



Kataχωρείται και περιλαμβάνεται στα MEDLINE/PubMed, Index Copernicus, Google Scholar, EMBASE/Excerpta Medica, GFMER, CIRRIE, SCIRUS for Scientific Inf., EBSCOhost™ και στο Iatrotek (Unofficial Impact Factor 2014: 0.48)

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

**Τριμηνιαία έκδοση
της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας**
Διονυσίου Αιγινήτου 17, 115 28 Αθήνα
Τηλ.: 210-77 58 410, Fax: 210-72 42 032

Εκδότης:
Βασίλης Κονταξάκης
E-mail: editor@psych.gr

Ιδιοκτήτης:
Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία
Παπαδιαμαντοπούλου 11, 115 28 Αθήνα
Τηλ.: 210-72 14 184

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επίτιμος Πρόεδρος:
Γ.Ν. Χριστοδούλου

Πρόεδρος:
Β. Κονταξάκης

Αναπληρωτής Πρόεδρος:
Δ. Πλουμπιδής

Μέλη:
Ι. Ζέρβας, Σ. Θεοδωροπούλου, Δ. Καραϊσκος,
Γ. Κωνσταντακόπουλος Μ. Μαργαρίτη

Συνεργάτης:
Π. Φερεντίνος

Indexed and included in MEDLINE/PubMed, Index Copernicus, Google Scholar, EMBASE/Excerpta Medica, GFMER, CIRRIE, SCIRUS for Scientific Inf., EBSCOhost™ and in Iatrotek (Unofficial Impact Factor 2014: 0.48)

PSYCHIATRIKI

**Quarterly journal published
by the Hellenic Psychiatric Association**
17, Dionisiou Eginitou str., 115 28 Athens
Tel.: +30-210-77 58 410, Fax: +30-210-72 42 032

Publisher:
Vassilis Kontaxakis
E-mail: editor@psych.gr

Owner:
Hellenic Psychiatric Association
11, Papadiamantopoulou str., 115 28 Athens
Tel.: +30-210-72 14 184

EDITORIAL BOARD

Emeritus Editor:
G.N. Christodoulou

Editor:
V. Kontaxakis

Associate Editor:
D. Ploumpidis

Members:
J. Zervas, S. Theodoropoulou, D. Karaiskos
G. Konstantakopoulos, M. Margariti

Collaborator:
P. Ferentinos

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

M. Abou-Saleh (UK)
H. Akiskal (USA)
G. Alexopoulos (USA)
N. Andreasen (USA)
S. Bloch (Australia)
M. Botbol (France)
N. Bouras (UK)
C. Höschl (Czech Rep.)

H. Ghodse (UK)[†]
P. Gökalp (Turkey)
G. Ikkos (UK)
R.A. Kallivayalil (India)
M. Kastrup (Denmark)
K. Kirby (Australia)
V. Krasnov (Russia)

D. Lecic-Tosevski (Serbia)
C. Lyketsos (USA)
M. Maj (Italy)
A. Marneros (Germany)
J. Mezzich (USA)
H.J. Möller (Germany)
R. Montenegro (Argentina)
C. Pantelis (Australia)

G. Papakostas (USA)
G. Petrides (USA)
R. Salokangas (Finland)
O. Steinfeld-Foss
(Norway)
A. Tasman (USA)
N. Tataru (Romania)
P. Tyrer (UK)

Γραμματεία ΕΨΕ:
Υπεύθυνη: Ε. Γκρέτσα
Τηλ.: 210-72 14 184, Fax: 210-72 42 032
E-mail: psych@psych.gr, Ιστοσελίδα: www.psych.gr
FB: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

**Εργασίες για δημοσίευση, επιστολές,
βιβλία για παρουσίαση να απευθύνονται
στον Πρόεδρο της Συντακτικής Επιτροπής:**
Παπαδιαμαντοπούλου 11, 115 28 Αθήνα

Ετήσιες συνδρομές του Περιοδικού:
Εσωτερικού € 40,00
Εξωτερικού \$ 80,00 + ταχυδρομικά
Μεμονωμένα τεύχη € 10,00
Καταβάλλονται με επιταγή στον ταμία της ΕΨΕ:
Παπαδιαμαντοπούλου 11, 115 28 Αθήνα

**Τα ταμειακώς εντάξει μέλη της Εταιρείας
δεν υποχρεούνται σε καταβολή συνδρομής**

**ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
EN ISO 9001:2000**

Αδριανείου 3 και Κατεχάκη, 115 25 Αθήνα (Ν. Ψυχικό)
Τηλ.: 210-67 14 371 – 210-67 14 340, Fax: 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@otenet.gr
e-shop: www.betamedarts.gr
EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου
Α. Βασιλάκου, Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα
Τηλ. 210-67 14 340



Secretariat:
Head: H. Gretska
Tel.: (+30) 210-72 14 184, Fax: (+30) 210-72 42 032
E-mail: psych@psych.gr, Web-site: www.psych.gr

**Manuscripts, letters, books for review
should be addressed to the Editor:**
11 Papadiamantopoulou str., GR-115 28 Athens, Greece

Annual subscriptions of the Journal:
€ 40.00 or \$ 80.00 + postage – each separate issue € 10.00
are payable by check to the treasurer
of the Hellenic Psychiatric Association:
11, Papadiamantopoulou str., GR-115 28 Athens

**For the members of the Association in good
standing subscription is free**

**EDITING
EN ISO 9001:2000**

3, Adrianiou str., GR-115 25 Athens-Greece
Tel.: (+30) 210-67 14 371 – (+30) 210-67 14 340,
Fax: (+30) 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@otenet.gr, e-shop: www.betamedarts.gr
EN ISO 9001:2000

Printing supervision
Α. Βασιλάκου, 3 Adrianiou str. – GR-115 25 Athens
Tel. (+30)-210-67 14 340





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

HELLENIC PSYCHIATRIC ASSOCIATION

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Δ. Πλουμπίδης
Αντιπρόεδρος: Β. Κονταξάκης
Γεν. Γραμματέας: Α. Μιχοπούλου
Ταμίας: Α. Ζαχαριάδης
Σύμβουλοι: Λ. Μαρκάκη
Β. Μποζίκας
Χ. Τσόπελας

EXECUTIVE COUNCIL

Chairman: D. Ploumpidis
Vice-Chairman: V. Kontaxakis
Secretary General: A. Michopoulou
Treasurer: A. Zachariadis
Consultants: L. Markaki
V. Bozikas
C. Tsopelas

ΠΕΙΘΑΡΧΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Ι. Πιτταράς
Μέλη: Ε. Σιούτη
Ε. Μαραγκουδάκη

DISCIPLINARY COUNCIL

President: J. Pittaras
Members: I. Siouti
H. Maragoudaki

ΕΞΕΛΕΓΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μέλη: Ν. Τζαβάρας
Φ. Μωρόγιαννης
Ι. Χριστόπουλος

FINANCIAL CONTROL COMMITTEE

Members: N. Tzavaras
F. Morogiannis
J. Christopoulos

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ

ΑΘΗΝΩΝ

Πρόεδρος: Κ. Κόντης
Γραμματέας: Σ. Θεοδωροπούλου
Ταμίας: Η. Τζαβέλλας

ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

Πρόεδρος: Ι. Νηματούδης
Γραμματέας: Ι. Διακογιάννης
Ταμίας: Π. Φωτιάδης

ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος: Π. Βράνας
Γραμματέας: Π. Στοφόρος
Ταμίας: Α. Θωμάς

ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ & ΔΥΤΙΚΗΣ ΣΤΕΡΕΑΣ

Πρόεδρος: Α. Φωτιάδου
Γραμματέας: Λ. Ηλιοπούλου
Ταμίας: Π. Πετρικής

ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

Πρόεδρος: Φ. Γουρζής
Γραμματέας: Α. Κατριβάνου
Ταμίας: Ι. Βλάχος

ΜΕΓΑΛΗΣ ΒΡΕΤΤΑΝΙΑΣ

Πρόεδρος: Ε. Παλαζίδου
Γραμματέας: Κ. Κασιακόγια
Ταμίας: Π. Λέκκος

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΩΝ

Πρόεδρος: Α. Οικονόμου
Α' Γραμματέας: Αθ. Κανελλόπουλος
Β' Γραμματέας: Ρ. Ψαράς

ΕΝΩΣΗ ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΩΝ

Πρόεδρος: Δ. Μπάλαρης
Γραμματέας: Κ. Μπούτσικος
Ταμίας: Α. Αϊβατιδής

DIVISIONS

ATHENS

Chairman: C. Kontis
Secretary: S. Theodoropoulou
Treasurer: E. Tzavellas

MACEDONIA

Chairman: J. Nimatoudis
Secretary: J. Diakoyiannis
Treasurer: P. Fotiadis

CENTRAL GREECE

Chairman: P. Vranas
Secretary: P. Stoforos
Treasurer: A. Thomas

NORTHWESTERN GREECE

Chairman: A. Fotiadou
Secretary: L. Iliopoulou
Treasurer: P. Petrikis

PELOPONNESUS

Chairman: P. Gourzis
Secretary: A. Katrivanou
Treasurer: J. Vlachos

GREAT BRITAIN

Chairman: H. Palazidou
Secretary: K. Kasiakogia
Treasurer: P. Lekkos

SECTOR OF YOUNG PSYCHIATRISTS

Chairman: Ach. Economou
Secretary A': Ath. Kanellopoulos
Secretary B': R. Psaras

UNION OF GREEK PSYCHIATRIC TRAINEES

Chairman: D. Balaris
Secretary: K. Boutsikos
Treasurer: A. Aivavidis



ΚΛΑΔΟΙ

ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΩΝ

Πρόεδρος: Κ. Παπλός
Γραμματείς: Θ. Παπασλάνης, Δ. Καραϊσκος

ΒΙΑΙΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΩΝ

Πρόεδρος: Χ. Τσόπελας
Γραμματείς: Μ. Δημητράκα, Π. Ντούνας

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Π. Σακκάς
Γραμματείς: Α. Μπότσης, Κ. Ψάρρος

ΔΙΑΠΟΛΙΤΙΣΜΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Σ. Καπρίνης
Γραμματείς: Σ. Μπουφίδης, Ε. Παρλαπάνη

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Πρόεδρος: Ε. Βάρσου
Γραμματείς: Γ. Μιχόπουλος, Φ. Γονιδάκης

ΙΔΙΩΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Λ. Μαρκάκη
Γραμματείς: Γ. Γκιουζέλης, Γ. Πολυχρόνη

ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΤΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Δ. Πλουμπιδής
Γραμματείς: Αθ. Καραβάτος, Ι. Πολυχρονίδης

ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Β. Αλεβίζος
Γραμματείς: Χ. Τουλούμης, Ερ. Σιούτη

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Α. Μιχοπούλου
Γραμματείς: Γ. Γαρυφαλλός, Σ. Θεοδωροπούλου

ΟΥΣΙΟΞΕΑΡΤΗΣΕΩΝ

Πρόεδρος: Ι. Λιάππας
Γραμματείς: Ι. Διακογιάννης, Θ. Παπαρρηγόπουλος

ΠΑΙΔΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Δ. Αναστασόπουλος
Γραμματείς: Δ. Αναγνωστόπουλος, Κ. Κανελλέα

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Β. Κονταξάκης
Γραμματείς: Δ. Κόντης, Η. Τζαβέλλας

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΠΡΟΣΩΠΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ

Πρόεδρος: Λ. Αθανασιάδης
Γραμματείς: Κ. Παπασταμάτης, Η. Μουρικής

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Π. Φωτιάδης
Γραμματείς: Ι. Νηματούδης, Δ. Μοσχονάς

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ - ΔΙΑΣΥΝΔΕΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ & ΨΥΧΟΣΩΜΑΤΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Θ. Υφαντής
Γραμματείς: Α. Καρκανιάς, Μ. Διαλλινά

ΤΕΧΝΗΣ & ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Σ. Κρασσανάκης
Γραμματείς: Η. Βλάχος, Χ. Γιαννουλάκη

ΤΗΛΕΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Κ. Κατσαδώρος
Γραμματείς: Ι. Χατζιδάκης, Ι. Αποστολόπουλος

ΦΙΛΟΣΟΦΙΑΣ & ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Ι. Ηλιόπουλος
Γραμματείς: Γ. Νικολαΐδης, Α. Κομπορόζος

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΗΘΙΚΗΣ & ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Γ. Χριστοδούλου
Γραμματείς: Ι. Γκιουζέπας, Α. Δουζένης

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ & ΘΡΗΣΚΕΙΑΣ

Πρόεδρος: π. Α. Αυγουστήδης
Γραμματείς: Στ. Κούλης, Κ. Εμμανουηλίδης

ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΓΥΝΑΙΚΩΝ & ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Πρόεδρος: Ι. Ζέρβας
Γραμματείς: Ε. Λαζαράτου, Α. Λεονάρδου

ΨΥΧΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Γ. Τζεφεράκος
Γραμματείς: Δ. Τσακλακίδου, Ι. Γιαννοπούλου

ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πρόεδρος: Χ. Καραμανωλάκη
Γραμματείς: Κ. Χαραλαμπάκη, Γ. Μιχόπουλος

ΨΥΧΟΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Ν. Δέγλερης
Γραμματείς: Γ. Παπατριανταφύλλου, Κ. Νικολάου

ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΩΝ & ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

Πρόεδρος: Κ. Φουντουλάκης
Γραμματείς: Ι. Νηματούδης, Ι. Ζέρβας

ΨΥΧΟΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Αθ. Καρκανιάς
Γραμματείς: Κ. Παπλός, Μ. Συγγελάκης

ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Ν. Τζαβάρας
Γραμματείς: Γ. Καπρίνης, Μ. Διαλλινά

ΨΥΧΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Ι. Λιάππας
Γραμματείς: Ι. Νηματούδης, Χ. Παπαγεωργίου

SECTIONS

SELF-DESTRUCTIVE BEHAVIORS

Chairman: K. Paplos
Secretaries: Th. Papanlanis, D. Karaiskos

VIOLENT BEHAVIORS

Chairman: C. Tsopelas
Secretaries: M. Dimitraka, P. Dounas

BIOLOGICAL PSYCHIATRY

Chairman: P. Sakkas
Secretaries: A. Botsis, C. Psarros

CROSS-CULTURAL PSYCHIATRY

Chairman: S. Kaprinis
Secretaries: S. Boufidis, H. Parlapani

EATING DISORDERS

Chairman: E. Varsou
Secretaries: J. Michopoulos, F. Gonidakis

PRIVATE PRACTICE PSYCHIATRY

Chairman: L. Markaki
Secretaries: J. Giouzelis, G. Polychroni

HISTORY OF PSYCHIATRY

Chairman: D. Ploumpidis
Secretaries: Ath. Karavatos, J. Polyhronidis

PSYCHOPHARMACOLOGY

Chairman: V. Alevizos
Secretaries: C. Touloumis, I. Siouti

SOCIAL PSYCHIATRY

Chairman: A. Michopoulos
Secretaries: G. Garyfallos, S. Theodoropoulou

SUBSTANCE ABUSE

Chairman: J. Liappas
Secretaries: J. Diakoyiannis, T. Paparrigopoulos

CHILD PSYCHIATRY

Chairman: D. Anastasopoulos
Secretaries: D. Anagnostopoulos, K. Kanellea

PREVENTIVE PSYCHIATRY

Chairman: V. Kontaxakis
Secretaries: D. Kontis, E. Tzavellas

SEXUALITY AND INTERPERSONAL RELATIONSHIPS

Chairman: L. Athanasiadis
Secretaries: K. Papastamatis, H. Mourikis

MILITARY PSYCHIATRY

Chairman: P. Fotiadis
Secretaries: J. Nimatoudis, D. Moschonas

CONSULTATION-LIAISON PSYCHIATRY & PSYCHOSOMATICS

Chairman: T. Hyphantis
Secretaries: A. Karkaniyas, M. Diallina

ART & PSYCHIATRY

Chairman: S. Krasanakis
Secretaries: E. Vlachos, C. Giannoulaki

TELEPSYCHIATRY

Chairman: K. Katsadoros
Secretaries: J. Chatzidakis, J. Apostolopoulos

PHILOSOPHY & PSYCHIATRY

Chairman: J. Iliopoulos
Secretaries: G. Nikolaidis, A. Kombozozos

PSYCHIATRY & ETHICS

Chairman: G. Christodoulou
Secretaries: J. Giouzevas, A. Douzenis

PSYCHIATRY & RELIGION

Chairman: r. A. Avgoustidis
Secretaries: S. Koullis, K. Emmanouilidis

WOMEN'S MENTAL HEALTH & REPRODUCTIVE PSYCHIATRY

Chairman: J. Zervas
Secretaries: H. Lazaratou, A. Leonardou

FORENSIC PSYCHIATRY

Chairman: G. Tzeferakos
Secretaries: D. Tsaklakidou, J. Giannopoulou

PSYCHOTHERAPY

Chairman: C. Karamanolaki
Secretaries: K. Charalambaki, J. Michopoulos

PSYCHOGERIATRICS

Chairman: N. Degleris
Secretaries: J. Papatriantafyllou, K. Nikolaou

PSYCHOMETRIC & NEUROPSYCHOLOGIC MEASUREMENTS

Chairman: K. Fountoulakis
Secretaries: J. Nimatoudis, J. Zervas

PSYCHO-ONCOLOGY

Chairman: A. Karkaniyas
Secretaries: K. Paplos, M. Syngelakis

PSYCHOPATHOLOGY

Chairman: N. Tzavaras
Secretaries: G. Kaprinis, M. Diallina

PSYCHOPHYSIOLOGY

Chairman: J. Liappas
Secretaries: J. Nimatoudis, C. Papageorgiou



ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Άρθρο σύνταξης

Η διαφύλαξη της ειρήνης ως στόχος της προαγωγής ψυχικής υγείας

Γ. Χριστοδούλου..... 241

Ερευνητική εργασία

Αυτοστιγματισμός, αυτοεκτίμηση και αυτεπάρκεια των ψυχικά ασθενών

Ε. Πασματζή, Γ. Κουλιεράκης, Γ. Γιαγλής 243

Ειδικό άρθρο

Μη συμβατικοί φαρμακοθεραπευτικοί παράγοντες στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής:
Συστηματική ανασκόπηση των δεδομένων

Κ.Ν. Φουντουλάκης, Δ. Μπάλαρης, Β. Νικολάου, Ι. Νηματούδης 253

Ανασκοπήσεις

Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στη νόσο Alzheimer

Ε.Κ. Σταμούλη, Α.Μ. Πολίτης 264

Θεραπεία με εικονική πραγματικότητα των διαταραχών άγχους

Β. Μητρούσια, Ο. Γιωτάκος..... 276

Γενικό άρθρο

Αξιοποίηση της τεχνολογίας στο πλαίσιο της λειτουργίας
της Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας

Ν. Γαρώνη, Δ. Σαραντίδης, Κ. Κατσαδώρος 287

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Σύνδρομο Cotard: Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ν.Π. Μοσχόπουλος, Σ. Καπρίνης, Ι. Νηματούδης..... 296



PSYCHIATRIKI

Quarterly journal published by the Hellenic Psychiatric Association

CONTENTS

Editorial

Preservation of peace as a target of mental health promotion

G. Christodoulou..... 242

Research article

Self-stigma, self-esteem and self-efficacy of mentally ill

E. Pasmatzi, G. Koulierakis, G. Giaglis..... 243

Special article

Non-conventional pharmacological agents for the treatment of bipolar disorder: A systematic review of the evidence

K.N. Fountoulakis, D. Balaris, V. Nikolaou, J. Nimatoudis..... 253

Review articles

Pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease

E.C. Stamouli, A.M. Politis..... 264

Virtual reality therapy in anxiety disorders

V. Mitrousia, O. Giotakos..... 276

General article

Utilization of technological resources within the framework of operation of a Mobile Mental Health Unit

D. Garoni, D. Sarantidis, K. Katsadoros..... 287

Case report

Cotard's syndrome: Case report and a brief review of literature

N.P. Moschopoulos, S. Kaprinis, J. Nimatoudis..... 296

Άρθρο σύνταξης

Editorial

Η διαφύλαξη της ειρήνης ως στόχος της προαγωγής ψυχικής υγείας

Ψυχιατρική 2016, 27:241

Δεν απαιτείται ιδιαίτερη επιχειρηματολογία για να καταδειχθεί η σοβαρή επίπτωση του πολέμου στην ψυχική υγεία των επιζώντων. Η επίπτωση αυτή αποτελεί παλαιά και οδυνηρή γνώση που όμως δεν έχει λειτουργήσει αποτρεπτικά, τουλάχιστον στον αναμενόμενο βαθμό.

Τι έχει κάνει η διεθνής κοινότητα ψυχικής υγείας στον τομέα αυτόν; Δυστυχώς όχι πολλά. Ίσως επειδή η διαφύλαξη της υγείας θεωρείται αυτονόητη, ίσως επειδή η υπόθεση της ειρήνης έχει πολιτικοποιηθεί, ίσως απλώς από αδράνεια. Ωστόσο, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει σημειώσει ότι στους στόχους της Προαγωγής Ψυχικής Υγείας εντάσσεται και η διαφύλαξη της ειρήνης.

Η επισήμανση αυτή, αν και μάλλον παρενθετική, έχει παρά ταύτα τη σημασία της επειδή «νομιμοποιεί» τις παρεμβάσεις των λειτουργιών ψυχικής υγείας σε ένα θέμα που σε πρώτη (και επιφανειακή) προσέγγιση μοιάζει να είναι άσχετο με την ψυχική υγεία και δυνητικώς εγείρει την υπόνοια πολιτικών και άλλων σκοπιμοτήτων.

Στη βάση των παραπάνω δεδομένων, η Εταιρεία Προληπτικής Ψυχιατρικής, η Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, η Ψυχιατρική Εταιρεία Ανατολικής Ευρώπης και Βαλκανίων και η Σερβική Ψυχιατρική Εταιρεία αποφάσισαν να απευθυνθούν σε διάφορους φορείς, κυρίως σε διεθνείς φορείς ψυχικής υγείας και να τους καλέσουν να στηρίξουν μια Διακήρυξη υπέρ της ειρήνης και εναντίον του πολέμου, την «Αντιπολεμική Διακήρυξη των Αθηνών». Η βάση της επιχειρηματολογίας για τη στήριξη της Διακήρυξης συμποσούται στο ότι ο πόλεμος έχει καταστροφικές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία των επιζώντων και της ευρύτερης κοινωνίας. Επιπροσθέτως θεωρούμε ότι ευθύνεται για τα κύματα προσφύγων που ακολουθούν τον πόλεμο και για τις σοβαρές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία των προσφύγων αλλά και των πολιτών των χωρών που καλούνται να τους φιλοξενήσουν (πολλές φορές χωρίς την παραμικρή προετοιμασία).

Η ανταπόκριση των φορέων στους οποίους απευθυνθήκαμε ήταν εκπληκτική. Πάνω από 100 φορείς προσυπέγραψαν τη Διακήρυξη η οποία στη συνέχεια προωθήθηκε στους φυσικούς της αποδέκτες, Οργανισμό Ηνωμένων Εθνών, Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, Κυβερνήσεις κρατών κ.λπ. και αναρτήθηκε στους ιστοτόπους των οργανώσεων που προσυπέγραψαν τη Διακήρυξη. Ήδη υπήρξε θετική ανταπόκριση και συνηγορία εκ μέρους του Προέδρου της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Jean-Claude Juncker.

Τι αναμένουμε από αυτή τη Διακήρυξη; Θα ήταν ασφαλώς ανεδαφική η προσδοκία ότι εδώ και τώρα θα σταματήσουν οι πόλεμοι στον κόσμο μας. Η φωνή μας δεν είναι τόσο ισχυρή ώστε να ελπίζουμε σε ένα τέτοιο αποτέλεσμα. Εξ άλλου έχουμε σαφή επίγνωση του ότι, πέρα από την πανταχού (και πάντα) παρούσα εγγενή επιθετικότητα και τους κοινωνικούς ενισχυτές της υπάρχουν πολιτικές, οικονομικές και εσχάτως θρησκευτικές επιδιώξεις που λειτουργούν πιο αποτελεσματικά και δυστυχώς προς την αντίθετη κατεύθυνση από αυτή της Διακήρυξής μας.

Παρά τις παραπάνω επιφυλάξεις, θεωρούμε ότι είναι όχι μόνο δικαίωμα αλλά και καθήκον της παγκόσμιας κοινότητας ψυχικής υγείας να φωνάξει όσο πιο δυνατά μπορεί και προς όλες τις κατευθύνσεις ότι η ψυχική υγεία των πολιτών στον κόσμο που ζούμε απειλείται από τον πόλεμο οπουδήποτε και αν συμβαίνει και από οποιονδήποτε και αν προκαλείται. Έχουμε την ελπίδα ότι με φωνές όπως η δική μας μπαίνει ο σπόρος που μπορεί να φυτρώσει, να βλαστήσει και να ανθήσει στις επόμενες γενιές. Ο χρόνος θα δείξει αν οι ελπίδες μας είναι βάσιμες.

Γιώργος Χριστοδούλου

Ομ. Καθηγητής Ψυχιατρικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Βιβλιογραφία

1. Athens Anti-War Declaration. www.psychiatricprevention.com
2. Christodoulou GN, Mezzich JE, Christodoulou N, Lecic-Tosevski D. *Disasters: Mental Health Context and Responses. Human-made Disasters*. Cambridge Scholars, UK, 2016

Editorial

Άρθρο σύνταξης

Preservation of peace as a target of mental health promotion

Psychiatriki 2016, 27:242

There is little need to argue for the serious consequences of War on the mental health of survivors. This painful fact has been known since time immemorial but in spite of this it has not worked in an avertive way to the desired extent.

What has the mental health community done towards this direction? Not much, unfortunately. The reasons must be sought in the notion that preservation of peace is considered as self-evident, in the fear that supporting peace may be perceived as a political action or may be just in simple inertia. It must be pointed out, however, that the World Health Organization has indeed included the preservation of peace within the targets of Mental Health Promotion. This is important because it justifies the involvement and intervention of mental health professionals in an area which (at first glance) appears unrelated to mental health and may raise suspicions of political motives.

On the basis of the above, the Society of Preventive Psychiatry, the Hellenic Psychiatric Association, the Psychiatric Association for Eastern Europe and the Balkans and the Serbian Psychiatric Association have decided to approach various mainly mental health organizations and ask them to support a Declaration for peace and against the war, the Athens Anti-War Declaration. The basis for the argumentation in favor of this Declaration lies in the fact that War has catastrophic consequences for the mental health of survivors and society as a whole. Additionally, we consider that it is linked with the waves of refugees that follow war and for the mental health consequences for them and for the citizens of the host countries, especially when they are unprepared for this role.

The response of the organizations that were asked to support the Declaration has been pleasantly surprising. More than 100 organizations have co-signed the Declaration that was subsequently sent to various international organizations, governments etc and was uploaded on the websites of the organizations that have co-signed the Declaration. There has already been a very encouraging response on behalf of the President of the European Commission Jean-Claude Juncker.

What do we expect from this Declaration? It would certainly be unrealistic to believe that due to our intervention the wars will stop here and now. Our voice is not all that strong to make us hope for such an effect. Besides, we are fully aware of the fact that in addition to the ever and everywhere present aggression and its societal enhancers there are powerful political, economic and lately religious purposes that are served by war and unfortunately move towards the opposite direction than that of our Declaration.

In spite of the above reservations, however, we believe it is a right and an obligation of the international mental health community to speak with a loud voice and towards all directions and state that mental health in our world is at risk because of War, no matter where and by whom it is produced. We also hope that with voices like ours we plant the seed that may grow and flourish in the generations to come. Time will show whether our hopes are justified.

George Christodoulou

Professor Emeritus of Psychiatry, University of Athens

References

1. Athens Anti-War Declaration. www.psychiatricprevention.com
2. Christodoulou GN, Mezzich JE, Christodoulou N, Lecic-Tosevski D. *Disasters: Mental Health Context and Responses. Human-made Disasters*. Cambridge Scholars, UK, 2016

Ερευνητική εργασία Research article

Αυτοστιγματισμός, αυτοεκτίμηση και αυτεπάρκεια των ψυχικά ασθενών

Ε. Πασματζή,¹ Γ. Κουλιεράκης,² Γ. Γιαγλής³

¹Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»,

²Τομέας Κοινωνιολογίας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, ³Τομέας Ψυχολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2016, 27:243–252



Ιερευνήθηκε ο τρόπος με τον οποίον το κοινωνικό στίγμα της ψυχικής ασθένειας διαμορφώνει τον αυτοστιγματισμό, ο οποίος με τη σειρά του επιδρά στην αυτοεκτίμηση και την αυτεπάρκεια των ψυχικά ασθενών. Στην περιγραφική αυτή έρευνα συσχέτισης, με συγχρονικές συγκρίσεις συμμετείχε δείγμα 66 ασθενών από την Ψυχιατρική Κλινική Ενηλίκων του ΓΝ Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», οι οποίοι, κατά την περίοδο της μελέτης, νοσηλεύονταν στην κλινική, ή επανέρχονταν στα εξωτερικά ιατρεία της. Χρησιμοποιήθηκε ένα κατάλληλα διαμορφωμένο ανώνυμο ερωτηματολόγιο, η Κλίμακα Αυτοστιγματισμού της Ψυχικής Νόσου (the Self-Stigma of Mental Illness Scale, SSMIS), η Κλίμακα Αυτοεκτίμησης του Rosenberg (Rosenberg's Self-Esteem Scale, RSE) και η Κλίμακα της αυτεπάρκειας του Sherer (the General Self-Efficacy-Sherer Scale, GSESH), για την καταγραφή των βασικών δημογραφικών, κοινωνικών και κλινικών χαρακτηριστικών, του αυτοστιγματισμού, της αυτοεκτίμησης και της αυτεπάρκειας, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυτοεκτίμηση και η αυτεπάρκεια (συνολικά) είχαν υψηλή συσχέτιση μεταξύ τους, ενώ ο αυτοστιγματισμός (συνολικά) συσχετίστηκε αρνητικά, στατιστικώς σημαντικά, τόσο με την αυτοεκτίμηση, όσο και με την αυτεπάρκεια, επιβεβαιώνοντας πως πρόκειται για μια σχέση, η οποία συνδέεται με την ψυχολογική ενδυνάμωση των ασθενών και λειτουργεί ως διαμεσολαβητική μεταβλητή μεταξύ της αυτοκατηγοριοποίησης στην ομάδα των «ψυχικά ασθενών» και της αυτοεκτίμησης και αυτεπάρκειάς τους. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ασθενής αρνητική συσχέτιση της αυτοεκτίμησης και της αυτεπάρκειας με την ηλικία, ενώ το υψηλό μορφωτικό επίπεδο συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αυτεπάρκεια. Ο αυτοστιγματισμός, σε συνδυασμό με το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο συνέβαλαν στη χαμηλή αυτοεκτίμηση και αυτεπάρκεια των ψυχικά ασθενών, όπως έδειξε η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης. Κάποια αποτελέσματα, όπως το ποσοστό χαμηλής αυτοεκτίμησης (30,3%) διέφεραν από αντίστοιχα άλλων ερευνών (9,1–24%), πιθανόν λόγω της πολιτισμικής διαφορετικότητας, της χρήσης διαφορετικών εργαλείων, της σύνθεσης των δειγμάτων ως προς το είδος της ψυχικής ασθένειας και του διαφορετικού βαθμού αντίδρασης των ασθενών στην αντίληψη του κοινωνικού στίγματος. Παρά τους μεθοδολογικούς της περιορισμούς, η παρούσα έρευνα έδειξε ότι ο αυτοστιγματισμός συμβάλλει στη χαμηλή αυτοεκτίμηση και αυτεπάρκεια των ψυχικά ασθενών και είναι θεμιτός στόχος αφενός η προσπάθεια για μείωσή του, προς όφελος των ασθενών, και αφετέρου, η ευαισθητοποίηση του κοινού με στόχο τη μείωση του γενικότερου κοινωνικού στίγματος απέναντι στην ψυχική ασθένεια, που είναι και η πρωτογενής αιτία του αυτοστιγματισμού.

Λέξεις ευρητηρίου: Στίγμα, ψυχική νόσος, ψυχικά ασθενής, κοινωνικό στίγμα, αυτοστιγματισμός, αυτεπάρκεια, αυτοεκτίμηση, κοινωνική ένταξη.

Εισαγωγή

Ο όρος «ψυχική ασθένεια» εκφράζει μια μεγάλη ομάδα διαταραχών που προκαλούν προβλήματα στη σκέψη, το συναίσθημα και τη συμπεριφορά, επιφέροντας λειτουργική έκπτωση στους ασθενείς και δυσλειτουργίες στην επικοινωνία. Οι ψυχικές ασθένειες προσβάλλουν όλες τις πληθυσμιακές ομάδες, κάθε κοινωνικού, οικονομικού και μορφωτικού επιπέδου.¹ Ο επιπολασμός τους στον ενήλικο πληθυσμό υπολογίζεται γύρω στο 10%, με διαφοροποιήσεις εις βάρος των γυναικών, ενώ εκτιμάται ότι περίπου 20–25% του πληθυσμού, παγκοσμίως, θα νοσήσει ψυχικά έστω μία φορά στη ζωή του.^{2,3} Στην Ελλάδα, παλαιότερες και νεότερες έρευνες σε αστικό, αγροτικό και νησιωτικό πληθυσμό έδειξαν ότι η επικράτηση της ψυχιατρικής συμπτωματολογίας κυμαίνεται από 14–22%^{4,5} ενώ πρόσφατη πανελλαδική επιδημιολογική έρευνα του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων έδειξε ότι 14% των συμμετεχόντων παρουσίαζε κάποια ήπια ή σοβαρή ψυχοπαθολογία, με τις γυναίκες να υπερτερούν, σε ποσοστά, των ανδρών.⁶

Οι ψυχικές διαταραχές επιφέρουν δραματικές αλλαγές στη ζωή των ασθενών και των οικογενειών τους και έχουν σημαντικό οικονομικό κόστος για τα συστήματα υγείας. Τα άτομα με ψυχικές διαταραχές που νοσηλεύονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε ψυχιατρεία, εμφανίζουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής, σε σύγκριση με όσους ζουν ενταγμένοι στην κοινότητα, ενώ επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής και την ψυχολογική λειτουργικότητα έχουν ακόμη και οι ήπιες διαταραχές, όπως οι διαταραχές άγχους και πανικού.⁷ Επιπρόσθετα, η ύπαρξη ψυχικής νόσου στην οικογένεια, την υποβάλλει στην αρνητική επιρροή του στίγματος και των διακρίσεων⁸ και την επιβαρύνει οικονομικά, ψυχολογικά και κοινωνικά.⁹ Τέλος, το οικονομικό κόστος των ψυχικών διαταραχών στις εκβιομηχανισμένες χώρες έχει υπολογιστεί, για τις ΗΠΑ, σε 273,3 δις δολάρια, για το 1988,¹⁰ ενώ στην Αγγλία, για το 2006, το κόστος υπολογίστηκε σε 22,5 εκ. στερλίνες.¹¹

Οι αρνητικές στάσεις του πληθυσμού απέναντι στους ψυχικά ασθενείς (π.χ. άρνηση της κατάστασής τους, προκατάληψη, απόρριψη ή/και επιθετικότητα) διαμορφώνονται από τα στερεότυπα και τις προκαταλήψεις για την ψυχική νόσο, γίνονται αντιληπτές από τους ψυχικά ασθενείς, παίζουν σημαντι-

κό ρόλο στην κοινωνική τους ένταξη και αποκατάσταση και οδηγούν στον κοινωνικό αποκλεισμό.^{12,13} Επιπρόσθετα, οι αντιλήψεις του πληθυσμού για τη «διαταραγμένη ή απρόβλεπτη συμπεριφορά» που αποδίδεται στους ψυχικά ασθενείς καθορίζονται από τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητάς τους, τα συμπτώματα και τη διάγνωση, την αντίληψη για την επικινδυνότητα της νόσου, τη φύση και την εμφανή παρουσία της διαταραχής, καθώς και την αδυναμία πρόβλεψης και έλλειψη καταλογισμού της συμπεριφοράς.^{14,15}

Το στίγμα είναι μια κοινωνική κατασκευή, η οποία προσδίδει στους ανθρώπους ένα διακριτικό χαρακτηριστικό ή σημάδι, φέρει ως συνέπεια τη μείωση της αξίας τους¹⁶ και τους αναγκάζει να αναπτύσσουν συνειδητούς, ψυχολογικούς, κοινωνικούς, εκπαιδευτικούς τρόπους για να διευθετήσουν τις φυσιολογικές, συγκινησιακές και συμπεριφορικές αντιδράσεις τους ως προς το στίγμα τους.¹⁷ Ειδικότερα, το στίγμα της ψυχικής ασθένειας έχει σημαντικές αρνητικές κοινωνικές, πολιτικές, οικονομικές και ψυχολογικές συνέπειες για όσους το βιώνουν: επιδεινώνει σημαντικά τη συμπτωματολογία, ανεξάρτητα από την αρχική διάγνωση και επηρεάζει αρνητικά την αποκατάσταση¹⁸ επιδρά αρνητικά στην αυξημένη θνητότητα των ψυχικά ασθενών, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία ή οποιονδήποτε άλλον παράγοντα¹⁹ επηρεάζει την πορεία της ασθένειας και την ποιότητα ζωής των ασθενών, προκαλώντας φθορά στην αυτοεικόνα τους, εγείροντας αισθήματα ενοχής και μυστικοπάθεια και συνιστώντας, στην πραγματικότητα, μια δεύτερη ασθένεια, μεγαλύτερης διάρκειας από αυτή καθαυτή την αρχική νόσο και με χαμηλότερο προσδόκιμο επιβίωσης^{20,21} εμποδίζει την πρόσβαση στην εργασία^{15,22} θίγει την ποιότητα των προσφερόμενων ψυχιατρικών παροχών, προσβάλλοντας τους επαγγελματίες και γενικά τις υπηρεσίες ψυχικής υγείας.²³

Οι ψυχικά ασθενείς εσωτερικοποιούν τον κοινωνικό στιγματισμό και αυτοστιγματίζονται.^{14,24-27} Ο αυτοστιγματισμός είναι το υποκειμενικό βίωμα που ξεκινά από την υιοθέτηση κοινωνικών στερεοτύπων που αποδίδονται στο άτομο, όπως ότι «ο ψυχικά ασθενής είναι επικίνδυνος, ανίκανος και υπεύθυνος για την ασθένειά του».²⁸ Ουσιαστικά το άτομο που νοσεί προβάλλει το στίγμα στον εσωτερικό του κόσμο και το οικειοποιείται, το αφομοιώνει ως μέρος της ταυτότητάς του και λειτουργεί κοινωνικά μέσω

αυτού.²⁹ Ο αυτοστιγματισμός οδηγεί στην ανάπτυξη αρνητικών συναισθημάτων και πρακτικών, όπως ντροπή και κοινωνική απόσυρση,²⁶ επιδρώντας αρνητικά στην αυτοεκτίμηση, την αυτοπεποίθηση και την αυτεπάρκεια.^{18,30,31} Ο ασθενής αποκρύπτει την ασθένειά του, αναπτύσσει αρνητικά στερεότυπα και ενοχικά αισθήματα για τον εαυτό του, γίνεται μυστικοπαθής, απρόθυμος να αναζητήσει βοήθεια, ενώ δεν συμμορφώνεται με τη φαρμακευτική αγωγή και τη θεραπεία που του προσφέρεται.^{18,20,21,32}

Οι περισσότερες έρευνες σχετικά με το στίγμα, που έχουν διεξαχθεί διεθνώς, έχουν επικεντρωθεί στη στάση της κοινότητας απέναντι στην ψυχική ασθένεια και πολύ λιγότερο στη μέτρηση του στίγματος στους ίδιους τους χρήστες των υπηρεσιών ψυχικής υγείας.^{33,34} Μια άλλη ομάδα ερευνών έχουν επικεντρωθεί στον αυτοστιγματισμό, σε σχέση με την αντίληψη των διακρίσεων που επικρατεί κατά των ψυχικά ασθενών.^{24,35,36} Στη χώρα μας, απ' όσο είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε, δεν έχει διεξαχθεί αντίστοιχη έρευνα για τον αυτοστιγματισμό των ψυχικά ασθενών. Έτσι, η παρούσα έρευνα έρχεται να καλύψει αυτό το κενό, στοχεύοντας στη διερεύνηση της σχέσης του αυτοστιγματισμού με δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες (π.χ. φύλο, ηλικία, διάγνωση, φαρμακευτική αγωγή κ.ά.), αλλά και με τον βαθμό αυτοεκτίμησης και αυτεπάρκειας.

Υλικό και μέθοδος

Στην έρευνα, που πραγματοποιήθηκε από τον Ιανουάριο έως τον Ιούνιο του 2010, στην Ψυχιατρική Κλινική Ενηλίκων του ΓΝ Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», συμμετείχαν 66 ενήλικες ψυχικά ασθενείς. Ειδικότερα, κλήθηκαν να συμμετάσχουν όσοι κατά την περίοδο της μελέτης επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία της Ψυχιατρικής Κλινικής του νοσοκομείου, ως επανερχόμενοι ασθενείς και όσοι νοσηλεύομενοι είχαν επαναλαμβανόμενες νοσηλείες (περισσότερες από μία). Οι προϋποθέσεις για τη συμμετοχή τους ήταν η ηλικία (άνω από 18 ετών) και το μορφωτικό τους επίπεδο (να τους επέτρεπε να αντιληφθούν και να απαντήσουν τις ερωτήσεις των ψυχομετρικών εργαλείων). Όλοι οι ασθενείς παρείχαν προφορικά δηλωμένη πρόθεση συμμετοχής στην έρευνα. Σε κάθε ερωτηματολόγιο δόθηκε τυχαίος αύξων αριθμός (από το 01...). Τα ερωτηματολόγια χορηγήθηκαν στους συμμετέχοντες στην έρευνα με τυχαία σειρά. Κάθε

άτομο συμμετείχε με τον αριθμό του ερωτηματολογίου και δεν χρησιμοποιήθηκε πουθενά το ονοματεπώνυμό του.

Για την καταγραφή των βασικών δημογραφικών, κοινωνικών και κλινικών χαρακτηριστικών σχεδιάστηκε και χρησιμοποιήθηκε ένα κατάλληλα διαμορφωμένο ανώνυμο ερωτηματολόγιο. Για την αποτύπωση του επιπέδου αυτοεσωτερίκευσης του στιγματισμού χρησιμοποιήθηκε η Κλίμακα Αυτοστιγματισμού της Ψυχικής Νόσου (the Self-Stigma of Mental Illness Scale, SSMIS),³⁷ ένα ερωτηματολόγιο 40 ερωτήσεων, οι οποίες αντικατοπτρίζουν τα τέσσερα σχήματα-διατυπώσεις που ορίζουν τον αυτοστιγματισμό: στερεοτυπική επίγνωση «Νομίζω ότι το κοινό πιστεύει πως... τα περισσότερα άτομα με ψυχική νόσο είναι αηδιαστικά», στερεοτυπική συμφωνία «Νομίζω ότι τα περισσότερα άτομα με ψυχική νόσο ευθύνονται για τα προβλήματά τους», στερεοτυπική εφαρμογή στον εαυτό/εσωτερίκευση των στερεοτύπων «Επειδή έχω ψυχική νόσο, έχω δείκτη νοημοσύνης κάτω από τον μέσον όρο» και μείωση αυτοσεβασμού «Κατά την παρούσα περίοδο (τώρα), σέβομαι τον εαυτό μου λιγότερο... γιατί είμαι ανίκανος/η». Ο βαθμός συμφωνίας των συμμετεχόντων καταγράφεται σε 9-βάθμια κλίμακα (9=«Συμφωνώ απόλυτα») και υψηλότερη βαθμολογία αντιστοιχεί σε υψηλότερα επίπεδα αυτοστιγματισμού.

Για τη μέτρηση της αυτοεκτίμησης χρησιμοποιήθηκε η Κλίμακα Αυτοεκτίμησης του Rosenberg (Rosenberg's Self-Esteem Scale, RSE).³⁸ Η κλίμακα αποτελείται από 10 ερωτήσεις, διατυπωμένες είτε θετικά «Νιώθω ότι είμαι ένα άτομο που αξίζει, τουλάχιστον στο ίδιο επίπεδο με τους άλλους» είτε αρνητικά «Συνολικά, τείνω να αισθάνονται ότι είμαι μια αποτυχία» και οι απαντήσεις δίνονται σε 4-βαθμη κλίμακα Likert. Και εδώ, υψηλότερη βαθμολογία αντιστοιχεί σε υψηλότερη αυτοεκτίμηση. Επιπρόσθετα, βαθμολογία μεταξύ 15-25 υποδηλώνει ότι το υποκείμενο έχει φυσιολογική αυτοεκτίμηση, ενώ βαθμολογία >15 υποδηλώνει χαμηλή αυτοεκτίμηση.³⁸

Για τη μέτρηση της αυτεπάρκειας χρησιμοποιήθηκε η Κλίμακα Αυτεπάρκειας του Sherer (the General Self-Efficacy-Sherer Scale, GSESH),^{39,40} ένα μονοδιάστατο ψυχομετρικό εργαλείο δώδεκα δηλώσεων σχετικών με την Πρωτοβουλία «Αν κάτι φαίνεται πολύ περίπλοκο, δεν θα μπω καν στον κόπο να το δοκιμάσω», την Προσπάθεια «Όταν κάνω σχέδια, είμαι

βέβαιος/η ότι μπορώ να τα διεκπεραιώσω» και την Επιμονή «Όταν βάζω σημαντικούς στόχους για τον εαυτό μου, σπάνια τους υλοποιώ», στο οποίο οι συμμετέχοντες ασθενείς αποτύπωσαν τον βαθμό συμφωνίας τους σε 5-βαθμη κλίμακα Likert. Συνολικά, οι μεγαλύτερες βαθμολογίες αντιστοιχούν σε υψηλότερα επίπεδα αυτεπάρκειας.

Για τη χρήση των εργαλείων, δεν απαιτείτο ρητή άδεια από τους συντάκτες τους, ενώ η προσαρμογή τους στα Ελληνικά έγινε με τη διαδικασία μετάφρασης και αντίστροφης μετάφρασης. Η διάρκεια συμπλήρωσης των κλιμάκων ήταν 10–15'. Όλα τα εργαλεία έδειξαν υψηλή εσωτερική συνοχή (Cronbach's α : 0,770–0,945). Για τη διεξαγωγή της έρευνας δόθηκε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου». Όλοι οι απαιτούμενοι στατιστικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS for Windows, v.18.0.

Αποτελέσματα

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γυναίκες (60%), ελληνικής καταγωγής (93,8%) και κάτοικοι Θεσσαλονίκης και περιχώρων (76,7%) (πίνακας 1). Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν 39,47 χρόνια (TA=8,95 χρόνια).

Η κατάθλιψη ήταν η ασθένεια με την υψηλότερη επικράτηση στο δείγμα (53%), ακολουθούμενη από τη διπολική διαταραχή (25,8%), τη σχιζοφρένεια (13,6%), τις εξαρτήσεις (αλκοόλ, ναρκωτικές ουσίες) (9,1%), τις διατροφικές διαταραχές (6,1%) και τις αγχώδεις διαταραχές (1,5%). Εικοσιεννέα ερωτώμενοι (43,9%) νοσηλεύονταν στην Ψυχιατρική Κλινική κατά τη χρονική στιγμή διεξαγωγής της έρευνας, κυρίως λόγω επιδείνωσης της υγείας τους (76,6%), ενώ περίπου οι μισοί ερωτώμενοι (34, 51,5%) ήταν ασθενείς των εξωτερικών ιατρείων, οι οποίοι ανέφεραν πως το τελευταίο εξάμηνο είχαν επισκεφθεί την κλινική από μία (9,1%), έως 12 φορές (4,5%) (μέσος όρος επισκέψεων: 3,65). Οι ασθενείς με διατροφικές διαταραχές είχαν, κατά μέσον όρο, τον υψηλότερο αριθμό επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία (5,33), ενώ οι ασθενείς με διπολική διαταραχή, τον υψηλότερο αριθμό νοσηλείων σε κλινική (2,64). Εικοσιδύο ασθενείς (33,3%) είχαν νοσηλευθεί στο παρελθόν, στην κλινική, μία φορά, πέντε (7,6%), δύο φορές,

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.

	n	(%)
<i>Φύλο</i>		
Γυναίκες	39	60
<i>Τόπος Κατοικίας</i>		
Θεσσαλονίκη και περίχωρα	46	76,7
<i>Εθνικότητα</i>		
Ελληνική	61	93,8
<i>Μορφωτικό επίπεδο</i>		
Απόφοιτος Δημοτικού	10	15,6
Απόφοιτος Γυμνασίου	15	23,4
Απόφοιτος Λυκείου	22	34,3
Απόφοιτος ΑΕΙ/ΤΕΙ	17	26,5
<i>Οικογενειακή κατάσταση</i>		
Άγαμος/η	25	40,3
Παντρεμένος/η	28	45,1
Χωρισμένος/η	7	11,2
Χήρος/α	2	0,03

Τυχόν ελλιπή δεδομένα δεν συμπεριλαμβάνονται στον πίνακα αυτόν

επτά (10,6%), τρεις φορές και δεκαπέντε ασθενείς (22,8%) είχαν νοσηλευθεί περισσότερες από τρεις φορές. Αναφορικά με τη φαρμακευτική αγωγή, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων (42 ασθενείς, 71,2%) λάμβανε αντικαταθλιπτική αγωγή, ενώ εικοσιέξι ασθενείς (44,1%) ελάμβαναν αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή. Ηρεμιστικά/υπνωτικά φάρμακα λάμβαναν 22 ασθενείς (37,3%).

Αυτοστιγματισμός, αυτοεκτίμηση, αυτεπάρκεια

Είκοσι ασθενείς (30,3%) είχαν βαθμολογία >15 στην κλίμακα αυτοεκτίμησης του Rosenberg. Οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις, στις κλίμακες αυτοστιγματισμού, αυτοεκτίμησης και αυτεπάρκειας, κατά φύλο, παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Όπως φαίνεται, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο φύλων, υπέρ των γυναικών, μόνο στην υποκλίμακα «Επιμονή» της κλίμακας αυτεπάρκειας ($p=0,013$).

Από τα υπόλοιπα δημογραφικά στοιχεία, το επίπεδο εκπαίδευσης συσχετιζόταν με τη συνολική αυτεπάρκεια [$F(3,60)=2,794$, $p=0,048$] και τις υποκλίμακες Πρωτοβουλία [$F(3,60)=3,204$, $p=0,029$] και Επιμονή [$F(3,59)=4,110$, $p=0,010$]: οι ασθενείς με υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο είχαν υψηλότερη βαθμολογία. Από την άλλη πλευρά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστι-

Πίνακας 2. Σύγκριση ανδρών και γυναικών στις κλίμακες αυτοεκτίμησης, αυτοαποτελεσματικότητας και αυτοστιγματισμού.

Κλίμακες	Άνδρες		Γυναίκες		Διαφορά	t	ΒΕ	p
	ΜΟ	ΤΑ	ΜΟ	ΤΑ				
Αυτοεκτίμηση, (RSE)	16,96	4,911	16,95	5,907	+0,013	0,009	63	ns
Αυτεπάρκεια (GSESH)-Σύνολο	36,08	8,634	39,76	8,682	-3,686	1,672	62	0,100
Πρωτοβουλία	8,50	2,929	9,26	2,935	-0,756	1,019	63	0,312
Προσπάθεια	17,12	4,744	17,51	3,448	+0,397	-0,391	63	0,697
Επιμονή	10,46	2,702	12,87	4,225	-2,407	2,565	62	0,013
Αυτοστιγματισμός (SSMI)-Σύνολο	155,50	48,468	149,89	64,194	-5,608	-0,395	60,6	0,694
Επίγνωση (Awareness)	50,42	15,023	48,37	19,161	+2,055	0,458	62	0,648
Συμφωνία (Agreement)	43,23	18,355	38,16	19,358	+5,073	1,051	62	0,297
Εφαρμογή/Εσωτερίκευση (Application)	31,58	14,814	31,58	17,475	-0,002	-0,231	61	0,818
Αυτοκαταστροφή (Hurts self)	30,27	14,575	31,27	18,348	-1,001	-0,211	60	0,834

ΜΟ=μέσος όρος, ΤΑ=τυπική απόκλιση, ΒΕ=βαθμοί ελευθερίας

κά σημαντικές διαφορές στις συσχετίσεις των κλιμάκων αυτοστιγματισμού, αυτοεκτίμησης και αυτεπάρκειας με κλινικά στοιχεία και στοιχεία που αφορούσαν στη νοσηλεία των ασθενών.

Οι συντελεστές συσχέτισης μεταξύ των κλιμάκων αυτοστιγματισμού, αυτοεκτίμησης, αυτεπάρκειας και ηλικίας παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Η αυτοεκτίμηση και η αυτεπάρκεια (συνολικά) είχαν υψηλή συσχέτιση μεταξύ τους, ενώ ο αυτοστιγματισμός (συνολικά) συσχετίστηκε αρνητικά, στατιστικώς σημαντικά, τόσο με την αυτοεκτίμηση,

όσο και με την αυτεπάρκεια. Οι υποκλίμακες του ερωτηματολογίου αυτεπάρκειας και του ερωτηματολογίου αυτοστιγματισμού σχετίστηκαν μεταξύ τους με γραμμικό τρόπο, σε ορισμένες περιπτώσεις δε, η συσχέτιση ήταν ιδιαίτερα ισχυρή. Μεταξύ των υποκλιμάκων στις διαφορετικές κλίμακες, οι συσχετίσεις ήταν πιο ήπιες.

Οι συσχετίσεις μεταξύ της αυτοεκτίμησης, της αυτεπάρκειας (συνολικά και στην υποκλίμακα «Προσπάθεια») και της ηλικίας, ήταν αρνητικές και οριακά σημαντικές. Όσο μεγαλύτερη ήταν η ηλικία, τόσο μικρότερη ήταν η αυτοεκτίμηση ($r=-0,240$).

Πίνακας 3. Συντελεστές συσχέτισης κλιμάκων αυτοστιγματισμού, αυτοεκτίμησης, αυτεπάρκειας και ηλικίας.

	1	2	2 ^a	2 ^b	2 ^c	3	3 ^a	3 ^b	3 ^c	3 ^d	4
1 RSE		0,668**	0,511**	0,527**	0,594**	-0,339**	-0,166	-0,183	-0,331*	-0,403**	-0,240
2 GSESH						-0,331**					-0,241
2 ^a Πρωτοβουλία				0,406**	0,617**		-0,057	-0,272*	-0,350**	-0,256*	-0,039
2 ^b Προσπάθεια					0,459**		-0,279*	-0,314*	-0,263*	-0,303*	-0,339
2 ^c Επιμονή							-0,063	-0,194	-0,149	-0,135	-0,189
3 SSMI											0,125
3 ^a Επίγνωση								0,470**	0,391**	0,360*	0,028
3 ^b Συμφωνία									0,749**	0,645**	0,200
3 ^c Εφαρμογή/ Εσωτερίκευση										0,878**	0,055
3 ^d Αυτοκαταστροφή											0,128
4 Ηλικία											

* Η συσχέτιση είναι σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05 (δίπλευρος έλεγχος)

** Η συσχέτιση είναι σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας 0,01(δίπλευρος έλεγχος)

$p=0,056$) και η αυτεπάρκεια ($r=-0,241$, $p=0,057$). Αντίθετα, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία και τον αυτοστιγματισμό.

Πρόβλεψη της αυτοεκτίμησης και της αυτεπάρκειας

Χρησιμοποιώντας δύο μοντέλα Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης επιχειρήθηκε η πρόβλεψη της αυτοεκτίμησης και της αυτεπάρκειας χρησιμοποιώντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές, τον αυτοστιγματισμό (σύνολο της κλίμακας) και από τις υπόλοιπες μεταβλητές, μόνο εκείνες οι οποίες είχαν στατιστικά σημαντική συνεισφορά (το φύλο, η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο), όπως αναφέρονται στον πίνακα 4.

Αναφορικά με την αυτοεκτίμηση, το μοντέλο εξηγούσε το 23,2% της συνολικής μεταβλητότητας [$F(3,57)=5,754$, $p<0,002$]. Από τις χρησιμοποιούμενες ανεξάρτητες μεταβλητές, ο αυτοστιγματισμός (συνολικά) και το μορφωτικό επίπεδο φάνηκε να επηρεάζουν σημαντικά την αυτοεκτίμηση. Συγκεκριμένα, για κάθε μία μονάδα αύξησης της βαθμολογίας στην κλίμακα αυτοστιγματισμού, η βαθμολογία στην υποκλίμακα της αυτοεκτίμησης μειώθηκε κατά 0,024 μονάδες, ενώ για κάθε επίπεδο αύξησης του μορφωτικού επιπέδου (Δημοτικό>Γυμνάσιο>Λύκειο>ΑΕΙ/ΤΕΙ), η βαθμολογία στην κλίμακα αυτοεκτίμησης αυξήθηκε, κατά μέσον όρο, 1,559 βαθμούς.

Αναφορικά με την αυτεπάρκεια, το μοντέλο που δημιουργήθηκε εξηγούσε το 23,2% της συνολικής μεταβλητότητας [$F(4,55)=4,162$, $p<0,005$]. Από τις χρησιμοποιούμενες ανεξάρτητες μεταβλητές μόνο ο αυτοστιγματισμός (συνολικά) και το μορφωτικό επίπεδο φάνηκε να επηρεάζουν σημαντικά την αυτεπάρκεια. Ειδικότερα, για κάθε μία μονάδα αύξησης της βαθμολογίας στην κλίμακα του αυτοστιγματισ-

μού, η βαθμολογία στην κλίμακα της αυτεπάρκειας μειώθηκε κατά 0,041 μονάδες, ενώ, για κάθε επίπεδο αύξησης του μορφωτικού επιπέδου (Δημοτικό >Γυμνάσιο>Λύκειο>ΑΕΙ/ΤΕΙ) η βαθμολογία στην κλίμακα αυτεπάρκειας αυξήθηκε, κατά μέσον όρο, 2,210 βαθμούς.

Συζήτηση

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε η σχέση του αυτοστιγματισμού με την αυτοεκτίμηση και την αυτεπάρκεια σε 66 ψυχικά ασθενείς της Ψυχιατρικής Κλινικής του ΓΝ Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί, κατά σειρά συχνότητας, με κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, σχιζοφρένεια, εξαρτήσεις, διατροφικές διαταραχές, ψυχωσική συνδρομή και αγχώδη διαταραχή και, είτε νοσηλεύονταν, κυρίως λόγω επιδείνωσης της υγείας τους είτε επανέρχονταν στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής, κυρίως για επανεξέταση ή/και συνταγογράφηση. Η πλειοψηφία των ασθενών λάμβανε κάποια αγωγή, κυρίως αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά ή/και ηρεμιστικά.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ένας στους τρεις ασθενείς είχε χαμηλή αυτοεκτίμηση. Το εύρημα αυτό διαφέρει από αντίστοιχα ποσοστά διεθνών ερευνών που κυμαίνονται από 9,1%,⁴¹ έως 24%.²⁶ Οι διαφορές αυτές εξηγούνται από την πολιτισμική διαφορετικότητα, τη χρήση διαφορετικών ψυχομετρικών εργαλείων, τη σύνθεση των δειγμάτων ως προς το είδος της ψυχικής ασθένειας⁴² και τον διαφορετικό βαθμό αντίδρασης των ψυχικά ασθενών στην αντίληψη του κοινωνικού στίγματος.¹³

Αρκετές έρευνες αναφέρουν ότι η αυτοεκτίμηση στους ψυχικά ασθενείς αυξάνεται με την ηλικία,⁴³

Πίνακας 4. Πρόβλεψη της αυτοεκτίμησης και της αυτεπάρκειας.

	Αδρόι συντελεστές		Τυποποιημένοι συντελεστές		
	B	Τυπ. σφ.	Beta	t	p
<i>Αυτοεκτίμηση</i>					
(Σταθερά)	19,894	4,094		4,859	0,000
Αυτοστιγματισμός (σύνολο SSMI)	-0,024	0,011	-0,253	-2,123	0,038
Μορφωτικό επίπεδο	1,559	0,638	0,297	2,444	0,018
<i>Αυτεπάρκεια</i>					
(Σταθερά)	43,765	7,070		6,191	0,000
Μορφωτικό επίπεδο	2,210	1,097	0,258	2,015	0,049
Αυτοστιγματισμός (σύνολο SSMI)	-0,041	0,019	-0,266	-2,194	0,032

το εκπαιδευτικό επίπεδο,⁴⁴ ή την οικογενειακή κατάσταση.⁴¹ Στην παρούσα έρευνα επιβεβαιώθηκε η ισχυρή θετική συσχέτιση του μορφωτικού επιπέδου με την αυτοεκτίμηση και την αυτεπάρκεια –μάλιστα, το μορφωτικό επίπεδο, ήταν μαζί με τον αυτοστιγματισμό, οι ισχυρότεροι προβλεπτικοί παράγοντες– ενώ σε αντίθεση με τα ευρήματα άλλων μελετών,^{43,44} βρέθηκε μια ήπια αρνητική συσχέτιση της ηλικίας με την αυτοεκτίμηση και τη γενική αυτεπάρκεια. Ένας πιθανός λόγος για αυτή τη διαφοροποίηση, ίσως είναι η αρνητική συσχέτιση της ηλικίας με το μορφωτικό επίπεδο στο συγκεκριμένο δείγμα.

Η αρνητική συσχέτιση του αυτοστιγματισμού με την αυτοεκτίμηση και την αυτεπάρκεια που βρέθηκε στην παρούσα έρευνα επιβεβαιώνει πως πρόκειται για μια ισχυρή σχέση,^{41,43,45} η οποία συνδέεται με την ψυχολογική ενδυνάμωση των ψυχικά ασθενών⁴⁶ και που λειτουργεί ως διαμεσολαβητική μεταβλητή μεταξύ της αυτοκατηγοριοποίησης των ασθενών στην ομάδα των «ψυχικά ασθενών» και της αυτοεκτίμησης και αυτεπάρκειάς τους.³¹

Παρεμβάσεις

Όπως προέκυψε από την παρούσα έρευνα, ο αυτοστιγματισμός συμβάλλει στη χαμηλή αυτοεκτίμηση και αυτεπάρκεια των ψυχικά ασθενών. Επομένως, είναι θεμιτός στόχος η προσπάθεια για μείωσή του, προς όφελος των ασθενών, με αποτελεσματικές παρεμβάσεις, όπως η θεραπεία αποδοχής και δέσμευσης,⁴⁷ η ομαδική ψυχοεκπαίδευση στα πλαίσια γνωσιακής θεραπείας,⁴⁸ ή η πρόσφατα προταθείσα Αφηγηματική Επαύξηση και Γνωσιακή Θεραπεία.⁴⁹ Είναι, βέβαια προφανές ότι ένας άλλος εξίσου σημαντικός, εάν όχι σημαντικότερος, στόχος είναι η ευαισθητοποίηση του κοινού με σκοπό τη μείωση του γενικότερου κοινωνικού στίγματος απέναντι στην ψυχική ασθένεια, που είναι και η πρωτογενής αιτία του αυτοστιγματισμού.^{13,26,46} Η αξία τέτοιου τύπου παρεμβάσεων, αλλά και η διευκρίνιση των χαρακτηριστικών που θα τις κάνουν πιο αποτελεσματικές, αποτελεί ένα φλέγον ζήτημα στη σύγχρονη έρευνα για την ψυχική υγεία. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας οδηγούν στη διαπίστωση ότι ένα επιπρόσθετο καθήκον των επαγγελματιών ψυχικής υγείας είναι να διερευνήσουν κατά πόσο οι ασθενείς τους βιώνουν κοινωνικό στίγμα και αυτοστιγματισμό και να τους βοηθήσουν να το

αντιμετωπίσουν, με στόχο να ενισχυθεί η αυτοεκτίμηση και να τονωθεί η αυτεπάρκεια τους.

Προοπτική

Στην παρούσα έρευνα δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφοροποίηση μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών και αυτών που επισκέπτονταν τα εξωτερικά ιατρεία. Αναφέρεται ότι η προτιμότερη περίοδος για μέτρηση αυτοαναφορών, αυτοεκτίμησης αυτοστιγματισμού, είναι κατά τη διάρκεια ύφεσης της ψυχικής ασθένειας, αφού σε περίοδο έξαρσης, η συμπτωματολογία μπορεί να επηρεάσει τις απαντήσεις των ασθενών.⁵⁰ Επιπλέον, δεν καταγράφηκαν στοιχεία που να διευκρινίζουν τη φάση της ασθένειας, ούτε στους νοσηλευόμενους, ούτε στους επανερχόμενους ασθενείς και γι' αυτό, ενδεχομένως, δεν φάνηκε αυτός ο διαχωρισμός να επηρεάζει τα αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, δεν διερευνήθηκε εάν η εισαγωγή στο νοσοκομείο προκαλεί μεγαλύτερο αυτοστιγματισμό, συγκριτικά με την παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία. Εξάλλου, ο αυτοστιγματισμός, μειώνοντας τη διάθεση και την ικανότητα των ασθενών να ζητήσουν βοήθεια, πιθανότατα οδηγεί σε λιγότερες δυνατότητες να αντεπεξέλθουν με αποτέλεσμα να καταλήγουν στη νοσηλεία, ως τελευταία λύση – με άλλα λόγια ίσως ο αυτοστιγματισμός να οδηγεί μακροπρόθεσμα σε εισαγωγή στο νοσοκομείο και όχι το αντίστροφο.

Άλλες ψυχολογικές μεταβλητές που μπορεί να επηρεάσουν τον αυτοστιγματισμό και τη σχέση του με την αυτοεκτίμηση και που αποτελούν προτάσεις για περαιτέρω μελέτη, περιλαμβάνουν την κλινική εναισθησία (επίγνωση του νοσηρού)⁵¹ και την εσωτερική απόδοση αιτίου της ασθένειας, δηλαδή την εντύπωση των ασθενών ότι οι ίδιοι φταίνε για την ασθένειά τους και τις επιπτώσεις της.⁵² Τέτοιες μεταβλητές οφείλουν να μετρηθούν και να διερευνηθούν σε κάθε έρευνα που θέλει να διερευνήσει τη συσχέτιση του αυτοστιγματισμού με την ψυχική ασθένεια.

Μεθοδολογικοί περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα έρευνα «υποφέρει» από συγκεκριμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς: συμμετείχε μικρός αριθμός ασθενών, ο οποίος προέκυψε από τον περιορισμό του τόπου και του χρόνου διεξαγωγής, καθιστώντας το δείγμα ανεπαρκές για τη μελέτη πολλών παραγόντων επίδρασης. Επίσης, συμμετείχαν ψυχιατρικοί ασθενείς με ποικίλες διαγνώσεις, πε-

ριορίζοντας τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν τα αποτελέσματα της έρευνας στη διερεύνηση του ρόλου συγκεκριμένων νόσων και των χαρακτηριστικών τους στον αυτοστιγματισμό.

Επίμετρο

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε η σχέση αυτοστιγματισμού, αυτοεκτίμησης και αυτεπάρκειας με τη βοήθεια ψυχομετρικών κλιμάκων σε ψυχιατρικούς ασθενείς με ποικίλες διαγνώσεις. Βρέθηκε ότι οι τρεις αυτές έννοιες είχαν υψηλή συσχέτιση μεταξύ τους. Μάλιστα, ο αυτοστιγματισμός φάνηκε να συσχετίζεται και να είναι πιθανή αιτία χαμηλής αυτοεκτίμησης και αυτεπάρκειας, μαζί με άλλους παράγοντες, όπως το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο. Ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει, εκτός από την

καλύτερη διερεύνηση αυτής της σχέσης και την αναγνώριση άλλων συγχυτικών ή διαμεσολαβητικών παραγόντων (όπως το φύλο, η ηλικία, η κοινωνική υποστήριξη ή η απόδοση του αιτίου της νόσου), η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων ψυχολογικών παρεμβάσεων (ψυχοεκπαίδευση, γνωσιακή θεραπεία, θεραπεία αποδοχής και δέσμευσης) στην αντιμετώπιση του αυτοστιγματισμού, καθώς και της αποτελεσματικότητας δράσεων ευαισθητοποίησης του κοινού με στόχο τη μείωση του κοινωνικού στίγματος. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας χρησιμεύουν στην κλινική πράξη, για να καταδείξουν την αξία της αντιμετώπισης του αυτοστιγματισμού που πιθανόν βιώνει ο ψυχικά ασθενής και άρα στην τόνωση της αυτοεκτίμησης και της αυτεπάρκειάς του.

Self-stigma, self-esteem and self-efficacy of mentally ill

E. Pasmatzi,¹ G. Koulierakis,² G. Giaglis³

¹Hospital Infection Committee, G.H. Thessaloniki "G. Papanikolaou", ²Department of Sociology, National School of Public Health, ³Department of Psychology, Aristotle University, Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2016, 27:243–252

The way that the social stigma of mental illness is related with the self-stigma, which in turn affects self-esteem and self-efficacy of mental patients was investigated. A sample of 66 patients in the Adult Psychiatric Clinic of the Thessaloniki General Hospital "G. Papanikolaou" was participated in this descriptive association study, with cross-sectional comparisons. The sample comprised of patients who were hospitalized or visited the Clinic as out-patients during the period that the study was undertaken. A tool for measuring the basic demographic, social and clinical characteristics of the participants was designed and used. Additionally, the Self-Stigma of Mental Illness Scale, SSMIS, Rosenberg's Self-Esteem Scale, RSE and the General Self-Efficacy Sherer Scale, GSESH were used for measuring self-stigma, self-esteem and self-efficacy respectively. Results showed that self-esteem and self-efficacy were highly associated with each another. Self-esteem and self-efficacy co varied. Greater self-stigma was associated with lower self-esteem and self-efficacy confirming the power of this relationship which is connected with patients' psychological empowerment and acts as mediator between patients' self-categorization as "mentally ill" and their self-esteem and self-efficacy. Additionally, a mild negative association between self-esteem, self-efficacy and age was found while higher educational level was associated with greater self-efficacy. Greater self-stigma along with lower educational level were the most significant predictors of both self-esteem and self-efficacy of mental patients, as shown by regression analysis.

Some of our results, such as the percentage of low self-esteem (30.3%), were different from previous relevant data (9.1–24%), probably due to differences in sample's cultural characteristics and composition, research tools used, and the degree of mentally ill patients' reaction to social stigma perception. Despite its methodological limitations, the present study showed that self-stigma contributes to low self-efficacy and self-esteem of the mentally ill. It is thus a fair objective on the one hand to reduce stigmatization for the benefit of patients, and secondly, to raise public awareness in order to minimize the overall stigmatization towards mental illness, which is the primary cause of self-stigma.

Key words: Stigma, mental illness, mental patient, social stigma, self-stigma, self-efficacy, self-esteem, social inclusion.

Βιβλιογραφία

- World Health Organization (WHO). *Strengthening Mental Health Promotion*. Geneva, 2001
- World Health Organization (WHO). *The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope*. Geneva, 2001
- Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. *Br J Psychiatry* 2006, 177:486–492, DOI:10.1192/bjp.177.6.486
- Mavreas VG, Beis A, Mouyias A, Rigoni G, Lyketsos GC. Prevalence of psychiatric disorders in Athens. A community study. *Soc Psychiatry* 1986, 21:172–181, doi:10.1007/BF00583997
- Στυλιανίδης Σ, Σκαπινάκης Π, Παντελίδου Σ, Χονδρός Π, Αυγουστάκη Α, Ζιακούλης Μ. Επιπολασμός κοινών ψυχιατρικών διαταραχών σε μια νησιωτική περιοχή. Εκτίμηση αναγκών και σχεδιασμός δράσεων ψυχικής υγείας. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2010, 27:675–683
- Skapinakis P, Bellos S, Koupidis S, Grammatikopoulos I, Theodorakis PN, Mavreas V. Prevalence and socio-demographic associations of common mental disorders in a nationally representative sample of the general population of Greece. *BMC Psychiatry* 2013, 13:163, doi: 10.1186/1471-244X-13-163
- Mendlowicz MV, Stein MB. Quality of Life in Individuals with Anxiety Disorders. *Am J Psychiatry* 2000, 157:669–682, doi: 10.1176/appi.ajp.157.5.669
- Warner R. Local projects of the World Psychiatric Association Programme to reduce stigma and discrimination. *Psychiatr Serv* 2005, 56:570–575, DOI:10.1176/appi.ps.56.5.570
- Gallagher SK, Mechanic D. Living with the mentally ill: effects on the health and functioning of other members. *Soc Sci Med* 1996, 42:1691–1701
- Rice DP, Kelman S, Miller LS. Estimates of economic costs of alcohol and drug abuse and mental illness, 1985 and 1988. *Public Health Rep* 1991, 106:280–292, PMID: PMC1580246
- McCrone P, Dhanasiri S, Patel A, Knapp M, Lawton-Smith S. *Paying the Price. The cost of mental health care in England to 2026*. King's Fund, London, 2008
- Arboleda-Florez J. The state of the evidence: Stigmatization and human rights violations. World Health Organization, Geneva, 2001
- Corrigan PW, Watson AC. The paradox of self-stigma and mental illness. *Clin Psychol* 2002, 9:35–53, DOI:0.1093/clipsy.9.1.35
- Angermeyer MC, Liebelt P, Matschinger H. Distress in parents of patients suffering from schizophrenia or affective Disorders. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2001, 51:255–260
- Martin JK, Pescosolido BA, Tuch SA. Of fear and loathing: The role of "disturbing behavior," labels, and causal attributions in shaping public attitudes toward people with mental illness. *J Health Soc Behav* 2000, 41:208–223
- Dinos S, Stevens S, Serfaty M, Weich S, King M. Stigma: The feelings and experiences of 46 people with Mental Illness. *Br J Psychiatry* 2004, 184:176–118, PMID:14754832
- Miller CT, Kaiser CR. A theoretical perspective on coping with stigma. *J Soc Issues* 2001, 57:73–92
- Ritsher JB, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: psychometric properties or a new measure. *Psychiatry Res* 2003, 121:31–49, PMID:14572622
- Christensen AI, Dormink R, Ehlers SL, Schultz SK. Social environment and longevity in schizophrenia. *Psychoses Med* 2000, 61:141–145
- Byrne P. Stigma of mental illness and ways of diminishing it. *Adv Psychiatr Treat* 2000, 6:65–72
- Schulze B, Angermeyer MC. Subjective experiences of stigma. A focus group study of schizophrenic patients, their relatives and mental health professionals. *Soc Sci Med* 2003, 56:299–312, PMID:12473315
- Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment: A review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004, 39:337–349, DOI:10.1007/s00127-004-0762-4
- Cuttcliffe J, Hannigan B. Mass media, "monsters" and mental health clients: the need for increased lobbying. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2001, 8:315–321, PMID:11882144
- Corrigan P, Thompson V, Lambert D, Sangster Y, Noel JG, Campbell J. Perceptions of discrimination among persons with serious Mental Illness. *Psychiatr Serv* 2003, 54:1105–1110
- Knight MTD, Wykes T, Hayward, P. People don't understand: An investigation of stigma in schizophrenia using Interpretative Phenomenological Analysis (IPA). *J Ment Health* 2003, 12:209–222, DOI:10.1080/0963823031000118203
- Link B, Struening E, Neese-Todd S, Asmussen S, Phelan J. Stigma as a barrier to recovery: the consequences of stigma for the self-esteem of people with Mental Illness. *Psychiatr Serv* 2001, 52:1621–1626, DOI:10.1176/appi.ps.52.12.1621
- Green G, Hayes C, Dickinson D, Whittaker A, Gilheany B. A mental health service users' perspective to stigmatization. *J Ment Health* 2003, 12:223–234
- Corrigan PW, Kleinlein P. The impact of Mental Illness Stigma. In: Corrigan, PW (ed) *On the Stigma of Mental Illness: Implications*

- for *Research and Social Change*. American Psychological Association Press, Washington DC, 2005:343, doi:10.1093/schbul/sbl076
29. Angermeyer MC, Buyantugs L, Kenzine DV, Matschinger H. Effects of labelling on public attitudes towards people with schizophrenia: are there cultural differences? *Acta Psychiatr Scand* 2004, 109:420–425, DOI:10.1111/j.1600-0047.2004.00310.x
 30. Crocker J, Wolfe CT. Contingencies of self-worth. *Psychol Rev* 2001, 108:593–623
 31. Watson AC, Corrigan PW, Larson JE, Sells M. Self-stigma in people with Mental Health. *Schizophr Bull* 2007, 33:1312–1318, doi: 10.1093/schbul/sbl076
 32. Wrigley S, Jackson H, Judd F, Komiti A. Role of Stigma and attitude toward help-seeking from a general practitioner for Mental Illness problems in a rural town. *Aust N Z J Psychiatry* 2005, 39:514–521, DOI:10.1111/j.1440-1614.2005.01612.x
 33. Corrigan PW, Green A, Lundin R, Kubiak MA, Penn DL. Familiarity with and social distance from people who have serious Mental Illness. *Psychiatr Serv* 2001, 52:953–958, DOI:10.1176/appi.ps.52.7.953
 34. Dinos S, King M, Shaw J, Watson R, Stevens S, Passetti F, Weich S, Serfaty M. The Stigma Scale: Development of a standardised measure of the Stigma of Mental Illness. *Br J Psychiatry* 2007, 190:248–254, DOI:10.1192/bjp.bp.106.024638
 35. Corrigan PW, Watson AC, Barr L. The self-stigma of mental illness: Implications for self-esteem and self-efficacy. *J Soc Clin Psychol* 2006, 25:875–884
 36. Corrigan PW. How Stigma interferes with Mental Illness Care. *Am Psychol* 2004, 59:614–625
 37. Corrigan PW. *A Toolkit for Evaluating Programs Meant to Erase the Stigma of Mental Illness*. Illinois Institute of Technology, 2008:24–25
 38. Rosenberg M. *Conceiving the self*. New York, Basic Books, 1979, ISBN 046501352X, 9780465013524
 39. Sherer M, Maddux JE, Mercandante B, Prentice-Dunn S, Jacobs B, Rogers RW. The self-efficacy scale: Construction and validation. *Psychol Rep* 1982, 51:663–671
 40. Bosscher RJ, Smit JH. Confirmatory factor analysis of the General Self-Efficacy Scale. *Behav Res Ther* 1998, 36:339–343
 41. Shamsunnisah AB, Hasanah C I. *Self-esteem of out-patients with schizophrenia: The association of self-esteem and socio-demographic and clinical characteristic*. 2008 (Ανάκτηση στις 225/10/2013) Διαθέσιμο στο http://www.priory.com/psychiatry/self_esteem_schizophrenia.htm
 42. Silverstone PH, Salsali M. Low Self-Esteem and Psychiatric Patients. Part I - The relationship between low self-esteem and psychiatric diagnosis. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2003, 2:2 doi:10.1186/1475-2832-2-2
 43. Werner P, Aviv A, Barak Y. Self-stigma, self-esteem and age in persons with schizophrenia. *Int Psychogeriatr* 2008, 20:174–187, DOI:10.1017/S1041610207005340
 44. Salsali M, Silverstone HP. Low self-esteem and psychiatric patients: Part II - The relationship between self-esteem and demographic factors and psychosocial stressors in psychiatric patients. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2:3, doi:10.1186/1475-2832-2-3
 45. Thornicroft G. *Discrimination against People with Mental Illness*. Oxford University Press, 2006, ISBN-10: 0198570988; ISBN-13: 978-0198570981
 46. Vauth R, Kleim B, Wirtz M, Corrigan P. Self-efficacy and empowerment as outcomes of self-stigmatizing and coping schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007, 150:71–80
 47. Luoma J, Kohlenberg B, Hayes S, Bunting K, Rye A. Reducing self-stigma in substance abuse through acceptance and commitment therapy: Model, manual development, and pilot outcomes. *Addict Res Theory* 2008, 16:149–165
 48. Maccines DL, Lewis M. The evaluation of a short group programme to reduce self-stigma in people with serious and enduring mental health problems. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2008, 15:59-65, doi:10.1111/j.1365-2850.2007.01212.x
 49. Yanos TP, Roe D, Lysaker HP. Narrative Enhancement and Cognitive Therapy: A New Group-Based Treatment for Internalized Stigma among persons with severe mental illness. *Int J Group Psychother* 2011, 61:576-595
 50. Haghghat R. Measuring stigma. *Br J Psychiatry* 2007, 191:363-364, DOI:10.1192/bjp.191.4.363a
 51. Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, Oulis P, Soumani A, Nikitopoulou S, Pappa K, Papadimitriou GN, David AS. Is insight in schizophrenia multidimensional? Internal structure and associations of the Greek version of the Schedule for the Assessment of Insight—Expanded. *Psychiatry Res* 2013, 209:346–352, DOI:10.1016/j.psychres.2013.02.016
 52. Mak WWS, Wu CFM. Cognitive insight and causal attribution in the development of self-stigma among individuals with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006, 57:1800-1802, DOI:10.1176/appi.ps.57.12.1800
- Αλληλογραφία: Γ. Κουλιεράκης, Τομέας Κοινωνιολογίας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Λεωφ. Αλεξάνδρας 196, 115 21 Αθήνα
Τηλ: (+30) 213 20 10 169
e-mail: gkoulierakis@esdy.edu.gr

Ειδικό άρθρο Special article

Μη συμβατικοί φαρμακοθεραπευτικοί παράγοντες στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής: Συστηματική ανασκόπηση των δεδομένων

Κ.Ν. Φουντουλάκης,¹ Δ. Μπάλαρης,² Β. Νικολάου,¹ Ι. Νηματούδης¹

¹Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ²Ψυχίατρος, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2016, 27:253–263

Η διπολική διαταραχή εμφανίζει ποικίλη και περίπλοκη εικόνα που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές όψεις και διαφορετικές φάσεις με συνέπεια και η θεραπευτική της αντιμετώπιση να είναι περίπλοκη και συχνά ατελής. Κλασικά για τη θεραπεία της Δδ χρησιμοποιούνται οι αποκαλούμενοι «σταθεροποιητές της διάθεσης» ή «θυμοσταθεροποιητές» στους οποίους περιλαμβάνονται το λίθιο και συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια συστηματική βιβλιογραφική έρευνα και ανασκόπηση των τυχαιοποιημένων διπλά τυφλών κλινικών μελετών που αφορούν στις «μη συμβατικές» αυτές φαρμακοθεραπευτικές προτάσεις. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση βασίστηκε στη χρήση της μεθόδου PRISMA και ερεύνησε το MEDLINE έως την 1η Ιανουαρίου 2015 με κατάλληλες λέξεις κλειδιά. Για να εντοπιστούν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (randomized controlled trials, RCTs) χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός των λέξεων "bipolar", "manic", "mania", "manic depression" και "manic depressive" με τη λέξη "randomized". Ιστοσελίδες που περιέχουν καταλόγους κλινικών μελετών διερευνήθηκαν συμπεριλαμβανομένων των <http://clinicaltrials.gov> και <http://www.clinicalstudyresults.org> καθώς και των επίσημων ιστοσελίδων όλων των φαρμακευτικών εταιρειών που τα προϊόντα τους χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της Δδ. Επίσης οι βιβλιογραφίες από διάφορα άρθρα ανασκόπησης διερευνήθηκαν. Το MEDLINE ερευνήθηκε με τον συνδυασμό των λέξεων "guidelines" ή "algorithms" με "mania", "manic", "bipolar", "manic-depressive" ή "manic depression" για την εύρεση άρθρων που αφορούν σε θεραπευτικές οδηγίες, των οποίων επίσης οι βιβλιογραφίες διερευνήθηκαν. Από 3284 δημοσιεύσεις που ανιχνεύθηκαν αρχικά, τελικά 47 άρθρα συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη. Από τους παράγοντες που έχουν μελετηθεί στην οξεία μανία, η ταμοξίφεν παρουσιάζει αποτελεσματικότητα και ως μονοθεραπεία και ως συνδυαστική θεραπεία με λίθιο και άλλους σταθεροποιητές της διάθεσης ωστόσο το προφίλ ασφαλείας της είναι σχετικά πτωχό. Η allopurinol εμφανίζει αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με λίθιο αλλά όχι με άλλους παράγοντες ενώ η ασφάλειά της είναι καλή. Η methoxyprogesterone εμφανίζει αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό γενικά με σταθεροποιητές της διάθεσης και το προφίλ ασφαλείας της είναι πολύ καλό. Στην οξεία διπολική κατάθλιψη αποτελεσματικοί είναι οι συνδυασμοί FEWP με carbamazepine και ketamine, modafinil, pramipexole, pregnenolone και ίσως armodafinil με σταθεροποιητές της διάθεσης. Το προφίλ ασφαλείας των παραγόντων αυτών είναι γενικά μέτριο. Αρνητικά αποτελέσματα υπάρχουν για τη

χρήση celecoxib, lisdexamfetamine και memantine. Όσον αφορά στη φάση συντήρησης, τα δεδομένα είναι αρνητικά τόσο για τη memantine όσο και για τη N-acetylcysteine. Τα περισσότερα δεδομένα που αφορούν στη χρήση «μη συμβατικών» παραγόντων για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής είναι αρνητικά, ωστόσο ενθαρρυντικό είναι το γεγονός ότι όσες από τις ουσίες αυτές είναι δραστικές πιθανότατα ασκούν τη θεραπευτική τους δράση μέσω οδών που είναι διαφορετικές από τις συνηθισμένες και διαφορετικές και από αυτές που προτείνονται στα περισσότερα βιολογικά μοντέλα που αφορούν στη Δδ, και ως εκ τούτου ανοίγουν καινούργιους ορίζοντες για την κατανόηση αυτής της νόσου.

Λέξεις ευρητήριο: Διπολική διαταραχή, βασισμένη σε δεδομένα ιατρική, μανία, διπολική κατάθλιψη, θεραπεία.

Εισαγωγή

Η Διπολική διαταραχή (Δδ) εμφανίζει ποικίλη και περίπλοκη εικόνα που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές όψεις και διαφορετικές φάσεις με συνέπεια και η θεραπευτική της αντιμετώπιση να είναι περίπλοκη και συχνά ατελής.

Κλασικά για τη θεραπεία της Δδ χρησιμοποιούνται οι αποκαλούμενοι «σταθεροποιητές της διάθεσης» ή «θυμοσταθεροποιητές» στους οποίους περιλαμβάνονται το λίθιο και συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά. Δυστυχώς η σύγχρονη βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει τη χρήση των όρων αυτών καθώς αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπεία σε όλες τις φάσεις της νόσου δεν έχει κανένας από τους παράγοντες αυτούς παρά μόνο ένα αντιψυχωτικό, η quetiapine. Ακόμα μεγαλύτερο πρόβλημα για τη θεραπεία αποτελούν το μεγάλο ποσοστό των ασθενών που δεν απαντά ή απαντούν ατελώς, ιδιαίτερα κατά τη θεραπεία συντήρησης. Δυστυχώς, αντίθετα από τον αρχικό κατά Emil Kraepelin ορισμό της, η Δδ σχετίζεται συχνά με χρονιότητα, σημαντική αναπηρία και αυξημένη θνησιμότητα που είναι συγκρίσιμες αν όχι μεγαλύτερες σε σχέση με τη σχιζοφρένεια.

Καθώς η συνολική αποτελεσματικότητα των «κλασικών» ψυχοφαρμακευτικών ουσιών δεν είναι ικανοποιητική, έχουν δοκιμαστεί και μερικές ασυνήθιστες ουσίες, στη βάση θεωρητικών προσεγγίσεων που αφορούν σε πιθανές αιτιοπαθογενετικές οδούς και παθοφυσιολογικές διεργασίες. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια συστηματική βιβλιογραφική έρευνα και ανασκόπηση των τυχαίοποιημένων διπλά τυφλών κλινικών μελετών που αφορούν στις «μη συμβατικές» αυτές φαρμακοθεραπευτικές προτάσεις.

Υλικό και μέθοδος

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση βασίστηκε στη χρήση της μεθόδου PRISMA¹⁻⁴ και ερεύνησε το MEDLINE έως την 1η Ιανουαρίου 2015 με τις παρακάτω στατηγικές:

1. Για να εντοπιστούν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (randomized controlled trials-RCTs) χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός των λέξεων "bipolar", "manic", "mania", "manic depression" και "manic depressive" με τη λέξη "randomized".
2. Ιστοσελίδες που περιέχουν καταλόγους κλινικών μελετών διερευνήθηκαν συμπεριλαμβανομένων των <http://clinicaltrials.gov> και <http://www.clinicalstudyresults.org> καθώς και των επισήμων ιστοσελίδων όλων των φαρμακευτικών εταιρειών που τα προϊόντα τους χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της Δδ.
3. Οι βιβλιογραφίες από διάφορα άρθρα ανασκόπησης διερευνήθηκαν.⁵⁻²³
4. Το MEDLINE ερευνηθήκε με τον συνδυασμό των λέξεων "guidelines" ή "algorithms" με "mania", "manic", "bipolar", "manic-depressive" ή "manic depression" για την εύρεση άρθρων που αφορούν σε θεραπευτικές οδηγίες, των οποίων επίσης οι βιβλιογραφίες διερευνήθηκαν.

Καθώς είναι δύσκολο να εντοπιστούν δημοσίευτες μελέτες και ειδικά οι παλαιότερες, και ακόμα περισσότερο δύσκολο είναι να βρεθούν τα αποτελέσματά τους, η εστίαση έγινε κυρίως σε δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες επίσης έχουν υποστεί τη διαδικασία peer-reviewed, και ως εκ τούτου έχουν αποδεδειγμένη ποιότητα και λεπτομερή αναφορά των αποτελεσμάτων. Παρόλ' αυτά, όταν εντοπιστεί μια δημοσίευτη μελέτη, αυτή αναφέρεται στο κείμενο της παρούσας εργασίας. Δεν έγινε προσπάθεια απόκτησης των αποτελεσμάτων των δημοσίευτων μελετών μέσω επιστολών

στις φαρμακευτικές εταιρείες καθώς αυτό πιθανόν να αύξανε την ετερογένεια.

Το διάγραμμα PRISMA παρουσιάζεται στο σχήμα 1.

Αποτελέσματα

Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1, από 3284 δημοσιεύσεις που ανιχνεύθηκαν αρχικά, 352 κρίθηκε από την επισκόπηση του τίτλου και την ανάγνωση της περίληψης ότι περιέχουν δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία της Δδ. Άλλα 127 σχετικά άρθρα ανιχνεύθηκαν από την έρευνα των βιβλιογραφικών παραπομπών άρθρων ανασκόπησης και των θεραπευτικών οδηγιών ανεβάζοντας τον συνολικό αριθμό των άρθρων που αναγνωρίστηκαν ως σχετικά με τη θεραπεία της Δδ σε 479.

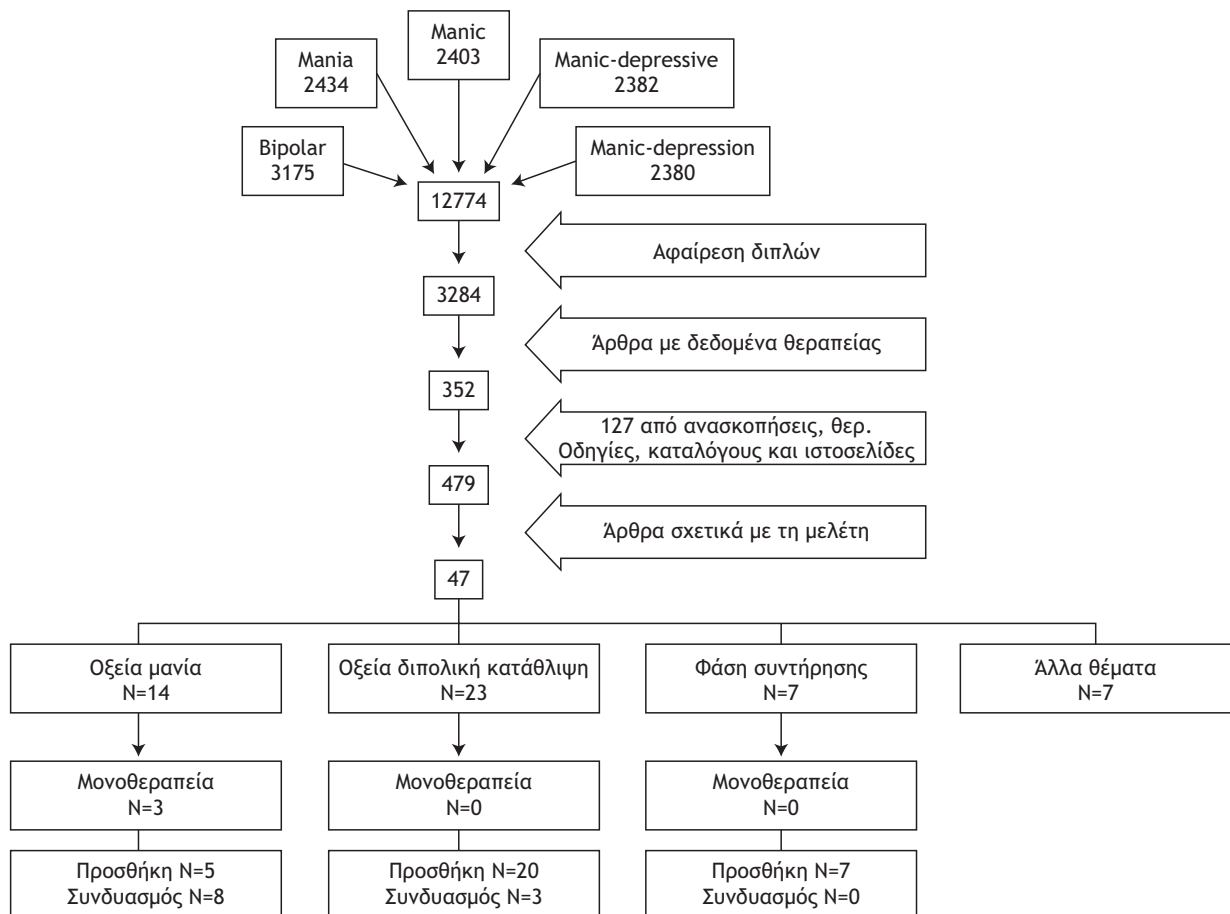
Τα άρθρα αυτά εκτιμήθηκαν ένα προς ένα με ανάγνωση της περίληψης και όπου κρίθηκε απαραίτητο και του πλήρους κειμένου ώστε να αναγνωριστούν εκείνα τα οποία αφορούσαν στη μελέτη «μη συμβα-

τικών» φαρμακοθεραπευτικών παραγόντων με διπλό τυφλό τρόπο σε τυχαίοποιημένη μελέτη.

Συνολικά 47 τέτοια άρθρα αναγνωρίστηκαν.

Τα άρθρα ταξινομήθηκαν πέρα από τη φάση της νόσου την οποία ερευνούσαν σε άρθρα μονοθεραπείας, συνδυαστικής θεραπείας (combination) και θεραπευτικής προσθήκης (add-on). Η διαφορά μεταξύ των δύο τελευταίων κατηγοριών είναι ότι η συνδυαστική θεραπεία εφαρμόζεται σε μη επιλεγμένο δείγμα ασθενών σε αντιπαραβολή με μονοθεραπεία (ξεκινούν ταυτόχρονα) ενώ η θεραπευτική προσθήκη γίνεται σε δείγμα ασθενών που έχουν αποδειχθεί ανθεκτική σε μονοθεραπεία με τη συνέχιση της οποίας γίνεται η αντιπαραβολή. Ουσιαστικά οι μελέτες θεραπευτικής προσθήκης είναι πιο ευαίσθητες και δίνουν καθαρότερη πληροφορία, όμως οι συνδυαστικές μελέτες είναι πιο κοντά στην κλινική πράξη.

Μια τεχνική λεπτομέρεια αφορά στον τρόπο που εκτελούνται οι μελέτες αυτές και τον τρόπο που



Σχήμα 1. Το διάγραμμα PRISMA που ακολουθήθηκε για τον εντοπισμό και την ταξινόμηση της βιβλιογραφίας.

περιγράφεται η μεθοδολογία και δημοσιεύονται τα αποτελέσματα. Για πολλές μελέτες είναι αδύνατον να ξεκαθαριστεί η ποιότητα του δείγματος (ανθεκτικοί ασθενείς ή όχι). Στην περίπτωση αυτή οι μελέτες έχουν ταξινομηθεί ως μελέτες συνδυαστικής θεραπείας ακόμα και αν ο σχεδιασμός αφήνει υπόνοιες για διαφορετική ποιότητα του δείγματος ενώ για να ταξινομηθούν ως μελέτες θεραπευτικής προσθήκης θα έπρεπε σαφώς να τεκμηριώνεται ότι το δείγμα περιελάμβανε στοχευμένα ανθεκτικούς ασθενείς.

Συνολικά τα αποτελέσματα ανά ουσία παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Δεν περιλαμβάνονται κάποιες από τις ουσίες (π.χ. inositol, ramelteon) για τις οποίες τα δεδομένα κρίθηκε ότι δεν ήταν επαρκή για να οδηγήσουν σε ασφαλές συμπέρασμα όσον αφορά στη χρησιμότητά τους ή όχι. Στον πίνακα 2 εμφανίζονται οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε ουσία και το γενικότερο προφίλ ασφάλειας/ανοχής.

Οξεία μανία

Μονοθεραπεία

Ως μονοθεραπεία έχει μελετηθεί μόνον η tamoxifen με ισχυρά θετικά αποτελέσματα σε μικρά όμως δείγματα,^{24,25} με μια ακόμα μελέτη που χρηματοδοτήθηκε από το NIMH (NCT00026585) να μην έχουν ακόμα ανακοινωθεί τα αποτελέσματά της. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στις μελέτες αυτές η tamoxifen έδωσε θετικά αποτελέσματα και για τη δράση της πάνω στα πυρηνικά συμπτώματα της μανίας όσο και στα ψυχωτικά χαρακτηριστικά αλλά όχι πάνω στα συνοδά καταθλιπτικά συμπτώματα. Μια μικρή μελέτη διάρκειας 3 εβδομάδων ήταν αρνητική για τη venaramil.²⁶

Συνδυαστική θεραπεία

Συνολικά τα δεδομένα που αφορούν στη συνδυαστική θεραπεία με βάση το λίθιο είναι θετικά όσον αφορά στον συνδυασμό του με tamoxifen²⁷ και alloripinol²⁸ καθώς και οι δύο συνδυασμοί βρέθηκαν να είναι καλύτεροι από μονοθεραπεία με λίθιο. Αντίθετα ο συνδυασμός λιθίου με dipyridamole δεν έδωσε θετικά αποτελέσματα.²⁸

Πιθανώς η προσθήκη alloripinol είναι θετική ειδικά πάνω σε λίθιο καθώς η προσθήκη της γενικά στη θεραπεία ως συνήθως έδωσε αρνητικά αποτελέσματα.²⁹

Αντίθετα η tamoxifen φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα όταν προστεθεί σε λίθιο ή valproate και το ίδιο ισχύει όσον αφορά στην προσθήκη medroxyprogesterone.^{30,31}

Ο συνδυασμός folic acid με valproate έχει αμφίβολη αποτελεσματικότητα³² ενώ τα δεδομένα που αφορούν στην προσθήκη omega-3 fatty acids είναι αρνητικά.³³ Επίσης ο συνδυασμός του κινέζικου βότανου Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) με carbamazepine δεν ήταν καλύτερος από τη μονοθεραπεία με carbamazepine. Τεχνικά η μελέτη αυτή δεν υποστηρίζει τη χρήση του FEWP στην οξεία μανία, αλλά όμως υπάρχουν και άλλες ερμηνείες για την αποτυχία, με κυρίαρχη την άποψη ότι η προσθήκη FEWP αναπληρώνει την πτώση των επιπέδων carbamazepine λόγω της συγχωρήγησης.³⁴

Θεραπευτική προσθήκη

Η προσθήκη alloripinol δεν βρέθηκε αποτελεσματική σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στο λίθιο, το valproic acid την carbamazepine, ή τα άτυπα αντιψυχωτικά³⁵ παρότι υπάρχουν κάποια ασθενή δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρησιμότητά της σε ασθενείς ανθεκτικούς στο valproate.³⁶ Επίσης η ramelteon δεν βρέθηκε αποτελεσματική σε ασθενείς ανθεκτικούς σε θεραπεία ως συνήθως σε μια πιλοτική μελέτη σε 21 ασθενείς.³⁷

Μια πρόσφατη μελέτη ελεγχόμενη με placebo διάρκειας 4 εβδομάδων σε 180 ασθενείς με οξεία μανία υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των πουρινεργικών παραγόντων alloripinol (600 mg/ημέρα) και dipyridamole (200 mg/ημέρα) ως θεραπευτική προσθήκη σε λίθιο για τη θεραπεία της οξείας μανίας.²⁸ Το folic acid βρέθηκε επίσης αποτελεσματικό ως θεραπευτική προσθήκη πάνω σε valproate.³²

Οξεία διπολική κατάθλιψη

Μονοθεραπεία

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Συνδυαστική θεραπεία

Μια μελέτη 12 εβδομάδων ελεγχόμενη με placebo από την Κίνα ανέφερε ότι ο συνδυασμός carbamazepine συν το βότανο Free and Easy Wanderer Plus (FEWP, 36 g/ημέρα) υπερέχει της μονοθεραπείας με carbamazepine και του placebo.³⁴

Πίνακας 1. Αποτελεσματικότητα των διαφόρων παραγόντων στις διάφορες φάσεις της νόσου.

Φαρμακευτική ουσία	Μονοθεραπεία						Οξεία μανία						
	Συνολικά	Μανιακός πυρήνας	Κατάθλιψη	Ψυχωπικά στοιχεία	Διέγερση	MS	Cbz	Lam	Li	Val	FGAs		
Allopurinol	-	-	-	-	-	Όχι	-	-	Ναι	-	Όχι		
Celecoxib	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Medroxyprogesterone	-	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-	-		
Tamoxifen	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	-	Ναι	-	-	Ναι	-	-		
Verapamil	Όχι	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Οξεία διπολική κατάθλιψη													
Μονοθεραπεία													
	Συνολικά	Δδ-I	Δδ-II	Καταθλιπτικός πυρήνας	MS	Cbs	Lam	Li	Val	Άγχος			
Armodafinil	-	-	-	-	Ίσως	-	-	-	-	-			
Celecoxib	-	-	-	-	Όχι	-	-	-	-	-			
FEWP	-	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-			
Ketamine	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-	-			
Lisdexamfetamine	-	-	-	-	Όχι	-	-	-	-	-			
Memantine	-	-	-	-	-	-	Όχι	-	-	-			
Modafinil	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-	-			
Pramipexole	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-	-			
Pregnenolone	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-	-			
Φάση συντήρησης													
	Συνολικά			Μανία			Κατάθλιψη						
	Επεισόδιο Δείκτης	Εμπλουτισμένο δείγμα	MS	Lam	Li	Val	MS	Lam	Li	MS	Lam	Li	Val
Memantine	-	-	-	-	-	Όχι	-	-	-	-	-	-	-
N-acetyl cysteine	Καταθλιπτικό	Ναι	Όχι	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: έλλειψη στοιχείων FEWP: Free and Easy Wanderer Plus MS: Σταθεροποιητής της διάθεσης, Lam: lamotrigine, Li: λίθιο, Val: valproate, Cbs: carbamazepine, FGAs: πρώτης γενεάς αντιψυχωπικά

Πίνακας 2. Προφίλ ασφαλείας και ανοχής των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων.

Παράγοντας	Ασφάλεια/ανοχή
Allopurinol	Διόγκωση του στόματος και των χειλέων, σοβαρό δερματικό εξάνθημα, μολύνσεις, οφθαλμικός ερεθισμός, ηπατίτιδα, απώλεια όρεξης και βάρους, επώδυνη ούρηση με αίμα
Armodafinil/modafinil	Διεγερτικό, κίνδυνος κατάχρησης
Celecoxib	Καλή ασφάλεια και ανοχή
FWEP	Καλή ασφάλεια και ανοχή
Ketamine	Διεγερτικό, κίνδυνος κατάχρησης
Lisdexamfetamine	Διεγερτικό, κίνδυνος κατάχρησης
N-acetyl cysteine	Καλή ασφάλεια και ανοχή
Memantine	Καλή ασφάλεια και ανοχή
Medroxyprogesterone	Καλή ασφάλεια και ανοχή
Modafinil	Διεγερτικό, κίνδυνος κατάχρησης
Pramipexole	Διαταραχές της συμπεριφοράς, ψύχωση
Pregnenolone	Δεν έχει μελετηθεί επαρκώς
Tamoxifen	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, νευρογνωσιακή διαταραχή
Verapamil	Καλή ασφάλεια και ανοχή

Μια μικρή μελέτη σε 21 ασθενείς με Δδ-II και σε κατάθλιπτική φάση με επίπεδα λιθίου ή valproate εντός θεραπευτικών ορίων, τυχαιοποίησε τους ασθενείς σε pramipexole (N=10) ή placebo (N=11) για 6 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν σε κάθε ομάδα ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ο συνδυασμός με pramipexole υπερέιχε όσον αφορά στην απάντηση (60% έναντι 9%, $p=0,02$). Ένας ασθενής υπό pramipexole και δύο στην ομάδα placebo ανέπτυξαν υπομανιακά συμπτώματα.³⁸ Μια άλλη μικρή μελέτη τυχαιοποίησε 17 διπολικούς ασθενείς με κατάθλιψη να λάβουν συνδυασμό inositol ή placebo για 6 εβδομάδες πάνω σε λίθιο ή valproate. Τα αποτελέσματα έδειξαν αριθμητική αλλά όχι στατιστικά σημαντική υπεροχή της ομάδας της inositol όσον αφορά στα ποσοστά απάντησης (44% έναντι 0%, $p=0,053$).³⁹

Θεραπευτική προσθήκη

Στους διπολικούς ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη κατά τη διάρκεια θεραπείας με λίθιο ή valproate, θα ήταν σωστό να προστεθεί ketamine, η οποία επίσης αντιμετωπίζει την αυτοκτονικότητα. Η απάντηση σε μια μοναδική έγχυση ketamine εμφανίζεται εντός λεπτών και διαρκεί έως 3 ημέρες.⁴⁰

Ωστόσο τα δεδομένα είναι αρνητικά όσον αφορά στην προσθήκη memantine σε lamotrigine,⁴¹ ketamine σε ΕΣΘ⁴² και lisdexamfetamine σε θεραπεία ως συνήθως.⁴³

Μια άλλη ελεγχόμενη με placebo μελέτη σε 85 διπολικούς ασθενείς με κατάθλιψη χορήγησε modafinil (177 mg/ημέρα) ως θεραπευτική προσθήκη και ανέφερε βελτίωση του αποτελέσματος χωρίς επαγωγή μανίας ή υπομανίας. Και η απάντηση και η ύφεση ήταν πιο συχνές στην ομάδα της modafinil (44% και 39%) σε σύγκριση με την ομάδα placebo (23% και 18%).⁴⁴ Παρόλο που η μελέτη αυτή δεν ανέφερε αυξημένο κίνδυνο επαγωγής του αντίθετου πόλου, φαίνεται ότι η modafinil μπορεί να προκαλεί υποκλινική επαγωγή.⁴⁵ Τα δημοσιευμένα δεδομένα για τη θεραπεία της οξείας Δδ-I κατάθλιψης με προσθήκη armodafinil (ισομερές της modafinil με μεγαλύτερη διάρκεια ημιζωής, δόση 150 mg/ημέρα, N=128) πάνω σε λίθιο, valproate ή olanzapine είναι θετικά,^{46,47} όμως δύο μη δημοσιευμένες μελέτες είναι αρνητικές.⁴⁸ Η μελέτη της celecoxib (400 mg/ημέρα) δεν έδωσε στοιχεία που να στηρίζουν την αποτελεσματικότητά της ως θεραπευτική προσθήκη σε θεραπεία των καταθλιπτικών ή των μεικτών επεισοδίων⁴⁹ ενώ μια μελέτη που αφορούσε στην pregnenolone (τιτλοποιημένη στα 500 mg/ημέρα) ήταν θετική.⁵⁰

Κάποια δεδομένα υποστηρίζουν τη χρησιμότητα των omega-3 fatty acids ως θεραπευτικής προσθήκης στη διπολική κατάθλιψη αλλά όχι στη μανία, όμως τα δεδομένα είναι ασαφή και δεν μπορεί να εξαχθούν συμπεράσματα.^{33,51-58}

Θεραπεία συντήρησης

Μονοθεραπεία

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Συνδυαστική θεραπεία

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Θεραπευτική προσθήκη

Τα δεδομένα που αφορούν στην προσθήκη pramipexole σε θεραπεία ως συνήθως σε σταθεροποιημένους διπολικούς ασθενείς με στόχο τη βελτίωση της νευρογνωσιακής λειτουργίας είναι αρνητικά⁵⁹ και το ίδιο είναι τα δεδομένα που αφορούν στην προσθήκη N-acetyl cysteine σε θεραπεία ως συνήθως σε ασθενείς μετά από επεισόδιο κατάθλιψης.⁶⁰

Δύο μελέτες αφορούσαν στη χορήγηση N-acetyl cysteine (NAC). Η πρώτη αφορούσε σε 75 διπολικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης και ανέφερε ότι η θεραπεία με προσθήκη NAC βελτίωσε σημαντικά τη βαθμολογία στην κλίμακα MADRS σε σύγκριση με το placebo ($p=0,002$). Η βελτίωση χάθηκε με την έκπλυση του παράγοντα. Η NAC δεν είχε αποτέλεσμα στον χρόνο μέχρι την εμφάνιση επεισοδίου διαταραχής της διάθεσης αλλά ούτε και οδήγησε στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.⁶¹ Η δεύτερη μελέτη τυχαιοποίησε 14 ασθενείς (όχι όλοι με υψηλές βαθμολογίες κατάθλιψης) και ανέφερε υπεροχή της προσθήκης NAC έναντι του placebo όσον αφορά στην ύφεση ($p=0,031$).⁶² Μία μελέτη που αφορούσε στη χορήγηση ramelteon πάνω σε θεραπεία ως συνήθως ήταν θετική⁶³ ενώ μία άλλη που αφορούσε την προσθήκη memantine σε ασθενείς υπό valproate ήταν αρνητική.⁶⁴

Υπάρχουν κάποια δεδομένα που προτείνουν ότι υπάρχει αξία στη χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων όπως τα n-3 fatty acids, το chromium, η choline, το magnesium και η tryptophan είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς με κλασικές θεραπείες αλλά τα δεδομένα είναι χαμηλής ποιότητας.⁵⁷

Ειδικές περιπτώσεις

Για τους διπολικούς ασθενείς με εξάρτηση από αλκοόλ, η χρήση naltrexone μπορεί να είναι χρήσιμη⁶⁵ ενώ επίσης τα δεδομένα είναι θετικά και για την acamprosate.⁶⁶

Μία μελέτη ανέφερε ότι η χορήγηση pramipexole βελτιώνει τη νευρογνωσιακή λειτουργία σε νορμοθυμικούς ασθενείς μόνο⁶⁷ όμως μία άλλη ήταν αρ-

νητική,⁵⁹ ενώ τα δεδομένα είναι αρνητικά και για τη N-acetyl cysteine (NAC).⁶⁸

Η πρόσθετη χορήγηση διαρρινικά ινσουλίνης (40 IU q.i.d., N=34) οδήγησε σε βελτίωση των εκτελεστικών λειτουργιών αλλά όχι των υπολοίπων νευρογνωσιακών λειτουργιών σε νορμοθυμικούς ασθενείς.⁶⁹ Επίσης η προσθήκη mifepristone σε δόση 600 mg/ημέρα βελτίωσε τη χωρική εργαζόμενη μνήμη σε καταθλιπτικούς διπολικούς ασθενείς και αυτό το αποτέλεσμα διατηρήθηκε έως και 7 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.⁷⁰

Συζήτηση

Το παρόν άρθρο αποτελεί την πρώτη διεθνώς συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας με τη μέθοδο PRISMA όσον αφορά στη χρήση μη συμβατικών φαρμακευτικών παραγόντων στη θεραπεία της Δ.δ. Το προφίλ ασφαλείας των παραγόντων αυτών παρουσιάζεται στον πίνακα 2.

Η ανασκόπηση έδειξε ότι υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα, στην πλειονότητά τους αρνητικά, υπάρχουν ωστόσο και αρκετά θετικά αποτελέσματα τα οποία ανάμεσα στα άλλα υπόσχονται την αποκάλυψη καινούργιων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και θεραπευτικών οδών για τη νόσο αυτή.

Από τους παράγοντες που έχουν μελετηθεί στην οξεία μανία, η tamoxifen παρουσιάζει αποτελεσματικότητα και ως μονοθεραπεία και ως συνδυαστική θεραπεία με λίθιο και άλλους σταθεροποιητές της διάθεσης ωστόσο το προφίλ ασφαλείας της είναι σχετικά πτωχό. Η allorurinol εμφανίζει αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με λίθιο αλλά όχι με άλλους παράγοντες ενώ η ασφάλειά της είναι καλή. Η methoxyprogesterone εμφανίζει αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό γενικά με σταθεροποιητές της διάθεσης και το προφίλ ασφαλείας της είναι πολύ καλό.

Στην οξεία διπολική κατάθλιψη αποτελεσματικοί είναι οι συνδυασμοί FEWP με carbamazepine και ketamine, modafinil, pramipexole, pregnenolone και ίσως armodafinil με σταθεροποιητές της διάθεσης. Το προφίλ ασφαλείας των παραγόντων αυτών είναι γενικά μέτριο. Αρνητικά αποτελέσματα υπάρχουν για τη χρήση celecoxib, lisdexamfetamine και memantine.

Όσον αφορά στη φάση συντήρησης, τα δεδομένα είναι αρνητικά τόσο για τη memantine όσο και για τη N-acetylcysteine.

Ενθαρρυντικό είναι το γεγονός ότι όσες από τις ουσίες αυτές είναι δραστικές πιθανότατα ασκούν τη θεραπευτική τους δράση μέσω οδών που είναι δια-

φορετικές από τις συνηθισμένες και διαφορετικές και από αυτές που προτείνονται στα περισσότερα βιολογικά μοντέλα που αφορούν στη Δδ, και ως εκ τούτου ανοίγουν καινούργιους ορίζοντες για την κατανόηση της νόσου αυτής.

Στα πλαίσια αυτά ιδιαίτερη μεία αξίζει όσον αφορά στην αντιμανιακή δράση της tamoxifen και την αντικαταθλιπτική δράση της ketamine που πιθανότατα θα αποτελέσουν παραδείγματα για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων στο εγγύς μέλλον.

Non-conventional pharmacological agents for the treatment of bipolar disorder: A systematic review of the evidence

K.N. Fountoulakis,¹ D. Balaris,² V. Nikolaou,¹ J. Nimatoudis¹

¹3rd Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, ²Psychiatrist, Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2016, 27:253–263

Bipolar disorder (BD) has a complex and variable clinical picture which is characterized by many different facets and phases and as a result its therapeutical options are also complex and often unsatisfactory. Typically the so-called "mood stabilizers" are used in the treatment of BD and in this class lithium and specific antiepileptics are included. The present study aimed to systematically review the literature concerning the presence of randomized double blind clinical trials of 'non conventional' pharmaceutical treatment options. The present systematic review utilized the PRISMA method and searched the MEDLINE through January 1st 2015 with the use of appropriate key words. In order to identify randomized controlled trials- RCTs a combination of the words "bipolar", "manic", "mania", "manic depression" and "manic depressive" with "randomized" was used. Webpages with lists of trials were also searched including <http://clinicaltrials.gov> and <http://www.clinicalstudyresults.org> as well as the official webpages of all pharma companies with products marketed in the treatment of BD. The reference lists of various review papers were also searched. The MEDLINE was searched with the combination of the words "guidelines" or "algorithms" with "mania", "manic", "bipolar", "manic-depressive" or "manic depression" in order to identify articles with treatment guidelines. The reference list of these articles were also scanned. From 3,284 papers which were initially traced, only 47 papers were included in the present study. From those agents studied in acute mania, tamoxifen is efficacious as monotherapy and as combination therapy with lithium and other mood stabilizers, however its safety profile is relatively poor. Allopurinol manifests efficacy in combination with lithium but not with other agents and its safety profile is satisfactory. Methoxyprogesterone is efficacious in combination with mood stabilizers and its safety profile is very good. In acute bipolar depression the combinations of FEWP with carbamazepine and ketamine, modafinil, pramipexole, pregnenolone and maybe armodafinil with mood stabilizers are efficacious. The safety profile of these combinations is medium. The use of celecoxib, lisdexamfetamine and memantine have negative data. Concerning the maintenance treatment, the data are negative for memantine and for N-acetylcysteine. Although most of the data concerning the usefulness of "non-conventional" pharmacotherapeutic agents in the treatment of bipolar disorder are negative, it is encouraging that

those agents who have been proven efficacious probably exert their therapeutic effect through pathways which differ from usual and probably different from those classically considered in most biological models of bipolar illness. In this way there constitute new paradigms and open new horizons in the understanding of the disease.

Key words: Bipolar disorder, evidence-based medicine, mania, bipolar depression, treatment.

Βιβλιογραφία

- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009, 339:b2700
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009, 339:b2535, doi:http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009, 6(7):e1000097, doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2008, 5(1):e20. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050020
- Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 100(6):406–417, PMID:10626918
- Bech P. The full story of lithium. A tribute to Mogens Schou (1918– 2005). *Psychother Psychosom* 2006, 75(5):265–259, DOI:10.1159/000093947
- Bech P. The Bech-Rafaelsen Mania Scale in clinical trials of therapies for bipolar disorder: a 20-year review of its use as an outcome measure. *CNS Drugs* 2002, 16(1):47–63, PMID:11772118
- Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(3):CD003013, DOI:10.1002/14651858.CD003013
- Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004, 161(9): 1537–1547, DOI:10.1176/appi.ajp.161.9.1537
- Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR. *Risperidone alone or in combination for acute mania*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD004043, DOI:10.1002/14651858.CD004043.pub2
- Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. *Olanzapine alone or in combination for acute mania*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD004040
- Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD004052, DOI:10.1002/14651858.CD004052
- Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. *Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD003196, DOI:10.1002/14651858.CD003196
- Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J. *Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD003492, DOI:10.1002/14651858.CD003492.pub2
- Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. *Haloperidol alone or in combination for acute mania*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD004362, DOI:10.1002/14651858.CD004362.pub2
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, 115(1):12–20, DOI:10.1111/j.1600-0447.2006.00912.x
- Gao K, Gajwani P, Elhaj O, Calabrese JR. Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005, 66(11):1376–85, PMID:16420074
- Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008, 11(7):999–1029, doi:10.1017/S1461145708009231
- Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of anti-manic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2010, 36(2):375–89, DOI:10.1038/npp.2010.192
- Tarr GP, Herbison P, de la Barra SL, Glue P. Study design and patient characteristics and outcome in acute mania clinical trials. *Bipolar Disord* 2011, 13(2):125–132, DOI:10.1016/S0140-6736(12)60388-2
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011, 378(9799):1306–1315, doi:10.1016/S0140-6736(11)60873-8
- Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, Blier P, Okasha A, Severus E et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012, 262(Suppl 1):1–48, doi:10.1007/s00406-012-0323-x
- Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS. Treatment guidelines for bipolar disorder: a critical review. *J Affect Disord* 2005;86(1):1–10, DOI:10.1016/j.jad.2005.01.004
- Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh DA et al. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study.

- Bipolar Disord* 2007, 9(6):561–570, DOI:10.1111/j.1399-5618.2007.00530.x
25. Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongur D, Renshaw PF. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry*. 2008, 65(3):255–263, doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.43
 26. Janicak PG, Sharma RP, Pandey G, Davis JM. Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1998, 155(7):972–973, DOI:10.1176/ajp.155.7.972
 27. Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A, Esfandiari GR et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord* 2010, 129(1–3):327–331, doi:10.1016/j.jad.2010.08.015
 28. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyrindamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry* 2008, 69(8):1237–1245 TRIAL REGISTRATION: clinicaltrials.gov Identifier: NCT00560079, PMID:18681754, PMCID:PMC2727594
 29. Weiser M, Burshtein S, Gershon AA, Marian G, Vlad N, Greco IG et al. Allopurinol for mania: a randomized trial of allopurinol versus placebo as add-on treatment to mood stabilizers and/or antipsychotic agents in manic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014, 16(4):441–447, DOI:10.1111/bdi.12202
 30. Kulkarni J, Berk M, Wang W, Mu L, Scarr E, Van Rheenen TE et al. A four week randomised control trial of adjunctive medroxyprogesterone and tamoxifen in women with mania. *Psychoneuroendocrinology* 2014, 43:52–61, doi:10.1016/j.psyneuen.2014.02.004
 31. Kulkarni J, Garland KA, Scaffidi A, Headey B, Anderson R, de Castella A, et al. A pilot study of hormone modulation as a new treatment for mania in women with bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2006, 31(4):543–547, DOI:10.1016/j.psyneuen.2005.11.001
 32. Behzadi AH, Omrani Z, Chalian M, Asadi S, Ghadiri M. Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2009, 120(6):441–445, doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01368.x
 33. Chiu CC, Huang SY, Chen CC, Su KP. Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005, 66(12):1613–1614, PMID:16401167
 34. Zhang ZJ, Kang WH, Tan QR, Li Q, Gao CG, Zhang FG et al. Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2007, 41(3–4):360–369, DOI:10.1016/j.jpsychires.2005.06.002
 35. Fan A, Berg A, Bresee C, Glassman LH, Rapaport MH. Allopurinol augmentation in the outpatient treatment of bipolar mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2012, 14(2):206–210, doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01001.x
 36. Jahangard L, Soroush S, Haghghi M, Ghaleiha A, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014, 24:1210–1221
 37. McElroy SL, Winstanley EL, Martens B, Patel NC, Mori N, Moeller D, et al. A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *Int Clin Psychopharmacol* 2010, 26(1):48–53, doi:10.1097/YIC.0b013e3283400d35
 38. Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004, 56(1):54–60, DOI:10.1016/j.biopsych.2004.03.013
 39. Eden Evins A, Demopulos C, Yovel I, Culhane M, Ogutha J, Grandin LD et al. Inositol augmentation of lithium or valproate for bipolar depression. *Bipolar Disord* 2006, 8(2):168–174, DOI:10.1111/j.1399-5618.2006.00303.x
 40. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A et al. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-On Trial. *Biol Psychiatry* 2012, doi:10.1016/j.biopsych.2011.12.010
 41. Anand A, Gunn AD, Barkay G, Karne HS, Nurnberger JI, Mathew SJ et al. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 2012, 14(1):64–70, doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00971.x
 42. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* 2012, 28(3):157–161, doi:10.1097/YCT.0b013e31824f8296
 43. McElroy SL, Martens BE, Mori N, Blom TJ, Casuto LS, Hawkins JM et al. Adjunctive lisdexamfetamine in bipolar depression: a preliminary randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2015, 30(1):6–13, doi:10.1097/YIC.0000000000000051
 44. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Walden J et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007, 164(8):1242–1249, DOI:10.1176/appi.ajp.2007.06060981
 45. Fountoulakis KN, Siamouli M, Panagiotidis P, Magiria S, Kantartzis S, Iacovides A et al. Ultra short manic-like episodes after antidepressant augmentation with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, 32(3):891–892, DOI:10.1016/j.pnpbp.2007.11.006
 46. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry* 2010, 71(10):1363–1370, doi:10.4088/JCP.09m05900gry
 47. Calabrese JR, Frye MA, Yang R, Ketter TA, Armodafinil Treatment Trial Study N. Efficacy and safety of adjunctive armodafinil in adults with major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Psychiatry* 2014, 75(10):1054–1061, doi:10.4088/JCP.13m08951

48. Ostacher MJ. When positive isn't positive: the hopes and disappointments of clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2014, 75(10):e1186–1187, doi:10.4088/JCP.14com09427
49. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2008, 23(2):87–94, DOI:10.1002/hup.912
50. Brown ES, Park J, Marx CE, Hynan LS, Gardner C, Davila D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pregnenolone for bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2014, 39(12):2867–2873, doi:10.1038/npp.2014.138
51. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2011;73:81–86, doi:10.4088/JCP.10r06710
52. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006, 188:46–50, DOI:10.1192/bjp.188.1.46
53. Frangou S, Lewis M, Wollard J, Simmons A. Preliminary *in vivo* evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentaenoic acid treatment in patients with bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2007, 21(4):435–439, DOI:10.1177/0269881106067787
54. Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006, 60(9):1020–1022, DOI:10.1016/j.biopsych.2006.03.056
55. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56(5):407–412, PMID:10232294
56. Murphy BL, Stoll AL, Harris PQ, Ravichandran C, Babb SM, Carlezon WA Jr et al. Omega-3 fatty acid treatment, with or without cytidine, fails to show therapeutic properties in bipolar disorder: a double-blind, randomized add-on clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012, 32(5):699–703, ISBN 0199300550, 9780199300556
57. Sylvia LG, Peters AT, Deckersbach T, Nierenberg AA. Nutrient-based therapies for bipolar disorder: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2013, 82(1):10–19, doi:10.1159/000341309
58. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2012, 73(1):81–86, doi:10.4088/JCP.10r06710
59. Burdick KE, Braga RJ, Nnadi CU, Shaya Y, Stearns WH, Malhotra AK. Placebo-controlled adjunctive trial of pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2011, 73(1):103–112, doi:10.4088/JCP.11m07299
60. Berk M, Dean OM, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes B et al. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: a double-blind randomized placebo controlled trial. *BMC Med* 2012;10:91, doi:10.1186/1741-7015-10-91
61. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008, 64(6):468–475, doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.022
62. Magalhaes PV, Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Malhi GS, Kohlmann K et al. N-acetyl cysteine add-on treatment for bipolar II disorder: a subgroup analysis of a randomized placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 2011, 129(1–3):317–320, doi:10.1016/j.jad.2010.08.001
63. Norris ER, Karen B, Correll JR, Zemanek KJ, Lerman J, Primelo RA et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;144(1–2):141–147, doi:10.1016/j.jad.2012.06.023
64. Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen PS, Huang SY, Tzeng NS, et al. The effects of add-on low-dose memantine on cytokine levels in bipolar II depression: a 12-week double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2014, 34(3):337–343, doi:10.1097/JCP.000000000000109
65. Sherwood Brown E, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2009, 33(11):1863–1869, doi:10.1111/acer.12445
66. Tolliver BK, Desantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2012, 14(1):54–63, doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00973.x
67. Burdick KE, Braga RJ, Nnadi CU, Shaya Y, Stearns WH, Malhotra AK. Placebo-controlled adjunctive trial of pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2012, 73(1):103–112, doi:10.4088/JCP.11m07299
68. Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Kohlmann K, Jeavons S, Schapkaitz I et al. Effects of N-acetyl cysteine on cognitive function in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012, 66(6):514–517, doi:10.1111/j.1440-1819.2012.02392.x
69. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Vaccarino A, Macqueen G et al. A randomized, double-blind, controlled trial evaluating the effect of intranasal insulin on neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012, 14(7):697–706, doi:10.1111/bdi.12006
70. Watson S, Gallagher P, Porter RJ, Smith MS, Herron LJ, Bulmer S et al. A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2012, 72(11):943–949, doi:10.1016/j.biopsych.2012.05.029

Αλληλογραφία: Κ.Ν. Φουντουλάκης, Av. Καθηγητής Ψυχιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Οδυσσέως 6, 555 35 Πυλαία, Θεσσαλονίκη
Τηλ: 6945 776 935
e-mail: kfount@med.auth.gr

Ανασκόπηση Review article

Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στη νόσο Alzheimer

Ε.Κ. Σταμούλη, Α.Μ. Πολίτης

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Ψυχιατρική 2015, 27:264–275

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι η πιο κοινή μορφή προοδευτικής νευροεκφυλιστικής άνοιας σε ηλικιωμένους και κλινικά χαρακτηρίζεται από προοδευτική εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών, στις οποίες περιλαμβάνονται η μειωμένη κριτική ικανότητα, η αδυναμία λήψης αποφάσεων, η δυσκολία προσανατολισμού, ενώ και στα πιο προχωρημένα στάδια συνοδεύονται από διαταραχές της συμπεριφοράς και μειωμένη λεκτική ικανότητα. Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου αποτελούν οι νευροϊνιδιακοί σχηματισμοί (neurofibrillary tangles, NFT), οι νευριτικές πλάκες αμυλοειδούς (neuritic plaques, NP) και η απώλεια των συνάψεων και τελικώς των νευρώνων. Σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου φαίνεται να παίζει η παρουσία φλεγμονώδους διεργασίας, η οποία κατευθύνεται από τα ενεργοποιημένα νευρογλοιακά κύτταρα και καταλήγει στην υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, ενεργοποίηση του συμπληρώματος και επαγωγή φλεγμονωδών ενζυμικών συστημάτων. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να συμβάλουν στη νευρωνική δυσλειτουργία και τον θάνατο των κυττάρων. Στις πρωτεΐνες οξείας φάσης ανήκουν και οι κυτοκίνες, οι οποίες εκκρίνονται από τα νευρογλοιακά κύτταρα και μπορούν είτε να ενισχύσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση είτε να την καταστείλουν, ρυθμίζοντας έτσι την ένταση και τη διάρκεια της άνοσης απάντησης. Στην κατηγορία των κυτοκινών ανήκουν αρκετές ιντερλευκίνες (ILs) και διάφοροι παράγοντες (TNF-α, TGF-β). Οι ιντερλευκίνες εμπλέκονται σε πολύπλοκες μεσοκυττάρειες αλληλεπιδράσεις μεταξύ νευρώνων, μικρογλοίας και αστροκυττάρων, καθώς και σε ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια, τα οποία είναι απαραίτητα ώστε να προωθηθεί ο φλεγμονώδης καταρράκτης, που χαρακτηρίζει τη νευροπαθολογία της NA. Έχει παρατηρηθεί ότι αυξημένα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor, TNF), της ιντερλευκίνης 1β (IL-1β), ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και της ιντερφερόνης γ (IFN-γ), μπορούν να αναστείλουν τη φαγοκύτωση του αμυλοειδούς Αβ σε εγκεφάλους ασθενών με NA και με τον τρόπο αυτόν να παρεμποδιστεί η αποτελεσματική απομάκρυνση της πλάκας από τα κύτταρα μικρογλοίας, ενώ μπορεί να προάγουν την αστρογλοίωση και τον νευρωνικό θάνατο. Κανονικά, κατά τη διάρκεια του ανοσολογικών διεργασιών, διατηρείται μια ισορροπία μεταξύ προ- και αντι-φλεγμονωδών επιρροών. Στην περίπτωση της NA όμως, η ανώμαλη συσσώρευση διαλυτών ολιγομερών αμυλοειδούς δίνει έναυσμα στην υπερβολική απελευθέρωση

προφλεγμονωδών παραγόντων, η οποία είναι δυσανάλογη σε σχέση με την παραγωγή ρυθμιστικών παραγόντων, όπως είναι οι IL-4 και IL-10, ανταγωνιστές των υποδοχέων, αναστολείς της ιντερλευκίνης και άλλοι, ώστε τελικά να οδηγεί σε τραυματισμό και απώλεια νευρώνων και συνάψεων και έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών. Οι μεταβολές στο παρέγχυμα του εγκεφάλου συχνά συνοδεύονται από αλλαγές στα επίπεδα των φλεγμονωδών αυτών πρωτεϊνών στο περιφερικό αίμα, αν και τα αποτελέσματα από τις διάφορες μελέτες είναι συχνά αντικρουόμενα. Ωστόσο, γίνονται προσπάθειες για την ανίχνευση των κυτοκινών στην περιφέρεια και τη σύνδεση αυτών με την εξέλιξη της νόσου. Παράλληλα η φλεγμονή και τα σηματοδοτικά μονοπάτια των κυτοκινών που εμπλέκονται σε αυτή, μπορούν να αποτελέσουν πιθανούς στόχους είτε για τη πρόληψη είτε για τη θεραπεία της ΝΑ. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση των μελετών, που υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ αυτών των παραγόντων φλεγμονής και της παθογένειας της ΝΑ.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Alzheimer, φλεγμονή, κυτοκίνες.

Εισαγωγή

Η φλεγμονή έχει αναγνωριστεί ως το υπόστρωμα σχεδόν κάθε χρόνιας νόσου, μέσα στις οποίες περιλαμβάνεται πλέον και η ΝΑ. Η παρουσία, στις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, ενεργοποιημένης μικρογλοίας, αντιδραστικών αστροκυττάρων, παραγόντων συμπληρώματος και πρωτεϊνών οξειάς φάσης,¹ προτείνουν ότι οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί συμβάλλουν τόσο στη διατήρηση, όσο και στην πρόοδο της ασθένειας.² Η φλεγμονώδης απάντηση, που κατευθύνεται από τα ενεργοποιημένα νευρογλοιακά κύτταρα, καταλήγει στην υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οξειάς φάσης, ενεργοποίηση του συμπληρώματος και επαγωγή φλεγμονωδών ενζυμικών συστημάτων. Οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν στη νευρική δυσλειτουργία και τον θάνατο των κυττάρων.³

Δεδομένου ότι η φλεγμονή φυσιολογικά αποτελεί αμυντικό και ταυτόχρονα προστατευτικό μηχανισμό του οργανισμού, το τελικό ευεργετικό ή καταστρεπτικό αποτέλεσμα θα εξαρτηθεί από την ισορροπία όλου του φάσματος των ουσιών που μεσολαβούν στη φλεγμονή. Τα συστατικά του συμπληρώματος, χυμοκίνες, κυτοκίνες και ένζυμα έχουν τον δικό τους ρόλο στη νευροφλεγμονώδη αντίδραση στη ΝΑ.

Κυτοκίνες

Αυτοί οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές εκκρίνονται από τα νευρογλοιακά κύτταρα και μπορούν είτε να ενισχύσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση είτε να την

καταστείλουν, ρυθμίζοντας έτσι την ένταση και τη διάρκεια της άνοσης απάντησης.⁴ Στην κατηγορία των προφλεγμονωδών κυτοκινών ανήκουν αρκετές ιντερλευκίνες (ILs) και διάφοροι παράγοντες (TNF-α, TGF-β).

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η είσοδος προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF-α, στον εγκεφαλο προάγει την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και την περαιτέρω παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν τελικά τον νευρικό θάνατο.⁵ Αυξημένα επίπεδα της ιντερλευκίνης IL-1, της IL-6 και του TNF-α έχουν βρεθεί, τόσο σε νεκροτομικό υλικό εγκεφάλου, όσο και στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΝΑ.^{6,7} Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν την ύπαρξη αμφίδρομης επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων του ΚΝΣ και του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ανώμαλη ρύθμιση του ενός συστήματος από τα κύτταρα και τα προϊόντα του άλλου μπορεί να οδηγήσει στην εξέλιξη παθολογικών καταστάσεων.⁸ Μετά την ενεργοποίησή της, η μικρογλοία μπορεί να εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χυμοκίνες, ακολουθούμενες από τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος.⁹ Η λειτουργία όλων αυτών των μορίων είναι πολυποίκιλη και ενδεχομένως να ρυθμίζει την ένταση και τη διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως και τη συμπεριφορά των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, που μπορούν να διέλθουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγ-

μό (ΑΕΦ) μέσω της έκκρισης κυτοκινών και χυμοκινών.¹⁰ Στον εγκέφαλο, η IL-1 προκαλεί την παραγωγή της IL-6 και του παράγοντα διέγερσης μακροφάγων (M-CSF) από τα αστροκύτταρα και αυξάνει τη δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης στους νευρώνες, ενώ ενεργοποιεί τη μικρογλοία για περαιτέρω παραγωγή IL-1. Η IL-6, από την άλλη μεριά, ενεργοποιεί τη μικρογλοία και προάγει την αστρογλοίωση. Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της NA και διαφόρων πολυμορφισμών των υπεύθυνων γονιδίων για την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως της IL-1, της IL-6 και του TNFα.¹¹⁻¹³

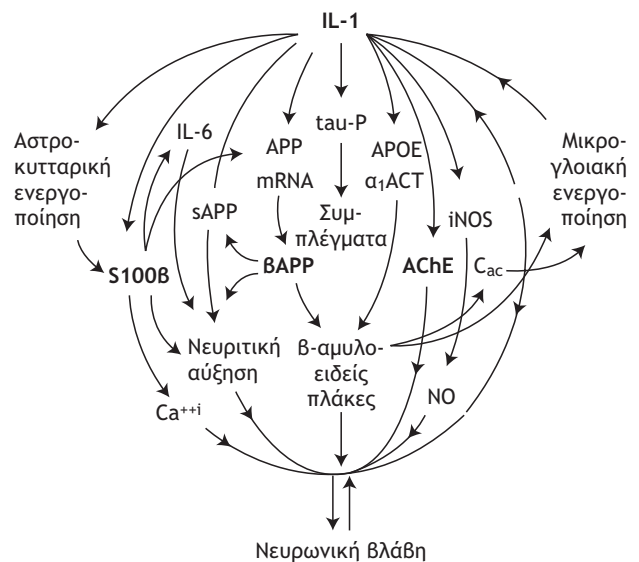
Ιντερλευκίνη 1β (Interleukin 1β, IL-1β)

Η προφλεγμονώδης κυτοκίνη IL-1 αποτελεί τον κεντρικό ρυθμιστή της οξείας φλεγμονώδους διεργασίας στο ΚΝΣ.¹⁴ Έτσι, μετά από λοίμωξη, τραύμα, ΑΕΕ ή άλλου είδους προσβολή του ΚΝΣ παρατηρείται μια πρότυπη αντίδραση με αυξημένη έκκριση της IL-1.¹⁵ Αυτή η αντίδραση, γνωστή με τον όρο νευροφλεγμονή (neuroinflammation), χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση της νευρογλοίας και απελευθέρωση των φλεγμονωδών μεσολαβητών τοπικά. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν το γεγονός, ότι η αυξημένη δραστηριότητα της IL-1 αποτελεί τον κύριο παράγοντα στην οξεία νευροφλεγμονή και υπάρχουν ενδείξεις για τον βλαπτικό της ρόλο στη διεργασία αυτή.^{15,16} Αυτή η καθοδηγούμενη από την IL-1 νευροφλεγμονή συμβάλλει στην παθοφυσιολογία των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων,¹⁷⁻²⁰ πυροδοτώντας την παραγωγή άλλων κυτοκινών και νιτρικού οξειδίου²¹ (σχήμα 1).²²

Η συνύπαρξη έντονης νευροφλεγμονής και δραστηριότητας της IL-1 τεκμηριώθηκε αρχικά στη NA.^{17,23} Έτσι, η IL-1 μπορεί να προάγει την απόθεση του β-αμυλοειδούς μέσω της αυξημένης παραγωγής και έκφρασης της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς πεπτιδίου (amyloid precursor protein, APP)²⁴ και μπορεί να διευκολύνει τον σχηματισμό δυστροφικών νευριτών στις εξαπλούμενες μη νευριτικές πλάκες.²⁵ Ωστόσο, μελέτη σε πειραματόζωα υπέδειξε αντίθετα αποτελέσματα, καθώς η αυξημένη έκφραση της IL-1β στον ιππόκαμπο οδήγησε σε βελτίωση της παθολογίας του αμυλοειδούς. Αυτό υποδεικνύει πιθανό προσαρμοστικό ρόλο της καθοδηγούμενης

από την IL-1β νευροφλεγμονής στη NA και μπορεί να εξηγήσει την αποτυχία αντιφλεγμονωδών θεραπευτικών σκευασμάτων στη νόσο αυτή.²⁶

Εξαιτίας των τεχνικών δυσκολιών, που υπάρχουν στην ανίχνευση των κυτοκινών στο περιφερικό αίμα, λόγω του μικρού χρόνου ημισείας ζωής τους, τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών ποικίλλουν, ενώ σε κάποιες από αυτές χρησιμοποιήθηκε διεγέρτης για την έκκριση των κυτοκινών. Έτσι, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα της IL-1β στο περιφερικό αίμα ασθενών με όψιμης έναρξης NA.²⁷ Σε άλλη μελέτη, τα επίπεδα της IL-1β ήταν ανιχνεύσιμα στο 13% των ασθενών με NA και μόνο στο 2% των υγιών μαρτύρων, με τον μέσον όρο των τιμών της IL-1β υψηλότερο στους ασθενείς.²⁸ Σε μελέτες ολικού περιφερικού αίματος μετά από διέγερση με λιποπολυσακχαρίτη (LPS), τα επίπεδα της IL-1β σε ασθενείς με NA βρέθηκαν είτε αυξημένα,²⁹ είτε χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά,³⁰ σε σύγκριση με τα επίπεδα των υγιών μαρτύρων. Από την άλλη μεριά, η έκκριση IL-1β από περιφερικά μονοκύτταρα του αίματος βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού NA, ενώ δεν διέφερε μεταξύ ασθενών με ήπια ή μετρίου βαθμού NA και υγιών μαρτύρων.³¹



Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση του κεντρικού ρόλου της IL-1 στη NA. ApoE=απολιποπρωτεΐνη E, NO=νιτρικό οξείδιο, iNOS=επαγωγίμη συνθετάση του NO, AChE=ακετυλοχολινεστεράση, tau-P=φωσφορυλιωμένη tau πρωτεΐνη.²²

Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α (Tumor Necrosis Factor α, TNF-α)

Ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α (Tumor Necrosis Factor α, TNF-α) στο νευρικό σύστημα φαίνεται να παίζει προεξέχοντα και ταυτόχρονα παράδοξο ρόλο. Μελέτες σε μη φλεγμονώδη ή «φυσιολογικό» εγκέφαλο έχουν προσδώσει γενικά στον TNF-α μια νευρορρυθμιστική ιδιότητα. Αντιθέτως, σε νοσούντα εγκέφαλο, η πλειονότητα των ενδείξεων υποδεικνύει μια νευροτοξική επίδραση του TNF-α, η οποία μπορεί να ιδιαίτερα έντονη σε νευρολογικά νοσήματα ισογενούς αιτιοπαθογένειας. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές διαπιστώσανε ότι ο TNF-α μπορεί να δρα προστατευτικά σε κάποιες καταστάσεις νευρολογικής προσβολής. Παραμένει αδιευκρίνιστος ο τρόπος, με τον οποίο ο TNF-α καταφέρνει να προκαλέσει αυτά τα αντίθετα αποτελέσματα, μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων από έναν περιορισμένο αριθμό κυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών.³²

Ο TNF-α μπορεί να εκφραστεί μέσω της σύνδεσής του με δύο διαφορετικούς υποδοχείς (TNFR1 και TNFR2). Η σύνδεση του TNF στον υποδοχέα 1 του TNF (TNFR1) μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικές αντιδράσεις, όπως φλεγμονή, αναπαραγωγή, απόπτωση, κυτταρική νέκρωση ή κυτταρική διαφοροποίηση.³³ Στον εγκέφαλο και ιδιαίτερα στην περιοχή του ιππόκαμπου, η σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα 2 του TNF (TNFR2) δρα προστατευτικά ενάντια στην τοξική δράση του άλατος του γλουταμινικού οξέος,³⁴ μειώνει τους σπασμούς ως απάντηση στη χορήγηση καϊνικού οξέος³⁵ και πιθανότατα προάγει την επιβίωση των νευροβλαστών στον ιππόκαμπο μετά από ισχαιμική βλάβη.³⁶

Ο TNF-α έχει βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα στον ορό και στο ΕΝΥ ασθενών με ΝΑ^{37,38} και φαίνεται να εμπλέκεται στην εξέλιξη της νόσου.³⁹ Αυτό το κατορθώνει πιθανώς μέσω της επίδρασης που έχει στην παραγωγή των ενζύμων αποδόμησης του αμυλοειδούς Αβ, όπως είναι η νεπριλυσίνη (neprilysin, NEP), τα μετατρεπτικά ένζυμα της ενδοθηλίνης (endothelin-converting enzymes, ECEs), το αποικοδομητικό ένζυμο της ινσουλίνης (insulin-degrading enzyme, IDE) και το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme, ACE). Ο TNF-α φαίνεται πως αυξάνει την έκφραση της νεπριλυσίνης στα

κοκκιοκύτταρα⁴⁰ και του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης 1 (ECE-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα,⁴¹ ενώ ελαττώνει την έκφραση του αποικοδομητικού ενζύμου της ινσουλίνης στα μικρογλοιακά κύτταρα μυός⁴² και του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά⁴³ και μακροφάγα κύτταρα.⁴⁴ Ωστόσο, ελάχιστα είναι γνωστά για την επίδραση του TNF-α στα ένζυμα αποδόμησης του αμυλοειδούς Αβ στους νευρώνες.⁴⁵

Ιντερλευκίνη 6 (Interleukin 6, IL-6)

Η έκφραση της IL-6 αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας,⁴⁶ ανεξαρτήτως νόσων, που συνοδεύουν πιθανώς το γήρας.⁴⁷ Η παραγωγή της ξεκινά στην ηλικία των 30-40 ετών⁴⁸ και είναι παρούσα ακόμη και στους αιωνόβιους.⁴⁹ Επιπρόσθετα, σε μελέτες πληθυσμών, η IL-6 έχει αναγνωριστεί ως αξιόπιστος δείκτης έκπτωσης της λειτουργικότητας και προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ηλικιωμένους.^{50,51}

Η ιντερλευκίνη 6 είναι μεσολαβητής μερικών αντιθέτων λειτουργιών στο κεντρικό νευρικό σύστημα,⁵² δηλαδή της ανάπτυξης των νευρώνων αφενός και της φλεγμονής και νευρωνικής εκφύλισης αφετέρου. Έχει βρεθεί, ότι η IL-6 επάγει τη σύνθεση της πρόδρομης πρωτεΐνης του Αβ⁵³ και ότι παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα κοντά σε πλάκες αμυλοειδούς.⁵⁴ Διάφορες μελέτες έχουν δείξει, ότι τα επίπεδά της είναι αυξημένα στον εγκέφαλο, το αίμα και το ΕΝΥ ασθενών με ΝΑ.⁵⁵⁻⁵⁷ Έρευνες σε ζώα έχουν δείξει πως αυξημένα επίπεδα IL-6 στο κεντρικό νευρικό σύστημα οδηγούν σε νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις και γνωστικά ελλείμματα.⁵⁸ Σε μοντέλα διαγονιδιακών ποντικών, αυξημένα επίπεδα IL-6 στο κεντρικό νευρικό σύστημα οδηγούν σε νευροπαθογενετικά αποτελέσματα, ενώ επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν πως λήψη αντιφλεγμονωδών φαρμάκων καθυστέρησε την έναρξη της νόσου Alzheimer.⁵⁹ Επιπλέον διαγονιδιακά (knockout) ποντίκια για την IL-6 παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα σε γνωστικά τεστ σε σχέση με τα ποντίκια αγρίου τύπου.⁶⁰

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η φλεγμονώδης απόκριση και πιο συγκεκριμένα η IL-6, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου Alzheimer. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί πως η συγκεκριμένη ιντερ-

λευκίνη προωθεί την επαγωγή της σύνθεσης της β-αμυλοειδούς προδρομίου πρωτεΐνης (β-amyloid precursor protein).⁵³ Έχει επίσης αναφερθεί πως η IL-6 συμμετέχει μαζί με τον TNF-α και την IL-1β στην εμφάνιση υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης ταυ σε νευρώνες και στον νευρωνικό κυτταρικό θάνατο μέσω απορρύθμισης του συμπλόκου cdk5/p35. Όταν η πρωτεΐνη ταυ είναι ελαττωματική δεν μπορεί να σταθεροποιήσει τους μικροσωληνίσκους με σωστό τρόπο και οδηγεί σε ασθένειες που χαρακτηρίζονται από άνοια όπως η ΝΑ.⁶¹

Τα επίπεδα IL-6 πλάσματος έχουν συσχετιστεί με τη γνωστική έκπτωση (αρνητική συσχέτιση με την επίδοση στο MMSE) σε μελέτη πληθυσμών πολλών εθνικοτήτων. Η συσχέτιση διατηρήθηκε μετά από προσαρμογή για αθηροσκλήρωση, γεγονός που μαρτυρά άμεση δράση στον εγκέφαλο.⁶² Αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης και της IL-6, έχουν βρεθεί στο πλάσμα ατόμων με σύνδρομο Down, το οποίο είναι μια παρόμοια φλεγμονώδης και νευροεκφυλιστική νόσος με τη ΝΑ.⁶³

Κάποιοι ερευνητές θεωρούν ότι η επίδραση των κυτοκινών και της IL-6 ειδικότερα είναι διαφορετική στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και η φλεγμονώδης απάντηση των κυτοκινών συμβαίνει μόνο στα τελικά στάδια της ΝΑ.⁶⁴ Έτσι, υπάρχουν πρόσφατες μελέτες, στις οποίες δεν βρέθηκε αύξηση της IL-6 του πλάσματος σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.^{27,65} ενώ σύγχρονες εργαστηριακές έρευνες έδειξαν ότι σε ασθενείς με ΝΑ, όχι μόνο δεν υπάρχει αυξημένη παραγωγή IL-6, αλλά τουναντίον η παραγωγή αυτή είναι σημαντικά μειωμένη.⁶⁶

Ιντερφερόνη γ (Interferon-γ, IFN-γ)

Κλινικές μελέτες έχουν συνδέσει την απορρυθμισμένη έκφραση της IFN-γ με νευροεκφυλιστικές διαδικασίες, σχετιζόμενες με ΝΑ. Έτσι, έχει φανεί ότι η IFN-γ σχετίζεται με την επαγωγή και των δύο πεπτιδίων του αμυλοειδούς β 1-40 (Αβ1-40) και 1-42 (Αβ1-42) για τον σχηματισμό ινιδίων και πλακών⁶⁷ και ότι ενισχύει την παραγωγή TNF-α από τη μικρογλοία, όταν αυτή διεγείρεται από τα πεπτιδία του αμυλοειδούς *in vitro*.⁶⁸ Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η συνύπαρξη IFN-γ και TNF-α στον εγκέφαλο έχει αρνητική συνεργική επίδραση και επιδείνωση στην παθολογο-

ανατομία της ΝΑ, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή των πεπτιδίων Αβ και μειωμένη απομάκρυνση αυτών σε πειράματα τρωκτικών με ΝΑ.⁶⁹

Από την άλλη μεριά, αρκετές πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν έναν νευροπροστατευτικό ρόλο της IFN-γ, προάγοντας τη ρυθμιστική ικανότητα της γλοίας να απελευθερώνει την περίσσεια ποσότητα του γλουταμινικού οξέος⁷⁰ και τη διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης στα T-κύτταρα.⁷¹ Επιπροσθέτως, άλλη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα της IFN-γ αυξάνονται στον ιππόκαμπο, ως απάντηση σε διαλείπουσα νηστεία, προσφέροντας με τον τρόπο αυτόν προστασία στους νευρώνες του ιππόκαμπου από διεγερσιμότητα.⁷² Πιθανώς, λοιπόν, οι βλαβερές επιδράσεις της IFN-γ στον εγκέφαλο να οφείλονται, είτε στις υψηλές συγκεντρώσεις της είτε στη συνύπαρξή της με φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως είναι οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) ή ο TNF-α, κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων.

Είναι ελάχιστες οι μελέτες, στις οποίες έχει γίνει προσπάθεια να υπολογιστούν τα επίπεδα της IFNγ στο περιφερικό αίμα ασθενών με άνοια. Στις μελέτες αυτές είχε χρησιμοποιηθεί η ELISA ως μέθοδος προσδιορισμού και στις μισές από αυτές είχε προηγηθεί διέγερση με κάποιον παράγοντα. Στις μετρήσεις υπό βασικές συνθήκες οι τιμές της IFNγ, είτε ήταν μη ανιχνεύσιμες⁷³ είτε δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των ομάδων ασθενών και μαρτύρων, οι οποίες περιελάμβαναν μικρότερο αριθμό ατόμων από την παρούσα μελέτη.⁶ Σε άλλη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι διεγέρτες, και πάλι τα επίπεδα της IFNγ ασθενών και μαρτύρων δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.⁷⁴ Σε μία μελέτη μόνο βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΝΑ και υγιών μαρτύρων, αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ήπιας ΝΑ και υγιών μαρτύρων.⁷⁵ Τέλος, υπάρχει μία μελέτη, όπου οι μετρήσεις των κυτοκινών IFNγ, IL-6, IL-12 και TNFα έγιναν σε δείγματα ολικού αίματος μετά από διέγερση και τα επίπεδα όλων των κυτοκινών των ασθενών με ΝΑ βρέθηκαν μειωμένα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, κάτι που έρχεται σε αντίθεση γενικά με τα αποτελέσματα όλων των άλλων μελετών και πιθανή αιτία είναι η χρησιμοποιούμενη μέθοδος προσδιορισμού.⁶⁶

Ανίχνευση κυτοκινών στο πλάσμα

Η ανίχνευση των κυτοκινών στο πλάσμα ή στο ΕΝΥ γίνεται δύσκολα σε κανονικές συνθήκες, λόγω του σύντομου χρόνου ημισείας ζωής τους, για τον λόγο αυτόν στις περισσότερες μελέτες γίνεται αξιολόγηση των κυτοκινών που απελευθερώνονται μετά από διέγερση. Τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα, αλλά όλες οι μελέτες έδειξαν ενεργοποίηση της περιφερικής ανοσολογικής κατάστασης, η οποία προφανώς συνδέεται με την παρουσία φλεγμονής στον εγκέφαλο των ασθενών με ΝΑ.³¹ Τα προβλήματα, που προκύπτουν στις μελέτες σχετικά με τον προσδιορισμό των φλεγμονωδών παραγόντων, περιλαμβάνουν διαφορές στα πρωτόκολλα συλλογής του πλάσματος, στη μεθοδολογία και την ευαισθησία της δοκιμασίας, μικρό αριθμό δειγμάτων, ετερογένεια στους πληθυσμούς των ασθενών, επιπτώσεις από τη σοβαρότητα της νόσου,⁵⁶ την ηλικία⁷⁶ και τη συννοσηρότητα με άλλα φλεγμονώδη νοσήματα.

Για τον λόγο αυτόν, ενώ μεγάλος αριθμός μελετών έχει αναφέρει την ανεύρεση αυξημένων επιπέδων IL-6 στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΝΑ,^{28,6} άλλοι ερευνητές απέτυχαν να επιβεβαιώσουν το παραπάνω εύρημα.^{77,78} Το ίδιο έχει συμβεί και με άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες, που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια της ΝΑ, όπως ο TNF-α, η IL-1β ή η IFN-γ.^{27,30,66,79,80} Επίσης έχει γίνει προσπάθεια συσχέτισης των επιπέδων αυτών των παραγόντων στο πλάσμα με τον τύπο ή τη σοβαρότητα της νό-

σου,^{31,56,76,81,82} με τη λήψη αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης ως θεραπευτική αγωγή^{83,84} και τον τελευταίο καιρό και με τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα.⁸⁵ Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δείχνουν να υπάρχει συσχέτιση με τους φλεγμονώδεις παράγοντες, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα με καλά σχεδιασμένες μελέτες στον τομέα αυτόν (πίνακες 1,2).⁸⁶

Γονίδια και κυτοκίνες στη ΝΑ

Αυξάνουν ολοένα και περισσότερο οι ενδείξεις για μια γενετική σύνδεση μεταξύ της IL-1 και του κινδύνου εμφάνισης ΝΑ. Αρκετοί πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-1, συμπεριλαμβανομένων των IL-1α (-899), IL-1β (-511) και IL1β (+3953) μπορεί να είναι σημαντικοί για τον καθορισμό του κινδύνου ανάπτυξης ΝΑ. Για παράδειγμα, πολυμορφισμοί της -889 περιοχής του γονιδίου της IL-1α, το αλληλόμορφο 2, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ, ειδικά σε ασθενείς με όψιμη έναρξης ΝΑ, με ποσοστό πιθανοτήτων 1,68 σε ετερόζυγους φορείς και 7,2 σε ομόζυγους φορείς του γονιδίου. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα μελέτης σε μια σειρά από νεκροτομικά επιβεβαιωμένα κρούσματα ΝΑ.⁸⁷ Ομοίως, οι πολυμορφισμοί στο IL-1β (-551) και IL-1Ra (+2018) σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΝΑ.⁸⁸ Επιπλέον, η ηλικία έναρξης της ΝΑ επηρεάζεται αρκετά από την παρουσία των πολυμορφισμών. Πρωιμότερη έναρξη της νόσου βρέθηκε σε ασθενείς με γονότυπο IL-1β (+3953) CT ή TT,⁸⁹ ενώ η έναρξη της νόσου επισπεύθηκε πε-

Πίνακας 1. Κυριότερες μελέτες των επιπέδων των κυτοκινών ορού αίματος σε ασθενείς με ΝΑ (σύμφωνα με τους Du Y et al, Neurology 2000).⁸⁷

Αναφορές	Συμμετέχοντες	Σχόλια	Αποτελέσματα
Lombardi et al (1999) ²⁹	45 ασθενείς με ΝΑ 45 υγιείς μάρτυρες	Ίδιο ηλικιακό προφίλ στις δύο ομάδες	Καμία διαφορά στα επίπεδα IL-6, IL-1β, TNF-α
Licastro et al (2000) ²⁸	145 ασθενείς με ΝΑ 54 υγιείς μάρτυρες	Συγκρίσιμες ομάδες ως προς την ηλικία και το φύλο	Αυξημένα επίπεδα IL-6 και IL-1β στους ασθενείς με ΝΑ. Καμία συσχέτιση των επιπέδων IL-6 και IL-1β μεταξύ τους
Paganelli et al (2002) ⁸⁵	36 ασθενείς ΝΑ 18 ασθενείς με ΑΑ 16 ασθενείς με ΜΑ Όχι υγιείς μάρτυρες	Χωρίς αντιστοιχία Διαχωρισμός με βάση τη σοβαρότητα της ΝΑ	Χαμηλότερα επίπεδα TNF-α σε πρώιμο στάδιο ΝΑ σε σύγκριση με όψιμο στάδιο ΝΑ και τα άλλα είδη ανοιτών IL-1β σπανίως ανιχνεύσιμη
Reale et al (2004) ⁸⁹	21 ασθενείς με ΝΑ 10 υγιείς μάρτυρες	Μετρήσεις κυτοκινών με ανοσολογικές μεθόδους και mRNA	Αυξημένα επίπεδα IL-6, IL-1β, TNF-α στους ασθενείς με ΝΑ

ΝΑ: Νόσος Alzheimer, ΑΑ: Αγγειακή Άνοια, ΜΑ: Μικτή Άνοια

Πίνακας 2. Κυριότερες μελέτες έκκρισης κυτοκινών από περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα αίματος σε ασθενείς με ΝΑ (σύμφωνα με τους Du Y et al, Neurology 2000).⁸⁷

Αναφορές	Συμμετέχοντες	Μιτογόνο	Στόχος	Σχόλια	Αποτελέσματα
Huberman et al (1995) ⁷⁶	29 ασθενείς με ΝΑ 10 ασθενείς με ΑΑ 11 υγιείς μάρτυρες	PHA (10 mg/mL)	ΠΜΚΑ	Διαχωρισμός με βάση τη σοβαρότητα της ΝΑ	Αυξημένη έκκριση IL-6 σε ασθενείς με ΝΑ
Lombardi et al (1999) ²⁹	45 ασθενείς με ΝΑ 45 υγιείς μάρτυρες	PHA (2,5 mg/mL)	Ολικό αίμα	Ίδιο ηλικιακό προφίλ στις δύο ομάδες	Αυξημένη έκκριση IL-1β, IL-6, IL-10 και TNF-α στους ασθενείς με ΝΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες
De Luigi et al (2002) ⁹²	58 ασθενείς με ΝΑ 12 ασθενείς με ΑΑ 47 υγιείς μάρτυρες	LPS (1 mg/mL)	Ολικό αίμα		Μειωμένη έκκριση IL-1β, IL-6 και TNF-α στους ασθενείς με ΝΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες
Sala et al (2003) ³¹	32 ασθενείς με ΝΑ 16 υγιείς μάρτυρες	LPS	Ολικό αίμα	Ίδιο ηλικιακό προφίλ στις δύο ομάδες	Μειωμένη έκκριση IL-1β, IL-6 και TNF-α στους ασθενείς με σοβαρή ΝΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ΝΑ και τους μάρτυρες
Reale et al (2004) ⁸⁹	21 ασθενείς με ΝΑ 10 υγιείς μάρτυρες	PHA (20 mg/mL)	ΠΜΚΑ	Μετρήσεις κυτοκινών με ανοσολογικές μεθόδους και mRNA	Αυξημένη έκκριση IL-1β, IL-6 και TNF-α και μειωμένη έκκριση IL-4 στους ασθενείς με ΝΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες Μειωμένη έκκριση IL-1β, IL-6 και TNF-α και αυξημένη έκκριση IL-4 στους ασθενείς με ΝΑ μετά από θεραπεία με δονεπεζίλη
Gambi et al (2004) ⁸⁸	21 ασθενείς με ΝΑ 10 υγιείς μάρτυρες	PHA (20 mg/mL)	ΠΜΚΑ		Μειωμένη έκκριση IL-1β και αυξημένη έκκριση IL-4 στους ασθενείς με ΝΑ μετά από θεραπεία με δονεπεζίλη

ΝΑ: Νόσος Alzheimer, ΑΑ: Αγγειακή Άνοια, LPS: lipopolysaccharide, PHA: phytohemagglutinin, ΠΜΚΑ: Περιφερικά Μονοπύρρηνα Κύτταρα Αίματος

ραιτέρω από τη συνύπαρξη με τον IL-1α T/T γονότυπο. Ο γονότυπος IL-1β T/T, ο οποίος είχε επίσης συνδεθεί με πρωιμότερη εκδήλωση της νόσου, σχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα πλάσματος IL-1β.⁹⁰ Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν ότι οι πολυμορφισμοί της IL-1 μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για εκδήλωση ΝΑ, να μεταβάλουν την ηλικία έναρξης της νόσου, την εξέλιξη της ή επηρεάζουν τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου.⁹¹

Το γονίδιο της IL-6 αποτελεί ένα υποψήφιο γονίδιο για την ανάπτυξη σποραδικής νόσου Alzheimer, καθώς εντοπίζεται στον κοντό βραχίονα του χρωμοσώματος 7.⁹² Πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-6

σχετίζονται με διαφορετική έκφραση της ιντερλευκίνης, καθώς και με αλλαγές στην απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέτοιοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-6 και η συσχέτισή τους με τη νόσο Alzheimer μελετώνται από διάφορες ομάδες. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι και ο πολυμορφισμός VNTR του αλληλομόρφου C του γονιδίου της IL-6 που έχει συσχετιστεί με μειωμένη δράση της IL-6 σε ανθρώπους και ίσως σχετίζεται και με τη νόσο Alzheimer.⁹³

Η σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ε4 αλληλίου του γονιδίου της APOE και της ΝΑ έχει επανειλημμένως αποδειχθεί σε μελέτες από το 1993.⁹⁴ Σε ασθενείς φέροντες το APOE ε4 αλληλίο έχει παρατηρηθεί αυ-

ξημένη έκκριση της IL-1, όπου εμφανίζεται μια δοσο-εξαρτώμενη από την APOE4 ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων στον εγκέφαλο ασθενών με NA, η οποία εν μέρει κατευθύνεται από την έκκριση της IL-1β.⁹⁵ Άλλες μελέτες έχουν δείξει εξαρτώμενες από την APOE μεταβολές στα εκκρινόμενα επίπεδα των IL-6 και TNF-α. Σε διαγονιδιακά ποντίκια, όπου εφαρμόστηκε κατευθυνόμενη γονιδιακή στόχευση (gene targeting) με αντικατάσταση του ενδογενούς γονιδίου από ένα εξωγενές ανθρώπινο APOE4 γονίδιο, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF-α και IL-6, σε σύγκριση με ποντίκια που έφεραν το APOE3 ομόλογο γονίδιο, μετά τη χορήγηση λιποπολυσακχαριδίου (LPS).⁹⁶ Άλλη μελέτη σε διαγονιδιακά πειραματόζωα κατέδειξε ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα, που προέρχονταν από στοχευμένη γονιδιακή αντικατάσταση με APOE4/4, εμφάνισαν προφλεγμονώδη φαινότυπο με αυξημένη έκκριση TNF-α και IL-6. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν δοσο-εξαρτώμενο και αυξανόταν με τον αριθμό των APOE4 αλληλίων.⁹⁷

Σε πιο πρόσφατη μελέτη, της οποίας ο υπό μελέτη πληθυσμός περιελάμβανε ασθενείς από το Ιατρείο Ψυχογηριατρικής του Αιγηνιτείου Νοσοκομείου, εξετάστηκε η σχέση των APOE4 αλληλίων με την έκκριση των κυτοκινών από περιφερικά μονοκύτταρα κύτταρα του αίματος.⁹⁸ Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε στους ασθενείς, που διέθεταν τουλάχιστον ένα αντίγραφο του APOE ε4 αλληλίου, αυξημένη έκκριση της IL-1β από περιφερικά μονοκύτταρα κύτταρα του αίματος σε κανονικές συνθήκες και μετά από διέγερση με PMA, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν διέθεταν APOE4. Το εύρημα αυτό ρίχνει λίγο περισσότερο φως στον γρίφο της σχέσης των γονιδίων με τη νευροφλεγμονή, ωστόσο δεν αρκεί για να υποστηρίξει με βεβαιότητα ότι η IL-1β διαδραματίζει κάποιον ρόλο στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της NA, παρουσία του APOE4 αλληλίου. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες, που θα περιλαμβάνουν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.¹⁰⁰

Συμπεράσματα

Υπάρχει πλέον πλήθος ενδείξεων για τον σημαντικό ρόλο της νευροφλεγμονής στη νόσο Alzheimer, όμως ακόμη δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί αν αποτελεί γενεσιουργό παράγοντα ή είναι το απο-

τέλεσμα στην εξελικτική διαδικασία της νόσου. Η παραγωγή και έκκριση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών μπορεί να συμμετέχει σε διάφορα στάδια της νευροεκφύλισης. Έτσι, οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορούν να συμβάλουν στον νευρωνικό θάνατο, ενώ παράλληλα μπορούν να επηρεάσουν την επεξεργασία της προδρομίου πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (Amyloid precursor protein, APP) και τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau.

Συνοπτικά, IL-1 προκαλεί στα αστροκύτταρα την παραγωγή IL-6, διεγείρει τη δραστηριότητα iNOS, ενώ παράλληλα ενισχύει τη δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης στους νευρώνες και ενεργοποιεί τα μικρογλοιακά κύτταρα για επιπλέον παραγωγή IL-1. Η IL-6 προάγει την αστρογλοίωση, ενεργοποιεί τη μικρογλοία και διεγείρει την παραγωγή των πρωτεϊνών οξειάς φάσης. Ο TNF-α εμφανίζει αντικρουόμενες δράσεις. Από τη μία μεριά φαίνεται να ευθύνεται κατά κύριο λόγο για τη νευροτοξική δραστηριότητα των μονοκυττάρων και της μικρογλοίας, ενώ από την άλλη έχει αναφερθεί να έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες στον εγκέφαλο ασθενών με NA. Ομοίως και η IFN-γ φαίνεται να εμπλέκεται τόσο στην εκφύλιση των νευρώνων, όσο και στην προστασία τους από βλαπτικούς παράγοντες, με τη δράση της να εξαρτάται από τη συγκέντρωσή της και την αλληλεπίδραση με άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες.

Θα ήταν πραγματικά πολύτιμη η ανεύρεση κάποιου παράγοντα φλεγμονής, ο οποίος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη της νόσου. Επιπροσθέτως, η ενδελεχής κατανόηση της φλεγμονώδους διεργασίας στη νόσο είναι απαραίτητη για τον σχεδιασμό νέων θεραπευτικών σχημάτων, τα οποία θα στοχεύουν ακριβώς στην αναχαίτιση της φλεγμονής και την προστασία των νευρώνων από την απόπτωση και την καταστροφή. Ιδανική θα ήταν η αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για προσβολή από τη NA και η εφαρμογή προληπτικών θεραπευτικών προγραμμάτων πριν την εμφάνιση της γνωστικής έκπτωσης. Πιθανώς η συνδυασμένη χορήγηση διαφόρων παραγόντων, που θα έχουν ως στόχο διαφορετικά φλεγμονώδη μονοπάτια, αποδειχθεί πιο αποτελεσματική συγκριτικά με τις μονοθεραπείες με αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, που έχουν δοκιμαστεί στο παρελθόν.

Pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease

E.C. Stamouli, A.M. Politis

1st Department of Psychiatry, National & Kapodestrian University of Athens Medical School, Eginition Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2016, 27:264–275

Alzheimer's disease (AD), the most common progressive neurodegenerative disorder in the elderly, is clinically characterized by progressive impairment of cognitive functions, including reduced critical capacity, weakness of decision-making and problem orientation, while in the more advanced stages it is accompanied by behavioral disorders and impaired verbal ability. Neuropathological characteristics of the disease are the neurofibrillary tangles (NFT), the neuritic plaques (NP), the prominent synaptic loss and eventually the neuronal loss. The presence of inflammatory process seems to be playing important role in the progression of the disease. This process is directed by the activated glial cells and it leads to the overproduction of acute phase proteins, complement factors activation and induction of inflammatory enzyme systems. These inflammatory factors can contribute to neuronal dysfunction and cell death. Cytokines belong to the acute phase proteins, which are secreted from glial cells. They can either strengthen the inflammatory reaction or suppress it, adjusting the intensity and duration of the immune response. In the category of cytokines belong several interleukins (ILs) and various factors (TNF- α , TGF- β). Interleukins are involved in complex intercellular interactions among neurons, microglia and astrocytes, as well as intracellular signal transduction events, which are necessary to promote the inflammatory cascade characteristic of AD neuropathology. It has been observed that increased levels of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor (TNF), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) and interferon γ (IFN- γ), may suspend phagocytosis of amyloid A β in brains of patients with AD. Thus, it may interfere with the effective removal of plaque from microglia, promote astrogliosis and neural death. Normally, during immune surveillance, a balance is maintained between pro- and anti-inflammatory influences. Yet, during AD, the abnormal accumulation of soluble amyloid oligomers triggers excessive release of proinflammatory factors, such as cytokines and other acute-phase reactants, out of proportion to the regulatory components, such as IL-4, IL-10, receptor antagonists, interleukin inhibitors and others, ultimately leading to neuronal and synaptic injury and loss and cognitive decline. These changes in the brain parenchyma are often accompanied by changes in levels of these inflammatory proteins in peripheral blood. Even though literature is presenting conflicting studies, efforts are being made for the detection of cytokines in peripheral blood and association of their levels with the progression of AD. Inflammatory pathways, involving the signaling of cytokines, could be potential targets for the prevention of AD and the development of new therapies. The aim of the present work is to review studies indicating a correlation between these inflammatory agents and AD pathogenesis.

Key words: Alzheimer's disease, inflammation, cytokines.

Βιβλιογραφία

1. McGeer PL, McGeer EG. Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J NeuroVir* 2002, 8:529–538, DOI:10.1080/13550280290100969
2. Griffin WS, Mrak RE. Interleukin-1 in the genesis and progression of and risk for development of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *J Leukoc Biol* 2002, 72(2):233–238, PMID:12149413, PMID:PMC3835694
3. Brown GC, Bal-Price A. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Mol Neurobiol* 2003, 27(3):325–355, DOI:10.1385/MN:27:3:325
4. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Inter J Bioch Cell Biol* 2005, 37:289–305, DOI:10.1016/j.biocel.2004.07.009
5. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS et al. Systemic LPS Causes Chronic Neuroinflammation and Progressive Neurodegeneration. *Glia* 2007, 55(5):453–462, DOI:10.1002/glia.20467
6. Singh VK, Guthikonda P. Circulating cytokines in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1997, 31(6):657–660, PMID:9447570

7. Rojo LE, Fernández JA, Maccioni AA, Jimenez JM, Maccioni RB. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2008, 39(1):1-16
8. Gambi D, Reale M. A Pathophysiological Role for Selective Alteration of the Cytokine-Chemokine Network-Inflammatory Theory in Alzheimer's Disease. *US Neur* 2009, 5(1):15-17
9. Cacquevel M, Lebourrier N, Chéenne S, Vivien D. Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets* 2004, 5(6):529-534, PMID:15270199
10. Cardona AE, Li M, Liu L, Savarin C, Ransohoff R. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation. *J Leukoc Biol* 2008, 84(3):587-594, doi:10.1189/jlb.1107763
11. Ramos EM, Lin MT, Larson EB, Maezawa I, Tseng LH, Edwards KL et al. Tumor Necrosis Factor α and Interleukin 10 Promoter Region Polymorphisms and Risk of Late-Onset Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2006, 63:1165-1169, DOI:10.1001/archneur.63.8.1165
12. Papassotiropoulos A, Bagli M, Jessen F, Bayer TA, Maier W, Rao ML et al. A genetic variation of the inflammatory cytokine interleukin-6 delays the initial onset and reduces the risk for sporadic Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999, 45(5):666-668, PMID:10319892
13. Nicoll JA, Mrazek RE, Graham DI, Stewart J, Wilcock G, Mac Gowan S et al. Association of interleukin-1 gene polymorphism with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000, 47(3):365-368, PMID:10716257, PMCID:PMC3833599
14. Basu A, Krady JK, Levison SW. Interleukin-1: a master regulator of neuroinflammation. *J Neurosci Res* 2004, 78:151-156, DOI:10.1002/jnr.20266
15. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol* 2005, 5:629-640, DOI:10.1038/nri1664
16. Emsley HC, Smith CJ, Georgiou RF, Vail A, Hopkins SJ, Rothwell NJ et al. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005, 76:1366-1372, DOI:10.1136/jnnp.2004.054882
17. Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White CL 3rd, Araoz C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Neurobiol* 1989, 86:7611-7615, PMID:2529544, PMCID: PMC298116
18. Van Everbroeck B, Dewulf E, Pals PH, Lübke U, Martin JJ et al. The role of cytokines, astrocytes, microglia and apoptosis in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiol Aging* 2002, 23:59-64, PMID:11755020
19. McGuinness MC, Powers JM, Bias WB, Schmeckpeper BJ, Segal AH, Gowda VC et al. Human leukocyte antigens and cytokine expression in cerebral inflammatory demyelinating lesions of X-linked adrenoleukodystrophy and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1997, 75:174-182, PMID:9143252
20. Mrazek RE, Griffin WS. The role of chronic self-propagating glial responses in neurodegeneration: implications for long-lived survivors of human immunodeficiency virus. *J Neurovirol* 1997, 3:241-246
21. Rossi F, Bianchini E. Synergistic induction of nitric oxide by beta-amyloid and cytokines in astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1996, 225(2):474-478
22. Griffin WST. Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutr* 2006, 83(Suppl):470S-474S, PMID:16470015
23. McGeer PL, Itagaki S, Tago H, McGeer EG. Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. *Neurosci Lett* 1987, 79:195-200, PMID:3399080
24. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci* 1995, 18(3):130-136, PMID:7754524
25. Griffin WS, Sheng JG, Roberts GW, Mrazek RE. Interleukin-1 expression in different plaque types in Alzheimer's disease: significance in plaque evolution. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995, 54(2):276-281, PMID:7876895
26. Shafiq SS, Kyrkanides S, Olschowka JA, Miller JH, Johnson RE, O'Banion MK. Sustained hippocampal IL-1 β overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology. *J Clin Invest* 2007, 117:1595-1604, DOI:10.1172/JCI31450
27. Zuliani G, Ranzini M, Guerra G, Rossi L, Munari MR, Zurlo A et al. Plasma cytokines profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Psychiatr Res* 2007, 41(8):686-693, DOI:10.1016/j.jpsychires.2006.02.008
28. Licastro F, Pedrini S, Caputo L, Annoni G, Davis LJ, Ferri C et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol* 2000a, 103(1):97-102, PMID:10674995
29. Lombardi VR, Garcia M, Rey L, Cacabelos R. Characterization of cytokine production, screening of lymphocyte subset patterns and *in vitro* apoptosis in healthy and Alzheimer's disease (AD) individuals. *J Neuroimmunol* 1999, 97(1/2):163-171, PubMed: 10408971
30. De Luigi A, Fragiaco C, Lucca U, Quadri P, Tettamanti M, Grazia De Simoni M. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Mech Ageing Dev* 2001, 122(16):1985-1995, PMID:11589916
31. Sala G, Galimberti G, Canevari C, Raggi ME, Isella V, Facheris M et al. Peripheral cytokine release in Alzheimer patients: correlation with disease severity. *Neurobiol Ag* 2003, 24:909-914, PMID:12928049
32. Perry SW, Dewhurst S, Bellizzi MJ, Gelbard HA. Tumor necrosis factor-alpha in normal and diseased brain: Conflicting effects via intraneuronal receptor crosstalk? *J Neurovirol* 2002, 8(6):611-624, DOI:10.1080/13550280290101021
33. Liu ZG, Hsu H, Goeddel DV, Karin M. Dissection of TNF receptor 1 effector functions: JNK activation is not linked to apoptosis while NF-kappaB activation prevents cell death. *Cell* 1996, 87:565-576, PMID:8898208
34. Marchetti L, Klein M, Schlett K, Pfizenmaier K, Eisel ULM. Tumor Necrosis Factor (TNF)-mediated Neuroprotection against Glutamate-induced Excitotoxicity Is Enhanced by N-Methyl-D-aspartate Receptor Activation. *J Biol Chem* 2004, 279(31):32869-32881, DOI:10.1074/jbc.M311766200
35. Balosso S, Ravizza T, Perego C, Peschon J, Campbell IL, De Simoni MG et al. A. Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors. *Ann Neurol* 2005, 57:804-812, DOI:10.1002/ana.20480
36. Heldmann U, Thored P, Claassen JH, Arvidsson A, Kokaia Z, Lindvall O. TNF-alpha antibody infusion impairs survival of stroke-generated neuroblasts in adult rat brain. *Exp Neurol* 2005, 196:204-208
37. Alvarez A, Cacabelos R, Sanpedro C, Garcia-Fantini M, Aleixandre M. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2007, 28:533-536, doi.org/10.1017/S1461145709990101
38. Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor- α , a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia. *J Clin Immunol* 1999, 19:223-230

39. Perry RT, Collins JS, Wiener H, Acton R, Go RCP. The role of TNF and its receptors in Alzheimer's disease. *Neurobiol Ag* 2001, 22:873–883, PMID:11754994
40. Stefano GB, Paemen LR, Hughes Jr TK. Autoimmunoregulation: differential modulation of CD10/neutral endopeptidase 24.11 by tumor necrosis factor and neuropeptides. *J Neuroimmun* 1992, 41:9–14, ISSN:1557–1904 (electronic version)
41. Bauer B, Hartz AMS, Miller DS. Tumor Necrosis Factor α and Endothelin-1 Increase P-Glycoprotein Expression and Transport Activity at the Blood-Brain Barrier. *Mol Pharmacol* 2007, 71:667–675, DOI:10.1124/mol.106.029512
42. Yamamoto M, Kiyota T, Walsh SM, Liu J, Kipnis J, Ikezu T. Cytokine-Mediated Inhibition of Fibrillar Amyloid- β Peptide Degradation by Human Mononuclear Phagocytes. *J Immun* 2008, 181:3877–3886, doi:10.4049/jimmunol.181.6.3877
43. Saijonmaa O, Nyman T, Fyhrquist F. Downregulation of Angiotensin-Converting Enzyme by Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 β in Cultured Human Endothelial Cells. *J Vasc Res* 2001, 38:370–378, DOI:10.1159/000051068
44. Viinikainen A, Nyman T, Fyhrquist F, Saijonmaa O. Downregulation of angiotensin converting enzyme by TNF- α in differentiating human macrophages. *Cytok* 2002, 18:304-310
45. Culpan D, Palmer J, Miners JS, Love S, Kehoe PG. The influence of tumour necrosis factor- α (TNF- α) on amyloid- β (A β)-degrading enzymes *in vitro*. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2011, 2(4):409–415, PMID:22200003, PMCID:PMC3243456
46. Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales-Belasio E, Ortolani C, Cozzi E, Monti D, Franceschi C, Paganelli R. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol* 1993, 23:2375–2378, DOI:10.1002/(SICI)1097
47. Giuliani N, Sansoni P, Girasole G, Vescovini R, Passeri G, Passeri M et al. Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes. *Exp Gerontol* 2001, 36:477–482, PMID:11250125
48. Mysliwska J, Bryl E, Forester J, Mysliwski A. Increase of interleukin-6 and decrease of interleukin-2 production during the ageing process are influenced by the health status. *Mech Ageing Dev* 1998, 100:313–328
49. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases and frailty. *Annu Rev Med* 2000, 51:245–270, DOI:10.1146/annurev.med.51.1.245
50. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999, 47:639–646, PMID:10366160
51. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999, 106:506–512, PMID:10335721
52. Papassotiropoulos A, Hock C, Nitsch RM. Genetics of interleukin-6: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001, 22:863–871, PMID:11754993
53. Vandenabeele P, Fiers W. Is amyloidogenesis during Alzheimer's disease due to an IL-1/IL-6 mediated acute phase response in the brain? *Immunol Today* 1991, 12:217–219, DOI:10.1007/BF02815208
54. Strauss S, Bauer J, Ganter U, Jonas U, Berger M, Volk B. Detection of IL-6 and alpha-2 macroglobulin immunoreactivity in cortex and hippocampus of Alzheimer's disease patients. *Lab Invest* 1992, 66:223–230, PMID:1370967
55. Gruol DL, Nelson TE. Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system. *Mol Neurobiol* 1997, 15:307–339
56. Kalman J, Juhasz A, Laird G, Dickens P, Járđánházy T, Rimanóczy A et al. Serum interleukin-6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1997, 96:236–240, PMID:9325475
57. Terreni L, De Simoni MG. Role of the brain in interleukin-6 modulation. *Neuroimmunomodulation* 1998, 5:214–219, DOI:10.1159/000026339
58. Campbell IL, Stalder AK, Chiang CS, Bellinger R, Heyser CJ, Steffensen S et al. Transgenic models to assess the pathogenic actions of cytokines in the central nervous system. *Mol Psychiatry* 1997, 2(2):125–129, PMID:9106234
59. Breitner JC. Inflammatory processes and antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease: a current appraisal. *Neurobiol Aging* 1996, 17(5):789–794, PubMed:8892353
60. Braida D, Sacerdote P, Panerai AE, Bianchi M, Aloisi AM, Iosué S et al. Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice. *Behav Brain Res* 2004, 153(2):423–429, DOI: 10.1016/j.bbr.2003.12.018
61. Quintanilla RA, Orellana DI, Gonzalez-Billault C, Maccioni RB. Interleukin-6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway. *Exp Cell Res* 2004, 295(1):245–257, DOI:10.1016/j.yexcr.2004.01.002
62. Wright CB, Sacco RL, Rundek T, Delman J, Rabbani L, Elkind M. Interleukin-6 is associated with cognitive function: the Northern Manhattan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006, 15(1):34–38, doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.08.009
63. Carta MG, Serra P, Ghiani A, Manca E, Hardoy MC, Del Giacco GS et al. Chemokines and pro-inflammatory cytokines in Down's syndrome: an early marker for Alzheimer-type dementia? *Psychother Psychosom* 2002, 71(4):233–236, DOI:63649
64. Luterman JD, Haroutunian V, Yemul S, Ho L, Purohit D, Aisen PS et al. Cytokine gene expression as a function of the clinical progression of Alzheimer disease dementia. *Arch Neurol* 2000, 57(8):1153–1160, doi:10.1001/archneur.57.8.1153
65. Dik MG, Jonker C, Hack CE, Smit JH, Comijs HC, Eikelenboom P. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology* 2005, 64(8):1371–1377, DOI:10.1212/01.WNL.0000158281.08946.68
66. Richartz E, Batra A, Simon P, Wormstall H, Bartels M, Buchkremer G, Schott K. Diminished production of proinflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005, 19(4):184–188, DOI:10.1159/000083497
67. Blasko I, Veerhuis R, Stampfer-Kountchev M, Saurwein-Teissl M, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstien B. Costimulatory effects of interferon-gamma and interleukin-1 β or tumor necrosis factor α on the synthesis of A β 1–40 and A β 1–42 by human astrocytes. *Neurobiol Dis* 2000, 7:682–689, DOI:10.1006/nbdi.2000.0321
68. Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, Otvos L Jr, Baron P, Villalba M et al. Activation of microglial cells by β -amyloid protein and interferon- γ . *Nature* 1995, 374:647–650, DOI:10.1038/374647a0
69. Yamamoto M, Kiyota T, Horiba M, Buescher JL, Walsh SM, Gendelman HE et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α regulate amyloid- β plaque deposition and β -secretase expression in Swedish mutant APP transgenic mice. *Am J Pathol* 2007, 170:680–692, DOI:10.2353/ajpath.2007.060378
70. Shaked I, Tchoresh D, Gersner R, Meiri G, Mordechai S, Xiao X et al. Protective autoimmunity: interferon- γ enables microglia to remove glutamate without evoking inflammatory mediators. *J Neurochem* 2005, 92(5):997–1009, DOI:10.1111/j.1471-4159.2004.02954.x
71. Kwidzinski E, Bunse J, Aktas O, Richter D, Mutlu L, Zipp F et al. Indolamine 2,3-dioxygenase is expressed in the CNS and down-

- regulates autoimmune inflammation. *FASEB J* 2005, 19:1347–1349, DOI:10.1096/fj.04-3228fje
72. Lee J, Kim SJ, Son TG, Chan SL, Mattson MP. Interferon- γ is up-regulated in the hippocampus in response to intermittent fasting and protects hippocampal neurons against excitotoxicity. *J Neurosci Res* 2006, 83:1552–1557, DOI:10.1002/jnr.20831
 73. Rota E, Bellone G, Rocca P, Bergamasco B, Emanuelli G, Ferrero P. Increased intrathecal TGF- β 1, but not IL-12, IFN- γ and IL-10 levels in Alzheimer's disease patients. *Neurol Sci* 2006, 27(1):33–39, DOI:10.1007/s10072-006-0562-6
 74. Speciale L, Calabrese E, Saresella M, Tinelli C, Mariani C, Sanvito L et al. Lymphocyte subset patterns and cytokine production in Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging* 2007, 28:1163–1169, DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.020
 75. Huberman M, Shalit F, Roth-Deri I, Gutman B, Brodie C, Kott E et al. Correlation of cytokine secretion by mononuclear cells of Alzheimer patients and their disease stage. *J Neuroimmunol* 1994, 52(2):147–152
 76. Ershler WB, Sun WH, Binkley N, Gravenstein S, Volk MJ, Kamoske G et al. Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and *in vitro* production is modifiable by dietary restriction. *Lymphokine Cytokine Res* 1993, 12:225–230, PMID:8218595
 77. Van Duijn CM, Hofman A, Nagelkerken L. Serum levels of interleukin-6 are not elevated in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1990, 108:350–354. Retrieved from <http://hdl.handle.net/1765/5781>
 78. Angelis P, Sharf S, Mander A, Vajda F, Christophidis N. Serum interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1998, 244:106–108
 79. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinhoj P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF- α is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999, 54:M357–M364, PMID:10462168
 80. Guerreiro RJ, Santana I, Bras JM, Santiago B, Paiva A, Oliveira C. Peripheral Inflammatory Cytokines as Biomarkers in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neurodegenerative Dis* 2007, 4:406–412, DOI:10.1159/000107700
 81. Paganelli R, Di Iorio A, Patricelli L, Ripani F, Sparvieri E, Faricelli R et al. Proinflammatory cytokines in sera of elderly patients with dementia: levels in vascular injury are higher than those of mild-moderate Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol* 2002, 37(2–3):257–263, PMID:11772511
 82. Angelopoulos P, Agouridaki H, Vaiopoulos H, Siskou E, Doutsou K, Costa V et al. Cytokines in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Neurosci* 2008, 118(12):1659–1672, DOI:10.1080/00207450701392068
 83. Gambi F, Reale M, Iarlori C, Salone A, Toma L, Paladini C et al. Alzheimer patients treated with an AchE inhibitor show higher IL-4 and lower IL-1 beta levels and expression in peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Psychopharmacol* 2004, 24(3):314–321, PMID:15118486
 84. Reale M, Iarlori C, Gambi F, Feliciani C, Salone A, Toma L et al. Treatment with an acetylcholinesterase inhibitor in Alzheimer patients modulates the expression and production of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *J Neuroimmunol* 2004, 148(1–2):162–171, DOI:10.1016/j.jneuroim.2003.11.003
 85. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Culliford D, Perry VH. Pro-inflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology* 2011, 77(3):212–218, DOI:10.1212/WNL.0b013e318225ae07
 86. Rosenberg PB. Clinical aspects of inflammation in Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry* 2005, 17(6):503–514, DOI:10.1080/02646830500382037
 87. Du Y, Dodel RC, Eastwood BJ, Bales KR, Gao F, Lohmuller F et al. Association of an interleukin 1 alpha polymorphism with Alzheimer's disease. *Neurology* 2000, 55:480–483, PMID: 10953177
 88. Yucesoy B, Peila R, White LR, Wu KM, Johnson VJ, Kashon ML et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with dementia in a community-based sample: The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2006, 27(2):211–217, DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.013
 89. Sciacca FL, Ferri C, Licastro F, Veglia F, Biunno I, Gavazzi A et al. Interleukin-1 β polymorphism is associated with age at onset of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003, 24:927–931, PMID:12928052
 90. Licastro F, Pedrini S, Ferri C, Casadei V, Govoni M, Pession A et al. Gene polymorphism affecting alpha1-antichymotrypsin and interleukin-1 plasma levels increases Alzheimer's disease risk. *Ann Neurol* 2000b, 48:88–391, PMID:10976648
 91. Weisman D, Hakimian E, Ho GJ. Interleukins, Inflammation, and Mechanisms of Alzheimer's Disease. *Vitam Hormon* 2006, 74: 505–530, DOI:10.1016/S0083-6729(06)74020-1
 92. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 2005, 33(3):114–119, PMID:16006818
 93. Murray RE, McGuigan F, Grant SF, Reid DM, Ralston SH. Polymorphisms of the interleukin-6 gene are associated with bone mineral density. *Bone* 1997, 21(1):89–92, PMID:9213013
 94. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993, 43:1467–1472, PMID:8350998
 95. Lombardi V, Garcia MRC. Microglial activation induced by factor(s) contained in sera from Alzheimer-related ApoE genotypes. *J Neurosci Res* 1998, 54:539–553
 96. Lynch J, Tang W, Wang H et al. APOE genotype and an ApoEmimetic peptide modify the systemic and central nervous system inflammatory response. *J Biol Chem* 2003, 278: 48529–48533, DOI:10.1074/jbc.M306923200
 97. Vitek M, Brown C, Colton C. APOE genotype-specific differences in the innate immune response. *Neurobiol Aging* 2009, 30(9):1350–1360, DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.014
 98. Olgiati P, Politis A, Malitas P, Albani D, Dusi S, Polito L et al. APOE epsilon-4 allele and cytokine production in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010, 25(4):338–344, DOI:10.1002/gps.2344

Αλληλογραφία: Ε. Σταμούλη, Γενική Ιατρός, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 74, 115 28 Αθήνα
e-mail: lillyst@hotmail.com

Ανασκόπηση Review article

Θεραπεία με εικονική πραγματικότητα των διαταραχών άγχους

B. Μητρούσια, Ο. Γιωτάκος

Ψυχιατρική Κλινική, 414 ΣΝΕΝ, Αθήνα

Ψυχιατρική 2016, 27:276–286

Κατά την τελευταία δεκαετία έχει πραγματοποιηθεί μια σειρά μελετών με σκοπό να διερευνηθεί εάν η έκθεση στην εικονική πραγματικότητα μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική μορφή θεραπείας για τη θεραπεία των ψυχικών διαταραχών και ειδικότερα των διαταραχών άγχους. Η έκθεση στη φαντασία, που αποτελεί ένα από τα συστατικά της γνωσιακής-συμπεριφορικής ψυχοθεραπείας, δεν μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα σε όλους τους ασθενείς και στις περιπτώσεις αυτές τουλάχιστον η χρήση της εικονικής πραγματικότητας μπορεί να προτιμηθεί ως εναλλακτική ή ενισχυτική ψυχοθεραπευτική τεχνική. Οι περισσότερες μελέτες με χρήση εικονικής πραγματικότητας έχουν επικεντρωθεί στις διαταραχές άγχους, κυρίως στις ειδικές φοβίες, αλλά κάποιες επεκτείνονται και σε άλλες διαταραχές, όπως τις διαταραχές πρόσληψης τροφής, την ουσιοεξάρτηση, τον έλεγχο του πόνου και την παρηγορητική φροντίδα και αποκατάσταση. Κύρια χαρακτηριστικά της θεραπείας με εικονική πραγματικότητα είναι: «η αλληλεπίδραση», η «εμβύθιση» και η «παρουσία». Υψηλά επίπεδα «εμβύθισης» και «παρουσίας» σχετίζονται με αυξημένη ανταπόκριση στη θεραπεία έκθεσης σε εικονικά περιβάλλοντα, καθώς και σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα και παρατεταμένα θεραπευτικά οφέλη. Οι συνήθεις συσκευές που χρησιμοποιούνται ώστε να επιτευχθεί η εμβύθιση του ασθενούς σε εικονικά περιβάλλοντα είναι οι φερόμενες στο κεφάλι (Head-Mounted Displays, HMD), οι οποίες είναι μόνο για ατομική χρήση και το Σύστημα Αυτόματου Εικονικού Περιβάλλοντος (Computer Automatic Virtual Environment, CAVE), το οποίο μπορεί να χρησιμοποιείται από περισσότερους από έναν ασθενή. Τα μειονεκτήματα των θεραπειών με εικονική πραγματικότητα συνοψίζονται στις δυσκολίες που προκύπτουν λόγω των απαιτούμενων ειδικών γνώσεων της τεχνολογίας, στο κόστος των συσκευών και στις παρενέργειες. Είναι απαραίτητη η εκπαίδευση των θεραπευτών ώστε να μπορούν να χειρίζονται το τεχνολογικό υλικό και να το προσαρμόζουν στις ανάγκες της κάθε περίπτωσης. Το κόστος των συσκευών είναι υψηλό, αλλά με τη συνεχή εξέλιξη της τεχνολογίας αυτό μειώνεται συνεχώς. Η εμβύθιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει στους ασθενείς ήπιες και παροδικές παρενέργειες, όπως ναυτία, ζάλη ή πονοκέφαλο. Η μέχρι σήμερα όμως εμπειρία δείχνει ότι η εικονική πραγματικότητα προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα. Η αποφυγή του ασθενούς να εκτεθεί σε πραγματικά φοβογόνα ερεθίσματα αμβλύνεται με τη χρήση της εικονικής πραγματικότητας αφού το άτομο εκτίθεται σε αυτά όσες φορές το επιθυμεί και μάλιστα με την επίβλεψη του θεραπευτή. Η τεχνική πραγματοποιείται στο γραφείο του θεραπευτή, εξασφαλίζοντας έτσι το απόρρητο και την εμπιστευτικότητα. Ο θεραπευτής μπορεί να ελέγχει τα από-

οπτα γεγονότα που θα μπορούσαν να συμβούν κατά την έκθεση του ασθενούς σε πραγματικές καταστάσεις. Κυρίως όμως ο θεραπευτής μπορεί να ελέγχει τον βαθμό της έκθεσης και να τον προσαρμόζει ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η εικονική πραγματικότητα μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε κάποιες συγκεκριμένες ψυχολογικές καταστάσεις. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με διαταραχή στρες μετά από τραυματισμό τείνουν να αποφεύγουν την ανάκληση των τραυματικών γεγονότων. Η έκθεση στην εικονική πραγματικότητα μπορεί να αντιμετωπίσει το πρόβλημα αυτό παρέχοντας στον ασθενή έναν μεγάλο αριθμό ερεθισμάτων που ενεργοποιούν τις αισθήσεις, προκαλώντας έτσι τις απαραίτητες θεραπευτικές ψυχοσωματικές αντιδράσεις, ανεξάρτητα από την προθυμία ή την ικανότητα ανάκλησης του τραύματος με τη φαντασία.

Λέξεις ευρητηρίου: Εικονική πραγματικότητα, έκθεση σε εικονική πραγματικότητα, θεραπεία με εικονική πραγματικότητα, γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία, διαταραχή άγχους, διαταραχή μετατραυματικού στρες, διαταραχή πανικού.

Εισαγωγή

Οι διαταραχές άγχους είναι από τις πλέον συχνές και δαπανηρές ψυχικές διαταραχές. Έρευνες της τελευταίας δεκαετίας δείχνουν ότι το 18% των ενηλίκων Αμερικανών και το 14% των Ευρωπαίων πληρούν τα κριτήρια για κάποιες από τις διαταραχές άγχους.¹ Η γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (ΓΣΨ) αποτελεί μία από τις θεραπείες εκλογής για τις διαταραχές άγχους και βασίζεται σε δύο κεντρικά αξιώματα: (α) το συναίσθημα και η συμπεριφορά επηρεάζονται από τις γνωσίες, δηλαδή τις σκέψεις, τις πεποιθήσεις, και τις ερμηνείες για τον εαυτό μας και τις καταστάσεις και (β) η συμπεριφορά επηρεάζει με τη σειρά της τον τρόπο σκέψης και τα συναισθήματα.^{2,3} Μία από τις βασικές παραμέτρους της θεραπείας αυτής αποτελεί η έκθεση (exposure).⁴ Η θεραπεία έκθεσης αναπτύχθηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του '30 ως τεχνική θεραπείας των φοβιών και των διαταραχών άγχους. Βασίζεται στον μηχανισμό της εξοικείωσης και την αρχή που υποστηρίζει ότι η έκθεση στο φοβογόνο ερέθισμα, αντί της αποφυγής του, βοηθά στην εξοικείωση του ατόμου με το άγχος, γεγονός που οδηγεί στη θεραπεία. Έχουν προταθεί ποικίλες παραλλαγές της έκθεσης, όπως η κατακλυσμαία έκθεση (flooding therapy), η εκρηκτική θεραπεία (implosive therapy), η συστηματική απευαισθητοποίηση (systematic desensitization) και η παρατεταμένη έκθεση (prolonged exposure). Η έκθεση μπορεί να είναι αυτοκαθοδηγούμενη (self guided), κατά την οποία ο ασθενής εκτελεί μόνος του ή να γίνεται με τη βοήθεια του θεραπευτή (therapist aided). Επίσης, μπορεί να γίνεται με πραγματικά αγγονά ερεθίσματα (*in vivo*), με τη φαντασία (*in imago*) ή με την εικονική πραγματικότητα (*in virtuo*).^{5,6}

Η έκθεση στη φαντασία, που αποτελεί ένα από τα συστατικά της γνωσιακής-συμπεριφορικής ψυχοθεραπείας, δεν μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα σε όλους

τους ασθενείς εξαιτίας τόσο της φύσης κάποιων διαταραχών όσο και της ιδιοσυγκρασίας κάποιων ασθενών.^{5,7} Η χρήση εικονικής πραγματικότητας, που εισήχθη την τελευταία δεκαετία ως εναλλακτική ή ενισχυτική ψυχοθεραπευτική τεχνική, επιτρέπει στον θεραπευτή να ελέγχει το είδος και τον βαθμό της έκθεσης, αλλά και να την προσαρμόζει ανάλογα στις ανάγκες του ασθενούς. Οι τεχνικές εικονικής πραγματικότητας δίνουν τη δυνατότητα στον ασθενή να εκτίθεται σε φοβογόνες καταστάσεις στις οποίες σε ένα φυσικό περιβάλλον θα ήταν δύσκολο ή και επικίνδυνο να εκτεθεί, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις τα εικονικά περιβάλλοντα προσφέρουν μειωμένο κόστος έκθεσης, σε σύγκριση με την παραδοσιακή ψυχοθεραπεία.⁸

Τεχνικές εμπύθισης σε εικονικά περιβάλλοντα

Η εικονική πραγματικότητα, όπως ορίζεται από τους Brenda Wiederhold και Mark Wiederhold στο βιβλίο τους "Virtual reality therapy for anxiety disorders: advances in evaluation and treatment", είναι «μια προηγμένη μορφή επικοινωνίας ανθρώπου-υπολογιστή που επιτρέπει στον χρήστη να αλληλεπιδρά και να εμπυθίζεται με φυσικό τρόπο σε ένα περιβάλλον φτιαγμένο από υπολογιστή».⁹ Χαρακτηριστικές έννοιες στον ορισμό της εικονικής πραγματικότητας είναι η «αλληλεπίδραση» (interaction), η «εμπύθιση» (immersion) και η «παρουσία» (presence).

Ο όρος «αλληλεπίδραση» σχετίζεται με το γεγονός ότι ο χρήστης δεν είναι μόνο εξωτερικός παρατηρητής των εικόνων στην οθόνη ενός υπολογιστή αλλά συμμετέχει ενεργά στον τρισδιάστατο κόσμο του υπολογιστή, αφού μπορεί να πλοηγηθεί σε αυτόν, να τον μεταβάλει και να διαχειριστεί τα αντικείμενά του.¹⁰ Ο όρος «εμπύθιση» υποδηλώνει ότι ο χρήστης έχει την αντίληψη ότι εμπεριέχεται, περιβάλλεται και αλλη-

λεπιδρά με ένα περιβάλλον το οποίο παρέχει συνεχή ερεθίσματα και εμπειρίες.¹¹ Ως «παρουσία» ορίζεται η ψυχολογική κατάσταση ή η υποκειμενική αντίληψη κατά την οποία, αν και μέρος ή ολόκληρη η εμπειρία ενός συμμετέχοντα στην εικονική πραγματικότητα παράγεται ή φιλτράρεται μέσω της τεχνολογίας, η αντίληψη του συμμετέχοντα αποτυγχάνει να αναγνωρίσει επακριβώς τον ρόλο της τεχνολογίας, με αποτέλεσμα να αισθάνεται ότι η τεχνολογία δεν μετέχει καθόλου στην εμπειρία που βιώνει.¹⁰ Υψηλά επίπεδα «εμβύθισης» και «παρουσίας» σχετίζονται με αυξημένη ανταπόκριση στη θεραπεία έκθεσης σε εικονικά περιβάλλοντα, καθώς και σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα και παρατεταμένα θεραπευτικά οφέλη.^{12,13}

Οι συνήθεις συσκευές που χρησιμοποιούνται ώστε να επιτευχθεί η εμβύθιση του ασθενούς σε εικονικά περιβάλλοντα είναι οι φερόμενες στο κεφάλι (Head-Mounted Displays, HMD), οι οποίες είναι μόνο για ατομική χρήση και το Σύστημα Αυτόματου Εικονικού Περιβάλλοντος (Computer Automatic Virtual Environment, CAVE), το οποίο μπορεί να χρησιμοποιείται από περισσότερους από έναν ασθενή. Οι HMD εμπεριέχουν 2 μικρές οθόνες και ακουστικά. Στις οθόνες αυτές παράγονται εικόνες μέσω του υπολογιστή που «αιχμαλωτίζουν» την όραση του ατόμου που φορά τη συσκευή, απομονώνοντάς τον από τη φυσική πραγματικότητα. Στις HMD τοποθετούνται ένας αισθητήρας και ένας ανιχνευτής που επιτρέπουν στο άτομο να βλέπει το εικονικό περιβάλλον μετακινούμενο ανάλογα με την πραγματική κίνηση του κεφαλιού του. Οι HMD συνδέονται με τον υπολογιστή που χειρίζεται ο θεραπευτής, ο οποίος μέσω μιας σύνδεσης μπορεί να βλέπει τον ασθενή, να συμπληρώνει τα σκορ άγχους του, να βλέπει τη θέση του στον εικονικό κόσμο και να τον μετακινεί από εκεί όταν κριθεί απαραίτητο. Στο σύστημα CAVE οι ασθενείς εισέρχονται σε ένα δωμάτιο το οποίο περιβάλλεται από στερεοτυπικές εικόνες που παράγονται από τον υπολογιστή στις 4 ή περισσότερες πλευρές του. Οι ασθενείς φορούν τρισδιάστατα γυαλιά και μπορούν να μετακινούνται ελεύθερα σε αυτό, ενώ αισθητήρες κίνησης αναπροσαρμόζουν συνεχώς τη στερεοσκοπική προβολή στην τρέχουσα θέση τους.¹⁴

Διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματισμό

Η διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματισμό (PTSD) χαρακτηρίζεται από ποικιλία συμπτωμάτων και ο συνδυασμός θεραπειών είναι συχνά απαραίτητος. Αγχολυτικά, αντικαταθλιπτικά, υποστηρικτικό κοινω-

νικό δίκτυο και ΓΣΨ, περιλαμβανομένων των τεχνικών έκθεσης, φαίνεται να βοηθούν στην κλινική βελτίωση των ασθενών.^{9,15} Πριν τη δυνατότητα έκθεσης σε εικονικό περιβάλλον η έκθεση στη φαντασία ήταν η θεραπεία εκλογής. Ένα από τα εμπόδια όμως εφαρμογής της έκθεσης με τη φαντασία στην περίπτωση της PTSD είναι η αποφυγή των ασθενών να ανακαλέσουν το τραύμα. Ένας αριθμός ερευνών (πίνακας 1) υποδεικνύει ότι το πρόβλημα αυτό μπορεί να ξεπεραστεί με τη χρήση της εικονικής πραγματικότητας.^{16,17}

Οι Rothbaum et al¹⁸ (1999) ήταν οι πρώτοι που εφαρμόσαν την τεχνική της έκθεσης με τη βοήθεια της εικονικής πραγματικότητας για τη θεραπεία της PTSD. Ένας ασθενής, βετεράνος του Βιετνάμ, εκτέθηκε σε 2 εικονικά περιβάλλοντα, ένα ελικόπτερο Huey που πετούσε πάνω από το Βιετνάμ και ένα ξέφωτο μέσα στη ζούγκλα. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση έδειξε σημαντική βελτίωση η οποία παρέμεινε πέραν των 6 μηνών. Το 2002, σε μία μελέτη περίπτωσης, οι Difide & Hoffman¹⁷ χρησιμοποίησαν την έκθεση στην εικονική πραγματικότητα για τη θεραπεία ενός επιζώντα της τρομοκρατικής ενέργειας στο World Trade Center με PTSD. Ο ασθενής είχε αντιμετωπιστεί στο παρελθόν με έκθεση μέσω φαντασίας, χωρίς ιδιαίτερη βελτίωση. Η θεραπεία με περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας περιελάμβανε 6 ωριαίες συνεδρίες με σταδιακή έκθεση σε εικονικές πτήσεις πάνω από τα κτήρια, σε εικονικές συντριβές αεροπλάνων, σε εικονική κατάρρευση των δίδυμων πύργων κ.λπ. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ο ασθενής παρουσίασε σημαντική μείωση των συμπτωμάτων. Το 2007 οι Beck et al¹⁹ αντιμετώπισαν 6 άτομα με PTSD μετά από τροχαίο ατύχημα, με τη χρήση τεχνικών εικονικής πραγματικότητας. Οι ασθενείς μετά από 10 συνεδρίες σε ανάλογα εικονικά περιβάλλοντα έδειξαν σημαντική μείωση των συμπτωμάτων της PTSD.

Το 2011 οι McLay et al²⁰ εκπόνησαν την πρώτη ελεγχόμενη τυχαίοποιημένη μελέτη που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της σταδιακής έκθεσης στην εικονική πραγματικότητα (2 ωριαίες συνεδρίες που ακολουθούνταν από γνωσιακή αναδόμηση διάρκειας 10 εβδομάδων) σε εν ενεργεία στρατιωτικό προσωπικό με PTSD μετά από μάχη, συγκρίνοντάς την με κλασική φαρμακοθεραπεία συνδυασμένη με ομαδική θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μετά από 10 εβδομάδες οι ασθενείς υπό θεραπεία με έκθεση στην εικονική πραγματικότητα παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 1. Μελέτες για τη θεραπεία της διαταραχής μετατραυματικού στρες (PTSD) με χρήση της εικονικής πραγματικότητας.

Συγγραφείς-Έτος	Είδος μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Τεχνική που εφαρμόστηκε	Αποτελέσματα
Rothbaum et al (1999)	Μελέτη περίπτωσης	1	VRET	45% μείωση των συμπτωμάτων της PTSD-διατήρηση πέραν του 6μήνου
Difide & Hoffman (2002)	Μελέτη περίπτωσης	1	VRET	90% μείωση των συμπτωμάτων της PTSD, 83% μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης
Beck et al (2007)	Μελέτη περιπτώσεων	6	VRET, τεχνικές χαλάρωσης, <i>in vivo</i> έκθεση και <i>in imago</i> έκθεση	Μείωση των συμπτωμάτων της PTSD. Δεν βρέθηκε σημαντική μείωση των συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης
McLay et al (2011)	Ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη	20	Ομάδα A: VRET, γνωσιακή αναδόμηση Ομάδα B: φαρμακοθεραπεία και ομαδική θεραπεία	70% όσων υποβλήθηκαν σε VRET παρουσίασαν >30% βελτίωση των συμπτωμάτων της PTSD έναντι 12,5% της ομάδας B

VRET (Virtual Reality Exposure Therapy): Έκθεση στην εικονική πραγματικότητα, *In vivo* έκθεση: Έκθεση στην πραγματικότητα, *In imago* έκθεση: Έκθεση στη φαντασία

Διαταραχή πανικού

Το 1996 μελετήθηκε για πρώτη φορά από τους North et al²¹ η απευαισθητοποίηση με χρήση της εικονικής πραγματικότητας σε 30 φοιτητές με διαταραχή πανικού με αγοραφοβία, οι οποίοι παρουσίασαν μείωση των συμπτωμάτων. Τέσσερα χρόνια αργότερα οι Jang et al²² (2000) σε μια ανοικτή μη ελεγχόμενη μελέτη (N=7) προσπάθησαν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της χρήσης εικονικών περιβαλλόντων (τούνελ, μποτιλιάρισμα, κ.ά.) σε άτομα με διαταραχή πανικού με αγοραφοβία, αλλά τα ευρήματα απέτυχαν να υποστηρίξουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εικονική πραγματικότητα.

Το 2003 οι Vincelli et al²³ ανέπτυξαν τη Βιωματική-Γνωσιακή Θεραπεία (Experiential-Cognitive Therapy), για άτομα με διαταραχή πανικού με αγοραφοβία. Η τεχνική αυτή ενσωματώνει τη χρήση της εικονικής πραγματικότητας σε μια σύνθετη γνωσιακή συμπεριφορική θεραπευτική στρατηγική. Τα εικονικά περιβάλλοντα περιελάμβαναν ασανσέρ, σουπερ μάρκετ, μετρό και μια μεγάλη ανοιχτή πλατεία. Οι ερευνητές κατένειμαν τυχαία 12 ασθενείς με διαταραχή πανικού με αγοραφοβία σε βιωματική-γνωσιακή θεραπεία με 8 συνεδρίες, σε ΓΣΨ με 12 συνεδρίες, και σε λίστα αναμονής. Η βιωματική-γνωσιακή

θεραπεία αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική με τη ΓΣΨ στη μείωση των κρίσεων πανικού, της κατάθλιψης και του άγχους γενικότερα, ενώ στη βιωματική-γνωσιακή θεραπεία απαιτήθηκαν 33% λιγότερες συνεδρίες, σε σύγκριση με τη ΓΣΨ, ώστε να επιτευχθούν αυτά τα αποτελέσματα. Δύο έτη αργότερα, σε μία ελεγχόμενη μελέτη, οι Young-Hee Choi et al²⁴ συνέκριναν σε δείγμα 40 ατόμων με διαταραχή πανικού τη βραχεία βιωματική-γνωσιακή θεραπεία με 4 συνεδρίες, με το παραδοσιακό γνωσιακό συμπεριφορικό πρόγραμμα ελέγχου πανικών με 12 συνεδρίες. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και στα δύο είδη θεραπειών. Το 2007 οι Botella et al²⁵ κατένειμαν τυχαία 37 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για διαταραχή πανικού με αγοραφοβία κατά DSM-IV σε 3 πειραματικές συνθήκες των 9 συνεδριών: έκθεση στην εικονική πραγματικότητα, έκθεση στην πραγματικότητα και λίστα αναμονής. Βρέθηκε ότι τα άτομα που αντιμετωπίστηκαν με εικονική πραγματικότητα είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου-λίστας αναμονής, και ίδια βελτίωση, σε σύγκριση με την ομάδα που εκτέθηκε στην πραγματικότητα. Τα θεραπευτικά οφέλη διατηρήθηκαν σε follow up 12 μήνες μετά. Τα συνοπτικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Μελέτες για τη θεραπεία της διαταραχής πανικού με χρήση της εικονικής πραγματικότητας.

Συγγραφείς-έτος	Είδος μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Τεχνική που εφαρμόστηκε	Αποτελέσματα
North et al (1996)	Ελεγχόμενη μελέτη	60	Ομάδα Α: VRET Ομάδα Β: καμία θεραπεία	Σημαντική μείωση των συμπτωμάτων της PTSD της ομάδας που έλαβε VRET-Η ομάδα ελέγχου δεν παρουσίασε καμία βελτίωση
Jang et al (2000)	Ανοικτή μη ελεγχόμενη μελέτη	7	VRET	Δεν υποστηρίχθηκε η αποτελεσματικότητα της VR
Vincelli et al (2003)	Ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη	12	Ομάδα Α: ΒΓΘ Ομάδα Β: ΓΣΨ Ομάδα Γ: Λίστα αναμονής	Παρόμοια μείωση των συμπτωμάτων κρίσεων πανικού, άγχους, κατάθλιψης και στις 2 θεραπείες. 33% λιγότερες συνεδρίες στη ΒΓΘ. Υπεροχή και των 2 έναντι της λίστας αναμονής
Young-Hee Choi et al (2005)	Ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη	40	Ομάδα Α: ΒΓΘ Ομάδα Β: ΓΣΨ	Σημαντική μείωση των συμπτωμάτων κρίσεων πανικού και στις 2 θεραπείες
Botella et al (2007)	Ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη	37	Ομάδα Α: VRET Ομάδα Β: <i>In vivo</i> έκθεση Ομάδα Γ: Λίστα αναμονής	Ίδια μείωση των συμπτωμάτων κρίσεων πανικού και στις 2 θεραπείες και υπεροχή τους έναντι της λίστας αναμονής. Διατήρηση των θεραπευτικών κερδών 12 μήνες μετά

VRET (Virtual Reality Exposure Therapy): Έκθεση στην εικονική πραγματικότητα, *In vivo* έκθεση: Έκθεση στην πραγματικότητα, *In imago* έκθεση: Έκθεση στη φαντασία, ΒΓΘ: Βιωματική Γνωσιακή Θεραπεία, ΓΣΨ: Γνωσιακή Συμπεριφορική Θεραπεία

Ειδικές φοβίες

Από τα μέσα του 1990, οπότε η εικονική πραγματικότητα άρχισε να χρησιμοποιείται ως θεραπευτικό μέσο στις διαταραχές άγχους, μέχρι και σήμερα έχει πραγματοποιηθεί μία σειρά δοκιμών και ερευνών που αξιολογούν την αποτελεσματικότητά της.²⁶ Οι περισσότερες έχουν επικεντρωθεί στις διαταραχές άγχους, κυρίως στις ειδικές φοβίες, αλλά κάποιες επεκτείνονται και σε άλλες διαταραχές, όπως τις διαταραχές πρόσληψης τροφής, την ουσιοεξάρτηση, τον έλεγχο του πόνου και την παρηγορητική φροντίδα και αποκατάσταση.^{14,27,28}

Φοβία πτήσης

Η φοβία πτήσης είναι μια από τις πιο συχνές ειδικές φοβίες και μπορεί να οδηγήσει σε ανικανότητα του πάσχοντα να ταξιδέψει με αεροπλάνο ή εάν τελικά καταφέρει να πραγματοποιήσει το ταξίδι, το υπομένει νιώθοντας υψηλού βαθμού άγχος. Αρκετοί από αυτούς που παρά το έντονο άγχος καταφέρνουν να ταξιδέψουν, καταφεύγουν στη χρήση αλκοόλ και αγχολυτικών προκειμένου να αντέξουν τα συμπτώματα.²⁹ Εκτιμάται ότι 10–25% του πληθυσμού πληροί τα κριτήρια του DSM-IV για την εν λόγω διαταραχή.³⁰

Το 2000 οι Rothbaum et al³¹ διεξήγαγαν μια ελεγχόμενη μελέτη με 49 ασθενείς με φοβία πτήσης. Οι 45 από αυτούς ολοκλήρωσαν τη θεραπεία η οποία περιελάμβανε: έκθεση σε εικονικό αεροπλάνο, έκθεση στην πραγματικότητα και λίστα αναμονής. Η θεραπεία χορηγήθηκε σε 8 συνεδρίες των 60–90 λεπτών σε διάστημα 8 εβδομάδων. Μετά από κάθε συνεδρία ακολούθησαν τεχνικές διαχείρισης άγχους. Με τη λήξη της θεραπείας μετρήθηκε η επιθυμία και το άγχος των ασθενών να ταξιδέψουν με πραγματικό αεροπλάνο. Βρέθηκε ότι η έκθεση στην εικονική πραγματικότητα και η έκθεση στην πραγματικότητα υπερέιχαν της λίστας αναμονής, ενώ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο θεραπείες.³² Το 2006 η Rothbaum και η ομάδα της³³ επανέλαβε την έρευνα και βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα.

Η πρώτη ελεγχόμενη μελέτη που συνέκρινε την έκθεση στην εικονική πραγματικότητα έναντι της έκθεσης στη φαντασία πραγματοποιήθηκε το 2001 από τους Wiederhold et al³⁴ σε 30 άτομα με φοβία πτήσης. Η θεραπεία περιελάμβανε: έκθεση με εικονική πραγματικότητα και ανατροφοδότηση (feedback) των σωματικών τους ερεθισμάτων (π.χ. καρδιακό ρυθμό, εφίδρωση, κ.λπ.), έκθεση με εικονική πραγματικότητα χωρίς

ανατροφοδότηση των σωματικών τους ερεθισμάτων και έκθεση με φαντασία. Μετά τη λήξη των θεραπειών μόνο το 20% των ασθενών που εκτέθηκαν στη φαντασία κατάφεραν να ταξιδέψουν με αεροπλάνο χωρίς φαρμακευτική αγωγή, έναντι 80% αυτών που εκτέθηκαν στην εικονική πραγματικότητα χωρίς καταγραφή των ψυχοσωματικών αντιδράσεων και 100% αυτών που εκτέθηκαν στην εικονική πραγματικότητα με καταγραφή των ψυχοσωματικών αντιδράσεων. Το 2003 οι Mühlberger et al³⁵ μελέτησαν 45 ασθενείς με φοβία πτήσης οι οποίοι έλαβαν τυχαία: (α) γνωσιακή θεραπεία και έκθεση στην εικονική πραγματικότητα (προσομοίωση πτήσης) (β) γνωσιακή θεραπεία και έκθεση στην εικονική πραγματικότητα χωρίς το στοιχείο της κίνησης (γ) μόνο γνωσιακή θεραπεία. Η αξιολόγηση έγινε πριν, αμέσως μετά και 6 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας. Η αξιολόγηση στους 6 μήνες έδειξε ύφεση των συμπτωμάτων μόνο στις ομάδες που εκτέθηκαν στο εικονικό περιβάλλον, με ή χωρίς κίνηση, δείχνοντας ότι η κίνηση δεν ενισχύει τα θεραπευτικά αποτελέσματα, σε αντίθεση με τα οπτικά και ακουστικά ερεθίσματα που φαίνεται να αποτελούν δραστικά συστατικά της θεραπείας με έκθεση στην εικονική πραγματικότητα.

Στην έρευνα που πραγματοποίησαν οι Krijn et al³⁶ το 2007 σε 83 άτομα με φοβία πτήσης, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα 3 θεραπειών: της έκθεσης στην εικονική πραγματικότητα, της ΓΣΨ και της βιβλιοθεραπείας. Μετά την ολοκλήρωση της εκάστοτε θεραπείας όλες οι ομάδες έλαβαν για 2 ημέρες ομαδική γνωσιακή θεραπεία (GrCB). Στους 59 που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία βρέθηκε ότι η θεραπεία έκθεσης στην εικονική πραγματικότητα και η ΓΣΨ ήταν περισσότερο αποτελεσματικές σε σύγκριση με τη βιβλιοθεραπεία. Όμως, η ομάδα της ΓΣΨ αφού έλαβε και GrCB έδειξε τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Τα συνοπτικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Κοινωνική φοβία

Οι North et al³⁷ το 1998 χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά την εικονική πραγματικότητα για τη θεραπεία της κοινωνικής φοβίας. Η θεραπεία αφορούσε σε 8 άτομα με κοινωνική φοβία και αποτελείτο από ατομική έκθεση σε εικονικό περιβάλλον με ομιλία μπροστά σε κοινό, διάρκειας 6 εβδομάδων, καθώς και 8 άτομα, ως ομάδα σύγκρισης, με έκθεση σε ουδέτερο εικονικό περιβάλλον. Τα ευρήματα έδειξαν σημαντική βελτίωση μόνο σε όσους ολοκλήρωσαν την έκθεση στο εικονικό περιβάλλον δημόσιας ομιλίας. Το 1999 οι Pertaub et al³⁸ σε μια πιλοτική μελέτη ζήτησαν από 10 συμμε-

τέχοντες να μιλήσουν μπροστά σε εικονικό ακροατήριο συναισθηματικά ουδέτερο, καθώς και σε εικονικό ακροατήριο με έκδηλα θετικά ή έκδηλα εχθρικά συναισθήματα. Σκοπός της έρευνας ήταν να διαπιστωθεί ποιο εικονικό ακροατήριο μπορούσε να εκλύσει τα συμπτώματα της κοινωνικής φοβίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αγχώδεις αντιδράσεις των συμμετεχόντων εκλύονταν πρωτίστως από το εχθρικό εικονικό ακροατήριο. Οι ίδιοι ερευνητές^{39,40} το 2001 και το 2002 σε 2 μελέτες με follow up επιβεβαίωσαν τα παραπάνω αποτελέσματα. Το 2002 η τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Harris et al⁴¹ κατά την οποία 8 άτομα με φοβία δημόσιας ομιλίας εκτέθηκαν στην εικονική πραγματικότητα (4 ατομικές συνεδρίες έκθεσης διάρκειας 15 min) και 6 μπήκαν σε λίστα αναμονής, έδειξε την αποτελεσματικότητα της έκθεσης στην εικονική πραγματικότητα. Οι Roy et al⁴² το 2003 και οι Klingner et al⁴³ το 2004 δημοσίευσαν αναφορές σχετικά με ένα θεραπευτικό πρωτόκολλο που εμπειρείχε τεχνικές με χρήση της εικονικής πραγματικότητας για τη θεραπεία της γενικευμένης κοινωνικής φοβίας. Τα εικονικά περιβάλλοντα στο συγκεκριμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο αναπαρήγαγαν 4 βασικούς τομείς των ασθενών με κοινωνική φοβία: την απόδοση, την οικειότητα, τον έλεγχο και την επιβεβαιωτική συμπεριφορά. Λίγο αργότερα οι ίδιοι συγγραφείς⁴⁴ σε μια ελεγχόμενη μη τυχαίοποιημένη μελέτη, χρησιμοποιώντας το παραπάνω θεραπευτικό πρωτόκολλο, βρήκαν ότι η έκθεση στην εικονική πραγματικότητα είχε ίδια αποτελεσματικότητα με τη ΓΣΨ. Τα συνοπτικά αποτελέσματα των σχετικών παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Κλειστοφοβία

Το 1998 οι Botella et al⁴⁵ χρησιμοποίησαν ως μόνο θεραπευτικό μέσο την έκθεση στην εικονική πραγματικότητα με 8 συνεδρίες σε μία ασθενή που πληρούσε τα κριτήρια για κλειστοφοβία. Η εκτίμηση έδειξε μείωση της συμπτωματολογίας η οποία διατηρήθηκε και έναν μήνα μετά. Έναν χρόνο αργότερα, οι ίδιοι ερευνητές⁴⁶ διερεύνησαν και πάλι την αποτελεσματικότητα της έκθεσης στην εικονική πραγματικότητα σε ασθενή που έπασχε από κλειστοφοβία, φοβία καταιγίδων και διαταραχή πανικού με αγοραφοβία. Η θεραπεία περιελάμβανε 8 ατομικές συνεδρίες με έκθεση σε εικονικό περιβάλλον σχεδιασμένο ειδικά για τη θεραπεία της κλειστοφοβίας. Οι μετρήσεις πριν, μετά τη λήξη της θεραπείας, καθώς και τρεις μήνες μετά έδειξαν σημαντική κλινική βελτίωση της κλειστοφοβίας. Επιπλέον, υπήρξε γενική βελτίωση της αγοραφοβίας

Πίνακας 3. Μελέτες για τη θεραπεία της φοβίας πτήσης με χρήση της εικονικής πραγματικότητας.

Συγγραφείς-έτος	Είδος μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Τεχνική που εφαρμόστηκε	Αποτελέσματα
Rothbaum et al (2000)	Ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη	45	Ομάδα Α: VRET Ομάδα Β: ΓΣΨ Ομάδα Γ: Λίστα αναμονής	VRET και ΓΣΨ υπερέιχαν της λίστας αναμονής. Μεταξύ τους δεν υπήρχε σημαντική διαφορά. Τα θεραπευτικά κέρδη διατηρήθηκαν 6 μήνες μετά
Rothbaum et al (2006) (επανάληψη της παραπάνω μελέτης)	Ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη	83	Ομάδα Α: VRET Ομάδα Β: ΓΣΨ Ομάδα Γ: Λίστα αναμονής	75 ολοκλήρωσαν τη θεραπεία. Επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων της προηγούμενης μελέτης. Τα θεραπευτικά οφέλη διατηρήθηκαν 6 και 12 μήνες μετά
Wiederhold et al (2001)	Ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη	30	Ομάδα Α: VRET με ανατροφοδότηση των σωματικών ερεθισμάτων Ομάδα Β: VRET χωρίς ανατροφοδότηση των σωματικών ερεθισμάτων Ομάδα Γ: <i>In imago</i> έκθεση	VRET με ανατροφοδότηση: 100% αποτελεσματικότητα VRET χωρίς ανατροφοδότηση: 80% αποτελεσματικότητα Και οι 2 υπερέιχαν της <i>In imago</i> έκθεσης (20% αποτελεσματικότητα)
Mühlbeger et al (2003)	Ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη	45	Ομάδα Α: ΓΘ με VRET (προσομοίωση πτήσης) Ομάδα Β: ΓΘ με VRET χωρίς κίνηση Ομάδα Γ: ΓΘ	Μείωση των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε μόνο στη VRET με ή χωρίς κίνηση. Τα θεραπευτικά οφέλη διατηρήθηκαν 6 μήνες μετά
Krijn et al (2007)	Ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη	83	Ομάδα Α: VR Έκθεση, Ομάδα Β: ΓΣΨ Ομάδα Γ: Βιβλιοθεραπεία χωρίς επικοινωνία με τον θεραπευτή Όλες οι ομάδες: Μετά τη θεραπεία έλαβαν επιπλέον 2 ημέρες CrCB	59 ολοκλήρωσαν τη θεραπεία. Η VRET και ΓΣΨ υπερέιχαν της βιβλιοθεραπείας Η ΓΣΨ μετά τη CrCB έδειξε τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα

VRET (Virtual Reality Exposure Therapy): Έκθεση στην εικονική πραγματικότητα, *In imago* έκθεση: Έκθεση στη φαντασία, ΓΘ: Γνωσιακή Θεραπεία, ΓΣΨ: Γνωσιακή Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία, CrCB: Ομαδική Γνωσιακή Θεραπεία

και της φοβίας καταιγίδων, αν και δεν είχαν υποβληθεί σε ειδική θεραπεία. Το 2000 οι ίδιοι ερευνητές⁴⁷ χορήγησαν θεραπεία με έκθεση στην εικονική πραγματικότητα 8 συνεδριών σε 4 άτομα που έπασχαν από κλειστοφοβία. Κλινικά εργαλεία αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν πριν, μετά τη θεραπεία και τρεις μήνες μετά, έδειξαν σημαντική μείωση του φόβου και της αποφυγής. Τα συνοπτικά αποτελέσματα των σχετικών ερευνών παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Συμπεράσματα

Τα ευρήματα από τις μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εικονική πραγματικότητα που έχουν πραγματοποιηθεί στη διάρκεια

των τελευταίων 10 περίπου ετών είναι ελπιδοφόρα, αν και οι περισσότερες παρουσιάζουν μεθοδολογικές αδυναμίες, όπως μικρό δείγμα ασθενών και έλλειψη ομάδας ελέγχου.⁷ Τα μειονεκτήματα των θεραπειών με εικονική πραγματικότητα συνοψίζονται στις δυσκολίες που προκύπτουν λόγω των απαιτούμενων ειδικών γνώσεων της τεχνολογίας, στο κόστος των συσκευών και στις ενδεχόμενες παρενέργειες.⁴⁸ Απαιτείται εκπαίδευση των θεραπευτών ώστε να μπορούν να χειρίζονται το hardware και το software, αλλά και να το προσαρμόζουν, εφόσον το επιθυμούν, στις ανάγκες της κάθε περίπτωσης του ασθενούς. Το κόστος των συσκευών είναι υψηλό αλλά με την εξέλιξη της τεχνολογίας αυτό μειώνεται συνεχώς. Τέλος, η «εμβύθιση» κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί

Πίνακας 4. Μελέτες για τη θεραπεία της κοινωνικής φοβίας με χρήση της εικονικής πραγματικότητας.

Συγγραφείς-έτος	Είδος μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Τεχνική που εφαρμόστηκε	Αποτελέσματα
North et al (1998)	Ελεγχόμενη μελέτη	16	Ομάδα Α: VRET δημόσια ομιλία Ομάδα Β: VRET ομιλία σε ουδέτερο ακροατήριο	14 άτομα ολοκλήρωσαν τη θεραπεία. Σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων παρουσιάσε μόνο η ομάδα Α
Pertaub et al (1999)	Πιλοτική μελέτη	10	Ομάδα Α: VRET σε ουδέτερο συναισθηματικά ακροατήριο Ομάδα Β: VRET σε εχθρικό/φιλικό ακροατήριο	Οι αγχώδεις αντιδράσεις εκλύθηκαν πρωτίστως από το εχθρικό ακροατήριο
Pertaub et al (2001)	Ελεγχόμενη μελέτη με Follow up	40	Ομάδα Α: VRET σε στατικό ακροατήριο Ομάδα Β: VRET σε εχθρικό Ομάδα Γ: VRET σε φιλικό ακροατήριο	Επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα της πιλοτικής μελέτης
Pertaub et al (2002)	Ελεγχόμενη μελέτη με Follow up	40	Ομάδα Α: VRET σε ουδέτερο συναισθηματικά ακροατήριο Ομάδα Β: VRET σε εχθρικό ακροατήριο Ομάδα Γ: VRET σε φιλικό ακροατήριο	Επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα της πιλοτικής μελέτης. Βρέθηκε μεγαλύτερος βαθμός εμπύθισης στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες
Harris et al (2002)	Ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη	14	Ομάδα Α: VRET Ομάδα Β: Λίστα αναμονής	Υπεροχή της VRET έναντι της λίστας αναμονής
Roy et al (2003)	Κλινική δοκιμή (within groups design)	10	VRET σε 4 καταστάσεις: απόδοσης, ελέγχου, οικειότητας και αυτοπεποίθησης	Βελτίωση των συμπτωμάτων
Klinger et al (2004)	Κλινική δοκιμή	10	VRET σε 4 καταστάσεις: απόδοσης, ελέγχου, οικειότητας και αυτοπεποίθησης	Βελτίωση των συμπτωμάτων
Klinger et al (2004)	Ελεγχόμενη μελέτη	36	Ομάδα Α: VRET Ομάδα Β: ΓΣΨ	Σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και στις 2 θεραπείες

VRET (Virtual Reality Exposure Therapy): Έκθεση στην εικονική πραγματικότητα, ΓΣΨ: Γνωσιακή Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία

να προκαλέσει στους ασθενείς παρενέργειες, όπως ναυτία, ζάλη ή πονοκέφαλο, οι οποίες όμως είναι γενικά ήπιες και παροδικές.⁴⁹

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη φαντασία με τον παραδοσιακό τρόπο μπορεί να είναι δύσκολα εφαρμόσιμη σε κάποιες καταστάσεις.⁴⁸ Η έκθεση με τη φαντασία δύσκολα μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματισμό, αφού βασικό χαρακτηριστικό της διαταραχής αυτής είναι η αποφυγή της ανάκλησης του τραύματος.⁵⁰ Η έκθεση σε εικονικά περιβάλλοντα μπορεί να αντιμετωπίσει το πρόβλημα αυτό, παρέχοντας μάλιστα στους ασθενείς ποικίλα ερεθίσματα που εμπλέκουν ακουστικές, οπτικές, απτικές και οσφρητικές αισθήσεις, προκαλώντας

έτσι την αγχώδη αντίδραση που απαιτείται για τη θεραπεία των ασθενών.⁴⁸

Η μέχρι τώρα εμπειρία δείχνει ότι οι ψυχοθεραπευτικές τεχνικές που συνδυάζουν την εικονική πραγματικότητα προσφέρουν μια σειρά με πλεονεκτήματα. Η αποφυγή του ασθενούς να εκτεθεί σε πραγματικά φοβογόνα ερεθίσματα αμβλύνεται με τη χρήση της εικονικής πραγματικότητας, αφού το άτομο εκτίθεται σε αυτά όσες φορές επιθυμεί και πάντα με την επίβλεψη του θεραπευτή. Η χρήση εικονικής πραγματικότητας επιτρέπει στον θεραπευτή να ελέγχει τα απρόοπτα γεγονότα που θα μπορούσαν να συμβούν κατά την έκθεση του ασθενούς σε πραγματικές καταστάσεις. Κυρίως όμως επιτρέπει στον θερα-

Πίνακας 5. Μελέτες για τη θεραπεία της κλειστοφοβίας με χρήση της εικονικής πραγματικότητας.

Συγγραφείς-έτος	Είδος μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Τεχνική που εφαρμόστηκε	Αποτελέσματα
Botella et al (1998)	Μελέτη περίπτωσης	1	VRET	Μείωση των συμπτωμάτων-Διατήρηση θεραπευτικών κερδών 1 μήνα μετά
Botella et al (1999)	Μελέτη περίπτωσης	1	VRET	Σημαντική μείωση των συμπτωμάτων της κλειστοφοβίας. Μείωση των συμπτωμάτων αγοραφοβίας και φοβίας καταιγίδας χωρίς ειδική θεραπεία για τις συγκεκριμένες φοβίες. Διατήρηση θεραπευτικών κερδών 3 μήνες μετά
Botella et al (2000)	Ελεγχόμενη μελέτη	4	VRET	Σημαντική μείωση των συμπτωμάτων του φόβου και της αποφυγής. Διατήρηση θεραπευτικών κερδών 3 μήνες μετά

VRET (Virtual Reality Exposure Therapy): Έκθεση στην εικονική πραγματικότητα

πευτή να ελέγχει τον βαθμό της έκθεσης και να τον προσαρμόζει ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Επιπλέον, δίνει τη δυνατότητα στον ασθενή να εκτεθεί σε φοβογόνες καταστάσεις στις οποίες σε ένα φυσικό περιβάλλον θα ήταν δύσκολο ή και επικίνδυνο να εκτεθεί. Η εικονική πραγματικότητα επίσης μειώνει το κόστος που συνδέεται με την παραδοσιακή

θεραπεία, π.χ. κόστος οδήγησης ή πτήσης. Μπορεί να πραγματοποιείται στο γραφείο του θεραπευτή, εξασφαλίζοντας το απόρρητο και την εμπιστευτικότητα.⁴⁸ Σε σχετική έρευνα εξάλλου, βρέθηκε ότι οι ασθενείς φαίνεται να προτιμούν τη θεραπεία με έκθεση σε εικονικό περιβάλλον από την έκθεση στην πραγματικότητα.⁵¹

Virtual reality therapy in anxiety disorders

V. Mitrousia, O. Giotakos

Psychiatric Clinic, 414 SNEN, Athens

Psychiatriki 2016, 27:276–286

During the last decade a number of studies have been conducted in order to examine if virtual reality exposure therapy can be an alternative form of therapy for the treatment of mental disorders and particularly for the treatment of anxiety disorders. Imaginal exposure therapy, which is one of the components of Cognitive Behavioral Therapy, cannot be easily applied to all patients and in cases like those virtual reality can be used as an alternative or a supportive psychotherapeutic technique. Most studies using virtual reality have focused on anxiety disorders, mainly in specific phobias, but some extend to other disorders such as eating disorders, drug dependence, pain control and palliative care and rehabilitation. Main characteristics of virtual reality therapy are: "interaction", "immersion", and "presence". High levels of "immersion" and "presence" are associated with increased response to exposure therapy in virtual environments, as well as better therapeutic outcomes and sustained therapeutic gains. Typical devices that are used in order patient's immersion to be achieved are the Head-Mounted Displays (HMD), which are only for individual use, and the computer automatic virtual environment (CAVE), which is a multiuser. Virtual reality therapy's disadvantages lie in the difficulties that arise due to the demanded specialized technology skills, devices' cost and side effects. Therapists' training is necessary in order for them to be able to manipulate the software and the hardware and to adjust it to each case's needs. Devices' cost is high but as technology continuously improves it constantly decreases. Immersion during virtual reality

therapy can induce mild and temporary side effects such as nausea, dizziness or headache. Until today, however, experience shows that virtual reality offers several advantages. Patient's avoidance to be exposed in phobic stimuli is reduced via the use of virtual reality since the patient is exposed to them as many times as he wishes and under the supervision of the therapist. The technique takes place in the therapist's office which ensures confidentiality and privacy. The therapist is able to control unpredicted events that can occur during patient's exposure in real environments. Mainly the therapist can control the intensity of exposure and adapt it to the patient's needs. Virtual reality can be proven particularly useful in some specific psychological states. For instance, patients with post-traumatic stress disorder (PTSD) who prone to avoid the reminders of the traumatic events. Exposure in virtual reality can solve this problem providing to the patient a large number of stimuli that activate the senses causing the necessary physiological and psychological anxiety reactions, regardless of his willingness or ability to recall in his imagination the traumatic event.

Key words: Virtual reality, virtual reality exposure, virtual reality therapy, cognitive-behavioral therapy, anxiety disorders, post-traumatic stress disorder, panic disorder.

Βιβλιογραφία

- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62(6): 617–627, DOI:10.1001/archpsyc.62.6.617
- Wright JH, Basco MR, Thase ME. *Learning cognitive-behavior therapy. An illustrated guide*. Edited by Gabbard GO, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, 2006, p.1 ISBN-13: 978-1585621538, ISBN-10:1585621536
- Westbrook D, Kennerly H, Kirk J. *Εισαγωγή στη γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία. Τεχνικές και εφαρμογές*, σελ. 4. Εκδόσεις Ελληνικά Γράμματα, ΑΕ. ISBN 978-960-546-068-6
- Livanou, M. Psychological treatments for PTSD: an overview. *Intern Rev Psychiatry* 2001, 13:181–188, doi.org/10.1080/09540260120074046
- McLay NR, Wood PD, Webb-Murphy AJ, Spira LJ, Wiederhold DM, Pyne MJ et al. A randomized controlled trial of virtual reality-graded exposure therapy for post-traumatic stress disorder in active duty service members with combat-related post-traumatic stress disorder. *Cyberpsychol Behav Soc Network* 2011, 14(4):223–229 doi:10.1089/cyber.2011.0003
- Rogers S, Silver SM. Is EMDR an exposure therapy? A review of trauma protocols. *J Clin Psychol* 2002, 58:43–59, DOI:10.1002/jclp.1128
- Pull BC. Current status of virtual reality exposure therapy in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2005, 18:6–7
- Weiderhold BK. Facing your fears: virtually. *Cyb Ther Rehabil* (2008), 1:12–16
- Riva G. Virtual reality in health care: an introduction. *Cyb Ther Rehabil* (2008), 1:6–10
- Lombard M, Snyder-Duch J. Interactive advertising and presence: a framework. *J Interact Advertis* 2001, 1(2):56–65, doi.org/10.1080/15252019.2001.10722051
- Witmer B, Singer M. Measuring presence in virtual environments: a presence questionnaire. *Presence: Teleoperat Virt Environm* 1998, 7(3):225–240, doi:10.1162/105474698565686
- Weiderhold BK, Weiderhold DM. Lessons learned from 600 virtual reality sessions. *Cyberpsychol Behav* 2000, 3:393–400
- Weiderhold BK, Weiderhold DM. Three-year follow-up for virtual reality exposure for fear of driving following a motor vehicle accident. *Cyberpsychol Behav* 2003, 6:441–445
- Krijn K, Emmelkamp PMG, Olafsson RP, Biemond R. Virtual reality exposure therapy of anxiety disorders: a review. *Clin Psychol Rev* 2004, 24:260–262, DOI:10.1016/j.cpr.2004.04.001
- Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ (eds) *Oxford Textbook of Medicine*. UK, Oxford University Press, 2003, doi:10.1093/med/9780199204854.001.1
- Weiderhold BK, Weiderhold DM. Virtual reality for posttraumatic stress disorder and stress inoculation training. *J Cyb Ther Rehabil* 2008, 1(1):23–35
- Difede J, Hoffman GH. Virtual reality exposure therapy for world trade center post-traumatic stress disorder: a case report. *Cyberpsychol Behav* 2002, 5(6):529–535, DOI:10.1089/109493102321018169
- Rothbaum BO, Hodges L, Alarcon K, Ready D, Shahar1 F, Graap K et al. Virtual reality exposure therapy for PTSD Vietnam veterans: a case study. *J Trauma Stress* 1999, 12:263–227, DOI:10.1023/A:1024772308758
- Beck JG, Palyo AS, Winer HE, Schwagler EB, Ang EJ. Virtual reality exposure therapy for PTSD symptoms after a road accident: an uncontrolled case series. *Behav Ther* 2007, 38(1): 39–48, doi:0005-7894/06/039-048/\$1.00/0
- McLay RN, Wood DP, Webb-Murphy JA, Spira JL, Wiederhold DM, Pyne JM et al. A randomized, controlled trial of virtual reality-graded exposure therapy for post-traumatic stress disorder in active duty service member with combat-related post-traumatic stress disorder. *Cyberpsychol Behav Soc Network* 2011, 14(4):223–229, DOI:10.1089/cyber.2011.0003
- North MM, North SM, Coble JR. Effectiveness of virtual reality environment desensitization in the treatment of agoraphobia. *Presence Teleoper Virtual Environment* 1996, 5:346–352
- Jang DP, Ku JH, Shin MB, Young HC, Kim IS. Objective validation of the effectiveness of virtual reality psychotherapy. *Cyberpsychol Behav* 2000, 3:369–374
- Vincelli F, Anolli L, Bouchard S, Wiederhold BK, Zurloni V, Riva G. Experiential cognitive therapy in the treatment of panic

- disorders with agoraphobia: a controlled study. *Cyberpsychol Behav* 2003, 6(3):3210328, doi:10.1089/109493103322011632
24. Choi YH, Vincelli F, Riva G, Wiederhold BK, Lee JH, Park KH. Effects of group experiential cognitive therapy for the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Cyberpsychol Behav* 2005, 8(4):387–393, DOI:10.1089/cpb.2005.8.387
 25. Botella C, Garcva-Palacios A, Villa H, Bapos RM, Quero S, Alcapiz M, Riva G. Virtual reality exposure in the treatment of panic disorder and agoraphobia: a controlled study. *Clin Psychol Psychother* 2007, 14(3):164–175, DOI:10.1002/cpp.524
 26. Gorini A, Riva G. Virtual reality in anxiety disorders: the past and the future. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2008, 8(2):215–233, DOI:10.1586/14737175.8.2.215
 27. Giotakos O, Tsiroggianni K, Tarnanas I. A virtual reality exposure therapy (VRET) scenario for the reduction of fear of falling and balance rehabilitation training of adults with hip fracture history. *Virtual Rehabil* 2007, 155–158
 28. Tarnanas I, Wasserstrom J, Giotakos O. Using virtual reality emotional human agents as a relative - scored personality measure. *J Cyberther Rehabil* 2009, 2(1):155–158
 29. Roberts R. Passenger fear of flying: behavioral treatment with extensive *in-vivo* exposure and group support. *Aviat Spac Environment Med* 1989, 60:342–348, PMID:2565108
 30. Rothbaum BO, Hodges L, Smith S, Hwan LJ, Larry P. A controlled study of virtual reality exposure therapy for the fear of flying. *J Consult Clin Psychol* 2000, 68(6):1020–1026, PMID:11142535
 31. Rothbaum BO, Hodges L, Smith S, Lee JH, Price L. A controlled study of virtual reality exposure therapy for the fear of flying. *J Consult Clin Psychol* 2000, 68(6):1020–1026, PMID:11142535
 32. Rothbaum BO, Hodges L, Anderson PL, Price L, Smith S. Twelve-month follow up of virtual reality and standard exposure therapies for the fear of flying. *Of J Consult Clin Psychol* 2002, 70(2):428–432, PMID:11952201
 33. Rothbaum BO, Anderson PL, Zimand E, Hodges L, Lang D, Wilson J. Virtual reality exposure therapy and standard (*in vivo*) exposure therapy in the treatment of fear of flying. *Behav Ther* 2006, 37(1):80–90, DOI:10.1016/j.beth.2005.04.004
 34. Wiederhold BK, Gevirtz R, Spira JL. *Virtual reality exposure therapy vs imagery desensitization therapy in the treatment of flying phobia*. Towards CyberPsychology: Mind, Cognition and Society, 2001:253–272
 35. Mólhberger A, Wiederman G, Pauli P. Efficacy of one-session virtual reality exposure treatment of fear of flying. *Psychother Research* 2003, 13(3):323–336, DOI:10.1093/ptr/kpg030
 36. Krijn M, Emmelkamp PMG, O'lafsson R, Bouwman M, van Gerwen LJ, Spinhoven P et al. Fear of flying treatment methods: exposure vs cognitive behavioral therapy. *Aviat Spac Environment Med* 2007, 78(2):121–128
 37. North MM, North SM, Coble JR. Virtual reality therapy: an effective treatment for the fear of public speaking. *Intern J Virtual Ther* 1998, 3:2–8
 38. Pertaub DP, Slater M, Barker C. Public speaking in virtual reality: facing an audience of avatars. *IEEE Comp Graph Applic* 1999, 19(2):6–9
 39. Pertaub DP, Slater M, Barker C. An experiment on fear of public speaking in virtual reality. *Stud Hlth Technol Informat* 2001, 81:372–378, DOI:10.1371/journal.pone.0092804
 40. Pertaub DP, Slater M, Barker C. An experiment on public speaking anxiety in response to three different types of virtual audience. *Presence: Teleoperat Virt Environm* 2002, 11:68–78
 41. Harris SR, Kemmerling RL, North MM. Brief virtual reality therapy for public speaking anxiety. *Cyberpsychol Behav* 2002, 5:543–550, DOI:10.1089/109493102321018187
 42. Roy S, Klinger E, Légeron P, Lauer F, Chemin I, Nugues P. Definition of a VR-based protocol to treat social phobia. *Cyberpsychol Behav* 2003, 6:411–420
 43. Klinger E, Légeron P, Roy S, Chemin I, Lauer F, Nugues P. Virtual reality exposure in the treatment of social phobia. *Stud Hlth Technol Inform* 2004, 99:91–119, PMID:15295148
 44. Klinger E, Légeron P, Roy S, Chemin I, Lauer F, Nugues P. Virtual reality exposure in the treatment of social phobia. In: *Cybertherapy: internet and virtual reality as assessment and rehabilitation tools for clinical psychology and neuroscience*, pp. 91–119. Edited by Riva G, Botella C, Lgeron P, Optale G. Amsterdam, Ios Press, 2004
 45. Botella C, Bapos RM, Perpica C, Villa H, Alnapiz M, Rey A. Virtual reality treatment of claustrophobia: a case report. *Behav Research Ther* 1998, 36(2):239–246, PMID:9613029
 46. Botella C, Villa H, Baños RM, Perpiña C, Garcia-Palacios A. The treatment of claustrophobia in virtual reality: changes in other phobic behaviors not specifically treated. *Cyberpsychol Behav* 1999, 2(2):135–141, DOI:10.1089/cpb.1999.2.135
 47. Botella C, Baños RM, Villa H, Perpiña C, Garcia-Palacios A. Virtual reality in the treatment of claustrophobic fear: a controlled, multiple-baseline design. *Behav Ther* 2000, 31(3):583–595, doi:005-7894/00/0583-059551.0
 48. Ctte S, Boucharde S. Virtual Reality exposure for phobias: a critical review. *J Cyberther Rehabil* 2008, 1(1):75–91
 49. Lawson BD, Graeber DA, Mead AM, Much ER. Signs and symptoms of human syndromes associated with synthetic experiences. In: *handbook of virtual environments: design, implementation and applications*. Edited by Stanney KM, Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc, 2002:589–618
 50. Rizzo AA, Difede J, Rothbaum BO, Johnston S, McLay RN, Reger G et al. VR PTSD exposure therapy results with active duty OIF/OEF combatants. *Med Meet Virtual Real* 2009, 17:277–282, PMID:19377167
 51. Garcia-Palacios A, Hoffman HG, See SK, Tsai A, Botella C. Redefining therapeutic success with the virtual reality exposure therapy. *CyberPsychol Behav* 2001, 4(3):341–348

Corresponding author: Ο. Γιωτάκος, 414 Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Εριφύλης 2, 116 34 Αθήνα
 Τηλ: 210-72 90 496, 694 546 4619
 e-mail: info@obrela.gr, www.obrela.gr

Γενικό άρθρο General article

Αξιοποίηση της τεχνολογίας στο πλαίσιο της λειτουργίας της Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας

Ν. Γαρόνη,¹ Δ. Σαραντίδης,¹ Κ. Κατσαδώρος^{1,2}

¹ΚΛΙΜΑΚΑ-Φορέας Ανάπτυξης Ανθρώπινου & Κοινωνικού Κεφαλαίου,

²Κλάδος Τηλεψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Αθήνα

Ψυχιατρική 2016, 27:287–295

Η πρώτη τεκμηριωμένη χρήση της τηλεψυχιατρικής για την παροχή υπηρεσιών ψυχικής υγείας από απόσταση εμφανίστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1950. Το 1990, με την πρόοδο που σημειώθηκε στις τεχνολογίες τηλεπικοινωνιών, παρατηρείται σημαντική επέκταση στις υπηρεσίες τηλεψυχιατρικής. Οι υπηρεσίες αυτές μπορεί να αφορούν σε τεχνολογίες αποθήκευσης και προώθησης, διαδραστικές τεχνολογίες και τεχνολογίες παρακολούθησης από απόσταση και εφαρμόζονται για να συνεισφέρουν στην άρση των περιορισμών που τίθενται κατά την παροχή υπηρεσιών ψυχικής υγείας. Οι περιορισμοί μπορεί να υφίστανται λόγω γεωγραφικής απομόνωσης, απουσίας εξειδικευμένων υπηρεσιών, υψηλού κόστους μετακίνησης ασθενών, κ.ά. Η θετική σχέση κόστους-οφέλους, η αξιοπιστία των διαγνώσεων και η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων μέσω τηλεψυχιατρικής έχουν τεκμηριωθεί ερευνητικά σε ένα ευρύ φάσμα πλαισίων όπως φυλακές, απομακρυσμένες περιοχές, γενικά και ψυχιατρικά νοσοκομεία. Η Κινητή Μονάδα Ψυχικής Υγείας Νότιο-Ανατολικών (ΝΑ) Κυκλάδων της ΚΛΙΜΑΚΑ από το 2003 χρησιμοποιεί την τηλεδιάσκεψη προκειμένου να παρέχει υπηρεσίες ψυχικής υγείας σε δεκατρία νησιά των Κυκλάδων. Η εν λόγω περιοχή παρουσιάζει αρκετά από τα χαρακτηριστικά των απομακρυσμένων περιοχών όπως η οικιστική διασπορά, η απουσία υπηρεσιών ψυχικής υγείας και η συχνή αδυναμία πρόσβασης σε υπηρεσίες των αστικών κέντρων. Η τηλεψυχιατρική εντάχθηκε στη λειτουργία της Κινητής Μονάδας σε συνδυασμό με τη φυσική παρουσία επαγγελματιών προκειμένου να αποτελέσει αρωγό στην εκτίμηση ασθενών, στις θεραπευτικές παρεμβάσεις, στη συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής, στην παρέμβαση στην κρίση, στην ψυχοεκπαίδευση ασθενών και των οικογενειών τους και στην υλοποίηση εκπαιδευτικών και διοικητικών δραστηριοτήτων. Η αξιοποίηση της τεχνολογίας σε συνδυασμό με την ανάπτυξη των ανθρωπίνων πόρων κατέστησαν εφικτές τη συνέχεια στη φροντίδα, την παρέμβαση στην κρίση, την αποφυγή της μετακίνησης ασθενών προκειμένου να λάβουν γνώματευση για ακούσια νοσηλεία καθώς και την αποφυγή της ακούσιας νοσηλείας για ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων. Επιπρόσθετα, βελτίωσαν τη συνεργασία και τον συντονισμό της διεπιστημονικής ομάδας με τις τοπικές αρχές και υπηρεσίες. Κατά τη χρήση της τηλεψυχιατρικής, για την ορθή συνεργασία επαγγελματιών που εδρεύουν σε διαφορετικά μέρη, είναι απαραίτητη η άμεση και ταυτόχρονη πρό-

σβαση σε δεδομένα που αφορούν στον ασθενή. Η ανάγκη αυτή εξυπηρετείται από τον ηλεκτρονικό ιατρικό φάκελο ο οποίος διευκολύνει την πρόσβαση στα αρχεία των ασθενών, βελτιώνει τη ποιότητα της φροντίδας, μειώνει τη πιθανότητα λήψης λάθους αποφάσεων και συμβάλλει στην προώθηση της έρευνας και της αξιολόγησης των παρεχόμενων υπηρεσιών. Ο ηλεκτρονικός ιατρικός φάκελος της ΚΛΙΜΑΚΑ αριθμεί σήμερα περισσότερα από 10.000 περιστατικά εκ των οποίων τα 4544 αφορούν σε άτομα που εξυπηρετήθηκαν από την Κινητή Μονάδα Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων κατά έτη 2003 έως 2010. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται οι βασικές λειτουργίες και παράμετροι του ηλεκτρονικού φακέλου, εξετάζεται ο τρόπος κάλυψης της ακτίνας δράσης καθώς και οι εφαρμογές της τηλεψυχιατρικής σε όλο το φάσμα των υπηρεσιών, τακτικών και επειγόντων, που παρέχονται από το επιστημονικό προσωπικό της Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων.

Λέξεις ευρετηρίου: Τηλεψυχιατρική, κοινοτική ψυχική υγεία, κινητή μονάδα ψυχικής υγείας, ηλεκτρονικός ιατρικός φάκελος.

Εισαγωγή

Η τηλεψυχιατρική αποτελεί κλάδο της τηλεϊατρικής και αφορά στην εφαρμογή της σύγχρονης τηλεπικοινωνιακής τεχνολογίας στην Ψυχιατρική, προϋποθέτει δε, την παροχή ψυχιατρικών υπηρεσιών ή/και την ανταλλαγή πληροφοριών εξ αποστάσεως. Παγκοσμίως η πρώτη τεκμηριωμένη χρήση της τηλεψυχιατρικής εμφανίζεται το 1950 αλλά η ευρεία εξάπλωσή της δεν θα γίνει πριν το 1990 όταν θα έχουν ήδη δημιουργηθεί τα πρώτα δίκτυα ψηφιακής τηλεφωνίας.¹ Έκτοτε χρησιμοποιείται σε ποικιλία πλαισίων, σε περιπτώσεις όπου η φυσική παρουσία δεν είναι εφικτή και όπου υπάρχουν αυξημένες ανάγκες και περιορισμένοι πόροι. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελεσματικής εφαρμογής της τηλεψυχιατρικής ως μέσου παροχής υπηρεσιών ψυχικής υγείας αποτελούν οι περιπτώσεις απομακρυσμένων περιοχών, οι φυλακές, τα τμήματα επειγόντων σε γενικά νοσοκομεία κ.ά.²⁻⁷

Η αξιοπιστία των διαγνώσεων μέσω τηλεψυχιατρικής έχει τύχει εκτενούς διερεύνησης και έχει βρεθεί ότι σχετίζεται σημαντικά με το μέγεθος του εύρους ζώνης της σύνδεσης.⁸ Η πλειοψηφία των ερευνών υποστηρίζει ότι οι διαγνώσεις μέσω τηλεψυχιατρικής δεν στερούνται αξιοπιστίας όταν αυτές συγκριθούν με αξιολογήσεις που γίνονται πρόσωπο με πρόσωπο^{2,9-25} και πλέον τα τεχνολογικά μέσα που διαθέτουμε μπορούν να υποστηρίξουν γρήγορες συνδέσεις χωρίς να προκαλούνται προβλήματα και αδυναμίες τεχνικής φύσης. Κατά τη διαδικασία αξιολόγησης χρόνιων σχιζοφρενών που επρόκειτο να μεταφερθούν από το Ψυχιατρικό

Νοσοκομείο της Τρίπολης σε κοινοτικές δομές εξετάστηκε η αξιοπιστία των συνεντεύξεων που διεξήγαγε ο απομακρυσμένος ψυχίατρος μέσω τηλεψυχιατρικής από τα κεντρικά γραφεία της ΚΛΙΜΑΚΑ στην Αθήνα και ο ψυχίατρος του νοσοκομείου πρόσωπο με πρόσωπο. Σε 26 ασθενείς χορηγήθηκαν οι δοκιμασίες Mini Mental State Examination test και Brief Psychiatric Rating Scale. Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των βαθμολογιών που έδωσαν οι 2 αξιολογητές.²⁵ Σε αντίθεση με την αξιοπιστία των κλινικών διαγνώσεων, η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων μέσω τηλεψυχιατρικής δεν έχει τύχει εκτενούς διερεύνησης^{26,27} πιθανόν λόγω των μεθοδολογικών δυσκολιών και απαιτήσεων που παρουσιάζει ένα τέτοιο εγχείρημα. Το πρόγραμμα τηλεψυχιατρικής του Queensland χορήγησε σε δείγμα 124 ασθενών τις κλίμακες Honos (Health of the Nation Outcome Scales) και το αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο Mental Health Inventory (MHI-38). Οι 32 ασθενείς είχαν λάβει υπηρεσίες μέσω τηλεψυχιατρικής. Σε μετέπειτα παρακολούθηση έναν χρόνο αργότερα βρέθηκε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις περισσότερες από τις υποκλίμακες των ερωτηματολογίων και ότι όλοι οι ασθενείς είχαν βελτιωθεί σημαντικά ανεξάρτητα από το αν λάμβαναν υπηρεσίες πρόσωπο με πρόσωπο ή μέσω τηλεψυχιατρικής.²⁸ Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν για παρεμβάσεις που αφορούσαν στη θεραπεία ασθενών με κατάθλιψη²⁹ και στη θεραπεία ασθενών με ένα ευρύ φάσμα ψυχιατρικών διαταραχών.^{7,21,26,30,31}

Στην περίπτωση των Κινητών Μονάδων Ψυχικής Υγείας αν αναλογιστούμε τη γεωγραφική διασπορά της ακτίνας δράσης που καλούνται να καλύψουν οι Μονάδες, την αυξημένη ζήτηση για υπηρεσίες ψυχικής υγείας σε απομακρυσμένες περιοχές, την απροθυμία ή/και αδυναμία των επαγγελματιών για συχνές μετακινήσεις καθώς και την αναγκαιότητα συχνής παρακολούθησης σε κάποιες περιπτώσεις, η απαίτηση για αξιοποίηση κάθε ανθρώπινου και τεχνικού πόρου καθίσταται ακόμα πιο επιτακτική. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η Κινητή Μονάδα Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων από το ξεκίνημα της λειτουργίας της αξιοποιεί τις νέες τεχνολογίες και πιο συγκεκριμένα την τηλεψυχιατρική, εμπλουτίζοντας τις παρεχόμενες υπηρεσίες και εν τέλει ενσωματώνοντας πλήρως τη δυνατότητα αυτή στην καθημερινή πρακτική. Στο παρόν άρθρο εξετάζεται η συμβολή της τηλεψυχιατρικής στην επίτευξη των στόχων της κοινοτικής ψυχιατρικής όπως αυτή προκύπτει από την 9ετή εμπειρία της διεπιστημονικής ομάδας της Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων.

Περιγραφή και λειτουργία της Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων

Ακτίνα Δράσης

Η Κινητή Μονάδα Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων ιδρύθηκε το 2003 υπό την επιστημονική ευθύνη της ΚΛΙΜΑΚΑ προκειμένου να παράσχει τις υπηρεσίες της στον νησιωτικό χώρο των ΝΑ Κυκλάδων και ειδικότερα στα νησιά Νάξος, Ίος, Αμοργός, Σίκινο, Φολέγανδρος, Θήρα, Θηρασιά, Ανάφη, Δονούσα, Σχοινούσα, Ηρακλεία και Κουφονήσι. Έδρα της Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας ορίστηκε η Νάξος λόγω της κομβικής θέσης του νησιού που καθιστά πιο εύκολη τη μετάβαση στον υπό κάλυψη γεωγραφικό χώρο.

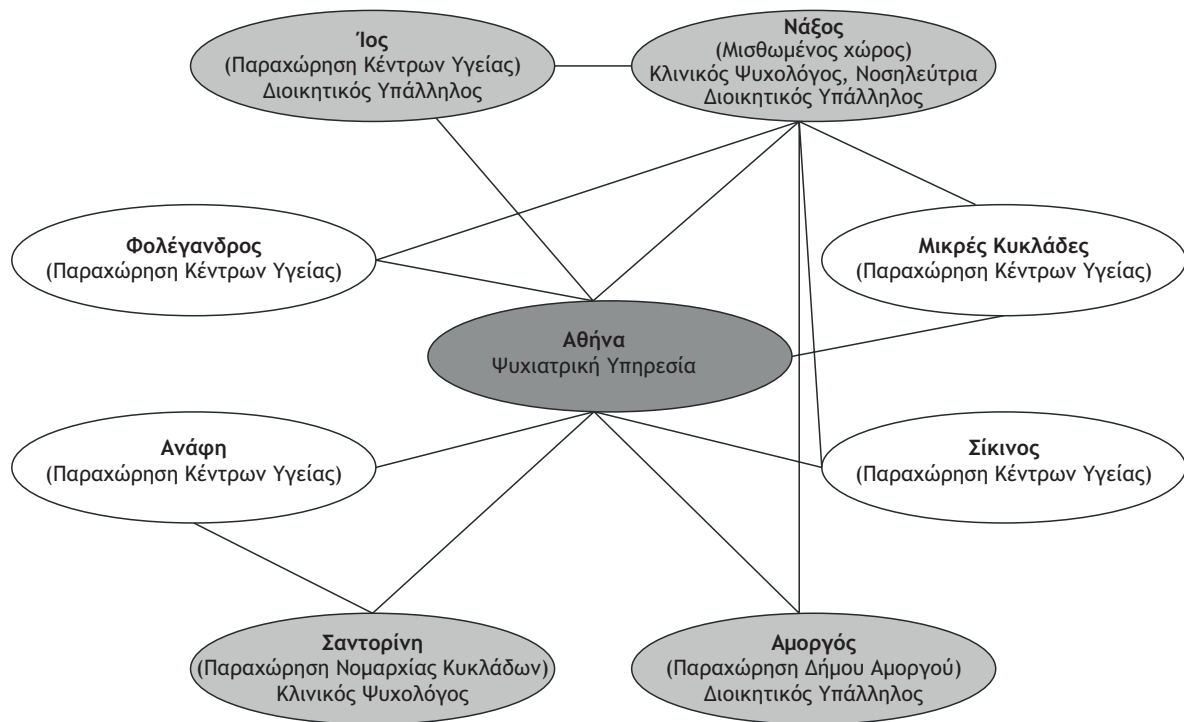
Η συγκεκριμένη περιοχή καταλαμβάνει περίπου το ένα τρίτο του νομού Κυκλάδων και πρόκειται για ένα σύμπλεγμα που καλύπτει συνολικά μια περιοχή 850 τετραγωνικών χιλιομέτρων και αποτελείται από νησιά, πολύ μικρά τα περισσότερα, με περιορισμένες αναπτυξιακές δομές και συχνά προβληματική, μη καθημερινή πρόσβαση λόγω των δυσμενών καιρικών συνθηκών και του ελλιπούς ακτοπλοϊκού

δικτύου. Ο πληθυσμός ανέρχεται στους 44.135 ενώ τους θερινούς μήνες αυξάνεται με γεωμετρική πρόοδο. Η γεωγραφική τους έκταση και διαμόρφωση αλλά και η οικιστική τους διασπορά καθώς και οι κοινωνικές, οικονομικές και πολιτιστικές συνθήκες σε συνδυασμό με τη φύση των ψυχικών διαταραχών δυσχεραίνουν την πρόσβαση των κατοίκων των νησιών στις υπηρεσίες ψυχικής υγείας. Είναι χαρακτηριστικό ότι ακόμα και στα μεγαλύτερα από τα νησιά της ακτίνας δράσης, όπως η Νάξος και η Σαντορίνη, υπήρχε παντελής απουσία επαγγελματιών ψυχικής υγείας. Όσοι κάτοικοι χρειάζονταν ψυχιατρική περίθαλψη έπρεπε να επισκεφθούν το Νοσοκομείο της Σύρου ή κάποια από τις υπηρεσίες της Αθήνας.

Υποδομή, προσωπικό και τεχνολογικός εξοπλισμός

Το ανθρώπινο δυναμικό της Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων αποτελείται από δύο ψυχιάτρους, δύο ψυχολόγους, μία νοσηλεύτρια, τρεις διοικητικούς υπαλλήλους και έναν υπεύθυνο τεχνικής υποστήριξης και δικτύων. Το σύνολο του προσωπικού, εξαιρουμένων των δύο ψυχιάτρων, είναι εγκατεστημένο στα νησιά όπου λειτουργούν σε καθημερινή βάση τα παραρτήματα της Κινητής Μονάδας. Στο σχήμα 1 οι κύκλοι με σκίαση αντιπροσωπεύουν τα νησιά στα οποία υπάρχει εγκατεστημένος εξοπλισμός τηλεψυχιατρικής ενώ οι γραμμές υποδηλώνουν τις συνδέσεις ανάμεσα στα νησιά καθώς και τις συνδέσεις μεταξύ των νησιών και της Αθήνας. Οι συνδέσεις αφορούν σε επισκέψεις μέσω τηλεψυχιατρικής ή/και φυσικές επισκέψεις. Στις παρενθέσεις διασαφηνίζεται αν ο χώρος στον οποίον παρέχονται οι υπηρεσίες είναι μισθωμένος ή αν έχει παραχωρηθεί δωρεάν από τα κατά τόπους Κέντρα Υγείας και Δημοτικές Αρχές.

Ο εξοπλισμός που διαθέτει κάθε σκιασμένος κύκλος περιλαμβάνει μια διπλή σύνδεση ISDN, έναν κωδικοποιητή-αποκωδικοποιητή (CODEC), μία κάμερα, μία οθόνη και ένα σύστημα ήχου αποτελούμενο από μικρόφωνο και ηχεία. Επιπρόσθετα σε κάθε γραφείο υπάρχει ηλεκτρονικός υπολογιστής ο οποίος παρέχει πρόσβαση στον ηλεκτρονικό ιατρικό φάκελο.



Σχήμα 1. Τρόπος κάλυψης της Ακτίνας Δράσης.

Ηλεκτρονικός ιατρικός φάκελος

Ο ηλεκτρονικός ιατρικός φάκελος αποτελεί βασικό και απαραίτητο εργαλείο κατά τη χρήση της τηλεψυχιατρικής. Τόσο κατά την πρώτη επίσκεψη όσο και κατά την παρακολούθηση των ασθενών είναι σημαντικό για τους απομακρυσμένους επαγγελματίες ψυχικής υγείας καθώς και για τους επαγγελματίες που παρίστανται φυσικά στον τόπο εξέτασης να έχουν ταυτόχρονη πρόσβαση στον φάκελο του ασθενούς.

Ο ιατρικός ηλεκτρονικός φάκελος που χρησιμοποιεί η ΚΛΙΜΑΚΑ αριθμεί σήμερα περισσότερους από 10.000 ασθενείς και σχεδιάστηκε σε συνεργασία με μια εταιρεία λογισμικού. Ο κάθε χρήστης του φακέλου διαθέτει ένα προσωπικό όνομα χρήστη και κωδικό πρόσβασης που του παρέχει διαφορετικές δυνατότητες τροποποίησης του περιεχομένου ανάλογα με την επαγγελματική του ιδιότητα. Στην αρχική οθόνη του φακέλου μπορεί κάποιος να επιλέξει αν θέλει να μεταφερθεί στα στοιχεία κάποιου συγκεκριμένου ασθενούς, στο πρόγραμμα των ραντεβού, στην εξαγωγή στατιστικών στοιχείων ή στην

προσθήκη νέας καρτέλας ασθενούς. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα πρόσβασης από κινητό iPhone/iPad και Android εφαρμογές στην καρτέλα των ασθενών και στα προγραμματισμένα ραντεβού.

Πιο αναλυτικά η καρτέλα καταχώρησης ασθενών περιλαμβάνει: δημογραφικά στοιχεία, ιστορικό θεραπειών, ψυχιατρικό και ψυχοκοινωνικό ιστορικό, διαγνώσεις κατά ICD-10, αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων, ιστορικό και πληροφορίες επισκέψεων, δυνατότητα επιλογής από λίστα φαρμακευτικών ουσιών, ψυχομετρικές δοκιμασίες, αναδυόμενο παράθυρο με σημαντικές πληροφορίες, δυνατότητα αυτόματης αποστολής sms στο κινητό του ασθενούς και δυνατότητα αποθήκευσης εγγράφων και αρχείων πολυμέσων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλές από τις παραμέτρους που αναφέρονται παραπάνω μπορούν να τυποποιηθούν ή και να τροποποιηθούν ανάλογα με τις ανάγκες των χρηστών. Τα ενσωματωμένα ψυχομετρικά εργαλεία για παράδειγμα, μπορούν να αντικατασταθούν ή να εμπλουτισθούν με νέα. Επιπλέον, η εισαγωγή τυποποιημένης ορολογίας σε κάποια από τα πεδία του φακέλου, όπως είναι το πεδίο των δια-

γνώσεων, εξυπηρετεί τη συλλογή κλινικών δεδομένων και την εξαγωγή στατιστικών στοιχείων.

Εφαρμογές της τηλεψυχιατρικής στην Κινητή Μονάδα Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων

Η τηλεψυχιατρική είμαι σημαντικός αρωγός στην πλειοψηφία των υπηρεσιών που παρέχονται από την Κινητή Μονάδα Ψυχικής ΝΑ Κυκλάδων. Μέσω αυτής υλοποιούνται: εκτίμηση ασθενών, διαγνώσεις, θεραπευτικές παρεμβάσεις, συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής, γνωματεύσεις, πραγματογνωμοσύνες, παρέμβαση στην κρίση, ψυχοεκπαίδευση ασθενών και των οικογενειών τους, συμβουλευτική, τηλεδιασκέψεις με τον διαιτολόγο και την κοινωνική υπηρεσία, εποπτεία, συναντήσεις της διεπιστημονικής ομάδας, υποστήριξη και εκπαίδευση διαφόρων επαγγελματικών ομάδων (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, αστυνομία, καθηγητές, ιερείς κ.λπ.) κ.ά.

Ενδεικτικά, κατά τα έτη 2003–2010, από τα 4544 άτομα που εξυπηρετήθηκαν μέσω τηλεψυχιατρικής στην Κινητή Μονάδα Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων τα 597 άτομα (13,1%) ενέπιπταν στο φάσμα των ψυχώσεων. Πιο αναλυτικά, 428 άτομα έπασχαν από σχιζοφρένεια, 93 από σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, 11 από παραληρηματική διαταραχή, 15 από άτυπη ψύχωση και 52 εμφάνιζαν βραχεία ψυχωτική διαταραχή. Το 17,3% (788 άτομα) των ασθενών που έλαβε ψυχιατρική φροντίδα μέσω της τηλεψυχιατρικής έπασχε από συναισθηματικές διαταραχές, το 10,7% (488 άτομα) από αγχώδεις διαταραχές κ.ο.κ. Κατά το εν λόγω χρονικό διάστημα πραγματοποιήθηκαν επίσης από το προσωπικό της Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων 2746 κατ' οίκον επισκέψεις και πληθώρα δράσεων ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης σε θέματα που άπτονται της ψυχικής υγείας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ένα σύστημα τηλεψυχιατρικής από μόνο του συχνά δεν είναι αποτελεσματικό και δεν αρκεί για να καλύψει τις πολυδιάστατες ανάγκες του ασθενούς καθώς και της κοινότητας. Επιπλέον, όταν λειτουργεί σε έναν χώρο χωρίς την παρουσία ενός συνδεδεμένου κρίκου ανάμεσα στην κοινότητα και στο εν λόγω πρόγραμμα μπορεί να επιφέρει αχρησία ή ακόμα και κατάχρηση του συστήματος. Ο κίνδυνος αυτός

επέρχεται όταν για παράδειγμα τοποθετήσουμε ένα σύστημα τηλεψυχιατρικής σε ένα Κέντρο Υγείας χωρίς να υπάρχει φυσική παρουσία από κάποιο μέλος της διεπιστημονικής ομάδας. Σε αυτήν την περίπτωση είναι πιθανό οι ασθενείς να παραπέμπονται άκριτα στην Υπηρεσία τηλεψυχιατρικής.

Ο τρόπος με τον οποίον λαμβάνουν χώρα οι διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις μέσω τηλεψυχιατρικής διαφοροποιείται ανάλογα με την ειδικότητα του προσωπικού που παρευρίσκεται φυσικά στον τόπο εξέτασης. Σε κάθε περίπτωση πριν από την έναρξη της επίσκεψης δίδονται στο άτομο σαφείς πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο λειτουργίας της τηλεψυχιατρικής, την ειδικότητα του απομακρυσμένου επαγγελματία, την τοποθεσία στην οποία βρίσκεται κ.λπ. Οι επισκέψεις στην τηλεψυχιατρική πραγματοποιούνται κατόπιν ραντεβού και η εμπειρία μας έχει δείξει ότι οι εξυπηρετούμενοι εξοικειώνονται εύκολα με τον συγκεκριμένο τρόπο εξέτασης ενώ η αρχική αμηχανία ή έκπληξη τείνει να εκλείψει μέχρι το τέλος της πρώτης επίσκεψης. Στα νησιά όπου εδρεύει ψυχολόγος η ψυχιατρική φροντίδα μέσω τηλεψυχιατρικής παρέχεται παρουσία του ψυχολόγου. Στις περιπτώσεις που στο νησί εδρεύει διοικητικός υπάλληλος, τότε εκείνος αφού υποδεχθεί τον ασθενή και πραγματοποιήσει τη σύνδεση με τον ψυχίατρο που εδρεύει στην Αθήνα αποχωρεί από το γραφείο. Δεδομένου του γεγονότος ότι ο διοικητικός υπάλληλος είναι το πρώτο άτομο της πολυκλαδικής ομάδας που έρχεται σε φυσική επαφή με τον εξυπηρετούμενο απαιτείται η συνεχιζόμενη εκπαίδευσή του σε θέματα ψυχικής υγείας και είναι σημαντικό να λαμβάνονται μέτρα για την προστασία του απορρήτου π.χ. μέσω της ενυπόγραφης δήλωσης απορρήτου.

Επείγουσα τηλεψυχιατρική

Τα επείγοντα ψυχιατρικά περιστατικά απαιτούν την άμεση παρέμβαση ψυχιάτρου καθώς και την κινητοποίηση πολλαπλών πόρων της Κοινότητας. Η δυνατότητα παρέμβασης στην κρίση και η τακτική παρακολούθηση, που καθίστανται εφικτές μέσω της τηλεψυχιατρικής, μπορούν να αποτρέψουν τη νοσηλεία για ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών και να διευκολύνουν την ένταξη στην κοινότητα. Είναι σημαντικό οι αρμοδιότητες των εμπλεκόμενων κα-

θώς και οι διαδικασίες αντιμετώπισης του επείγοντος να έχουν καθοριστεί σαφώς και να έχουν λάβει τη μορφή πρωτοκόλλου,^{18,32} ιδιαίτερα στις περιπτώσεις αυτές όπου η παρέμβαση του ψυχιάτρου γίνεται μέσω τηλεψυχιατρικής.

Όταν ένα επείγον περιστατικό παραπέμπεται στην Κινητή Μονάδα Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων από τα Κέντρα Υγείας, την Εισαγγελία, το Αστυνομικό Τμήμα ή τα κατά τόπους Λιμεναρχεία ο ασθενής προσέρχεται προς εξέταση συνοδεία ασθενοφόρου ή περιπολικού.

Όταν η παραπομπή έχει γίνει από Κέντρο Υγείας ο ασθενής εξετάζεται από δύο απομακρυσμένους ψυχιάτρους, παρουσία του επαγγελματία που εδρεύει στο νησί ή/και παρουσία του εφημερεύοντα ιατρού του Κέντρου Υγείας. Ευνόητο είναι ότι όταν η μονάδα ψυχικής υγείας και το σύστημα της τηλεψυχιατρικής βρίσκονται μέσα στο Κέντρο Υγείας η διαδικασία παραπομπής και αντιμετώπισης του επείγοντος είναι πιο άμεση (π.χ. Στην Ίο το γραφείο της μονάδας ψυχικής υγείας βρίσκεται μέσα στο Κέντρο Υγείας κι έτσι το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό έχει 24ωρη άμεση πρόσβαση στο σύστημα της τηλεψυχιατρικής). Όταν ο ασθενής προσέρχεται συνοδεία αστυνομικών συνιστάται οι τελευταίοι να αποχωρούν από την αίθουσα εξέτασης –εκτός και αν συντρέχουν ιδιαίτεροι λόγοι– και να εισέρχονται προκειμένου να λάβουν ενημέρωση και κατευθύνσεις από τους εξετάσαντες ψυχιάτρους και τον επαγγελματία που εδρεύει στο νησί. Ανάλογα με την περίπτωση, μπορεί να συστηθεί η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, η βραχεία νοσηλεία του ασθενούς στο Γενικό Νοσοκομείο (όταν πρόκειται για τη Νάξο), κατ' οίκον νοσηλεία, ακούσια νοσηλεία σε ψυχιατρικό κατάστημα της Αθήνας κ.ο.κ.

Κατά τα έτη 2005–2010 η Κινητή Μονάδα Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων δέχθηκε 123 εντολές (91 άτομα) από την εισαγγελία Νάξου προκειμένου να γνωματεύσει αν τα άτομα έχρηζαν ακούσιας νοσηλείας. Σε 69 περιπτώσεις (43 άτομα) πραγματοποιήθηκε ακούσια εισαγωγή σε ψυχιατρικό νοσοκομείο. Σε όλες τις περιπτώσεις η διάγνωση αφορούσε σε ψυχωτική διαταραχή. Σε 54 περιπτώσεις οι γνωματεύσεις ήταν αρνητικές και οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν στην κοινότητα. Οι διαγνώσεις για τις περιπτώσεις όπου υπήρξε εισαγγελική εντολή και

αρνητική γνωμάτευση για νοσηλεία αφορούσαν σε διαταραχές χρήσης ουσιών (14 εντολές), διαταραχές στην πρόσληψη τροφής (2 εντολές), συναισθηματικές διαταραχές (5 εντολές), ψυχωτική διαταραχή (29 εντολές), άνοια (1 εντολή) ενώ σε 3 περιπτώσεις δεν υπήρχε κάποια ψυχοπαθολογία.

Η δυνατότητα 24ωρης ψυχιατρικής και ψυχολογικής παρέμβασης στην κρίση με χρήση της τηλεψυχιατρικής καθώς και η ορθή συνεργασία και δικτύωση όλων των εμπλεκόμενων πλευρών (εισαγγελία, αστυνομία, ιατρονοσηλευτικό προσωπικό του ΓΝ, επαγγελματίες ψυχικής υγείας, ασθενείς και υποστηρικτικό πλαίσιο) μπορεί να επιφέρει πολλαπλά οφέλη κατά την εφαρμογή των αρχών της κοινοτικής ψυχιατρικής. Καθίσταται δυνατή, αφενός μεν η αποφυγή της διακομιδής στην Αθήνα προκειμένου να λάβουν γνωμάτευση για το σύνολο των περιστατικών και αφετέρου η αποφυγή της ακούσιας νοσηλείας για σημαντικό ποσοστό ασθενών.

Κόστος της τηλεψυχιατρικής

Η κάλυψη των νησιών με υπηρεσίες ψυχικής υγείας συναντά κυρίως δύο εμπόδια: το πρώτο αφορά στο κόστος της μισθοδοσίας μόνιμων επαγγελματιών ψυχικής υγείας και το δεύτερο στην απροθυμία των επαγγελματιών να εγκατασταθούν σε απομονωμένες περιοχές. Ένας τρόπος να διασφαλίσουμε την πρόσβαση των κατοίκων απομονωμένων περιοχών σε υπηρεσίες ψυχικής υγείας είναι και η χρήση τηλεψυχιατρικής. Το κόστος της τηλεψυχιατρικής μπορεί να ταξινομηθεί σε άμεσο που συμπεριλαμβάνει τον εξοπλισμό, την εγκατάσταση της γραμμής ISDN, τα πάγια λειτουργικά έξοδα και τη συντήρηση, σε έμμεσο κόστος όπως, διοικητικές δαπάνες και δαπάνες μεταφοράς των ασθενών στο ιατρείο τηλεψυχιατρικής και σε κρυμμένο κόστος (hidden cost) που αφορούν στην εκπαίδευση, στη χρήση της τηλεψυχιατρικής, στην ενοικίαση χώρου εγκατάστασης, στη δημιουργία ιατρικών αρχείων κ.λπ.^{33–35} Στην περίπτωση της Κινητής Μονάδας αρκετά από τα ανωτέρω απαλείφονται καθώς θα υφίστανται ακόμα κι αν δεν υπήρχε εγκατεστημένος εξοπλισμός τηλεψυχιατρικής όπως η ενοικίαση ή αξιοποίηση χώρου, η δημιουργία ιατρικών αρχείων, το διοικητικό κόστος, η μισθοδοσία του προσωπικού κ.ά. Το αρχικό κόστος για

τον εξοπλισμό των παραρτημάτων της Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας ΝΑ Κυκλάδων με σύστημα τηλεψυχιατρικής κυμάνθηκε από τέσσερις έως πέντε χιλιάδες ευρώ για το κάθε παράρτημα. Ωστόσο, σήμερα η πρόοδος της τεχνολογίας επιτρέπει την επιλογή ανάμεσα σε διαφορετικά συστήματα τηλεδιάσκεψης και συχνά με μικρότερο κόστος από το προαναφερθέν.

Επίλογος

Παρά την πολύχρονη παρουσία της τηλεδιάσκεψης ως μέσου παροχής υπηρεσιών ψυχικής υγείας και παρά την ερευνητική τεκμηρίωση της αξιοπιστίας των διαγνώσεων και της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων, η τηλεψυχιατρική σε εθνικό επίπεδο δεν έχει αναπτυχθεί όσο θα περίμενε κανείς. Οι αντιστάσεις συχνά σχετίζονται με θέματα εχεμύθειας και εμπιστευτικότητας των δεδομένων, με φόβους για την αλλοίωση της επαγγελματικής ταυτότητας των ιατρών, φόβους για την απρό-

σωπη φύση της τηλεδιάσκεψης, με το κατά πόσο ευέλικτη είναι η κουλτούρα των οργανισμών κ.ά. Λαμβάνοντας υπόψη ότι κεντρικό σημείο του ορισμού της Κοινωνικής Ψυχιατρικής αποτελεί η χρήση και η αξιοποίηση κάθε διαθέσιμου πόρου για την επίτευξη της πρόληψης, της έγκαιρης διάγνωσης, της θεραπείας και της κοινωνικής ένταξης των ψυχικά ασθενών,³⁶ η τηλεψυχιατρική, χωρίς να υποκαθιστά τη φυσική παρουσία, μπορεί να υποστηρίξει και να εμπλουτίσει όλο το φάσμα των υπηρεσιών που παρέχονται κατά την άσκηση του έργου μιας Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας. Παρά τον κομβικό ρόλο της τηλεψυχιατρικής αυτό που ουσιαστικά καθιστά βιώσιμο ένα πρόγραμμα που ενσωματώνει τέτοιες υπηρεσίες είναι η συνεργασία με την τοπική κοινότητα, η εκτενής διερεύνηση των αναγκών, η διασύνδεση με την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, την αστυνομία, την εισαγγελία κ.λπ., καθώς και η φυσική παρουσία των επαγγελματιών που εδρεύουν στα νησιά και αποτελούν τα πρόσωπα αναφοράς για την κοινότητα.

Utilization of technological resources within the framework of operation of a Mobile Mental Health Unit

D. Garoni,¹ D. Sarantidis,¹ K. Katsadoros^{1,2}

¹KLIMAKA for the Development of Human and Social Capital,

²Telepsychiatry Section, Hellenic Psychiatric Association, Athens, Greece

Psychiatriki 2016, 27:287–295

Telepsychiatry was introduced in the early 1950's for the provision of mental health services from a distance. In 1990 the progress made in telecommunications technologies caused a significant expansion in telepsychiatry services. It can refer to store and forward technologies, interactive technologies, remote monitoring technologies and it is applied to contribute to the lift of restrictions placed on providing mental health services. Restrictions may exist due to geographic isolation, lack of specialized services, high cost of moving patients etc. The positive cost-benefit analysis and the reliability of diagnosis and efficacy of interventions through telepsychiatry have been documented in various research papers referring to a wide range of contexts such as prisons, remote areas, general and psychiatric hospitals. Since 2003 the Mobile Mental Health Unit of South-Eastern (SE) Cyclades has been using videoconferencing in order to provide mental health services in thirteen islands. This area shares many of the characteristics of remote areas such as residential dispersion, lack of mental health services and frequent lack of access to services in urban centers.

Telepsychiatry in conjunction with physical presence of professionals was launched by the Mobile Mental Health Unit in order to provide assistance to the evaluation of patients, to therapeutic interventions, to medicine prescription, to crisis intervention, to psychoeducation of patients and their families and to the implementation of educational and administrative activities. The use of existing technology in combination with the development of human resources has enabled continuity of care, crisis intervention and avoidance of involuntary hospitalization for a significant number of persons. Moreover, it has improved cooperation and coordination between the interdisciplinary team and local authorities and agencies. When professionals located in different parts are collaborating via telepsychiatry it is necessary to ensure that they have immediate and simultaneous access to data concerning the patient. This need is served by the electronic medical record that facilitates access to patient records, improves the quality of care, reduces the probability of making wrong decisions and contributes to the promotion of research and service evaluation. KLIMAKA's electronic medical record contains more than ten thousand cases of which 4544 are related to individuals served by the Mobile Mental Health Unit during the years 2003–2010. This article presents the basic functions and parameters of the electronic medical record, the applications of telepsychiatry in the whole range of services provided by the scientific staff and provides information on how human and technology resources are distributed to the branches of the Mobile Mental Health Unit of SE Cyclades.

Key words: Telepsychiatry, community mental health, mobile mental health unit, electronic medical records.

Βιβλιογραφία

1. Pineau G, Moqadem K, St-Hilaire C, Perreault R, Levac R, Hamel B et al. Telehealth: Clinical Guidelines and Technical Standards for Telepsychiatry. Montreal, AETMIS 2006 (Προσπελάστηκε 20 Δεκεμβρίου 2011), διαθέσιμο από www.aetmis.gouv.qc.ca
2. Shore JH, Savin D, Orton H, Beals J, Manson SM. Diagnostic reliability of telepsychiatry in American Indian veterans. *Am J Psychiatry* 2007, 164:115–118, DOI:10.1176/ajp.2007.164.1.115
3. Jong M. Managing suicides through videoconferencing in a remote Northern community in Canada. *Intern J Circumpolar Hlth* 2004, 63:422–428
4. Brown F. Rural telepsychiatry. *Psychiatr Serv* 1998, 7:963–964, DOI:10.1176/ps.49.7.963
5. Preston J, Brown FW, Hartley B: Using telemedicine to improve health care in distant areas. *Hospit Commun Psychiatry* 1992, 43:25–32
6. Ermer D. Experience With a Rural Telepsychiatry Clinic for Children and Adolescents. *Psychiatr Serv* 1999, 50:260–261
7. Zaylor C, Nelson EL, Cook DJ. Clinical outcomes in a prison telepsychiatry clinic. *J Telemed Telecare* 2001, 7(Suppl 1):S47–S49
8. Kirkwood KT, Peck DF, Bennie L. The consistency of neuropsychological assessments performed via telecommunication and face to face. *J Telemed Telec* 2001, 6:147–151
9. Grady B, Myers KM, Nelson EL, Belz N, Bennett L, Carnahan L et al. Evidence-based practice for telemental health. *Telemed J E Hlth* 2011, 17:131–148, DOI:10.1089/tmj.2010.0158
10. Yoshino A, Shigemura J, Kobayashi Y. Telepsychiatry: assessment of televideo psychiatric interview reliability with present-and next-generation internet infrastructures. *Acta Psychiatr Scand* 2001, 104:223–226, DOI:10.1034/j.1600-0447.2001.00236.x
11. Stevens A, Doidge N, Goldbloom D, Voore P, Farewell J. Pilot study of televideo psychiatric assessments in an underserved community. *Am J Psychiatry* 1999, 156:783–785
12. Baigent MF, Lloyd CJ, Kavanagh SJ. Telepsychiatry: “tele” yes, but what about the “psychiatry”? *J Telemed Telecare* 1997, (Suppl 1):S3–S5
13. Ball CJ, Scott N, McLaren PM, Watson JP. Preliminary evaluation of a low-cost videoconferencing (LCVC) system for remote cognitive testing of adult psychiatric patients. *Br J Clin Psychol* 1993, 32:303–307
14. Grob P, Weintraub D, Sayles D, Raskin A, Ruskin P. Psychiatric assessment of a nursing home population using audiovisual telecommunication. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001, 14:63–65, doi.org/10.1177/089198870101400203
15. Ruskin PE, Reed S, Kumar R. Reliability and acceptability of psychiatric diagnosis via telecommunication and audiovisual technology. *Psychiatr Serv* 1998, 49:1086–1088, DOI:10.1176/ps.49.8.1086
16. Baer L, Cukor P, Jenike MA, Leahy L, O’Laughlen J, Coyle JT. Pilot studies of telemedicine for patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995, 152:1383–1385
17. Dongier M, Tempier R, Lalinec-Michaud M, Meunier D. Telepsychiatry: psychiatric consultation through two-way television: a controlled study. *Can J Psychiatry* 1986, 31:32–34, PMID: 3512068

18. Sorvaniemi M, Ojanen E, Santamäki O. Telepsychiatry in emergency consultations: a follow-up study of sixty patients. *Telemed J E Hlth* 2005, 11:439–441, DOI:10.1089/tmj.2005.11.439
19. Kirkwood KT, Peck DF, Bennie L. The consistency of neuropsychological assessments performed via telecommunication and face to face. *J Telemed Telecare* 2001, 6:147–151
20. Zarate C, Weinstock L, Cukkor P. Applicability of telemedicine for assessing patients with schizophrenia: acceptance and reliability. *J Clin Psychiatry* 1997, 58:22–25, PMID:9055833
21. O'Reilly R, Bishop J, Maddox K. Is telepsychiatry equivalent to face-to face psychiatry? Results from a randomized controlled equivalence trial. *Psychiatr Serv* 2007, 58:836–843, DOI:10.1176/ps.2007.58.6.836
22. Menon AS, Kondapavalu P, Krishna P. Evaluation of a portable low cost videophone system in the assessment of depressive symptoms and cognitive function in elderly medically ill veterans. *J Nerv Ment Disease* 2001, 189:399–401
23. Singh S, Arya D, Peters T. Accuracy of telepsychiatric assessment of new routine outpatient referrals. *BMC Psychiatry* 2007, 7:55–68, DOI:10.1186/1471-244X-7-55
24. Jones B, Johnston D, Reboussin B. Reliability of telepsychiatric assessments: subjective versus observational ratings. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001, 14:66–71
25. Kostandakopoulos K, Zacharopoulou C, Papastergiou M, Tsirika N, Valma V, Lymperaki G. Reliability of telepsychiatric assessments in patients with chronic schizophrenia. *KLIMAKA* 2003 2011 (προσπελάστηκε 13 Δεκεμβρίου 2011) διαθέσιμο από www.klimaka.org.gr
26. Frueh C, Monnier J, Elhai J, Grubaugh A, Knapp R. Telepsychiatry Treatment Outcome Research Methodology: Efficacy versus Effectiveness. *Telemed J E Hlth* 2004, 10:455–458, DOI: 10.1089/tmj.2004.10.455
27. Richardson LK, Frueh BC, Grubaugh AL, Egede L, Elhai JD. Current Directions in Videoconferencing Tele-Mental Health Research. *Clin Psychol* 2009, 16:323–338, DOI:10.1111/j.1468-2850.2009.01170.x
28. Kennedy C, Yellowlees P. The effectiveness of telepsychiatry measured using the Health of the Nation Outcome Scale and the Mental Health Inventory. *J Telemed Telecare* 2003, 9:12–16
29. Ruskin P, Silver-Aylaian M, Kling M. Treatment outcomes in depression: comparison of remote treatment through telepsychiatry to in-person treatment. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1471–1476
30. De Las Cuevas C, Arredondo MT, Cabrera MF, Sulzenbacher H, Meise U. Randomized clinical trial of telepsychiatry through videoconference versus face-to-face conventional psychiatric treatment. *Telemed J E Hlth* 2006, 12:341–350, DOI:10.1089/tmj.2006.12.341
31. Steel K, Cox <http://jtt.rsmjournals.com/content/17/3/109.abstract> - aff-2 D, Garry H. Therapeutic videoconferencing interventions for the treatment of long-term conditions. *J Telemed Telecare* 2011, 17:109–117
32. Shore J, Hilty D, Yellowlees P. Emergency Management Guidelines for Telepsychiatry. *Gen Hosp Psychiatry* 2007, 29:199–206, doi: 10.1016/j.genhosppsy.2007.01.013
33. Hyler SE, Gangure DP. A review of the costs of telepsychiatry. *Psychiatr Serv* 2003, 54:976–980, DOI:10.1176/appi.ps.54.7.976
34. Kennedy C, Yellowlees P. A community based approach to evaluation of health outcomes and costs for telepsychiatry in a rural population: preliminary results. *J Telemed Telecare* 2000, 6(Suppl 1):S155–S157
35. Bynum AB, Irwin C, Cranford C, Denny G. The impact of telemedicine on patients' costs savings: Some preliminary findings. *Telemed J E Hlth* 2003, 9:361-367
36. Μαδιανός Μ. *Κλινική Ψυχιατρική*. Καστανιώτης, Αθήνα, 2003

Αλληλογραφία: Ντόροθυ Γαρόνη, Ψυχολόγος, Δεκελέων 50, 118 54 Γκάζι, Αθήνα, Τηλ. (+30) 210-34 17 162-3
e-mail: dorothy.garoni@gmail.com

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Case report

Σύνδρομο Cotard: Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ν.Π. Μοσχόπουλος, Σ. Καπρίνης, Ι. Νηματούδης

Γ' Ψυχιατρική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2016, 27:296–302

Σύνδρομο Cotard ονομάζεται ένα σύνολο συμπτωμάτων, όπου προεξάρχουν οι υποχονδριακές και μηδενιστικές παραληρηματικές ιδέες, με χαρακτηριστικότερες τις παραληρηματικές ιδέες «είμαι νεκρός» και «τα όργανά μου δεν υπάρχουν». Επίσης, περιγράφονται αγχώδης και καταθλιπτική διάθεση, ιδέες ενοχής-τιμωρίας, δαιμονικής κατοχής και αθανασίας, αυτοκτονική και αυτοακρωτηριαστική συμπεριφορά. Η πρώτη περιγραφή του συνδρόμου έγινε από τον Cotard το 1880, σε διάλεξή του όπου παρουσίασε το κλινικό περιστατικό μιας ασθενούς του. Ο ίδιος το ονόμασε αρχικά «υποχονδριακό παραλήρημα» και κάποια χρόνια αργότερα «παραλήρημα των αρνήσεων», ενώ μετά τον θάνατό του έλαβε το όνομα «παραλήρημα Cotard». Στη διεθνή βιβλιογραφία επικράτησαν οι όροι «μηδενιστικό παραλήρημα» και «σύνδρομο Cotard», αντί των όρων «παραλήρημα των αρνήσεων» και «παραλήρημα Cotard». Στο παρόν κείμενο παρουσιάζεται η περίπτωση μιας κυρίας 59 ετών, που νοσηλεύτηκε στην κλινική μας μετά από απόπειρα αυτοκτονίας, η οποία εμφάνιζε επί δύο έτη περίπου συμπτώματα συνδρόμου Cotard, δηλαδή καταθλιπτική διάθεση, ιδέες παραληρηματικές, υποχονδριακές, μηδενιστικές, αθανασίας, ενοχής-τιμωρίας, αυτοκτονικό ιδεασμό, αλλά και έντονη ψυχοκινητική επιβράδυνση, υποβουλησία και κλινοφιλία. Δεν έλαβε ποτέ τη φαρμακευτική αγωγή που της είχε χορηγηθεί, ενώ ενίοτε αρνιόταν και τη σίτιση. Κατά τη νοσηλεία της στην κλινική μας έγινε πλήρης εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος, που ανέδειξε χρόνιες ισχαιμικές αλλοιώσεις, περικοιλιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια και διάχυτη εγκεφαλική ατροφία στην MRI εγκεφάλου, ενώ όλα τα υπόλοιπα ευρήματα ήταν φυσιολογικά. Τέθηκε σε αγωγή με αλοπεριδόλη, μιρταζαπίνη και βενλαφαζίνη, σταδιακά βελτιώθηκαν η ψυχοκινητικότητα, η τάση για ενέργεια και η διάθεσή της, δεν εξέφραζε αυτοκτονικό ιδεασμό, οι παραληρηματικές ιδέες υφέθηκαν σε ένταση και μπορούσε πλέον να τις αμφισβητεί. Εξήλθε σε βελτιωμένη κλινική εικόνα, μετά από νοσηλεία 44 ημερών. Το σύνδρομο Cotard δεν περιλαμβάνεται στα σύγχρονα ταξινομικά συστήματα (ICD-10, DSM-5). Στη βιβλιογραφία όμως έχει διαιρεθεί σε τρεις τύπους, ανάλογα με την κλινική εικόνα: ψυχωτική κατάθλιψη, Cotard τύπου I και Cotard τύπου II, ενώ έχουν προταθεί τρία στάδια εξέλιξής του: στάδιο επώασης, στάδιο έξαρσης και στάδιο χρονιότητας. Έχει συνδεθεί με ποικίλες ιατρικές καταστάσεις, όπως έμφρακτα του εγκεφάλου, μετωποκροταφική ατροφία, επιληψία, εγκεφαλίτιδα, όγκοι του εγκεφάλου, κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Επίσης, έχει συσχετιστεί με ψυχιατρικές καταστάσεις, όπως νοητική υστέρηση, επιλόχεια κα-

τάθλιψη, διαταραχή αποπροσωποποίησης, κατατονία, σύνδρομο Cargras, σύνδρομο Fregoli, σύνδρομο Οδυσσέα, σύνδρομο Κογο. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία αρκετές περιπτώσεις επιτυχημένης φαρμακευτικής θεραπείας, είτε μονοθεραπείας με κάποιο αντικαταθλιπτικό, αντιψυχωτικό ή λίθιο είτε θεραπείας συνδυασμού αντικαταθλιπτικού με αντιψυχωτικό. Πιο συχνά αναφέρεται η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) ως αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου Cotard, η εφαρμογή της οποίας θα πρέπει να ακολουθεί τις πρόσφατες θεραπευτικές οδηγίες των υποκείμενων καταστάσεων.

Λέξεις ευρητηρίου: Σύνδρομο Cotard, υποχονδριακό παραλήρημα, μηδενιστικό παραλήρημα.

Ιστορικά στοιχεία

Το σύνδρομο Cotard πήρε το όνομά του από τον Γάλλο νευρολόγο-ψυχίατρο Jules Cotard (1840–1889), ο οποίος το 1880 παρουσίασε σε διάλεξή του την περίπτωση μιας γυναίκας 43 ετών:¹

«Η δεσποινίδα Χ ισχυρίστηκε ότι δεν είχε εγκέφαλο, ούτε νεύρα, ούτε θώρακα, ούτε στομάχι, ούτε έντερα. Το μόνο που είχε ήταν το δέρμα και τα κόκαλα του αποδιοργανωμένου σώματός της (δικά της λόγια). Αυτή η παραληρηματική ιδέα άρνησης φαίνεται να αναπτύχθηκε ως εξέλιξη παλαιότερων μεταφυσικών ιδεών πως η ψυχή της δεν υπάρχει, ούτε ο Θεός και ο διάβολος. Πίστευε ότι, εξαιτίας της κατάστασης του σώματός της, δεν είχε ανάγκη από τροφή, δεν μπορούσε να πεθάνει από φυσικό θάνατο και ο μόνος τρόπος να δοθεί ένα τέλος στην ύπαρξή της θα ήταν να καεί ζωντανή. Ως συνέπεια, η δεσποινίδα Χ διαρκώς ζητούσε να καεί ζωντανή και είχε όντως προσπαθήσει σε διάφορες περιπτώσεις να βάλει φωτιά στον εαυτό της...».

Αρχικά, ο Cotard χαρακτήρισε αυτήν την περίπτωση ως “*délire hypochondriaque*” (υποχονδριακό παραλήρημα), ενώ θεώρησε ότι ανήκει στην κατηγορία της “*lypemanie*” (λυπομανία), ένα είδος ψυχωτικής κατάθλιψης που είχε περιγράψει παλαιότερα ο Esquirol. Δύο χρόνια αργότερα εισήγαγε τον όρο “*délire des négations*”² (παραλήρημα των αρνήσεων*). Το 1893, μετά τον θάνατό του, προτάθηκε από τον Régis η ονομασία “*délire de Cotard*”³ (παραλήρημα του Cotard**).

* Επικράτησε η λιγότερο δόκιμη αγγλική μετάφραση “ *nihilistic delusion*” (μηδενιστικό παραλήρημα)

** Χρησιμοποιείται συχνότερα ο όρος “*Cotard’s syndrome*” (σύνδρομο Cotard)

Ο Cotard στην αρχική του διάλεξη συνέκρινε την περίπτωση της ασθενούς του με παλαιότερα περιστατικά. Παρατήρησε ακόμα ότι οι ασθενείς αυτοί που περιέγραφε, με παραληρηματικές ιδέες υποχονδριακού τύπου και αθανασίας, είχαν επίσης ιδέες αιώνιας κατάρας και δαιμονικής κατοχής, τα οποία είναι χαρακτηριστικά της λεγόμενης «δαιμονομανίας» και του θρησκευτικού παραληρήματος. Έκανε μάλιστα αναφορά και στον μεσαιωνικό μύθο του περιπλανώμενου Ιουδαίου. Ο τελευταίος, σύμφωνα με τον μύθο, προσέβαλε τον Χριστό καθώς πορευόταν προς τη σταύρωση. Ο Θεός τότε τον καταράστηκε να περιπλανιέται ανά τον κόσμο αιωνίως, χωρίς να μπορεί να πεθάνει, μέχρι τη Δευτέρα Παρουσία.

Επιπλέον, υποστήριξε ότι αυτές οι περιπτώσεις συνδέονταν στενά με την αγχώδη μελαγχολία και όχι με τα παραληρήματα δίωξης ή άλλες καταστάσεις. Οι ιδέες αθανασίας, σύμφωνα με τον ίδιο, θα έπρεπε να θεωρηθούν παράδοξο υποχονδριακό σύμπτωμα, καθώς δεν συνοδεύονταν από αίσθημα μεγαλείου όπως στη μανία, αλλά από καταθλιπτικό συναίσθημα. Οι ασθενείς επιθυμούσαν διαρκώς να απαλλαγούν από την ανυπόφορη γι’ αυτούς κατάσταση της αθανασίας.

Κλείνοντας την παρουσίασή του, ο Cotard πρότεινε κάποια κοινά κλινικά χαρακτηριστικά για το καινούργιο τότε σύνδρομο:

1. Άγχος και μελαγχολία.
2. Ιδέες ενοχής-τιμωρίας και (διαβολικής) κατοχής.
3. Αυτοκτονικές και αυτοακρωτηριαστικές τάσεις.
4. Αναλγησία (στον πόνο).
5. Υποχονδριακές παραληρηματικές ιδέες ανυπαρξίας ή καταστροφής οργάνων του σώματος, του ίδιου του σώματος, της ψυχής, του Θεού, κ.λπ.
6. Παραληρηματική ιδέα αθανασίας.

Παρουσίαση περιστατικού

Η κυρία Π., 59 ετών, νοικοκυρά, προσήλθε εκουσίως για νοσηλεία μετά από παρότρυνση της αδελφής της, λόγω πρόσφατης απόπειρας αυτοκτονίας. Κατά την εισαγωγή παρουσίαζε καταθλιπτικό συναίσθημα, έντονη ψυχοκινητική επιβράδυνση, υποβουλησία και κλινοφιλία, αποπροσωποποίηση, ιδέες παραληρηματικές, υποχονδριακές, μηδενιστικές, αθανασίας, ενοχής-τιμωρίας. Ανέφερε αυτοκτονικό ιδεασμό, αλλά ήταν πεπεισμένη ότι δεν μπορούσε να πεθάνει μόνη της, παρά μόνο αν της το επέτρεπε ο Θεός. Παρουσίαζε διαύγεια συνείδησης, ήταν προσανατολισμένη σε χρόνο, χώρο και εαυτό, ενώ διαπιστώθηκε ήπια διαταραχή στην προσοχή και την πρόσφατη μνήμη.

Αναλυτικότερα, 40 ημέρες περίπου πριν από την εισαγωγή έφυγε από το σπίτι της. Περιπλανήθηκε για κάποιες ημέρες σε ερημικές τοποθεσίες κοντά στο χωριό όπου διέμενε, με σκοπό να πεθάνει από το κρύο και τις στερήσεις, είτε να τη σκοτώσει κάποιος ληστής ή άγριο ζώο. Αναζητήθηκε μετά από αίτημα των οικείων της από την αστυνομία και την πυροσβεστική και βρέθηκε σε έναν στάβλο, φέροντας κρουπαγήματα και κάκωση αριστερού κάτω άκρου. Νοσηλεύτηκε για τέσσερις ημέρες σε παθολογική κλινική επαρχιακού νοσοκομείου, έπειτα για έναν μήνα σε ιδιωτική κλινική και στη συνέχεια εισήχθη στην κλινική μας.

Όπως ανέφερε η ίδια, ήταν νεκρή εδώ και δύο χρόνια, «ζωντανή νεκρή» και απορούσε πώς συνέχιζε να κινείται και να μιλά. Ζητούσε επίμονα από τους θεράποντες ιατρούς να γράψουν την ιστορία της στα βιβλία τους, ως αξιοσημείωτη. Θεωρούσε ότι πέθανε μετά την κατάποση ενός μεγάλου κομματιού κρέατος, το οποίο της απέφραξε τον λαιμό. Ανέφερε πως από τότε έπαψαν να υπάρχουν διάφορα όργανά της, όπως τα έντερα, το στομάχι, η καρδιά, τα μάτια, ο εγκέφαλος. Ακόμα κι όταν δεχόταν ότι μπορεί και να υπήρχαν κάποια από αυτά τα όργανα, υποστήριζε πως δεν λειτουργούσαν. Ενίοτε αρνιόταν τη σίτιση γιατί θεωρούσε πως δεν είχε ανάγκη, ενώ όταν έτρωγε αναρωτιόταν πού πήγαιναν τα φαγητά, αφού δεν είχε όργανα.

Ισχυριζόταν ότι τα πόδια της δεν ήταν «αυτά που βλέπαμε», τα αναγνώριζε ως ξένα ή μη πραγματι-

κά. Επειδή είχαν αλλάξει, όπως υποστήριζε, αυτό είχε επιπτώσεις σε όλο το σώμα και τα όργανά της. Σύμφωνα με τη ρεφλεξολογία, με την οποία είχε ασχοληθεί κάποτε, το κάθε μέρος του πέλματος αντιστοιχεί σε διαφορετική περιοχή του σώματος. Άρα, η εξαφάνιση ή αλλοίωση των ποδιών της είχε ως αποτέλεσμα την ανυπαρξία ή δυσλειτουργία των ματιών, του εγκεφάλου, της καρδιάς, των εντέρων της.

Είχε κάνει άλλες τρεις απόπειρες αυτοκτονίας τα τελευταία δύο χρόνια, η πρώτη φαρμακευτική, οι επόμενες με κατάποση χλωρίνης, απορρυπαντικών και άλλων ουσιών. Πίστευε ότι δεν ήταν δυνατόν να πεθάνει με δική της θέληση και πως θα μπορούσε να ανακουφιστεί μόνο αν αποφάσιζε ο Χριστός να πάρει την ψυχή της. Σκεφτόταν ότι αυτά που είχε πάθει ήταν κάποιας μορφής τιμωρία, γιατί παλιότερα δεν πίστευε αρκετά στον Χριστό και στην Παναγία. Ενίοτε, ο λόγος της είχε ποιητική χροιά. Ανέφερε χαρακτηριστικά πως ήταν «σαν ένα κουρέλι πεταμένο που θα έπρεπε να φθαρεί, αλλά δεν φθείρεται».

Το κληρονομικό ψυχιατρικό ιστορικό της ήταν ελεύθερο, ενώ από το ιατρικό ιστορικό αναφέρθηκε σακχαρώδης διαβήτης υπό αγωγή με δισκία. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της έγινε πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, έλεγχος θυρεοειδικών ορμονών και προλακτίνης, έλεγχος καρκινικών δεικτών και υπερηχογράφημα κοιλίας, που δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Έγινε MRI εγκεφάλου, που ανέδειξε στις T2 και FLAIR ακολουθίες περιοχές αυξημένου σήματος στον ακτινωτό στέφανο άμφω, οι οποίες δεν παρουσίαζαν παθολογικό εμπλουτισμό, εύρημα συμβατό με χρόνιες ισχαιμικές αλλοιώσεις, ενώ απεικονίστηκε επίσης περικολιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια και διάχυτη εγκεφαλική ατροφία. Διενεργήθηκε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, το οποίο ήταν φυσιολογικό. Ο νευροψυχολογικός έλεγχος (γνωσιακή εξέταση του Addenbrooke, ACE-R) ήταν ενδεικτικός διαταραχών στην πρόσφατη μνήμη, τη γλώσσα, την ευφράδεια και τις οπτικοχωρικές ικανότητες (53/100), ενώ η δοκιμασία Raven ήταν ενδεικτική μέσης ευφυΐας (20/60).

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων χρόνων είχε έρθει σε επαφή με ψυχίατρο μετά τις απόπειρες αυτοκτονίας, της συνταγογραφήθηκαν τρεις διαφορετικές αγωγές με ντουλοξετίνη, σερατραλίνη,

μιρταζαπίνη και κουετιαπίνη, τις οποίες όμως δεν έλαβε ποτέ σύμφωνα με την αδελφή της, καθώς ήταν πεπεισμένη ότι η κατάσταση της δεν θα μπορούσε να βελτιωθεί με φάρμακα. Επίσης, δεν έλαβε φαρμακευτική αγωγή κατά τη νοσηλεία της στην ιδιωτική κλινική. Στην κλινική μας τέθηκε σε αγωγή με αλοπεριδόλη ως 10 mg ημερησίως, βιπεριδίνη ως 4 mg ημερησίως, μιρταζαπίνη ως 45 mg ημερησίως και σε δεύτερο χρόνο προστέθηκε βενλαφαξίνη ως 150 mg ημερησίως. Μετά από 44 ημέρες νοσηλείας παρουσίασε σημαντική κλινική βελτίωση. Συγκεκριμένα, βελτιώθηκε η ψυχοκινητικότητα, η τάση για ενέργεια και η διάθεσή της. Δεν εξέφραζε πλέον αυτοκτονικό ιδεασμό, σιτιζόταν και κοιμόταν φυσιολογικά. Οι παραληρηματικές ιδέες υφέθηκαν σε ένταση και είχε πλέον τη δυνατότητα να τις αμφισβητεί, αλλά δεν εξαλείφθηκαν.

Συζήτηση

Περιστατικά του συνδρόμου Cotard συναντώνται σπάνια σήμερα. Αυτό συμβαίνει πιθανότατα λόγω της αποτελεσματικότητας των σύγχρονων φαρμάκων στην αντιμετώπιση των ψυχωτικών και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, αλλά και εξαιτίας του μικρότερου αριθμού παραμελημένων και ιδρυματοποιημένων ασθενών.⁴

Ο όρος «σύνδρομο Cotard»⁵ δεν υπάρχει στα σύγχρονα ταξινομικά συστήματα (ICD-10, DSM-5). Το 1995, οι Berrios & Luque⁶ παρουσίασαν μια ανασκόπηση αναφοράς για το συγκεκριμένο σύνδρομο. Μετά από στατιστική ανάλυση 100 περιπτώσεων από τη βιβλιογραφία (exploratory factor analysis), κατέληξαν να ξεχωρίσουν τρεις διαφορετικούς τύπους: την ψυχωτική κατάθλιψη, το Cotard τύπου I και το Cotard τύπου II. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 52 έτη, ενώ δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συμπτωματολογία μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Στην ψυχωτική κατάθλιψη επικρατούν τα μελαγχολικά συμπτώματα (κατάθλιψη, άγχος) και οι ακουστικές ψευδαισθήσεις, ενώ οι παραληρηματικές ιδέες είναι του τύπου της ενοχής. Οι ασθενείς με Cotard τύπου I δεν παρουσιάζουν έντονη κατάθλιψη, αλλά κυρίως παραληρηματικές ιδέες (υποχονδριακές και μηδενιστικές). Πιθανώς αποτελούν το γνήσιο σύνδρομο Cotard, πιο κοντά στις ψυχωτικές παρά στις

συναισθηματικές διαταραχές. Οι ασθενείς με Cotard τύπου II παρουσιάζουν άγχος, ακουστικές ψευδαισθήσεις, παραληρηματικές ιδέες (αθανασίας και μηδενιστικές) και αυτοκτονική συμπεριφορά, αποτελώντας μια μικτή ομάδα. Το περιστατικό που παρουσιάστηκε ταξινομείται καλύτερα στο Cotard τύπου II, καθώς εμφάνιζε συμπτώματα τόσο καταθλιπτικά, όσο και παραληρηματικά.

Έχει υποστηριχθεί πως τα συμπτώματα του συνδρόμου αναπτύσσονται σταδιακά, ενώ οι Yamada et al⁷ πρότειναν τρία στάδια: το στάδιο επώασης, το στάδιο έξαρσης και το στάδιο χρονιότητας. Το αρχικό πρόδρομο στάδιο ή στάδιο επώασης χαρακτηρίζεται από υποχονδρίαση και κοιναισθητικό παραλήρημα. Το στάδιο της έξαρσης διακρίνεται από την πλήρη ανάπτυξη των μηδενιστικών παραληρηματικών ιδεών, ενώ το στάδιο χρονιότητας περιλαμβάνει τη χρόνια αλλαγή της διάθεσης και τη συστηματοποίηση των παραληρηματικών ιδεών. Το περιστατικό που παρουσιάστηκε μπορεί να καταταχθεί στο χρόνιο στάδιο του συνδρόμου.

Το σύνδρομο Cotard έχει συνδεθεί με ποικίλες ιατρικές καταστάσεις. Μεταξύ άλλων, έχει συσχετιστεί με τυφοειδή πυρετό,⁸ ερπητική⁹ και μη ερπητική¹⁰ εγκεφαλίτιδα, κροταφική επιληψία,^{11,12} λιμβικές επιληπτικές κρίσεις,¹² ημικρανία,¹³ εγκεφαλικά έμφρακτα,¹¹ όγκους του εγκεφάλου,¹⁴ αραχνοειδή κύστη,¹⁵ κρανιοεγκεφαλική κάκωση-εγκεφαλικό τραύμα,^{16-19,32} νόσος Parkinson,^{20,21} μετωποκροταφική ατροφία.⁵⁶

Από ψυχιατρικές καταστάσεις, το σύνδρομο Cotard έχει αναφερθεί σε ασθενείς με σοβαρή νοητική υστέρηση,²² επιλόχεια κατάθλιψη,²³ διαταραχή αποπροσωποποίησης,¹⁰ κατατονία,²⁴⁻²⁶ εκούσια ασιτία,²⁷ υδροφοβία,²⁸ λυκανθρωπία,²⁹ folie a deux,³⁰ σύνδρομο Cargras,³⁰⁻³⁴ σύνδρομο Fregoli,³⁵ σύνδρομο Οδυσσέα,³⁶ σύνδρομο koro.^{30,37}

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές επιτυχημένης θεραπείας συνδρόμου Cotard. Μονοθεραπείες όπως αμιτριπτυλίνη,³⁸ αριπιπραζόλη,³⁹ ντουλοξετίνη,⁴⁰ φλουοξετίνη,¹⁰ ολανζαπίνη,^{18,41} σουλπριδία³⁴ και λίθιο,^{38,42} έχουν αναφερθεί ως αποτελεσματικές. Συνήθως όμως περιγράφονται θεραπείες συνδυασμού, όπως κλομιπραμίνη/αμιτριπτυλίνη,³¹ αλοπεριδόλη/κλομιπραμίνη,⁴³ αλοπεριδόλη/μιρταζαπίνη,⁴⁴ ρισπεριδόνη/φλουοξετίνη,⁴⁵ ρισπεριδόνη/σερτραλίνη,⁴⁶ ρισπεριδόνη/σιταλοπρά-

μη,⁴⁷ αμισουλπρίδη/κλοζαπίνη,⁴⁸ κλοζαπίνη/φλουβοξαμίνη/ιμιπραμίνη,⁴⁹ κουετιαπίνη/ βενλαφαξίνη,⁵⁰ ολανζαπίνη/εσιταλοπράμη/λοραζεπάμη.⁵¹ Η πιο συχνά αναφερόμενη αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου Cotard είναι η ηλεκ-

τροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ).^{7,15,22,25,28,29,31,37,52-60} Η εφαρμογή της θα πρέπει να ακολουθεί τις πρόσφατες θεραπευτικές οδηγίες των υποκείμενων καταστάσεων, καθώς δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες ειδικά για το σύνδρομο Cotard.

Cotard's syndrome: Case report and a brief review of literature

N.P. Moschopoulos, S. Kaprinis, J. Nimatoudis

3rd Department of Psychiatry, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2016, 27:296-302

The term "Cotard's syndrome" is used to describe a number of clinical features, mostly hypochondriac and nihilistic delusions, the most characteristic of which are the ideas "I am dead" and "my internal organs do not exist". Besides, anxious and depressed mood, delusions of damnation, possession and immortality, suicidal and self-mutilating behavior are included. The first description of the syndrome was made in 1880 by Cotard, who presented the case of a female patient in a lecture. He originally named it "hypochondriac delusion", and some years later "delusion of negations", while it was named "Cotard delusion" after his death. In international literature, the terms "nihilistic delusion" and "Cotard's syndrome" prevailed over "delusion of negations" and "Cotard delusion". In the present study we report the case of a 59 year-old woman, who was admitted to our department after a suicide attempt, and who showed symptoms of Cotard's syndrome for about two years, namely depressed mood, hypochondriac and nihilistic delusions, delusions of immortality and damnation, suicidal ideation, severe psychomotor retardation, diminished motivation and tendency to stay in bed. She never took the medication she was prescribed, and at times she refused to eat. During her hospitalization, there was performed a full blood panel and medical imaging, that showed chronic ischemic infarctions, periventricular leukoencephalopathy and diffuse cerebral atrophy in MRI. All the other test results were normal. She was administered treatment with haloperidol, mirtazapine and venlafaxine. Gradually, her psychomotor ability, motivation and mood improved, she didn't express suicidal ideation, her delusions were less intense and she was able to question them, but they weren't eliminated. She was discharged in improved condition, after 44 days. Cotard's syndrome isn't mentioned in the current classification systems (ICD-10, DSM-5). In literature though, it has been divided into three types, according to the clinical symptoms: psychotic depression, Cotard type I, and Cotard type II, and three stages have been proposed: germination stage, blooming stage and chronic stage. It has been associated with various medical conditions, such as cerebral infarctions, frontotemporal atrophy, epilepsy, encephalitis, brain tumors, traumatic brain injury. Furthermore, it has been associated with psychiatric conditions, such as mental retardation, postpartum depression, depersonalization disorder, catatonia, Capgras syndrome, Fregoli syndrome, Odysseus syndrome, koro syndrome. Several reports about successful pharmacological treatments have been published, both monotherapies with antidepressants, antipsychotics or lithium, and by antidepressant and antipsychotic combination treatments. The most reported successful treatment strategy for Cotard's syndrome is electroconvulsive therapy (ECT), administration of which should follow current treatment guidelines of the underlying conditions.

Key words: Cotard's syndrome, hypochondriac delusion, nihilistic delusion.

Βιβλιογραφία

- Cotard J. Du délire hypocondriaque dans une forme grave de la mélancholie anxieuse. *Ann Med Psychol* 1880, 4:168–174
- Cotard J. Du délire des négations. *Arch Neurol* 1882, 4:282–428
- Régis E. Note historique et clinique sur le délire de négations. *Gaz Med Paris* 1893, 2:61–64
- Léger JM, Destruhaylt J, Blanchinet J, Peron A, Vallat JN. Peut-on parler de formes intermittentes du syndrome de Cotard? Rôle de la thérapeutique actuelle dans l'évolution de ce syndrome. *Ann Méd Psychol* 1969, 2:545
- Berrios GE, Luque R. Cotard's delusion or syndrome? A conceptual history. *Compr Psychiatry* 1995, 36:218–223
- Berrios GE, Luque R. Cotard's Syndrome: analysis of 100 cases. *Acta Psychiatr Scand* 1995, 91:185–188
- Yamada K, Katsuragi S, Fujii I. A case study of Cotard's syndrome: stages and diagnosis. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 100:396–399, PMID:10563458
- Campbell S, Volow MR, Cavenar JO Jr. Cotard's syndrome and the psychiatric manifestations of typhoid fever. *Am J Psychiatry* 1981, 138:1377–1378, DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11110329
- McKay R, Cipolotti L. Attributional style in a case of Cotard delusion. *Conscious Cogn* 2007, 16:349–359, doi:10.1016/j.concog.2006.06.001
- Ramirez-Bermudez J, Aguilar-Venegas LC, Crail-Melendez D, Espinola-Nadurille M, Nente F, Mendes MF. Cotard syndrome in neurological and psychiatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010, 22:409–416
- Drake ME Jr. Cotard's syndrome and temporal lobe epilepsy. *Psychiatr J Univ Ott* 1988, 13:36–39
- Greenberg DB, Hochberg FH, Murray GB. The theme of death in complex partial seizures. *Am J Psychiatry* 1984, 141:1587–1589, DOI:10.1176/ajp.141.12.1587
- Bhatia MS, Agrawal P, Malik SC. Cotard syndrome in migraine (a case report). *Indian J Med Sci* 1993, 47:152–153
- Bhatia MS. Cotard syndrome in parietal lobe tumor. *Indian Pediatr* 1993, 30:1019–1021
- Grover S, Aneja J, Singh A, Singla N. Use of electroconvulsive therapy in the presence of arachnoid cyst: A case report and review of existing literature. *J ECT* 2013, 29:e38–39
- Young AW, Robertson IH, Hellawell DJ, De Pauw KW, Pentland B. Cotard delusion after brain injury. *Psychol Med* 1992, 22:799–804, PMID:1410102
- Paulig M, Böttger S, Sommer M, Prosiegel M. Depersonalization syndrome after acquired brain damage. Overview based on 3 case reports and the literature and discussion of etiological models. *Nervenarzt* 1998, 69:1100–1106, PMID:9888147
- Butler PV. Diurnal variation in Cotard's syndrome (copresent with Capgras delusion) following traumatic brain injury. *Aust N Z J Psychiatry* 2000, 34:684–687, PMID:10954402
- Kudlur SN, George S, Jaimon M. An overview of the neurological correlates of Cotard syndrome. *Eur J Psychiatr* 2007, 21:99–116
- Cannas A, Spissu A, Floris GL, Congia S, Saddi MV, Melis M, et al. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease: A rare, insidious and often unrecognized association. *Neurol Sci* 2002, 23(Suppl 2):S67–S68, DOI:10.1007/s100720200073
- Factor SA, Molho ES. Threatening auditory hallucinations and Cotard syndrome in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2004, 27:205–207, PMID:15602098
- Kearns A. Cotard's syndrome in a mentally handicapped man. *Br J Psychiatry* 1987, 150:112–114
- Mendhekar DN, Gupta N. Recurrent postictal depression with Cotard delusion. *Indian J Pediatr* 2005, 72:529–531
- Simpson P, Kaul E, Quinn D. Cotard's syndrome with catatonia: A case presentation and discussion. *Psychosomatics* 2013, 54:196–199
- Cohen D, Cottias C, Basquin M. Cotard's syndrome in a 15-year-old girl. *Acta Psychiatr Scand* 1997, 95:164–165, DOI: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb00391.x
- Baeza I, Salvà J, Bernardo M. Cotard's syndrome in a young male bipolar patient. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000, 12:119–120
- Silva JA, Leong GB, Weinstock R, Gonzales CL. A case of Cotard's syndrome associated with self-starvation. *J Forensic Sci* 2000, 45:188–190, doi.org/10.1520/JFS14658J
- Nejad AG. Hydrophobia as a rare presentation of Cotard's syndrome: A case report. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 106:156–158
- Nejad AG, Toofani K. Co-existence of lycanthropy and Cotard's syndrome in a single case. *Acta Psychiatr Scand* 2005, 111:250–252, DOI:10.1111/j.1600-0447.2004.00438.x
- Wolff G, McKenzie K. Capgras, Fregoli and Cotard's syndromes and Koro in folie à deux. *Br J Psychiatry* 1994, 106:842
- Enoch D, Trethowan W. Cotard's syndrome. In: *Uncommon Psychiatric Syndromes*. 3rd ed. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1991:162–183
- Joseph AB. Cotard's syndrome in a patient with coexistent Capgras' syndrome, syndrome of subjective doubles, and palinopsia. *J Clin Psychiatry* 1986, 47(12):605–606 PubMed: 3782048
- Shiraishi H, Ito M, Hayashi H, Otani K. Sulpiride treatment of Cotard's syndrome in schizophrenia. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004, 28:607–609, DOI:10.1016/j.pnpbp.2004.01.011
- Wright S, Young AW, Hellawell DJ. Sequential Cotard and Capgras delusions. *Br J Clin Psychol* 1993, 32:345–349
- Yalin Ş, Taş FV, Güvenir T. The coexistence of Capgras, Fregoli and Cotard's syndromes in an adolescent case. *Arch Neuropsychiatr* 2008, 45:149–151
- Shah R, Grover S, Krishna K, Singh D. Use of modified electroconvulsive therapy in a case of polymyositis presenting with delusion nihilism of proxy (Odysseus syndrome). *J ECT* 2011, 27:e32–e34
- Liebowitz MC, McGrath PJ, Bush SC. Mania occurring during treatment for depersonalisation: a report of two cases. *J Clin Psychiatry* 1980, 41:33–34
- Vaxevanis A, Vidalis A. Cotard's syndrome. A three case report. *Hippokratia* 2005, 9:41–44
- De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Marasco V, Moschetta FS, Di Giannantonio M. A case of Cotard's syndrome successfully treated with aripiprazole monotherapy. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2010, 37:1348
- Kozian R. Duloxetine bei Cotard Syndrom. *Psychiatr Prax* 2005, 32:412–413
- Jitsuiki H, Sasaki T, Wada K, Takaishi Y, Mifune Y. Two cases of senile mood disorders successfully treated with olanzapine. *Intl Clin Psychopharmacol* 2006, 24:A6
- Hafon O, Mouren-Simeoni MC, Dugas M. Le syndrome de Cotard chez l'adolescent. *Ann Med Psychol* 1985, 149:876–879
- Camarero M, Real V. Síndrome de Cotard en adolescente. *Psiquiatr Biolog* 1997, 4:213–214

44. Wani ZA, Khan AW, Baba AA, Khan HA, Wani QA, Taploo R. Cotard's syndrome and delayed diagnosis in Kashmir, India. *Int J Ment Health Syst* 2008, 2:1-4
45. Hashioka S, Monji A, Sasaki M, Yoshida I, Baba K, Tashiro N. A patient with Cotard syndrome who showed an improvement in single photon emission computed tomography findings after successful treatment with antidepressants. *Clin Neuropharmacol* 2002, 25:276-279
46. Debruyne H, Portzky M, Van den Eynde F, Audenaert K. Cotard's syndrome: a review. *Curr Psychiatr Rep* 2009, 11:197-202. PMID:19470281
47. Walloch JE, Klauwer C, Lanczik M, Brockington IF, Kornhuber J. Delusional denial of pregnancy as a special form of Cotard's syndrome. *Psychopathology* 2007, 40:61-64, DOI:10.1159/000096685
48. Madani Y, Sabbe BGC. Het Cotardsyndroom. Differentiële behandelings volgens subclassificatie. *Tijdschr Psychiatr* 2007, 49:49-53
49. De Risio S, De Rossi G, Sarchiapone M, et al. A case of Cotard syndrome: 123I-IBZM SPECT imaging of striatal D2 receptor binding. *Psychiatry Res* 2004, 27:719-721
50. Chan JH, Chen CH, Robson D. Case report: effective treatment of Cotard's syndrome: quetiapine in combination with venlafaxine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009, 63:125-126
51. Ruminjo A, Mekinulov B. A case report of Cotard's syndrome. *Psychiatry (Edgmont)* 2008, 5(6):28-29
52. Reif A, Murach WM, Pfuhlmann B. Delusional paralysis: an unusual variant of Cotard's syndrome. *Psychopathology* 2003, 36:218-220, DOI:72793
53. Hansen ES, Bolwig TG. Cotard syndrome: an important manifestation of melancholia. *Nord J Psychiatry* 1995, 36:218-223
54. Duggal HS, Jagadheesan K, Haque Nizamie S. Biological basis and staging of Cotard's syndrome. *Eur Psychiatr* 2002, 17:108-109
55. Chiu HFK. Cotard's syndrome in psychogeriatric patients in Hong Kong. *Gen Hosp Psychiatr* 1995, 17:54-55, PMID:7737497
56. Fazzari G, Benzoni O, Sangaletti A, et al. Improvement of cognition in a patient with Cotard's delusions and frontotemporal atrophy receiving electroconvulsive therapy (ECT) for depression. *Int Psychogeriatrics* 2009, 21:600-603, DOI:10.1017/S1041610209008990
57. Fillastre M, Fontaine A, Depecker L, Degiovanni A. Cinq cas de syndrome de Cotard de l'adolescent et de l'adulte jeune. *Encéphale* 1992, 18:65-66, PMID:1600908
58. Mahgoub NA, Hossain A. Cotard's syndrome and electroconvulsive therapy. *Psychiatr Serv* 2004, 55:1319, DOI:10.1176/appi.ps.55.11.1319
59. Caliyurt O, Vardar E, Tuglu C. Cotard's syndrome with schizophreniform disorder can be successfully treated with electroconvulsive therapy: case report. *Rev Psychiatr Neurosci* 2004, 29:138-141, PMID:PMC383346
60. Montgomery JH, Vasu D. The use of electroconvulsive therapy in atypical psychotic presentations: a case review. *Psychiatry (Edgmont)* 2007, 4(10):30-39, PMID:PMC2860524

Αλληλογραφία: Ν.Π. Μοσχόπουλος, Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική
Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2313-309 167
e-mail: moshopoulosn@gmail.com