέγραψαν δεν μπορούν να αποδοθούν στη φαρμακευτική αγωγή.⁸⁰ Μια άλλη μελέτη που δεν εντόπισε διαταραχές στην καθυστερούμενη ανάκληση είναι αυτή των Kusumo & Vaughn.⁸² Αντίθετα με τις διχασμένες μελέτες καθυστερούμενης ανάκλησης, οι μελέτες λεκτικής μνήμης μακράς διάρκειας σε διπολικούς ασθενείς υπό λίθιο και ομάδες ελέγχου διαπιστώνουν απρό-

σκοπτη,⁶⁶ ή και βελτιωμένη μακροπρόθεσμη μνήμη σε καταθλιπτικούς ασθενείς.⁸²

Αρκετές μελέτες διακοπής λιθίου αναφέρουν διαταραχές στην καθυστερούμενη λεκτική ανάκληση κατά την περίοδο χορήγησης λιθίου.^{67,81,87} Ωστόσο ένας ακόμα μεγαλύτερος αριθμός μελετών δεν υποστηρίζει τα αποτελέσματα αυτά.^{88,89,90,93} Οι έρευνες αυτές επίσης αναφέρουν απρόσκοπτη μακροπρόθεσμη μνήμη, σε αντίθεση με μία μοναδική μελέτη που εντόπισε διαταραχές στη μνήμη μακράς διάρκειας.⁸⁶

Σε υγιείς εθελοντές υπό λίθιο, οι Karniol et al⁶⁹ αναφέρουν φυσιολογική άμεση ανάκληση λέξεων, αλλά σημαντικό έλλειμμα στη μακροπρόθεσμη ανάκληση συγκριτικά με επιδόσεις υπο εικονική θεραπεία. Ομοίως, οι Korpf & Müller-Oerlinghausen⁶² αναφέρουν ότι, μετά από 14 ημέρες λήψης λιθίου, υγιείς εθελοντές ανακάλυψαν σημαντικά λιγότερες λέξεις από αυτές που απομνημόνευσαν πριν την έναρξη της χορήγησης σε σύγκριση με μια ομάδα εικονικής θεραπείας. Αντίθετα οι Stip et al⁶³ αναφέρουν απρόσκοπτη μακροπρόθεσμη ανάκληση.

Λίθιο και οπτική μνήμη: Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, τα στοιχεία σχετικά με τη δράση του λιθίου στη λεκτική μνήμη, βραχεία και μακράς διάρκειας, είναι αντιφατικά αλλά υποδεικνύουν μια τάση έκπτωσης ως συνέπεια της λήψης λιθίου. Αντιθέτως, στην οπτική μνήμη ψυχιατρικών ασθενών, το λίθιο δεν φαίνεται να προκαλεί καμιά αρνητική συνέπεια. Η άμεση οπτική μνήμη εμφανίζεται ανεπηρέαστη,^{80,83,88,89} με εξαίρεση μια μόνη έρευνα⁸⁷ που αναφέρει αρχικό έλλειμμα, το οποίο όμως είναι προσωρινό. Η ίδια μελέτη⁸⁷ αναφέρει έλλειμμα (επίσης αναστρέψιμο) στην καθυστερούμενη οπτική ανάκληση, σε αντίθεση με τη μελέτη των Sharma & Singh,⁸⁸ που δεν διαπιστώνει διαταραχή της μακρόχρονης οπτικής μνήμης σχετιζόμενη με τη λήψη λιθίου. Τέλος, σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν λίθιο για δύο εβδομάδες,^{60,61} διαπιστώθηκε εκπτωτική επίδοση στην οπτικο-κινητική λειτουργία, την οποία όμως οι συγγραφείς αποδίδουν στη μη ειδική κινητική επιβράδυνση που προκάλεσε το λίθιο.

Συνοψίζοντας, η παρούσα ανασκόπηση αναφέρει ένα σύνολο 22 μελετών της δράσης λιθίου επί της άμεσης και βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης: από

αυτές 9 αναφέρουν διαταραχές, οι οποίες ευθέως αμφισβητούνται από άλλες 10, ενώ 2 δεν καταλήγουν σε συμπέρασμα και 1 αναφέρει ευόδωση της βραχείας λεκτικής μνήμης. Στην καθυστερούμενη ανάκληση λέξεων και τη λεκτική μνήμη μακράς διάρκειας, από τις 16 μελέτες που επανεξετάστηκαν 8 αναφέρουν διαταραχές οι οποίες αμφισβητούνται από άλλες 7, ενώ μία δεν καταλήγει σε συμπέρασμα. Είναι προφανές ότι μεθοδολογικές διαφορές (διαφορές διαγνωστικών κριτηρίων και νευροψυχολογικών δοκιμασιών, συννοσηρότητες με νευροψυχολογικές προεκτάσεις κ.ά.) ευθύνονται σε σημαντικό βαθμό γι' αυτή τη δυσκολία μετα-ανάλυσης των δεδομένων. Ωστόσο, η κατανομή 50-50 στην περιοχή της λεκτικής μνήμης, η παντελής απουσία αναφορών ελλείμματος στην οπτική μνήμη και η επιπρόσθετη τεκμηρίωση μη ειδικής επιβράδυνσης, τουλάχιστον στα πρώτα στάδια λήψης λιθίου^{60,61} σίγουρα δεν στοιχειοθετούν εικόνα η οποία να στηρίζει πειστικά την επικρατούσα μεταξύ κλινικών ψυχιάτρων άποψη, ότι δηλαδή το λίθιο έχει ειδική αρνητική δράση επί της μνήμης. Με αυτό δεδομένο, τα συμπεράσματα πρέπει να περιορισθούν (και μάλιστα με επιφύλαξη) στα δεδομένα μελετών της δράσης λιθίου επί της μνήμης υγιών ατόμων. Εδώ η εικόνα έχει ως εξής: Οξεία χορήγηση δεν φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία της βραχείας ή της μακράς διάρκειας μνήμης. Πιο παρατεταμένη (αλλά όχι χρόνια, για προφανείς λόγους) χορήγηση δεν επηρεάζει τη βασική λειτουργία της βραχείας μνήμης, επιτρέποντας φυσιολογική ανάκληση των τρεχόντων γεγονότων. Ωστόσο καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων απόδοσης, όπως είναι οι συνθήκες νευροψυχολογικής εξέτασης, περιστασιακά αποκαλύπτουν ελαφρές δυσλειτουργίες στη βραχεία μνήμη. Οι δυσλειτουργίες αυτές μπορεί να είναι προσωρινές, αφού η παράταση της λήψης λιθίου φαίνεται να καταλήγει σε ανάκαμψη της λειτουργικότητας.

Στο σημείο αυτό πρέπει ν' αναφερθεί μια πρόσφατη, μακροχρόνια νευροψυχολογική και νευροαπεικονιστική (MRI) μελέτη σε διπολικούς ασθενείς.⁶⁸ Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν αρχικά πριν υποβληθούν σε φαρμακοθεραπεία, και κατόπιν σε τακτά διαστήματα επί μια τετραετία λήψης λιθίου. Η μελέτη διαπίστωσε βελτιωμένη απόδοση στην άμεση λεκτική μνήμη των ασθενών σε σύγκριση με

την απόδοσή τους όταν ήταν ελεύθεροι φαρμάκων. Παράλληλα, διαπιστώθηκε αύξηση του όγκου του ιππόκαμπου κατά την περίοδο λήψης λιθίου. Η σημαντικότητα της μελέτης αυτής έγκειται στο ότι είναι μια από τις λίγες που καταδεικνύουν συνδυασμό ευεργετικών νευροτροφικών και λειτουργικών (επί της μνήμης) επιδράσεων του λιθίου. Αυτού του τύπου συνδυαστικές μελέτες άρχισαν να εμφανίζονται πολύ πρόσφατα και έχουν συνεισφέρει σημαντικότητα στην ανατροπή των κλασικών απόψεων περί γνωσιακής έκπτωσης κατά τη λήψη λιθίου.

Μελέτες μνήμης σε πειραματόζωα. Παλαιές έρευνες, οι οποίες εκτιμούν τη μνήμη σε αποστροφικές δοκιμασίες σε επίμυες, αναφέρουν ότι βραχεία και χρόνια χορήγηση λιθίου καθυστερεί την εγκατάσταση και ανάκληση παθητικής αποφυγής.^{21,77} Ωστόσο πιο πρόσφατες μελέτες, με δόσεις λιθίου που συντηρούν συγκέντρωση πλάσματος ανάλογη με τα κλινική, αναφέρουν σημαντική βελτίωση στη διατήρηση της παθητικής αποφυγής υπό καθεστώς βραχείας ή χρόνιας χορήγησης^{23,15} (πειραματόζωα υπό λίθιο κατέγραψαν και ανακάλεσαν αποτελεσματικά μίαν απωθητική συσχέτιση χαμηλής ισχύος, η οποία δεν ήταν ικανή να συντηρήσει αποφυγή σε μάρτυρες εικονικής χορήγησης).

Σε χωροταξικού τύπου διαδικασίες που δεν ενσωματώνουν τιμωρία, όπως οι συμβατικές δοκιμασίες λαβυρίνθου και ο υποβρύχιος λαβύρινθος Morris, μια μόνο μελέτη αναφέρει διαταραχές στη βραχεία μνήμη (εργασίας) και μακράς διάρκειας μνήμη (αναφοράς: reference) σε ψάρια υπό καθεστώς χρόνιου λιθίου.⁹⁴ Οι υπόλοιπες διαθέσιμες μελέτες, είτε δεν αναφέρουν επίδραση είτε διαπιστώνουν σημαντική βελτίωση της μνήμης μετά από χρόνια λήψη λιθίου. Σε ποντίκια, το λίθιο δεν επέδρασε στη μνήμη εργασίας κατά την εκτέλεση ενισχυόμενης εναλλαγής κατευθύνσεων.⁷⁴ Σε επίμυες, το λίθιο εξουδετέρωσε τη διαταραχή μνήμης που προκαλείται από έκθεση σε έντονο στρες πριν από τη δοκιμασία του λαβυρίνθου Morris και βελτίωσε τη μνήμη στην ομάδα ελέγχου που δεν είχε υποβληθεί σε στρες.²⁴ Επίσης, το χρόνιο λίθιο προκάλεσε σημαντική βελτίωση της μνήμης εργασίας κατά την ενισχυόμενη εναλλαγή κατευθύνσεων, όταν η σταδιακή αύξηση της καθυστέρησης μεταξύ της χορήγησης και της ανάκλησης

πληροφοριών κατέληξε σε σχεδόν τυχαίες επιλογές (αδυναμία εκτέλεσης της δοκιμασίας) σε πειραματόζωα της εικονικής ομάδας ελέγχου.¹⁵ Παρομοίως, οι Nosjar et al,¹⁴ με χρόνια χορήγηση λιθίου, παρατήρησαν βελτίωση της μνήμης σε καθυστερούμενη ενισχυόμενη εναλλαγή κατευθύνσεων, καθώς και στην ανάκληση χωροταξικών διαφοροποιήσεων. Τέλος, επίμυες υπό χρόνια λίθιο επέδειξαν απρόσκοπτη μνήμη αναγνώρισης αντικειμένων (recognition memory) και ένα παροδικό έλλειμμα στην εκμάθηση αλλά όχι την αργότερη ανάκληση μιας χωροταξικής διαφοροποίησης.⁹⁵

Συνοπτικά, τα στοιχεία σχετικά με την οξεία δράση του λιθίου επί της μνήμης είναι ελλιπή. Η βραχεία και χρόνια χορήγηση λιθίου σε συγκέντρωση πλάσματος συναφή με την κλινική, δεν φαίνεται να επηρεάζει τη μακρόχρονη μνήμη αναφοράς και αναγνώρισης. Ωστόσο, φαίνεται να δρα ευεργετικά επί της σημαντικής λειτουργίας της μνήμης εργασίας (working memory), ιδίως κάτω από συνθήκες αυξημένης δυσκολίας, όπου οι δυνατότητες του συστήματος μνήμης εργασίας δοκιμάζονται στο όριό τους.^{14,15} Παρομοίως, το χρόνια λίθιο ευοδώνει την καταγραφή και τη μακρόχρονη απομνημόνευση οριακής αποτελεσματικότητας αποστροφικών εξαρτημένων ερεθισμάτων (που εγκαθίστανται ως τέτοια μέσω ελάχιστων συζεύξεων με χαμηλής έντασης οδονηρούς ερεθισμούς).^{15,23}

Εν κατακλείδι, τα δεδομένα της έρευνας σε πειραματόζωα δεν στοιχειοθετούν έλλειμμα μνήμης ως αποτέλεσμα λήψης λιθίου: κατά τούτο είναι συμβατά με την απουσία εκτεταμένων και παρατεταμένων αρνητικών επιδράσεων του λιθίου στη βραχεία και μακράς διάρκειας μνήμη σε υγιή άτομα. Κατά δεύτερο λόγο, η ευόδωση της μνήμης που έχει παρατηρηθεί σε πειραματόζωα κάτω από συγκεκριμένες συγκυρίες είναι ενδιαφέρουσα και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, καθώς υποδηλώνει ότι το λίθιο ίσως δρα ενισχυτικά της μνήμης όταν η δυσκολία των δοκιμασιών ή η ταπείνωση της λειτουργικότητας της μνήμης (από στρες, για παράδειγμα) οδηγεί σε οριακή επίδοση σε φυσιολογικά πειραματόζωα.^{15,16,24} Η υπόθεση αυτή είναι συμβατή και με τη βελτίωση μνήμης (και την αύξηση του όγκου του ιππόκαμπου) που παρατηρήθηκε σε διπολικούς

ασθενείς μετά από χρόνια λήψη λιθίου.⁶⁸ Υπάρχουν, επιπρόσθετα, δεδομένα που τεκμηριώνουν μια αύξηση συναπτικής πλαστικότητας στον ιππόκαμπο μετά από χρόνια χορήγηση λιθίου. Έχει καταγραφεί ευόδωση της μακρόχρονης ενδυνάμωσης (long-term potentiation, LTP) μετά από χορήγηση λιθίου (αύξηση μετασυναπτικών αντιδράσεων, συναπτικής ισχύος και ρυθμού εκπόλωσης των κοκκιοκυττάρων στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου επιμύων)^{96,97} Δεδομένου ότι η LTP θεωρείται ένας από τους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς της μάθησης και μνήμης,⁹⁸ τα στοιχεία αυτά είναι συμβατά με τη λειτουργική ευόδωση της μνήμης που αναφέρεται στις πρόσφατες συμπεριφορικές έρευνες της δράσης του λιθίου σε πειραματόζωα.

Λίθιο και προσοχή

Κλινικές μελέτες

Οι σχετικές κλινικές μελέτες δεν δείχνουν σημαντική δράση του λιθίου στη λειτουργία της προσοχής. Ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές σε θεραπεία λιθίου δεν διέφεραν από αντίστοιχους ασθενείς υπό εικονική θεραπεία στην προσοχή ή τη συγκέντρωση.⁸⁸ Δύο άλλες μελέτες οι οποίες αξιολόγησαν τις επιδόσεις ασθενών με συναισθηματική διαταραχή και μαρτύρων^{65,80} επίσης δεν αναφέρουν επίδραση του λιθίου στην προσοχή. Παρομοίως μία μελέτη διακοπής του λιθίου δεν αναφέρει διαφορές στην προσοχή μεταξύ περιόδων λιθίου και εικονικής θεραπείας.⁸⁹ Τα αποτελέσματα ερευνών σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν λίθιο είναι πιο διφορούμενα. Μια μελέτη 8 εβδομάδων διπλής-τυφλής διασταύρωσης φαρμακολογικών συνθηκών λιθίου και εικονικής χορήγησης δεν εντοπίστηκαν διαταραχές της προσοχής κατά τη χορήγηση λιθίου.⁷⁰ Μια άλλη μελέτη 3 εβδομάδων λιθίου ή εικονικής χορήγησης η οποία χρησιμοποίησε μια δοκιμασία εγρήγορσης καθώς και δοκιμασίες επιλεκτικής, εστιασμένης και διαιρούμενης προσοχής επίσης δεν αναφέρει επιδράσεις του λιθίου.⁶³ Αντίθετα, χορήγηση λιθίου 14 ημερών προκάλεσε διαταραχή της προσοχής σε υγιείς μάρτυρες.^{60,99} Ωστόσο, οι συγγραφείς θεωρούν ότι το εμφανιζόμενο έλλειμμα προέρχεται από τη μη ειδική επιβράδυνση που επίσης παρατήρησαν στους εξεταζόμενους.

Μελέτες προσοχής σε πειραματόζωα

Παλαιές μελέτες προσοχής σε επίμυες μετά από βραχεία και χρόνια χορήγηση λιθίου υποστηρίζουν ότι το λίθιο μειώνει το εύρος της προσοχής, περιορίζοντάς τη σε ερεθισμούς υψηλής έντασης. Επίμυες υπό χρόνια λίθιο που υποβλήθηκαν σε μία δοκιμασία ενεργητικής αποφυγής έκαναν σημαντικά λιγότερες πρώιμες απόπειρες αποφυγής από την ομάδα μαρτύρων, περιορίζοντας την αντίδρασή τους στην εμφάνιση του προειδοποιητικού σήματος.²¹ Επίσης, το λίθιο εξασθένησε την καταστολή δραστηριότητας που φυσιολογικά προκαλείται από έναν ερεθισμό ο οποίος σηματοδοτεί επικείμενο σοκ, ενώ δεν επηρέασε την καταστολή που προκαλεί το ίδιο το σοκ.³⁸ Σε μια δοκιμασία διαφοροποίησης με σύνθετους ερεθισμούς-σηματοδότες, επίμυες που έλαβαν βραχεία χορήγηση λιθίου επέδειξαν αυξημένη ετοιμότητα εστίασης στο σήμα ενίσχυσης εάν αυτό ήταν υψηλής έντασης: όταν το σήμα ήταν χαμηλής έντασης η απόδοση της ομάδας λιθίου ήταν ελλειμματική σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.⁷⁷ Τέλος, βραχεία χορήγηση λιθίου κατέστειλε το φαινόμενο λανθάνουσας αναστολής (latent inhibition), δηλαδή της ικανότητας των επιμύων να μάθουν να αγνοούν ερεθισμούς χαμηλής πληροφοριακής αξίας.⁷² Η εικόνα που προκύπτει από τις πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν επίπεδα πλάσματος λιθίου συναφή με τα κλινικά είναι τελείως διαφορετική. Επίμυες που εξετάστηκαν στη δοκιμασία ανοιχτού πεδίου δύο φορές μετά από βραχεία λήψη λιθίου επέδειξαν μικρή μείωση της εξερευνητικής δραστηριότητας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, στη δεύτερη έκθεση στο πεδίο, η αναμενόμενη μείωση της εξερευνητικής δραστηριότητας ήταν φυσιολογική στην ομάδα λιθίου, πράγμα που καταδεικνύει φυσιολογική διάσπαση προσοχής.²³ Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη¹⁶ έδειξε ακέραιη λανθάνουσα αναστολή σε επίμυες υπό χρόνια λίθιο.

Εν κατακλείδι, οι μελέτες που εξετάζουν τη δράση του λιθίου στην προσοχή σε κλινικούς και φυσιολογικούς πληθυσμούς διαπιστώνουν βασικά φυσιολογική λειτουργικότητα της προσοχής κατά τη λήψη λιθίου. Οι μελέτες σε πειραματόζωα, ιδιαίτερα εκείνες που χρησιμοποιούν καθεστώς βραχείας χορήγησης, αναφέρουν μείωση του εύρους της

προσοχής, με αποτέλεσμα την αγνόηση ερεθισμών χαμηλής έντασης. Ωστόσο οι πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν συγκέντρωση πλάσματος λιθίου συναφή με αυτή των ανθρωπίνων μελετών συγκλίνουν με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, διαγράφοντας φυσιολογική διάσπαση προσοχής και ικανότητα αγνόησης ερεθισμών χαμηλής πληροφοριακής αξίας (λανθάνουσα αναστολή).

Λίθιο και εκτελεστικές λειτουργίες

Κλινικές μελέτες: Οι διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών αποτελούν κεντρικό χαρακτηριστικό της διπολικής διαταραχής.¹⁰⁰ Επομένως, είναι δύσκολο να εκτιμηθούν οι επιδράσεις του λιθίου επί των λειτουργιών αυτών σε διπολικούς ασθενείς.

Σε μια πρόσφατη μελέτη,⁸⁰ διπολικοί ασθενείς σε αγωγή λιθίου παρουσίασαν εκτελεστικό έλλειμμα σε σύγκριση με μάρτυρες μόνο σε περιπτώσεις συννοσηρότητας με αλκοολισμό. Μία άλλη μελέτη¹⁰¹ με ορθοθυμικούς διπολικούς ασθενείς σε μονοθεραπεία λιθίου ή σε θεραπεία λιθίου συνδυασμένη με άλλα ψυχοφάρμακα, κατέδειξε διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες και τη δυνατότητα αναστολής αντιδράσεων στην ομάδα μονοθεραπείας λιθίου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Δύο άλλες μελέτες συνέκριναν ορθοθυμικούς διπολικούς ασθενείς σε μονοθεραπεία λιθίου με ασθενείς σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό. Η μία αναφέρει ότι οι ομάδες μονοθεραπείας λιθίου και βαλπροϊκού και η ομάδα διπολικών ασθενών-μαρτύρων χωρίς φαρμακοθεραπεία εμφάνισαν εκτελεστικά ελλείματα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.¹⁰² Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει ότι τα εκτελεστικά ελλείματα διπολικών ασθενών δεν μπορούν ν' αποδοθούν στο λίθιο, αλλά ούτε και βελτιώνονται από αυτό. Η άλλη μελέτη έδειξε πως οι ομάδες διπολικών σε λίθιο και σε βαλπροϊκό δεν διέφεραν μεταξύ τους ή από την ομάδα ελέγχου σε εκτελεστική λειτουργικότητα, όπως αυτή αξιολογήθηκε με τις δοκιμασίες Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Tes).⁸⁴ Τέλος, δύο έρευνες σε διπολικούς ασθενείς με ή χωρίς λίθιο διαπίστωσαν φυσιολογική οπτικοχωρική κατασκευαστική ικανότητα,^{88,89} και αυτό επιβεβαιώνεται από μια τρίτη μελέτη που περιέλαβε υγιείς εθελοντές.⁹⁹

Μελέτες εκτελεστικών λειτουργιών σε πειραματόζωα: Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τη δράση του λιθίου στις εκτελεστικές λειτουργίες σε πειραματόζωα, αν εξαιρεθούν οι αναφορές βελτιωμένης μνήμης εργασίας (η οποία θεωρείται εκτελεστική λειτουργία) μετά από χρόνια λήψη.^{14,15,24} Εξ όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν έρευνες αξιολόγησης της δράσης του λιθίου στη συμπεριφορική ευελιξία, την ικανότητα αναστολής αντιδράσεων ή την απόσβεση (extinction). Μία μελέτη έμμεσα δείχνει μια επίδραση του λιθίου στην ικανότητα αναστολής αντιδράσεων, αναφέροντας ότι επίμυες υπό λίθιο δεν εμφανίζουν ανάκαμψη της δραστηριότητάς τους μετά από διακοπή ενός σοκ το οποίο την καταστέλλει.³⁸

Εν κατακλείδι, είναι ανέφικτο, επί του παρόντος, να εκτιμηθούν οι επιδράσεις του λιθίου στις εκτελεστικές λειτουργίες. Είναι απαραίτητο να παραχθούν περισσότερα δεδομένα, τόσο στο πειραματικό επίπεδο, όσο και σε υγιή άτομα μετά από λήψη λιθίου.

Σύνοψη και συμπεράσματα

Το λίθιο εμφανίζει ορισμένες μη-ειδικές συμπεριφορικές δράσεις οι οποίες μπορούν να αλλοιώσουν την εικόνα της πρωτογενούς δράσης του επί των γνωσιακών λειτουργιών. Οι δράσεις αυτές περιλαμβάνουν τη μείωση της εγρήγορσης και της διερευνητικής δραστηριότητας κατά την έκθεση σε νέες περιβαλλοντικές συνθήκες, και τον μετριασμό των φυσιολογικών αντιδράσεων προς απωθητικούς ερεθισμούς, όπως είναι οι ερεθισμοί που συνδέονται με βιολογικό και ψυχολογικό στρες και με φόβο. Επομένως, η μελέτη των επιπτώσεων του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών πρέπει να γίνεται με παράλληλη χρήση δοκιμασιών που βασίζονται σε διαδικασίες ενίσχυσης και τιμωρίας, με περισσότερο βάρος να αποδίδεται στα αποτελέσματα των πρώτων.

Σε κλινικούς πληθυσμούς (σχεδόν πάντα ασθενών με διπολική διαταραχή), η δράση του λιθίου στη μαθησιακή ικανότητα φαίνεται να είναι ηπιώς αρνητική. Οι σύγχρονες σχετικές μελέτες τείνουν να αποδίδουν τα παρατηρούμενα ελλείμματα στη μη ειδική, κατασταλτική δράση του επί της συμπερι-

φοράς. Επιπλέον, τα ελλείμματα αυτά είναι ιδιαίτερα διακριτά στα αρχικά στάδια της λήψης λιθίου, παρατήρηση η οποία επιβεβαιώνεται και από μελέτες σε πειραματόζωα. Επομένως, δεδομένα τα οποία προκύπτουν από οξεία ή βραχεία (subchronic) χορήγηση λιθίου πρέπει να αξιολογούνται επιφυλακτικά, καθώς είναι πιθανόν να αντανακλούν μη ειδικές δράσεις επί της εγρήγορσης και της διάθεσης. Με την άποψη αυτή συνάδουν τα ευρήματα πρόσφατων μελετών σε πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε χρόνιο καθεστώς χορήγησης λιθίου και σε δόσεις που διατηρούν συγκέντρωση πλάσματος συναφή με αυτή της κλινικής πράξης: οι μελέτες αυτές όχι μόνον δεν παρατηρούν ελλείμματα, αλλά ομόφωνα αναφέρουν βελτιωμένη μάθηση κάτω από καθεστώς χρόνιου λιθίου.

Τα ευρήματα κλινικών μελετών σχετικά με τη δράση του λιθίου στη μνήμη είναι διφορούμενα, ενώ μεθοδολογικές διαφορές καθιστούν τη μετα-ανάλυσή τους ιδιαίτερα δύσκολη. Τα συμπεράσματα που επιτρέπουν (με επιφυλακτικότητα) μελέτες σε υγιείς εθελοντές, στο πεδίο της βραχείας μνήμης είναι ότι η οξεία ή βραχεία (<10 ημερών) λήψη λιθίου δεν επηρεάζει τη βραχεία μνήμη βασικών, καθημερινών γεγονότων: ωστόσο, η αύξηση των απαιτήσεων απόδοσης (π.χ. σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες) περιστασιακά αναδεικνύει ήπια ελλείμματα. Τα ελλείμματα αυτά φαίνονται να είναι παροδικά, όπως εκείνα που παρατηρούνται στη μάθηση. Παρόμοια εικόνα προκύπτει από τις ανθρώπινες μελέτες σε σχέση με τη μνήμη μακράς διάρκειας. Οι πρόσφατες μελέτες πειραματοζώων, που προσεγγίζουν τα κλινικά επίπεδα πλάσματος λιθίου, αναφέρουν απρόσκοπτη μακρόχρονη μνήμη όπως είναι η μνήμη αναγνώρισης αντικειμένων και η μνήμη αναφοράς. Στη μνήμη εργασίας (βραχεία μνήμη, η οποία θεωρείται και μέρος των εκτελεστικών λειτουργιών), το χρόνιο λίθιο φαίνεται να προκαλεί σημαντική βελτίωση κάτω από ορισμένες συνθήκες. Μια τέτοια συνθήκη είναι η αύξηση απαιτήσεων στις δοκιμασίες μνήμης εργασίας, σε βαθμό τέτοιο ώστε η απόδοση πειραματοζώων ελέγχου να εμφανίσει διαταραχή. Τα ευρήματα αυτά, αν και απροσδόκητα, εναρμονίζονται με πρόσφατα ευρήματα μιας τετραετούς έρευνας σε διπολικούς ασθενείς, η οποία συνδύασε τεχνικές νευροψυχολογικής διερεύνησης

της άμεσης λεκτικής μνήμης με MRI. Η έρευνα αυτή διαπίστωσε σημαντική βελτίωση της λεκτικής μνήμης και, παράλληλα, αύξηση του όγκου του ιπποκάμπου κατά τη χρόνια χορήγηση λιθίου.

Η ανθρώπινη προσοχή και συγκέντρωση φαίνονται αδιατάρακτες από τη λήψη λιθίου. Ορισμένες παλαιότερες έρευνες σε πειραματόζωα αναφέρουν μείωση του εύρους της προσοχής, με αποτέλεσμα την αγνόηση ερεθισμών χαμηλής αντιληπτικής αξίας. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά δεν υποστηρίζονται από πιο πρόσφατες έρευνες, οι οποίες διαπιστώνουν φυσιολογική προσοχή όπως και οι κλινικές μελέτες. Τέλος, τα δεδομένα πάνω στη δράση του λιθίου στις εκτελεστικές λειτουργίες (με εξαίρεση τη μνήμη εργασίας, που συζητήθηκε παραπάνω) είναι ισχνά και δεν μπορούν ν' αξιολογηθούν επί του παρόντος.

Συμπερασματικά, το λίθιο είναι μια φθηνή ψυχοτρόπος ουσία με ευεργετική δράση στην αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής και της μονοπολικής κατάθλιψης. Η χορήγησή του δεν αποτελεί πρόβλημα για τον ψυχίατρο, αν και απαιτεί προσοχή λόγω του σχετικά στενού θεραπευτικού παραθύρου του.¹⁰³ Ωστόσο, η κλασική άποψη ότι η ουσία προκαλεί γνωσιακή έκπτωση έχει δράσει ανασταλτικά ως προς τη χρήση του. Θεωρούμε ότι το σύνολο των κλινικών και ερευνητικών στοιχείων τα οποία

παρατίθενται εδώ, σχετικά με την πρωτογενή δράση του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών, δεν στοιχειοθετεί εικόνα σοβαρής ή εμμένουσας γνωσιακής διαταραχής ως συνέπεια της λήψης της ουσίας. Απεναντίας, πρόσφατα ευρήματα υπαινίσσονται βελτίωση ορισμένων γνωσιακών λειτουργιών από το λίθιο, κάτω από συνθήκες υψηλής απαίτησης προς τα γνωσιακά συστήματα. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι η νευροπροφυλακτική δράση του λιθίου είναι πιθανόν να έχει λειτουργικές προεκτάσεις γνωσιακής ενίσχυσης.

Η υπόθεση ότι το λίθιο μπορεί να έχει ευεργετική δράση επί των γνωσιακών λειτουργιών, η οποία δράση γίνεται εμφανής όταν τα γνωσιακά συστήματα βρίσκονται κάτω από συνθήκες πρόκλησης, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Εκτός από την πρόκληση που δημιουργείται από αυξημένη δυσκολία των χρησιμοποιούμενων δοκιμασιών, άλλες προκλήσεις προς τα γνωσιακά συστήματα που μπορεί να αναδείξουν μια ευεργετική δράση του λιθίου περιλαμβάνουν βιολογικές προσβολές προς το ΚΝΣ όπως το στρες, η φυσιολογική φθορά λόγω γήρατος, και η φθορά λόγω τραυμάτων ή νευροεκφυλιστικών διαδικασιών. Το δεύτερο μέρος της ανασκόπησης αυτής εστιάζει στη διερεύνηση της δράσης του λιθίου επί των γνωσιακών ελλειμμάτων που εμφανίζονται κάτω από τέτοιες συνθήκες.

A review of the effects of lithium on cognitive functions: primary effects

E. Tsalta and St. Kalogerakou

1st Psychiatric Department, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2009, 20:62-78

Lithium has well-documented beneficial effects on the acute and prophylactic treatment of bipolar disorder. Its value as an add-on treatment of unipolar depression is also established. Additionally, a multitude of recent experimental data indicate that lithium has pronounced neuroprotective and neurotrophic action: given this neuroprotective profile, it is reasonable to expect this substance to have beneficial effects on cognitive functioning. However, the hypothesis that lithium may act

as a cognitive enhancer is at odds with clinical data which suggest that it has a "cognitive blurring" action and a specific, detrimental effect on memory. The aim of this review was to re-examine the findings of older clinical and experimental studies and integrate them with recent clinical and experimental data, addressing the primary effects of lithium on learning, memory, attention and executive functioning. On the basis of this integration we suggest that the relevant findings do not uphold the picture of persistent cognitive compromise attached to lithium treatment. Furthermore, based on recent data from our own and other laboratories, we propose the hypothesis that lithium may, under specific circumstances, act as a cognitive enhancer.

Key words: Lithium, cognitive functions, memory, learning, attention, cognitive enhancement.

Βιβλιογραφία

- Buckley PF. Update on the treatment and management of schizophrenia and bipolar disorder. *CNS Spectr* 2008,13:1–10
- Bauer M, Forsthoef A, Baethge C, Adli M, Berghofer A, Dopfner S et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression-update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003, 253:132–139
- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two metaanalyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:935–940
- Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, Frey BN, Peluso MA, Nicoletti M et al. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007a, 33:1229–1238
- Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M et al. Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007b, 62:7–16
- Chuang DM, Manji HK. In search of the Holy Grail for the treatment of neurodegenerative disorders: has a simple cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 2007, 62:4–6
- Joffe R, MacDonald C, Kutcher S. Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988, 8:425–428
- Lenzer I, Eastwood D, Street P. Reinterpreting memory complaints through neuropsychological assessment. *Clin Gerontol* 1989, 8:57–60
- Ananth J, Ghadirian AM, Engelsmann F. Lithium and memory: a review. *Can J Psychiatry* 1987, 32:313–316
- Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 2003, 170:225–234
- Terao T, Nakano H, Inoue Y, Okamoto T, Nakamura J, Iwata N. Lithium and dementia: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006, 30:1125–1128
- Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2007, 190:359–360
- Engel T, Goñi-Oliver P, Gómez de Barreda E, Lucas JJ, Hernández F, Avila J. Lithium, a potential protective drug in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2008, 5:247–249
- Nocjar C, Hammonds MD, Shim SS. Chronic lithium treatment magnifies learning in rats. *Neuroscience* 2007, 150:774–788
- Tsaltas E, Kontis D, Boulougouris V, Papakosta VM, Giannou H, Pouloupoulou C et al. Enhancing effects of chronic lithium on memory in the rat. *Behav Brain Res* 2007, 177:51–60
- Tsaltas E, Kyriazi T, Pouloupoulou C, Kontis D, Maillis A. Enhancing effects of lithium on memory are not by-products of learning or attentional deficits. *Behav Brain Res* 2007, 180:241–245
- Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989, 321:1489–1493
- O'Donnell KC, Gould TD. The behavioral actions of lithium in rodent models: leads to develop novel therapeutics. *Neurosci Biobehav Rev* 2007, 31:932–962
- Gould TD, O'Donnell KC, Dow ER, Du J, Chen G, Manji HK. Involvement of AMPA receptors in the antidepressant-like effects of lithium in the mouse tail suspension test and forced swim test. *Neuropharmacology* 2008, 54:577–587
- Zhong J, Lee WH. Lithium: a novel treatment for Alzheimer's disease? *Expert Opin Drug Saf* 2007, 6:375–383
- Hines G, Poling TH. Lithium effects on active and passive avoidance behavior in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1984, 82:78–82
- Jähkel M, Oehler J, Schumacher HE. Influence of nootropic and antidepressive drugs on open field and running wheel behavior in spontaneously high and low active mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, 49:263–269
- Pascual T, Gonzalez JL. A protective effect of lithium on rat behaviour altered by ibotenic acid lesions of the basal forebrain cholinergic system. *Brain Res* 1995, 695:289–292
- Vasconcellos AP, Tabajara AS, Ferrari C, Rocha E, Dalmaz C. Effect of chronic stress on spatial memory in rats is attenuated by lithium treatment. *Physiol Behav* 2003, 79:143–149
- Smith DF, Smith HB. The effect of prolonged lithium administration on activity, reactivity, and endurance in the rat. *Psychopharmacologia* 1973, 30:83–88
- Johnson FN. Lithium effects upon components of activity in rats. *Experientia* 1976, 32:212–214
- Lejoyeux M, Ades J. Evaluation of lithium treatment in alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1993, 28:273–279

28. Judd LL, Hubbard RB, Huey LY, Attewell PA, Janowsky DS, Takahashi KI. Lithium carbonate and ethanol induced "highs" in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1977a, 34:463-467
29. Ho AK, Tsai CS. Effects of lithium on alcohol preference and withdrawal. *Ann N Y Acad Sci* 1976, 273:371-377
30. Alexander GJ, Alexander RB. Alcohol consumption in rats treated with lithium carbonate or rubidium chloride. *Pharmacol Biochem Behav* 1978, 8:533-536
31. Hines G, Henslee DF. Lithium effects on adjunctive alcohol consumption in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1986, 90:236-238
32. Hines G. Lithium effects on adjunctive alcohol consumption. I: comparison with adjunctive water consumption. *Pharmacol Biochem Behav* 1986a, 25:1159-1162
33. Jasinski DR, Nutt JG, Haerten CA, Griffith JD, Bunney WE. Lithium: effects on subjective functioning and morphine-induced euphoria. *Science* 1977, 195:582-584
34. Tomkiewicz M, Steinberg H. Lithium treatment reduces morphine self-administration in addict rats. *Nature* 1974, 252:227-229
35. Nachman M, Ashe JH. Learned taste aversions in rats as a function of dosage, concentration, and route of administration of LiCl. *Physiol Behav* 1973, 10:73-78
36. Masaki T, Nakajima S. Taste aversion in rats induced by forced swimming, voluntary running, forced running, and lithium chloride injection treatments. *Physiol Behav* 2006, 88:411-416
37. Vasconcellos AP, Nieto FB, Fontella FU, da Rocha ER, Dalmaz C. The nociceptive response of stressed and lithium-treated rats is differently modulated by different flavors. *Physiol Behav* 2006a, 88:382-388
38. Hines G. Effects of lithium and rubidium on shock-induced changes in open-field activity. *Psychopharmacology* 1986b, 88:209-212
39. Johnston IN, Westbrook RF. Inhibition of morphine analgesia by lithium: role of peripheral and central opioid receptors. *Behav Brain Res* 2004, 151:151-158
40. Karakucuk E, Yamanoglu T, Demirel O, Bora N, Zengil H. Temporal variation in drug interaction between lithium and morphine-induced analgesia. *Chronobiol Int* 2006, 23:675-682
41. Muraki I, Inoue T, Hashimoto S, Izumi T, Ito K, Ohmori T et al. Effect of subchronic lithium carbonate treatment on anxiolytic-like effect of citalopram and MKC-242 in conditioned fear stress in the rat. *Eur J Pharmacol* 1999, 383:223-229
42. Kitaichi Y, Inoue T, Nakagawa S, Izumi T, Koyama T. Effect of co-administration of subchronic lithium pretreatment and acute MAO inhibitors on extracellular monoamine levels and the expression of contextual conditioned fear in rats. *Eur J Pharmacol* 2006, 532:236-245
43. Youngs RM, Chu MS, Meloni EG, Naydenov A, Carlezon Jr WA, Konradi C. Lithium administration to preadolescent rats causes long-lasting increases in anxiety-like behavior and has molecular consequences. *J Neurosci* 2006, 26:6031-6039
44. Frances H, Maurin Y, Lecrubier Y, Puech AJ, Simon P. Effect of chronic lithium treatment on isolation-induced behavioral and biochemical effects in mice. *Eur J Pharmacol* 1981, 72:337-341
45. Kofman O, Levin U, Alpert C. Lithium attenuates hypokinesia induced by immobilization stress in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995, 19:1081-1090
46. Vasconcellos AP, Zugno AI, Dos Santos AH, Nieto FB, Crema LM, Gonçalves M et al. Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase activity is reduced in hippocampus of rats submitted to an experimental model of depression: effect of chronic lithium treatment and possible involvement in learning deficits. *Neurobiol Learn Mem* 2005, 84:102-110
47. Vasconcellos AP, Nieto FB, Crema LM, Diehl LA, de Almeida LM, Prediger ME et al. Chronic lithium treatment has antioxidant properties but does not prevent oxidative damage induced by chronic variate stress. *Neurochem Res* 2006b, 31:1141-1151
48. Souza FG, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1991, 158:666-675
49. Hascoet M, Bourin M, Khimake S. Additive effect of lithium and clonidine with 5-HT_{1A} agonists in the forced swimming test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994, 18:381-396
50. Nixon MK, Hascoet M, Bourin M, Colombel MC. Additive effects of lithium and antidepressants in the forced swimming test: further evidence for involvement of the serotonergic system. *Psychopharmacology (Berlin)* 1994, 115:59-64
51. Redrobe JP, Bourin M. Effects of pretreatment with clonidine, lithium and quinine on the activities of antidepressant drugs in the mouse tail suspension test. *Fundam Clin Pharmacol* 1997, 11:381-386
52. Redrobe JP, Bourin M. The effect of lithium administration in animal models of depression: a short review. *Fundam Clin Pharmacol* 1999, 13:293-299
53. Chenu F, Bourin M. Potentiation of antidepressant-like activity with lithium: mechanism involved. *Curr Drug Targets* 2006, 7:159-163
54. Eroglu L, Hizal A. Antidepressant action of lithium in behavioral despair test. *Pol J Pharmacol Pharm* 1987, 39:667-673
55. Wegener G, Bandpey Z, Heiberg IL, Mørk A, Rosenberg R. Increased extracellular serotonin level in rat hippocampus induced by chronic citalopram is augmented by subchronic lithium: neurochemical and behavioural studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 166:188-194
56. Tomasiewicz HC, Mague SD, Cohen BM, Carlezon WA. Behavioral effects of short-term administration of lithium and valproic acid in rats. *Brain Res* 2006, 1093:83-94
57. Teixeira NA, Pereira DG, Hermeni AH. Chronic but not acute Li⁺ treatment prevents behavioral depression in rats. *Braz J Med Biol Res* 1995, 28:1003-1007
58. Stewart KT, McEachron DL, Rosenwasser AM, Adler NT. Lithium lengthens circadian period but fails to counteract behavioral helplessness in rats. *Biol Psychiatry* 1991, 30:515-518
59. Geoffroy M, Tvede K, Christensen AV, Schou JS. The effect of imipramine and lithium on "learned helplessness" and acetylcholinesterase in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, 38:93-97
60. Judd LL, Hubbard B, Janowsky DS, Huey LY, Takahashi KI. The effect of lithium carbonate on the cognitive functions of normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1977b, 34:355-357
61. Judd LL, Hubbard B, Janowsky DS, Huey LY, Attewell PA. The effect of lithium carbonate on affect, mood, and personality of normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1977c, 34:346-351
62. Kropf D, Müller-Oerlinghausen B. Changes in learning, memory, and mood during lithium treatment. Approach to a research strategy. *Acta Psychiatr Scand* 1979, 59:97-124
63. Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord* 2000, 60:147-157
64. Tsaltas E, Kontis D, Boulougouris V, Papadimitriou GN. Lithium and cognitive enhancement: leave it or take it? *Psychopharmacology (Berl)*. Special issue on Cognitive Enhancers. 2008 Sep 10. [Epub ahead of print] PMID: 18781296
65. Lund Y, Nissen M, Rafaelsen OJ. Long-term lithium treatment and psychological functions. *Acta Psychiatr Scand* 1982, 65:233-244

66. Marusarz TZ, Wolpert EA, Koh SD. Memory processing with lithium carbonate. *J Clin Psychiatry* 1981, 42:190-192
67. Shaw ED, Stokes PE, Mann JJ, Manevitz AZ. Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. *J Abnorm Psychology* 1987, 96:64-69
68. Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT et al. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007, 195:357-367
69. Karniol IG, Dalton J, Lader MH. Acute and chronic effects of lithium chloride on physiological and psychological measures in normals. *Psychopharmacology* 1978, 57:289-294
70. Calil HM, Zwicker AP, Klepacz S. The effects of lithium carbonate on healthy volunteers: mood stabilization? *Biol Psychiatry* 1990, 27:711-722
71. Richter-Levin G, Markram H, Segal M. Spontaneous recovery of deficits in spatial memory and cholinergic potentiation of NMDA in CA1 neurons during chronic lithium treatment. *Hippocampus* 1992, 2:279-286
72. Cappeliez P, Moore E. Effects of lithium on latent inhibition in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988, 12:431-443
73. Hines G. Lithium effects on position learning with exploratory and aversive goal-box conditions. *Pharmacol Biochem Behav* 1985, 22:695-698
74. Furusawa K. Drug effects on cognitive function in mice determined by the non-matching to sample task using a 4-arm maze. *Jpn J Pharmacol* 1991, 56:483-493
75. Roussinov KS, Yonkov D. Comparative studies on the effect of lithium and haloperidol on learning and memory. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1975, 3-4:51-57
76. Lalonde R, Vikis-Freibergs V. The effects of chlorpromazine and lithium on appetitive discrimination learning in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1982, 76:218-221
77. Cappeliez P, Moore E, Souliere M. Effects of lithium on appetitive discrimination in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989, 13:725-734
78. Gallo C, Poletti G, Cazorla A. Effects of chronic lithium administration on brain weights, acetylcholinesterase activity and learning ability in rats. *Life Sci* 1990, 47:507-513
79. Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999, 14:167-171
80. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:41-46
81. Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Sikes C et al. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1993, 13:268-275
82. Kusumo KS, Vaughan M. Effects of lithium salts on memory. *Br J Psychiatry* 1977, 131:453-457
83. Loo H, Bonnel J, Etevenon P, Benyacoub J, Slowen P. Intellectual efficiency in manic-depressive patients treated with lithium. A control study. *Acta Psychiatr Scand* 1981, 64:423-430
84. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord* 2007, 9(Suppl 1):136-144
85. Jauhar P, McClure I, Hillary C, Watson A. Psychomotor performance of patients on maintenance lithium therapy. *Hum Psychopharmacol* 1993, 8:141-143
86. Reus VI, Targum SD, Weingarter H, Post RM. Effect of lithium carbonate on memory processes of bipolar affectively ill patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1979, 63:39-42
87. Christodoulou GN, Kokkevi A, Lykouras EP, Stefanis CN, Papadimitriou GN. Effects of lithium on memory. *Am J Psychiatry* 1981, 138:847-848
88. Sharma I, Singh P. Cognitive functions in patients of primary affective disorder on prophylactic lithium treatment. *Indian J Med Res* 1988, 88:246-252
89. Squire LR, Judd LL, Janowsky DS, Huey LY. Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am J Psychiatry* 1980, 137:1042-1046
90. Telford R, Worrall EP. Cognitive functions in manic-depressives: effects of lithium and physostigmine. *Br J Psychiatry* 1978, 133:424-428
91. Weingartner H, Rudorfer MV, Linnoila M. Cognitive effects of lithium treatment in normal volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1985, 86:472-474
92. Kolk A, Kathmann N, Greil W. No short-term changes of cognitive performance and mood after single doses of two different lithium retard preparations. *Pharmacopsychiatry* 1993, 26:235-239
93. Smigan L, Perris C. Memory functions and prophylactic treatment with lithium. *Psychol Med* 1983, 13:529-536
94. Creson TK, Woodruff ML, Ferslew KE, Rasch EM, Monaco PJ. Dose-response effects of chronic lithium regimens on spatial memory in the black molly fish. *Pharmacol Biochem Behav* 2003, 75:35-47
95. Al Banchaabouchi M, Pepa de Ortuz S, Menendez R, Ren K, Maldonado-Vlaar CS. Chronic lithium decreases Nurr1 expression in the rat brain and impairs spatial discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 2004, 79:607-621
96. Shim SS, Hammonds MD, Ganocy SJ, Calabrese JR. Effects of subchronic lithium treatment on synaptic plasticity in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, 31:343-347
97. Son H, Yu IT, Hwang SJ, Kim JS, Lee SH, Lee YS, Kaang B-K. Lithium enhances long-term potentiation independently of hippocampal neurogenesis in the rat dentate gyrus. *J Neurochem* 2003, 85:872-881
98. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993, 361:31-39
99. Judd LL. Effect of lithium on mood, cognition, and personality function in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1979, 36:860-866
100. Frangou S, Donaldson S, Adjulis M et al. The Maudsley bipolar disorder project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005, 58:859-864
101. Mur M, Portella MJ, Martvnez-Aran A, Pifarr J, Vieta E. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:1078-1086
102. Goswami U, Gulrajani C, Moore PB et al. Neurocognitive decline in bipolar mood disorder: role of mood stabilizers. *J Psychopharmacol* 2002, 16(Suppl):A45
103. Donaldson IM, Cuningham J. Persisting neurologic sequelae of lithium carbonate therapy. *Arch Neurol* 1983, 40:747-751

Αλληλογραφία: Ε. Τσάλτα, Βασ. Σοφίας 74, 115 28 Αθήνα
 Τηλ. 69432 428 798, 210-7289114
 e-mail: tsaltas1@med.uoa.gr

Προσεχείς επιστημονικές εκδηλώσεις

Future scientific meetings

- **“II Thematic Conference on Legal and Forensic Psychiatry”, Madrid, Spain**
June 16–20, 2009
Organizer: Spanish Society of Legal Psychiatry
Contact: Dr Alfredo Calcedo Barba
E-mail: forensicpsychiatry2009@gmail.com
- **12th Annual Scientific Meeting of the European Association for Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatics (EACLPP-Evidence Based Medicine in CL Psychiatry and Psychosomatics), Noordwijkerhout, The Netherlands**
June 25–27, 2009
Organizer: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
Contact: A. Leentjens, EACLPP President
E-mail: i.sonderen@nwp.net,
Website: www.eaclpp.org
- **8th International Conference on Bipolar Disorders, Pittsburg, Pennsylvania, USA**
June 25–27, 2009
Organizer: Western Psychiatric Institute & Clinic/
University of Pittsburg School of Medicine
Website: www.8thbipolar.org
- **Διεθνές θεματικό Συνέδριο: Από την ψυχική αναστολή στην υπερκινητικότητα-ψυχοπαθολογική προσέγγιση, Αθήνα, Ελλάδα**
Ιούλιος 3–5, 2009
Οργάνωση: Ελληνική Εταιρεία για την Προαγωγή της Ψυχιατρικής και Συναφών Επιστημών
Συνεργασία: Α' & Β' Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Παιδοψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
E-mail: easytravel@hol.gr
- **World Congress of the World Federation for Mental Health, Athens, Greece**
September 2–6, 2009
Organizer: World Federation for Mental Health,
Cooperation: Hellenic Psychiatric Association, Society of Preventive Psychiatry
Contact: Prof. George Christodoulou
Tel.: 0030-210-7291 389
Congress Secretariat: ERA Ltd, 17
Asklipiou Str., 106 80 Athens
E-mail: Info@era.gr
Website: www.wmhc2009.com
- **22nd ECNP Congress, Istanbul, Turkey**
September 12–16, 2009
Organizer: European College of Neuropsychopharmacology
E-mail: organisingsecretariat@ecup2009.eu
Website: www.colloquium-group.com
- **“Second European Conference on Schizophrenia Research (ECSR)”, Duesseldorf, Germany**
September 23–25, 2009
Organizer: German Research Network on Schizophrenia
Contact: Dr Wolfgang Gaebel
E-mail: wolfgang.gaebel@uni-dusseldorf.de
Website: www.kompetenznetz-schizophrenia.de
- **20th World Congress on Psychosomatic Medicine, Torino, Italy**
September 23–26, 2009
Organizer: Department of Neuroscience, Università degli Studi di Torino
E-mail: info@icpm2009.com
Website: www.icpm2009.com
- **“Annual Meeting of the International society of Addiction Medicine (ISAM)”, Calgary, Canada**
September 23–27, 2009
Organizer: International Society of Addiction Medicine (ISAM), Calgary, Canada
Contact: Nady el-Gueibly, MD
E-mail: office@isamweb.com
Website: www.isamweb.org
- **“WPA Regional Meeting”, Abuja, Nigeria**
September 24–26, 2009
Organizer: African Association of Psychiatrists and Allied Professions
Collaboration: Association of Psychiatrists in Nigeria
Contact: Dr Oye Gureje
E-mails: (a) ofureje@comui.edu.ng, (b) femi_olugbile@yahoo.com, (c) auntsola@yahoo.com
- **“VII World Congress of Depressive Disorders and International Symposium on Posttraumatic Stress Disorder”, Mendoza, Argentina**
September 24–26, 2009
Contact: Dr Jorge Nazar

Organizer: University of Cuyo
E-mail: Jorge_Nazar@hotmail.com

- **2nd Eastern European Psychiatric Congress, Moscow, Russian Federation**
October 27–30, 2009
Contact: Prof G.N. Christodoulou
Congress President
Tel.: 210-72 14 148, Fax: 210-72 42 032
E-mail:psych@psych.gr
Website: www.paeeb2009moscow.ru
- **"56th Annual Meeting of the Academy of Psychosomatic Medicine (APM). Quality of Care: Implications for Psychosomatic Medicine", Las Vegas, USA**
November 11–14, 2009
Organizer: Academy of Psychosomatic Medicine: The Organization for Consultation-Liaison Psychiatry
Contact: Executive Director APM
E-mail:apm@apm.org, Website: www.apm.org
- **10th World Congress of the World Association of Psychosocial Rehabilitation, Bangalore, India**
November 12–15, 2009
Organizer: World Association for Psychosocial Rehabilitation
Contact: Dr Afzal Javed, T. Murali, Prof. M. Madianos
E-mail: afzal@afzalaved.co.uk/muralitryloth@gmail.com
- **1st International Congress on Neurobiology and Clinical Pharmacology & European Psychiatric Association Conference on Treatment Guidance, Thessaloniki, Greece**
November 19–22, 2009
Organization: International Society of Neurobiology and Psychopharmacology
Collaboration: WPA Section on Private Practice Psychiatry, European Psychiatric Association
E-mail: info@globalevents.gr,
Website: www.globalevents.gr
- **DGPPN Congress, Berlin, Germany**
November 25–28, 2009
Organization: German Psychiatry & Psychotherapy Association
Website: www.dgppn-congress.de
- **4th International Congress on Brain & Behaviour & 17th Thessaloniki Conference-Dual Congress Thessaloniki, Greece December 3–6, 2009**
Organizer: International Society on Brain and Behaviour
Collaboration: Hellenic Psychiatric Association, Psychiatric Association for Eastern Europe and the Balkans, Hellenic College of Academic Psychiatry
E-mail: salonica@triaenatours.gr
Website: www.triaenatours.gr
- **"WPA Regional Meeting", Dhaka, Bangladesh**
January 21–23, 2010
Organizer: Bangladesh Association of Psychiatry
Contact: Prof A.H. Mohammad Firoz
E-mail:bap@agni.com
- **18th European Congress of Psychiatry, Munich, Germany**
February 27–March 2, 2010
Organization: European Psychiatric Association
Website: www.Kenes.com/epa
- **CINP World Congress, Hong Kong**
June 6–10, 2010
Organizer: Collegium Internationale Neuro-Pharmacologicum
Website: www.cinp2010.com
- **20th IFP World Congress of Psychotherapy, Lucerne, Switzerland**
June 16–19, 2010
Organizer: International Federation for psychotherapy
Website: www.IFP-FMPP2010.com
- **"WPA Regional Meeting", St. Petersburg, Russia**
June 17–19, 2010
Organizer: Russian Society of Psychiatrists
Contact: Dr Valery Krasnov,
E-mail: krasnov@mtu-net.ru
- **"XIII Annual Scientific Meeting of the European Association for Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatics (EACLPP) and XXVIII European Conference on Psychosomatic Research (ECPR)", Innsbruck, Austria**
June 30–July 3, 2010
Contact: Prof. Gerhard Schüßler, MD
E-mail:info@eaclpp-ecpr2010.org
Website: www.eaclpp-ecpr2010.org
- **13th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour, Rome, Italy**
September 1–4, 2010
Organization: University of Molise, Campobasso & University of Chieti-Pescara, Italy
- **"WPA Regional Meeting", Beijing, China**
September 1–5, 2010
Organizer: Chinese Society of Psychiatry
Contact: Dr Yizhuang Zou
E-mail: yzouy@263.net
Website: www.psychiatryonline.cn
- **International Conference: From Adolescence to Adulthood - Normality and Psychopathology, Larnaca, Cyprus**
September 9–12, 2010
Organizer: Cyprus Psychiatric Association
Cooperation: World Psychiatric Association, European

Society for Child and Adolescent Psychiatry, Hellenic Psychiatric Association, Hellenic Society of Child and Adolescent Psychiatry,
Website: www.topkinisis.com/AANP

• **16ο Διεθνές Φόρουμ Ψυχανάλυσης - International Federation of Psychoanalytic Societies:**

«Το ενδοψυχικό και το Διυποκειμενικό στη Σύγχρονη Ψυχανάλυση», Αθήνα, Ελλάς

Οκτώβριος 20–23, 2010

Επικοινωνία: Αν. Καθηγητής Γρ. Βασιλαματζής

Οργ. Φορέας: Ελληνική Εταιρεία Ψυχαναλυτικής

Ψυχοθεραπείας

Οργ. Γραφείο: Easy Travel,

Τηλ.: 210-36 15 201,

Fax: 210-36 25 572,

E-mail: easytravel@hol.gr

• **“WPA Regional Meeting”, Cairo, Egypt**

January 26–28, 2011

Organizer: Egyptian Psychiatric Association

Contact: Dr Tarek A. Okasha

E-mail: tokasha@internetegypt.com

• **“WPA Regional Meeting”,**

Yerevan, Armenia

April 14–17, 2011

Organizer: Armenian Association of Psychiatrists

Contact: Dr Armen Sophoyan

E-mail: soghoyan@yahoo.com

• **“XV World Congress of Psychiatry”,**

Buenos Aires, Argentina

October 11–15, 2011

Organizers: (a) Argentina Association of Psychiatrist

(AAP), (b) Association of Argentinean Psychiatrists

(APSA), (c) Foundation for Interdisciplinary Investigation

of Communication (FINTECO)

Contact: Mariano R. Castex

E-mail: mcastex@congresosint.com.ar

Website: www.congresosint.com.ar

• **“WPA Regional Meeting”, Taipei, Taiwan**

November 12–13, 2011

Organizer: Taiwanese Society of Psychiatry

Contact: Dr Chiao-Chicy Che

E-mail: twpsyc@ms61.hinet.net

**ΚΡΙΤΕΣ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ
ΣΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ «ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ» ΤΑ ΕΤΗ 2007–2008**

Η Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού «ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ» εκφράζει ευχαριστίες στους κριτές εργασιών που εμφανίζονται παρακάτω για τη σημαντική τους συμβολή στη διαδικασία αξιολόγησης των εργασιών που υπεβλήθησαν για δημοσίευση κατά τα έτη 2007–2008

Η. Αγγελόπουλος
Β. Αλεβίζος
Δ. Αναγνωστόπουλος
Α. Αυγουστίδης
Ν. Βαϊδάκης
Ε. Βάρσου
Γ. Βασλαματζής
Γ. Γαρύφαλλος
Δ. Γεωργιάδης
Ι. Γκιουζέπας
Γ. Γουρνάς
Ι. Διακογιάννης
Δ. Δικαίος
Α. Δουζένης
Ι. Ζέρβας
Σ. Θεοδωροπούλου
Ι. Ιεροδιακόνου
Χ. Καραμανωλάκη
Α. Καρκανιάς
Α. Κοκκέβη
Μ. Κοκκώση
Κ. Κόλλιας
Β. Κονταξάκης
Ε. Λαζαράτου
Μ. Λιακοπούλου
Ι. Λιάππας
Α. Λιόσση

Ε. Λύκουρας
Μ. Μαργαρίτη
Ο. Μαχαίρα
Γ. Μουσσάς
Α. Μιχοπούλου
Β. Μποζίκας
Π. Ουλής
Χ. Παπαγεωργίου
Γ. Παπαδημητρίου
Ι. Παπακώστας
Κ. Παπλός
Α. Πεχλιβανίδης
Δ. Πλουμπίδης
Α. Πολίτης
Χ. Ρογκότης
Γ. Σίμος
Ε. Σιούτη
Ε. Σουμάκη
Ν. Τζαβάρας
Β. Τσιπάς
Χ. Τσόπελας
Μ. Τυπάλδου
Ι. Υφαντόπουλος
Π. Φερεντίνος
Κ. Φουντουλάκης
Μ. Χαβάκη-Κονταξάκη
Γ. Χριστοδούλου

**REVIEWERS OF THE MANUSCRIPTS SUBMITTED
TO THE JOURNAL "PSYCHIATRIKI" IN THE YEARS 2007–2008**

The Editorial Board of the Journal "PSYCHIATRIKI" wishes to thank the reviewers listed below for their valuable contribution in the review process of the manuscripts in the years 2007–2008

E. Angelopoulos
V. Alevizos
D. Anagnostopoulos
A. Avgoustidis
V. Bozikas
G. Christodoulou
J. Diakogiannis
D. Dikaïos
A. Douzenis
P. Ferentinos
K. Fountoulakis
G. Garyfallos
D. Georgiadis
J. Giouzevas
G. Gournas
B. Havaki-Kontaxaki
J. Ierodiakonou
J. Ifantopoulos
H. Karamanolaki
A. Karkanias
A. Kokkevi
M. Kokkossi
C. Kollias
V. Kontaxakis
H. Lazaratou
M. Liakopoulou
J. Liappas

A. Liossi
E. Lykouras
O. Macheras
M. Margariti
A. Michopoulou
G. Moussas
P. Oulis
G. Papadimitriou
Ch. Papageorgiou
J. Papakostas
K. Paplos
A. Pechlivanidis
D. Ploumpidis
A. Politis
C. Rogotis
G. Simos
E. Siouti
E. Soumaki
S. Theodoropoulou
V. Tsipas
C. Tsopelas
M. Typaldou
N. Tzavaras
N. Vaidakis
E. Varsou
G. Vaslamatzis
J. Zervas



ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας

ΤΟΜΟΣ 19

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2008

Ευρετήριο Θεμάτων

Subjects index

A

Άγχος, 21
Ανιδρωσία, 59
Αντίληψη, 145
Αντιχολινεργικοί παράγοντες, 245
Απεξαρτητική διαδικασία, 73
Αποϊδρυματισμός, 320
Απότομη διακοπή, 245
Άσκηση στην ψυχοθεραπεία, 248
Ατομικό θεραπευτικό πρόγραμμα, 165
Αϋπνία, 115
Αυτοκτονία, 231
Αυτόνομο νευρικό σύστημα, 43
Αυτοσωμικός επικρατητικός χαρακτήρας, 21

B

Βιοηθική, 153
Βουτυλική τοξίνη, 59

Γ

Γνωσίες, 299

Δ

Διάγνωση, 205
Διαγνωστικά κριτήρια, 52
Διαταραχές εφίδρωσης, 59
Διαταραχές ύπνου, 221
Διεκδικητικότητα, 238
Διπολική διαταραχή, 306, 355

E

Εθισμός στο διαδίκτυο, 52
Ειδικευόμενοι, 248
Εκφραστική ικανότητα, 73
Εμμηνόπαυση, 59, 115
Ενδονοσοκομειακή Μονάδα, 254
Ενσυναίσθηση, 238
Εξατομικευμένη προσέγγιση, 350
Εξωλεκτική επικοινωνία, 73
Εξωνεφρική κάθαρση, 28
Επιδημιολογία, 205
Ερωτηματολόγιο ικανοποίησης, 35
Ευερεθιστότητα, 115
Έφηβος, 221

H

Ηθικές πλευρές, 320
Ηλικιωμένη ασθενής, 355
Ημικρανία, 21

I

Ιατρικό προσωπικό, 231
Ικανοποίηση από εκπαίδευση, 35

K

Κακώθες Νευροληπτικό Σύνδρομο, 245
Κάπνισμα, 306
Καρκίνος, 124
Κατάθλιψη, 21, 313
Καταληκτικός άρρωστος, 124
Κοινότητα, 337
Κοινωνικές παράμετροι, 238
Κοινωνική αλληλεπίδραση, 73
Κορτιζόλη, 43
Κουετιαπίνη, 355
«Κρεπελίνα διχοτόμηση», 205

Λ

Λεμφοκύτταρα, 43
Λειτουργικές πλευρές, 299

M

Μέθοδος ενίσχυσης συμπεριφοράς, 165
Μεταλλαγμένο γονίδιο, 21
Μύθος του Σίσυφου, 330

N

Νεφρική ανεπάρκεια, 28
Νευροενδοκρινικός, 43
Νικοτίνη, 306
Νοσηλευτικό προσωπικό, 231
Νόσος CADASIL, 21
Νους-κοινοβούλιο, 299

O

Οικογενειακό ιστορικό για CADASIL, 21
Ολιστική προσέγγιση, 350
Ομάδα, 73
Ορμόνες, 115

P

Παιδική-εφηβική ψυχιατρική, 248
Παιδοψυχιατρική/ψυχιατρική μονάδα, 254
Παράπονα ύπνου, 221
Παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, 21
Περιγραφική, 254

Σ

Σισύφειο έργο, 330
Σταθεροποίηση, 355
Στάσεις, 231, 347
Συμβουλευτική-Διασυνδεδετική Ψυχιατρική, 28, 124
Συναίσθημα, 73
Συνέχεια στη φροντίδα, 165
Σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, 205
Σχιζοφρένεια, 306
Σώμα, 73
Σωματική υγεία, 350

Υ

Υπεριδρωσία, 59
Υποθαλαμο-υποφυσιακό-επινεφριδικός άξονας, 43
Υποϊδρωσία, 59
Υποφλοιώδης άνοια, 21

Φ

Φαρμακολογία, 153
Φλεγμονή, 43
Φοιτητικός πληθυσμός, 238

X

Χρήση του διαδικτύου, 52
Χρόνια νόσος, 115

Ψ

Ψυχανάλυση, 145
Ψυχιατρικές διαταραχές, 124
Ψυχιατρική εκπαίδευση, 35
Ψυχική ασθένεια, 306, 320, 337
Ψυχική υγεία, 337, 350
Ψυχοδυναμική διάγνωση, 254
Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις, 28
Ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, 254
Ψυχοκοινωνική αποκατάσταση, 165
Ψυχομετρικές ιδιότητες, 35
Ψυχοπαθολογία, 306, 313
Ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη, 145
Ψυχοτραυματικός παράγοντας, 124

Placebo, 153

Stress, 43

Ευρετήριο συγγραφέων

Authors index

- Γ. Αγγελίδης, 35
Ν. Αγγελόπουλος, 52, 337
Δ. Αναγνωστόπουλος, 145, 221
Δ. Αναστασόπουλος, 145
Χ. Ανδρέου, 153
Ε. Ανυφαντάκη, 231
Α. Αυγουλέα, 115
Ε. Βαλεργάκη, 231
Χ. Βασιλείου, 73
Ε. Βούσουρα, 115
Γ. Γαρύφαλλος, 111, 205
Π. Γεωργάκας, 73
Γ. Γιαγλής, 35
Τ. Γκαράνη-Παπαδάτου, 320
Σ. Γκιορτζή, 73
Ι. Γκιουζέπας, 43, 111
Δ. Δικαίος, 221
Α. Δουζένης, 313
Γ. Ζέρβας, 19, 59, 115
Α. Ιακωβίδης, 28
Γ. Ίκκος, 297
Γ. Καλογηράτος, 245
Γ. Καπρίνης, 28
Ε. Καρανίκας, 43
Κ. Καρδαράς, 306
Α. Καρκανιάς, 124
Κ. Κατσαφούρος, 21
Κ. Κολοβού, 245
Β. Κονταξάκης, 297, 306
Κ. Κοσμά, 245
Κ. Κουντή, 115
Γ. Κρεατσάς, 115
Ε. Λαζαράτου, 221
Ε. Λαμπρινουδάκη, 115
Α. Λεονάρδου, 19
Α. Λιάκος, 337
Λ. Λύκουρας, 313, 355
Μ. Μαλλιώρα, 350
Μ. Μάμαλη, 245
Μ. Μαρκιανός, 330
Ι. Μιχόπουλος, 355
Η. Μουρίκης, 59
Ο. Μουζάς, 337
Γ. Μουσσάς, 124, 355
Β. Μποζίκας, 153
Γ. Μπούρας, 355
Κ. Ξύπας, 245
Μ. Οικονόμου, 320
Γ. Παπαδημητρίου, 203
Δ. Παπαδόπουλος, 165
Α. Παπαδοπούλου, 21, 124
Β. Παπακώστα, 330
Ι. Παπακώστας, 299, 330
Θ. Παπαρρηγόπουλος, 265
Ε. Παρασχάκης, 313
Α. Πατέρα, 238
Δ. Πλουμπίδης, 264, 320
Δ. Πολίτης, 81
Α. Πολυτίμου, 238
Δ. Ρίζος, 115
Ε. Ρίζος, 21, 313
Β. Ρούμπος, 245
Κ. Σακελλαρόπουλος, 21
Σ. Σαλπιστής, 254
Ε. Σανιδά, 115
Κ. Σιώμος, 52
Κ. Σολδάτος, 115, 221
Ε. Σουμάκη, 145
Σ. Σπυρίδη, 28
Α. Σπυροπούλου, 115
Γ. Στριμπούλη-Γριμπούλη, 231
Σ. Στυλιανίδης, 165
Χ. Τζαβάρα, 115
Ι. Τριποδιανάκης, 231
Μ. Τσαγκαράκης, 231
Ι. Τσιάντης, 248
Χ. Τσόπελας, 306
Ε. Φινοκαλιώτης, 21
Α. Φόρτος, 245
Θ. Χαριτοπούλου, 73
Θ. Χατζούδη, 73
Γ. Χριστοδουλάκος, 115



PSYCHIATRIKI

Published Quarterly by the Hellenic Psychiatric Association

VOLUME 19

JANUARY-DECEMBER 2008

Subjects index

Ευρετήριο Θεμάτων

A

Abrupt withdrawal, 245
Adolescent, 221
Anhidrosis, 59
Anticholinergic agents, 245
Anxiety, 21
Assertiveness, 238
Attitudes, 231, 347
Autonomic nervous system, 43
Autosomal dominant factor, 21

B

Bipolar disorder, 306, 355
Body, 73
Botulinum toxin, 59

C

CADASIL, 21
Cancer, 124
Child psychiatric/psychiatric unit, 254
Child-adolescent psychiatry, 248
Chronic disease, 115
Cognitions, 299
Community, 337
Consultation-liaison Psychiatry, 28, 124
Continuity of care, 165
Cortisol, 43

D

Deinstitutionalization, 320
Descriptive, 254
Depression, 21, 313
Diagnosis, 205
Diagnostic criteria, 52
Disorders of sweating, 59

E

Elderly, 355
Emotion, 73
Empathy, 238
End of life patient, 124
Epidemiology, 205
Ethical aspects, 320
Ethics, 153
Expression ability, 73
Extrarenal clearance, 28

F

Family history of CADASIL, 21
Functional aspects, 299

G

Gene mutation, 21
Group, 73

H

Holistic approach, 350
Hormones, 115
Hyperhidrosis, 59
Hypohidrosis, 59
Hypothalamus-pituitary-adrenal axis, 43

I

Individual therapeutic program, 165
Individualized approach, 350
Inflammation, 43
Inpatient unit, 254
Insomnia, 115
Internet addiction, 52
Internet use, 52
Irritability, 115

K

"Kraepelinian dichotomy", 205

L

Lymphocytes, 43

M

Medical personnel, 231
Menopause, 59, 115
Mental health, 337, 350
Mental illness, 306, 320, 337
Migraine, 21
Mind-parliament, 299
Myth of Sisyphus, 330

N

Neuroendocrine, 43
Neuroleptic Malignant Syndrome, 245
Nicotine, 306
Non verbal communication, 73
Nursing personnel, 231

P

Perception, 145

Pharmacology, 153

Physical health, 350

Placebo, 153

Psychiatric disorders, 124

Psychiatric training, 35

Psychoanalysis, 145

Psychodynamic diagnosis, 254

Psychoemotional Development, 145

Psychometric properties, 35

Psychopathology, 306, 313

Psychosocial impact, 28

Psychosocial rehabilitation, 165

Psychotherapeutic interventions, 254

Q

Quetiapine, 355

R

Reinforcement behavior method, 165

Renal failure, 28

S

Satisfaction questionnaire, 35

Schizoaffective disorder, 205

Schizophrenia, 306

Sisyphus task, 330

Sleep complaints, 221

Sleep disturbances, 221

Smoking, 306

Social factors, 238

Social interaction, 73

Stabilisation, 355

Stress, 43

Student population, 238

Suicide, 231

T

Trainees, 248

Training in psychotherapy, 248

Training satisfaction, 35

Transient ischemic attacks, 21

Traumatic stressor, 124

V

Vascular dementia, 21

W

Withdrawal attempt, 73

Authors index

Ευρετήριο συγγραφέων

- G. Angelidis, 35
D. Anagnostopoulos, 145, 221
D. Anastasopoulos, 145
Ch. Andreou, 153
N. Angelopoulos, 52, 337
E. Anifantaki, 231
A. Augoulea, 115
G. Bouras, 355
V. Bozikas, 153
Th. Chajoudi, 73
Th. Charitopoulou, 73
G. Christodoulakos, 115
G. Creatsas, 115
D. Deboutte, 248
D. Dikeos, 221
A. Douzenis, 313
M. Economou, 320
E. Finokaliotis, 21
A. Fortos, 245
T. Garanis-Papadatos, 320
G. Garygallos, 111, 205
P. Georgakas, 73
G. Giaglis, 35
S. Giorji, 73
I. Giouzeapas, 43, 111
A. Iakovidis, 28
G. Ikkos, 297
G. Kalogiratos, 245
G. Kaprinis, 28
E. Karanikas, 43
K. Kardaras, 306
A. Karkanias, 124
K. Katsafouros, 21
K. Kolovou, 245
V. Kontaxakis, 297, 306
K. Kosma, 245
K. Koundi, 115
I. Lambrinouadaki, 115
E. Lazaratou, 221
A. Leonardou, 19
A. Liakos 337
E. Lykouras, 313, 355
M. Malliori, 350
M. Mamali, 245
M. Markianos, 330
I. Michopoulos, 355
I. Mourikis, 59
G. Moussas, 124, 355
O. Mouzas, 337
G. Papadimitriou, 203
D. Papadopoulos, 165
A. Papadopoulou, 21, 124
V. Papakosta, 330
Y. Papakostas, 299, 330
Th. Paparrigopoulos, 265
E. Paraschakis, 313
A. Patera, 238
T. Petersen, 299
J. Piha, 248
D. Ploumpidis, 264, 320
A. Politimou, 238
D. Politis, 81
D. Rizos, 115
E. Rizos, 21, 313
B. Roumbos, 245
K. Sakellaropoulos, 21
S. Salpistis, 254
E. Sanida, 115
K. Siomos, 52
C. Soldatos, 115, 221
E. Soumaki, 145
S. Spyridi, 28
A. Spyropoulou, 115
G. Strimbouli-Grimbouli, 231
S. Stylianidis, 165
I. Tripodianakis, 231
M. Tsagarakis, 231
J. Tsiantis, 248
C. Tsopelas, 306
Ch. Tzavara, 115
E. Valergaki, 231
Ch. Vasiliou, 73
E. Voursoura, 115
K. Xipas, 245
Y. Zervas, 19, 59, 115